

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS - SÉTIF 1
FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE MÉDECINE



THÈSE

Pour l'obtention du
Doctorat En Sciences Médicales

**PRISE EN CHARGE DE L'HEMOPHILIE CONGÉNITALE DE
L'ENFANT A SÉTIF**

Présentée et soutenue publiquement par :

Dr MESSASSET Mouna

Maître-assistante hospitalo-universitaire en pédiatrie

Directeur de thèse :	Pr. BIOUD Belkacem	Faculté de Médecine de Sétif
Président de jury :	Pr. GRIFI Fatiha	Faculté de Médecine d'Annaba
Membres du jury :	Pr. BOUMAARAF Habiba	Faculté de médecine de Constantine
	Pr. ABDOUN Meriem	Faculté de Médecine de Sétif
	Pr. Dehimi Abdelhak	Faculté de Médecine de Sétif

Année universitaire 2022-2023

*Louange à ALLAH Tout-Puissant, tout Miséricordieux qui
m'a donné la force, la volonté et la patience durant toutes
mes années d'études*

Remerciements

À la personne qui a toujours cru en moi, guider es pas et qui m'a encouragé à arriver au bout de cette thèse :

Mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur BIOUD Belkacem

Je tenais aujourd'hui à vous présenter toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour votre soutien précieux, votre sens de l'écoute, votre patience, vos judicieux conseils, je ne saurais vous remercier d'avoir accepté de diriger mon travail dès son élaboration et jusqu'à sa finalisation. Pour votre bienveillance votre compétence et vos encouragements inestimables.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

À mon Président du Jury, Madame le Professeur GRIFI Fatiha

.Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de mon jury. Vos qualités humaines et professionnelles, votre énergie et votre charisme m'ont beaucoup marqués .Veillez accepter, chère maître, dans ce travail mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.

À Madame le Professeur Boumaaraf Habiba

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et mon profond respect.

À Madame le Professeur ABDOUN Meriem

Pour votre aide précieuse, votre patience et vos conseils durant l'accomplissement de ce travail. Veillez accepter l'expression de mes chaleureux remerciements

À Monsieur le Professeur Dehimi Abdelhak

J'ai toujours apprécié l'étendue de vos qualités humaines de bravoure et professionnelles de droiture et d'honnêteté, et voilà que vous me faites l'honneur en siégeant dans mon jury de thèse ,tel un frère que je n'ai pas ,vous m'avez toujours protégé et soutenu ,accepter ma respectueuse considération et ma sincère fraternité.

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Benarab Zineb, Professeur en pédiatrie, Pour votre aide votre tendresse et vos conseils durant ce long parcours

A madame Mebarki Malika pédiatre, vous m'avez toujours inspiré, vous serez toujours un modèle pour moi.

A madame le professeur Bouaabdellah Saida Professeur en pédiatrie, j'ai tellement appris de vous, votre sagesse et conscience m'ont toujours marqué.

Votre aide inestimable, votre soutien et vos qualités humaines.

A madame le professeur Rouabeh Nadira, Professeur en pédiatrie, je suis chanceuse de t'avoir dans ma vie, tu seras toujours mon quai de paix.

A madame le professeur Okka Kamelia, Professeur en pédiatrie Tu es et tu resteras un beau présent dans ma vie

A madame Hassanine Assia pédiatre, vous m'avez toujours soutenu et encouragé, vous serez toujours une amie très chère.

Mes remerciements les plus chaleureux à

Dr Manaa Asma, tu es angélique

Professeur Belghazi Meriem, tu es merveilleuse

Dr Bouaoune Nesrine, mon phare et mon pilier

Dr Meraane Lynda, tu es si chère à mon cœur

Dr Amroune Fairouz, tu es et te restera une vraie perle

Dr Laarous Imène pour ton aide et ton soutien

Aux docteurs : Fellahi Meriem, Dridj Nawel, Djiara Ahlem, Hadjit Samra, Khiari Abbes, Makhloufi Houda, Kasri Wafia, pour vos encouragements sans faille

A la très chère Lynda Pour tes encouragements, ton soutien et ta pêche légendaire

A mesdames : Karmadi Nadjat, Wassila Krachni, Bahlouli Ilham, Asma Djeddy, Lila Zendaoua, Aicha Aouachria, Bioud Hadjira, Hani, Samia, Razika, Naima, Derouiche Karima, Rahmoune Meriem, Ait Kaci Djohra, Fellahi Souad et Foudil pour m'avoir accompagné durant toutes ces années. Vos précieux conseils et votre soutien ont été pour moi une constante source de motivation. J'en suis énormément reconnaissante.

Aux Docteurs BRAFTA FATIHA, MOUSSA NAWEL, Fadli, Maout merci pour votre aide inestimable et à tous les résidents du service et tout le personnel soignant, vous êtes tous des membres de ma famille.

A tous mes amies : Chérif Hafida, Regad Najiba, Kada Nesrine, Rahmani Mounira, Torki Amel, Debbiche Salima, Meradi Hayat, Pour vos encouragements inoubliables et votre aide toute au long de ma vie.

Dédicaces

A ma chère mère : Maman, si je suis arrivée ici, c'est grâce à toi, je te dois tout dans ma vie, tu as tant sacrifié pour nous, je mets à tes pieds ce travail en guise de reconnaissance et pour que tu sois fière et heureuse. Que le Tout Puissant vous garde en bonne santé e vous procure une longue vie. Je t'aime tant ma chère et tendre maman

A toi Gharib, mon époux, tu es le pilier de ma vie, ton aide inestimable pendant les pires moments, ta patience sans limites, ton soutien sans faille à mon égard et à ma petite famille m'ont marqué à jamais, merci d'avoir cru en moi et m'avoir encouragé tout au long de mon parcours.

A toi Inès, ma petite sœur au grand cœur, tu es le soleil de ma vie, je te remercie de m'avoir supporté avec mes qualités et mes défauts, de m'avoir toujours soutenu et d'essuyer mes larmes et ne jamais épargner d'effort pour me rendre heureuse ; Que le Tout Puissant te protège pour nous, je t'aime tant mon âme sœur !

Aux prunelles de mes yeux : Mohamed Raid et Razane, je suis heureuse grâce à vous mes chers, Que Dieu vous protège.

À mes nièces et neveux : Malek, Amira, Mohamed et le bout de chou Taha, je vous aime tant mes amours.

Pour mon beau père Abdelouaheb, je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous.

À tous les enfants hémophiles et leurs parents qui ont accepté de mener mon enquête avec dévouement, qu'ils trouvent ici l'expression de mes sincères remerciements.

À LA MÉMOIRE DE....

Je dédie cette thèse en la mémoire de mon cher père

Papa, j'aurai tant aimé que tu sois là parmi nous pour voir ta grande fille « Mouni » exaucer ton rêve, tu as encré en moi ta force et ta sincérité et c'est pour toi que je ne fléchirai jamais devant l'impossible, sois fier papa, je penserai très fort à toi le jour de la soutenance, je t'aime....Paix à ton âme.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAV :	Vector Recombinant Adeno-Associated Viral Vectors
AEAC :	Acide Epsilon Amino-Caproïque
AINS :	Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
AR:	Activité résiduelle
AT:	Antithrombine
BHK:	Baby Hamster Kidney
CHO:	Chinese Hamster Ovary
CNR :	Centre National de Référence
COMETH :	Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement de l'hémophilie
CPA :	Cellules Présentatrices de l'antigène
CRM- :	Cross Reacting Material négatives
CRM+:	Cross-Reacting Material positives
DDAVP:	Desmopressine
DMO :	Densité Minérale Osseuse
DPI :	Dépistage pré implantatoire
EAHAD:	European Association of Haemophilia and Allied Disorders
EGF :	Epidermal Growth Factor
EHS :	Etablissement Hospitalier Spécialisé
FT :	Facteur tissulaire
FVIIIpl :	FVIII plasmatique
FVIIIr :	FVIII recombinant
HA EAD-US:	Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound
HA:	Hémophilie A
HAMsTeRS:	Haemophilia A Mutation, SAERCH, Test and Ressource site
HB :	Hémophilie B
HCII :	Cofacteur II de l'héparine
HIC:	Hypertension intra crânienne
HRQOL:	Healthy Related Quality of Life
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
ISI :	Indice de Sensibilité International
ITI :	Induction de Tolerance Immune
JCPA :	Journées Cumulatives de présence de l'antigène

LA:	Long acting
LRP:	Lipoprotein Receptor-Related Peptide
LRP:	Low Density Receptor-Related Protein
ONS	Office National des Statistiques
PCR:	Reaction by Chain Polymerase
PD:	Pharmaco dynamique.
PEDNET :	European Pediatric Network for Haemophilia Management
PEG:	Polyéthylène Glycol
PEG-INF:	Interféron Pegylé
PK:	Population Pharmacokinetics.
PPSB :	Prothrombine-Proconvertine-Stewart-Facteur anti hémophiliqueB
PUP'S :	Previously Untreated Patients
RFLPs :	Polymorphismes de longueur des fragments de restriction
TAT :	Les complexes thrombine-antithrombine
TCA :	Temps de Céphaline Activé
TFPI:	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TGF-β:	Transforming Growth Factor β
TGT :	Test Génération Thrombine
TQ :	Temps de Quick
VHC:	Virus Hépatite C
WFH:	World Fedederation of Haemophilia

SYMBOLES ET MESURES

μg	microgramme (mcg)	cm	centimètre
$^{\circ}\text{C}$	degré Celsius	dl	décilitre
$>$	supérieur à	g	gramme
$<$	inférieur à	UI	unité internationale
$=$	égal à	kDa	kilodalton
\geq	supérieur ou égal à	kg	kilogramme
\leq	inférieur ou égal à	m	mètre
\pm	plus ou moins	mg	milligramme
\times	multiplié par (fois)	ml	millilitre
UB	unité Bethesda		

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
PREMIÈRE PARTIE :	
REVUE DE LA LITTÈRATURE	
I. Définition	6
II. Historique	6
III. Classification	9
IV. Épidémiologie.....	10
V. Physiologie de l'hémostase	12
V.1 Déroulement de l'hémostase primaire	13
V.2. Déroulement de la coagulation	13
V.3. Particularités de l'hémostase en pédiatrie	16
VI. Physiologie du facteur VIII.....	18
VII. Physiologie des facteurs IX	20
VIII. Physiopathologie de l'hémophilie : L'hémostase chez l'hémophile	21
IX. Génétique de l'hémophilie.....	23
X. Diagnostic moléculaire	27
XI. Diagnostic clinique.....	29
XI.1. Circonstances de découverte	29
XI.2. Type d'hémorragie	30
XI.3. Localisation des hémorragies	30
XI.3.1. Hémarthroses.....	31
XI.3.2 Hématomes	33
XI.3.3 Hémorragie du système nerveux central	35
XI.3.4 Hémorragies extériorisées	36
XII. Diagnostic biologique.....	36
XII .1. Examens de confirmation diagnostic	36
XII .2. Test de génération de thrombine	37
XIII. Complications de l'hémophilie	38
XIII.1. Complications liées à la maladie.....	38
XIII.1. 1. Complications de l'appareil locomoteur	38
XIII.2. Complications liées au traitement « immunologiques ».....	49
XIII. 2.1. Développement des anticorps anti facteur VIII	49
XIII .2.2. Développement des anticorps anti facteur IX.....	53

XIII .3. Complications infectieuses.....	54
XIV. Prise en charge.....	55
XIV .1. Objectifs.....	55
XIV.2. Professionnels impliqués	56
XIV.3. Évolution du traitement de l'hémophilie	56
XIV.4. Moyens thérapeutiques	57
XIV.4.1. Traitements substitutifs.....	57
XIV.4.2. Traitements non substitutifs	59
XIV.4.3. Thérapie génique.....	62
XIV.4.4. Traitements adjuvants.....	63
XIV.4.5. Kinésithérapie	66
XIV.4.6. Prise en charge psychologique et sociale	68
XIV.4.7. Éducation thérapeutique	68
XIV.4.8. Traitement à domicile.....	70
XIV.4.9. Exercice et activité physique.....	70
XIV.5. Modalités et suivi des traitements spécifiques	71
XIV.5.1. Traitement d'un accident hémorragique.....	71
XIV.5.1.1. Hémarthroses	72
XIV.5.1.2 Hématomes.....	73
XIV.5.1.3. Hémorragie du système nerveux central et hémorragie intracrânienne	74
XIV.5.1.4 .Hémorragie au niveau de la gorge et du cou	74
XIV.5.1.5. Hémorragie ophtalmique	74
XIV.5.1.6. Hémorragies extériorisées	74
XIV.5.2. Traitement prophylactique.....	75
XIV.5.2.1. Initiation de la prophylaxie	78
XIV.5.3. Interventions chirurgicales	82
XIV.5.3.1 Soins bucco dentaires	84
XIV.5.3.2 Circoncision	84
XV. Vaccination chez l'hémophile	85
XVI. Évaluation des résultats	86
XVI .1. Résultats liés à la maladie.....	86
XVI.1.1 Fréquence des saignements	86
XVI.1.2. Évaluation de la douleur	87
XVI.1.3. Structures et fonctions corporelles.....	87

XVI.1.4. Activités et participation	87
XVI.1.5. Evaluation de la qualité de vie	89
XVI.2. Résultats liés au traitement	90
XVII. Évaluation génétique	90
XVIII. Prise en charge des complications.....	91
XVIII.1. Musculo-squelettiques	91
XVIII.2. Immunologiques	94
XVIII.3. Infectieuses	99
XIX. Transition du service pédiatrique au service des adultes	100
XX. Entrée à l'école.....	100
XXI. Rôle de l'association de patients	101
XXII. Principes de prise en charge des hémophiles	101

**DEUXIÈME PARTIE :
PATIENTS ET METHODES
PROTOCOLE DE L'ÉTUDE**

I-Méthodologie de l'étude	107
I-1 Objectifs de l'étude.....	107
I-1-1 Principal	107
I-1-2 Secondaires	107
I-2 Cadre de l'étude	107
I-2-1 Description de la zone d'étude	107
I-2-2 Les données sanitaires de la Wilaya de Sétif.....	108
I-2-3 Service de pédiatrie CHU de Sétif	108
I-3-Méthodologie	108
I-3-1 Type et période de l'étude	108
I-3-2 Population étudiée ou cible.....	108
I-3-3 Critères d'inclusion et de non inclusion.....	109
I-4 Déroulement de l'étude	109
I-5- Instrument de mesure	110
I-5-1 Questionnaire.....	110
I-5-2 Critères d'évaluation	113
I-5-3 Etude moléculaire du gène F8	117
I-6-Traitement des données	117
II-Méthodes statistiques utilisées.....	117

RÉSULTATS

I-Prévalence à la naissance de l'hémophilie	119
II- Description de la population d'étude	119
III-Caractéristiques cliniques au diagnostic.....	127
III-1-Age diagnostic.....	127
III-2 -Circonstances de découverte.....	128
IV-Examen clinique.....	133
V-Examens biologiques.....	134
VI- Prise en charge :(PEC).....	135
VI-1-Équipe	135
VI-2-Propphylaxie	136
VI-3-Traitement des accidents hémorragiques	144
VI-4 Education thérapeutique.....	149
VI-5- Psychothérapie.....	151
VII- Traitement à domicile	152
VIII- Evaluation clinique	153
IX- Evaluation des cas compliqués :2 ^{ème} groupe	157
IX -1-Evaluation clinique.....	157
IX-2-Explorations radiologiques	161
X- Prise en charge des complications.....	164
XI -Évaluation de la qualité de vie	172
XII -Décès	175
XIII -Statistiques bivariées	175

DISCUSSION

MÉTHODOLOGIE	180
I- Notre étude	180
II-Les points forts	180
III-Les points faibles	180
IV-Caractéristiques épidémiologiques et sociodémographiques	181
V-Le profil clinique de la population d'étude	189
VI- Méthode de dosage des facteurs anti hémophiliques	193
VII-Prise en charge de l'hémophilie.....	193

VII-1-Prophylaxie	194
VII-2-Traitement ponctuel des épisodes hémorragiques	208
VII-3-Education thérapeutique du patient : (ETP)	214
VIII-Evaluation	215
VIII--1 Evaluation clinique	215
VIII-1-1 Évaluation à court terme	215
VIII-1-2 Évaluation à moyen et long terme	218
VIII-2Evaluation radiologique	221
VIII-3 Evaluation de la qualité de vie	223
IX -Prise en charge des complications	225
IX -1-Appareil locomoteur	225
IX-2- Infectieuses	227
IX-3-Immunologiques : Anomalies génétiques	228
X- Anomalies génétiques et développement des inhibiteurs	234
XI- Décés	236
Propositions	243
Conclusion	246
Références	248
Annexes	273
Résumé	214

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Corrélation entre la gravité de l'hémophilie et le taux des facteurs de coagulation.....	09
Tableau 2 : Les facteurs de coagulation	13
Tableau 3 : Valeurs des facteurs de la coagulation dans la population pédiatrique	16
Tableau 4 : Principales pathologies hémorragiques de la coagulation chez le nouveau né et tests d'exploration.....	17
Tableau 5 : Liste des mutations responsable d'hémophilie A	24
Tableau 6 : Corrélation entre la gravité du saignement et le taux des facteurs de coagulation.....	28
Tableau 7 : Sites de saignement chez les hémophiles	30
Tableau 8 : Les caractéristiques de l'arthropathie chronique au niveau des trois sites de prédilection au saignement articulaire	41
Tableau 9 : Les différents essais cliniques de thérapie génique à base d'AAV en cours pour l'hémophilie A et B	62
Tableau 10 : Principales caractéristiques des traitements hémostatiques	63
Tableau 11 : Traitement de la douleur.....	64
Tableau 12 : Taux de facteur anti hémophilique à atteindre et durée d'administration en fonction du syndrome hémorragique	71
Tableau 13 : Prophylaxie conventionnelle de l'hémophilie A ou B définie en fonction du moment où elle est initiée	76
Tableau 14 : Prophylaxie conventionnelle avec facteur de coagulation à demi-vie standard définie en fonction de son intensité.....	77
Tableau 15 : Facteurs affectant le phénotype hémorragique	80
Tableau 16 : Pertinence de l'hémostase pour les procédures chirurgicales	82
Tableau 17 : Vitesse initiale de perfusion continue en fonction de la récupération FVIII	83
Tableau 18 : Vitesse initiale de perfusion continue en fonction de la récupération FIX ...	83
Tableau 19 : Dose de fluor protectrice pour réduire les caries chez les enfants à haut risque.....	84
Tableau 20 : Définitions des réponses au traitement de l'hémarthrose.....	86
Tableau 22 : Le Functional Independence Score in Hemophilia (FISH)	87
Tableau 23 : Haemophilia Activities List – Pediatric (PedHAL)	87
Tableau 24 : Les radio-isotopes efficace selon le siège de la synovite	91

Tableau 25 : Traitement des saignements aigus chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs	94
Tableau 26 : Traitement séquentiel alternant les agents de contournement de facteur VII activé recombinant et de concentré de complexe de prothrombine activé	94
Tableau 27 : Régimes de l'ITI	95
Tableau 28 : Résultats de la prophylaxie dans l'hémophilie A avec inhibiteurs	97
Tableau 29 : Rôle des centres de traitement intégré de l'hémophilie et des centres de traitement de l'hémophilie.....	101
Tableau 30 : Prévalence à la naissance de l'hémophilie /100000 naissances masculines de 2016-2021 à Sétif	119
Tableau 31 : Répartition des cas d'hémophilie selon le degré de sévérité.....	119
Tableau 32 : Répartition des cas selon le type et l'évolution du nombre /année de recrutement	120
Tableau 33 : Répartition des hémophiles A selon les tranches d'âge	120
Tableau 34 : Répartition des hémophiles B selon les tranches d'âge.....	121
Tableau 35 : Répartition des cas selon l'origine géographique	122
Tableau 36 : Répartition des cas d'hémophilie selon le médecin d'orientation	123
Tableau 37 : Répartition des cas d'hémophilie selon le niveau socio-économique	123
Tableau 38 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'allaitement maternel	124
Tableau 39 : Répartition des cas d'hémophilie selon la durée de l'allaitement maternel .	125
Tableau 40 : Répartition des cas d'hémophilie selon la supplémentation en vitamine D..	125
Tableau 41 : Répartition des cas d'hémophilie selon la présence de cas similaires dans la famille	125
Tableau 42 : Répartition des cas d'hémophilie selon la présence de cas similaires dans la fratrie	125
Tableau 43 : Répartition des cas d'hémophilie selon le nombre de frères hémophiles	126
Tableau 44 : Répartition des cas d'hémophilie selon la scolarité.....	126
Tableau 45 : Répartition des cas d'hémophilie selon le rendement scolaire	126
Tableau 46 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'impact de la sévérité sur le rendement scolaire	126
Tableau 47 : Moyenne d'âge au diagnostic selon le type d'hémophilie	127
Tableau 48 : Moyenne d'âge au diagnostic selon le degré de sévérité	127
Tableau 49 : Moyenne d'âge au diagnostic selon la présence d'une histoire familiale	127
Tableau 50 : Circonstances de découverte selon le type d'hémophilie	128

Tableau 51 : Répartition des cas d'hémophilie sévère selon les circonstances de découverte	128
Tableau 52 : Répartition des cas d'hémophilie modérée selon les circonstances de découverte.....	129
Tableau 53 : Répartition des cas d'hémophilie légère selon les circonstances de découverte.....	129
Tableau 54 : Circonstances de découverte selon la présence d'histoire familiale	129
Tableau 55 : Répartition des cas d'hémophilie selon les circonstances du saignement	129
Tableau 56 : Répartition des cas d'hémophilie selon les circonstances du saignement et le degré de sévérité.....	130
Tableau 57 : Répartition des cas d'hémophilie selon le type de saignement néo natal et le degré de sévérité.....	130
Tableau 58 : Répartition des cas d'hémophilie selon les circonstances de la circoncision.....	131
Tableau 59 : Répartition des cas d'hémophilie selon le type de saignement.....	131
Tableau 60 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'âge de la première hémarthrose	131
Tableau 61 : Répartition des cas d'hémophilie selon la croissance staturo-pondérale	133
Tableau 62 : Répartition des cas d'hémophilie selon le statut pubertaire.....	133
Tableau 63 : Répartition des cas d'hémophilie A /B selon la présence et le siège de caries dentaires	133
Tableau 64 : Répartition des cas d'hémophilie selon la présence d'une anémie ferriprive	135
Tableau 65 : Répartition des cas d'hémophilie selon les sérologies virales	135
Tableau 66 : Médecins et équipe multidisciplinaire.....	135
Tableau 67 : Répartition des cas d'hémophilie A selon les moyens thérapeutiques utilisés	137
Tableau 68 : Répartition des cas d'hémophilie B selon les moyens thérapeutiques utilisés	138
Tableau 69 : Répartition des hémophiles A selon le palier thérapeutique	139
Tableau 70 : Répartition des hémophiles B selon le palier thérapeutique	140
Tableau 71 : Répartition des hémophiles A sous prophylaxie personnalisée selon la sévérité.....	140

Tableau 72 : Répartition des cas d'hémophilie A selon le traitement combiné utilisé dans la PEC d'hémarthrose aigue	144
Tableau 73 : Répartition des cas d'hémophilie B selon le traitement combiné utilisé dans la PEC d'hémarthrose aigue	144
Tableau 74 : Répartition des cas d'hémophilie selon la kinésithérapie fonctionnelle	145
Tableau 75 : Répartition des cas d'hémophilie selon le type et le traitement combiné utilisé dans la PEC de l'hémorragie du SNC.....	146
Tableau 76 : Nombre d'hémophiles circoncis en fonction des modalités de la circoncision.....	148
Tableau 77 : Répartition des cas en fonction des modalités de la prise en charge des pathologies bucco dentaires.....	149
Tableau 78 : Evaluation du thème « compréhension de la maladie » à l'issue des séances d'éducation thérapeutique.....	150
Tableau 79 : Evaluation de la gestion de la maladie au quotidien à l'issue des séances d'éducation thérapeutique.....	150
Tableau 80 : Sentiment des parents à l'annonce diagnostic.....	151
Tableau 81 : Répartition des cas d'hémophilie A selon la moyenne de saignement annuel et le degré de sévérité en 2021 : ABR	153
Tableau 82 : Répartition des cas d'hémophilie B selon la moyenne de saignement annuel et le degré de sévérité en 2021 : ABR	153
Tableau 83 : Comparaison des cas d'hémophilie A/B selon le nombre de saignement annuel : ABR	153
Tableau 84 : Comparaison ABR et niveau d'instruction des parents.....	153
Tableau 85 : Répartition des cas d'hémophilie A selon la moyenne de saignement articulaire annuel en 2021 : ABJR	154
Tableau 86 : Répartition des cas d'hémophilie B selon la moyenne de saignement articulaire annuel : ABJR	154
Tableau 87 : Comparaison des cas d'hémophilie A/B selon le nombre de saignement annuel : ABJR	154
Tableau 88 : Répartition des cas d'hémophilie A selon le nombre d'hématome annuel.....	155
Tableau 89 : Répartition des cas d'hémophilie B selon le nombre d'hématome annuel.....	155

Tableau 90 : Comparaison des cas d'hémophilie A/B selon le nombre d'hématome annuel.....	155
Tableau 91 : Répartition du nombre de saignements annuels chez la population d'étude .	157
Tableau 92 : Moyenne du nombre de saignements annuels chez les groupes de la population d'étude	157
Tableau 93 : Répartition des cas d'hémophilie selon la présence d'articulation cible au début de l'étude	157
Tableau 94 : Evolution de la présence d'articulation cible durant l'étude.....	157
Tableau 95 : Evolution du nombre d'articulation cible durant l'étude	158
Tableau 96 : Répartition des cas d'hémophile avec score HJSH v 2.1.....	158
Tableau 97 : Evolution du score HJSH v 2.1 durant la période d'étude	159
Tableau 98 : Répartition des cas selon le score HJSH global et le statut immunitaire	159
Tableau 99 : Répartition des cas d'hémophilie selon le score FISH.	160
Tableau 100 : Répartition des cas d'hémophilie explorée selon les caractéristiques des différents items du score FISH.....	161
Tableau 101 : Répartition des cas d'hémophilie selon le score de Petterson/malade.....	161
Tableau 102 : Répartition des cas d'hémophilie selon le score de Petterson/ articulation	162
Tableau 103 : Répartition des cas d'hémophile selon le score Pettersson par malade et /articulation.....	163
Tableau 104 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'évolution du score de Pettersson et le statut immunitaire	163
Tableau 105 : Répartition des cas d'hémophilie selon le score échographique	
HEAD –US	163
Tableau 106 : Répartition des cas d'hémophilie selon le score IRM IPS	163
Tableau 107 : Caractéristiques des cas d'hémophilie avec des complications orthopédiques	164
Tableau 108 : Répartition des cas d'hémophilie selon le traitement des complications orthopédiques	165
Tableau 109 : Répartition des cas d'hémophilie selon le coût de la kinésithérapie mensuelle	165
Tableau 110 : Répartition des cas d'hémophilie selon le coût des synoviorthèses chimiques.....	165

Tableau 111 : Comparaison de la quantité du FVIII consommée après synovectomie chirurgicale à ciel ouvert/arthroscopie.....	165
Tableau 112 : Répartition des cas d'hémophilie avec inhibiteurs selon le type d'hémophilie.....	167
Tableau 113 : Répartition des cas d'hémophilie A avec inhibiteurs selon le degré de sévérité	167
Tableau 114 : Répartition des cas d'hémophilie selon le titre des inhibiteurs en unité Bethesda.....	168
Tableau 115 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'allaitement maternel et l'apparition des inhibiteurs.....	169
Tableau 116 : Répartition des cas d'hémophilie A avec inhibiteurs selon la présence d'anomalie moléculaire du gène F8	170
Tableau 117 : Répartition des cas d'hémophilie A avec inhibiteurs selon l'anomalie moléculaire du gène F8.....	170
Tableau 118 : Répartition des cas d'hémophilie avec inhibiteurs selon la stratégie thérapeutique	171
Tableau 119 Evolution du cas d'hémophilie avec inhibiteurs sous ITI	171
Tableau 120 Répartition des cas avec complications infectieuses.....	171
Tableau 121 : Impact de l'infection virale sur l'ABR	171
Tableau 122 : Nombre de cas d'hémophiles ayant participé au questionnaire.....	172
Tableau 123 : Evaluation du questionnaire QUAL HEMO (version parents) des enfants âgés de 2 ans à 12 ans (2016)	172
Tableau 124 : Evaluation du questionnaire QUAL HEMO (version enfants de 8-12 ans) (2016).....	172
Tableau 125 : Evaluation du questionnaire QUAL HEMO (version adolescent 12-16 ans) (2016)	173
Tableau 126 : Evaluation du questionnaire QUAL HEMO (version parents) des enfants âgés de 2 ans à 12 ans (2021)	173
Tableau 127 : Evaluation du questionnaire QUAL HEMO (version enfants de 8-12 ans) (2021).....	173
Tableau 128 : Evaluation du questionnaire QUAL HEMO (version adolescent 12-16 ans) (2021)	174
Tableau 129 : Evolution des moyennes de score QUAL HEMO 2016-2021	174
Tableau 130 : Nombre de cas décédés.....	175

Tableau 131 : Comparaison ABR et niveau socio économique	175
Tableau 132 : Comparaison ABR et niveau d’instruction des parents	176
Tableau 133 : Impact des inhibiteurs sur l’ABR, ABRJ, HJSH, score de Pettersson	176
Tableau 134 : Nombre et prévalence de l’hémophilie dans les pays du nord Afrique	182
Tableau 135 : Prévalence de l’hémophilie dans des pays d’Europe et le Canada	183
Tableau 136 : Prévalence à la naissance de l’hémophilie /100000 naissances masculines de 2016-2021 à Sétif	185
Tableau 137 : Prévalence à la naissance de l’hémophilie /100000 naissances masculines de 2016-2021 à Sétif	186
Tableau 138 : Répartition des hémophiles selon le type d’hémophilie et le ratio A/B dans certains pays du monde.....	186
Tableau 139 : Répartition mondiale de l’hémophile selon la forme sévère.....	187
Tableau 140 : Prévalence à la naissance de l'hémophilie A et de l'hémophilie B	187
Tableau 141 : Répartition de l’âge diagnostic selon les données de la littérature	190
Tableau 142 : Pourcentage des enfants hémophiles sous prophylaxie dans différents pays du monde.....	194
Tableau 143 : Type de prophylaxie standard dans les services de pédiatrie d’Annaba-Bejaia-Constantine et Oran.....	195
Tableau 144 : Traitement utilisé dans certains pays du monde dans l’hémophilie A 2020.....	197
Tableau 145 : Traitement utilisé dans certains pays du monde dans l’hémophilie B.2020.....	198
Tableau 146 : Immunogénicité du FVIII chez les (PUPs) : Résumé des principaux études	201
Tableau 147 : Avantages et inconvénients des protocoles fixes ou « universels »	204
Tableau 148 : Gestion de la circoncision selon différentes études de la littérature.....	213
Tableau 149 : Répartition par âge de l’HIC en France (1991–2001).....	217
Tableau 150 : Nombre d’articulation cible avant et après kinésithérapie fonctionnelle	219
Tableau 151 : Impact de l’infection virale sur l’ABR	228
Tableau 152 : Impact de l’infection virale sur l’ABR chez les hémophiles avec inhibiteurs	228
Tableau 153 : Nombre de cas d'inhibiteurs dans l'hémophilie A et Bau Maghreb, en Afrique et pays Arabes 2020	229

Tableau 154 : Nombre de cas d'inhibiteurs dans l'hémophilie A en Europe, Asie et Amérique	229
Tableau 155 : Circonstances de découverte et pris en charge des inhibiteurs dans des série de la littérature.....	234
Tableau 156 : Fréquences des micro-inversions del'intron 22 rapportée dans différentes populations	236

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La reine Victoria d'Angleterre.....8

Figure 2 : Comparaison des nombres observés et attendus de patients atteints d'hémophilie dans le monde 11

Figure 3 : Déroulement de l'hémostase primaire 12

Figure 4 : Représentation schématique de l'étape d'initiation de la coagulation in vivo... 13

Figure 5 : Représentation schématique de l'étape d'amplification de la coagulation in vivo 14

Figure 6: Représentation schématique de l'étape de propagation de la coagulation in vivo 14

Figure 7 : Représentation schématique de la structure du Facteur VIII..... 17

Figure 8 : Représentation schématique des structures tridimensionnelles du FVIII..... 18

Figure 9 : Représentation schématique des sites d'activation et de la structure activée de la protéine FVIII..... 18

Figure 10 : Représentation schématique de différents sites de clivage lors de l'inactivation protéolytique du FVIII 19

Figure 11 : Schémas comparant l'hémostase chez un sujet sain (schéma du haut) et chez un patient hémophile 22

Figure 12 : Mode de transmission de l'hémophilie..... 23

Figure 13 : Localisation chromosomique et structure du gène du F8..... 23

Figure 14 : Mécanisme de formation de l'inversion de l'intron 22 du gène FVIII..... 25

Figure 15 : Les composants d'une articulation synoviale 30

Figure 16 : Localisations des hémarthroses..... 31

Figure 17 : Hémarthrose aiguë du genou droit 31

Figure 18 : Représentation d'une articulation normale et d'une arthropathie hémophilique 32

Figure 19 : Le cercle vicieux de de l'hémarthrose 32

Figure 20 : Hématome fessier 33

Figure 21 : Hémorragie du muscle psoas-iliaque..... 34

Figure 22 : Localisations dangereuses des hématomes 34

Figure 23 : Hémorragie intracrânienne 35

Figure 24 : Courbe de résultats du test de génération de thrombine avec les principaux paramètres du test..... 37

Figure 25 : Le processus d'hypertrophie et d'inflammation synoviale lors d'une synovite.....	38
Figure 26 : Synovite sub aigue du genou.....	38
Figure 27 : Arthropathie chronique des genoux.....	39
Figure 28 : De l'hémarthrose à l'arthropathie	40
Figure 29 : Physiopathologie de l'arthropathie hémophilique.....	41
Figure 30 : Evaluation radiologique du genou d'après Arnold et Hilgartner (1977).....	43
Figure 31 : Score radiologique de Pettersson (le maximum de 13 points représentant l'arthropathie la plus sévère de la cheville.....	43
Figure 32 : Arthropathie hémophilique de la cheville	43
Figure 33 : Arthropathie hémophilique du genou	43
Figure 34 : Arthropathie hémophilique de l'épaule	44
Figure 35 : Arthropathie hémophilique du coude.....	44
Figure 36 : Arthropathie hémophilique de la hanche.....	44
Figure 37 : Echographie du genou : Synovite subaiguë	45
Figure 38 : IRM du genou illustrant une hémarthrose.....	46
Figure 39 : Arthropathie hémophilique de la cheville IRM	46
Figure 40 : Arthropathie hémophilique du genou IRM	46
Figure 41 : Pseudotumeur digital	47
Figure 42 : Pseudotumeur de la jambe.....	47
Figure 43 : Pseudotumeur de la région fessière Technologies utilisées pour allonger la demi-vie du FVIII ou FIX et produits disponibles	47
Figure 44 : Représentation schématique des épitopes reconnus par les inhibiteurs anti-FVIII.....	49
Figure 45 : Mécanismes de la réponse immunitaire responsable du développement des inhibiteurs anti-FVIII Principes de la thérapie génique de l'hémophilie	50
Figure 46 : Facteurs de risque de l'apparition d'inhibiteurs anti-VIII.....	52
Figure 47 : Evolution thérapeutique de l'hémophilie	56
Figure 48 : Technologies utilisées pour allonger la demi-vie du FVIII ou FIX et produits disponibles.....	59
Figure 49 : Mode d'action de l'Emicizumab.....	60
Figure 50 : Principes de la thérapie génique de l'hémophilie	61
Figure 51 : Échelle visuelle analogique (EVA) douleur.....	64
Figure 52 : RICE	66

Figure 53 : Nouveau paradigme de la prophylaxie anti hémophilique	76
Figure 54 : Directives nationales pour la prophylaxie chez l'enfant hémophile.....	78
Figure 55 : Nouvelle approche du traitement anti hémophilique	80
Figure 56 : Modèle de la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) de l'OMS	86
Figure 57 : Mécanisme d'action des agents de contournement selon Lacroix	93
Figure 58 : Carte géographique de la Wilaya de Sétif.....	108
Figure 59 : Répartition des cas d'hémophilie selon le type d'hémophilie	119
Figure 60 : Répartition des cas d'hémophilie A/ B selon l'année de recrutement, durant la période allant du 1 ^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2021	120
Figure 61 : Répartition des cas d'hémophilie A selon l'âge et le degré de sévérité	121
Figure 62 : Répartition des cas d'hémophilie B selon l'âge et le degré de sévérité	122
Figure 63 : Répartition des cas d'hémophilie selon la distance entre le domicile et le centre de suivi.....	122
Figure 64 : Répartition des cas d'hémophilie selon la consanguinité parentale	123
Figure 65 : Répartition des cas d'hémophilie selon le niveau d'instruction des pères	124
Figure 66 : Répartition des cas d'hémophilie selon le niveau d'instruction des mères.....	124
Figure 67 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'âge au diagnostic	127
Figure 68 : Répartition des cas d'hémophilie selon les circonstances de découverte	128
Figure 69 : Répartition des cas d'hémophilie selon le siège de l'hémarthrose initiale	132
Figure 70 : Répartition des cas d'hémophilie selon le siège des hématomes	132
Figure 71 : Hématome du système nerveux central selon le type et le degré de sévérité... 132	
Figure 72 : Répartition des cas d'hémophilie selon le type des saignements des muqueuses	133
Figure 73 : Répartition des cas d'hémophilie selon les valeurs du TCA au diagnostic	134
Figure 74 : Répartition des cas d'hémophilie A selon les valeurs du facteur VIII en % au diagnostic.....	134
Figure 75 : Répartition des cas d'hémophilie B selon les valeurs du facteur IX au diagnostic	134
Figure 76 : Répartition des cas d'hémophilie selon le dosage de la 25 OH au diagnostic.....	135
Figure 77 : Répartition des cas d'hémophilie selon la prophylaxie standard.....	136
Figure 78 : Répartition des cas d'hémophilie A selon la prophylaxie standard.....	136

Figure 79 : Répartition des cas d'hémophilie B sous prophylaxie.....	136
Figure 80 : Répartition des cas sous la prophylaxie selon le degré de sévérité Répartition des hémophiles A sous prophylaxie primaire ou secondaire selon degré de sévérité	137
Figure 81 : Répartition des hémophiles selon l'âge de l'initiation de la prophylaxie	137
Figure 82 : Répartition des cas d'hémophiles selon la procuracy du facteur anti hémophilique	138
Figure 83 : Répartition des cas d'hémophilie sous prophylaxie selon le lieu de la prophylaxie	138
Figure 84 : Répartition des hémophiles A sous prophylaxie primaire ou secondaire selon degré de sévérité.....	139
Figure 85 : Répartition des hémophiles B sous prophylaxie primaire et secondaire et le degré de sévérité Répartition des cas selon l'ajustement thérapeutique.	139
Figure 86 : Répartition des cas d'hémophilie A selon la personnalisation de la prophylaxie	140
Figure 87 : Répartition des cas d'hémophiles A sous prophylaxie personnalisée selon les variations prokinétiques PK	141
Figure 88 : Répartition des variations prokinétiques PK selon le poids.....	141
Figure 89 : Répartition des cas selon l'ajustement thérapeutique	142
Figure 90 : Evolution de l'ABR, ABJR, HJSH et l'activité sportive des cas sous prophylaxie personnalisée	142
Figure 91 : Comparaison de la quantité consommée en facteur VIII en UI sous prophylaxie personnalisée/Standard	143
Figure 92 : Comparaison du coût sous prophylaxie personnalisée /Standard	143
Figure 93 : Répartition des cas selon la précocité du traitement substitutif.....	144
Figure 94 : Répartition des cas d'hémophilie selon la durée d'hospitalisation en cas d'hemarthrose aigue.....	145
Figure 95 : Répartition des cas d'hémophilie selon la durée d'hospitalisation en cas Répartition des cas d'hémorragie du SNC	146
Figure 96 : Répartition des cas selon la circoncision.....	146
Figure 97 : Répartition des cas circoncis selon le statut immunologique.....	147
Figure 98 : Répartition des cas selon les circonstances de la circoncision.....	147
Figure 99 : Nombre des cas en fonction de l'âge de la circoncision Répartition des participants aux séances d'éducation thérapeutique en fonction de leur origine	147
Figure 100 : Repartition selon la durée d'hospitalisation de la circoncision	148

Figure 101 : Répartition des cas selon la survenue de complications.....	148
Figure 102 : Répartition des cas selon le type de complications post circoncision	149
Figure 103 : Répartition des participants aux séances d'éducation thérapeutique en fonction de leur origine.....	149
Figure 104 : Répartition des cas d'hémophilie sous prophylaxie selon le type de l'ETP ..	150
Figure 105 : Répartition des cas selon la psychothérapie	151
Figure 106 : Répartition des cas recevant la psychothérapie	151
Figure 107 : Répartition des mères conductrices selon le sentiment de culpabilité.....	152
Figure 108 : Répartition des cas d'hémophilie sous prophylaxie selon la personne qui assure le traitement à domicile	152
Figure 109 : Répartition des cas d'hémophilie A /B selon le siège de l'ABJR	154
Figure 110 : Répartition des cas d'hémophilie selon le siège des hématomes Evolution du HJSH total pathologique.....	156
Figure 111 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'hémorragie du SNC	156
Figure 112 : Répartition des cas d'hémophilie selon le type de saignements muqueux .	156
Figure 113 : Répartition des cas d'hémophilie selon le siège de l'articulation cible	158
Figure 114 : Evolution du HJSH total pathologique Comparaison de l'évolution de l'HJSH après synovectomie chirurgicale à ciel ouvert/arthroscopie.....	160
Figure 115 : Répartition des cas d'hémophilie l'échelle visuelle de la douleur EVA médecin	160
Figure 116 : Répartition des cas d'hémophilie selon le siège de l'atteinte articulaire	162
Figure 117 : Répartition des cas d'hémophilie selon la présence de complications orthopédiques	164
Figure 118 : Comparaison de l'évolution de l'HJSH après synovectomie chirurgicale à ciel ouvert/arthroscopie.....	166
Figure 119 : Répartition des cas d'hémophilie selon la présence des inhibiteurs Facteurs de risque des inhibiteurs	166
Figure 120 : Répartition des cas d'hémophilie A avec inhibiteurs selon l'origine géographique	166
Figure 121 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'âge au diagnostic des inhibiteurs Évolution annuelle du titre des inhibiteurs en unité Bethesda spécifique à 1 hémophile ...	167
Figure 122 : Répartition des cas d'hémophilie A selon les circonstances de découverte des inhibiteurs	168
Figure 123 : Facteurs de risque des inhibiteurs	168

Figure 124 : Évolution annuelle du titre des inhibiteurs en unité Bethesda spécifique à 6 hémophiles.....	169
Figure 125 : Évolution annuelle du titre des inhibiteurs en unité Bethesda spécifique à 1 hémophile	170
Figure 126 : Evolution du score de la qualité de vie QUAL HEMO selon les items	174
Figure 127 : Comparaison ABR et niveau socio économique	175
Figure 128 : Comparaison de moyennes ABR et anémie.....	176
Figure 129 : Corrélation entre ABJR et le score clinique HJSH.....	177
Figure 130 : Corrélation entre l'ABJR et le score radiologique Pettersson	177
Figure 131 : Corrélation HJSH et le score de Pettersson Répartition mondiale de l'hémophile selon le degré de sévérité.....	178
Figure 132 : Patients identifiés au fil du temps avec des troubles hémorragiques : Utilisation moyenne de facteur VIII par habitant en 2021 en Méditerranée orientale	181
Figure 133 : Répartition mondiale de l'hémophilie selon les régions	183
Figure 134 : Répartition mondiale des cas d'hémophile identifiés et escomptés 2021.....	184
Figure 135 : Répartition mondiale de l'hémophile selon le degré de sévérité	188
Figure 136 : Utilisation moyenne de facteur IX par habitant en 2021 en Méditerranée orientale.....	199
Figure 137 : Utilisation moyenne de facteur IX par habitant en 2021 en Méditerranée orientale.....	199
Figure 138 : Répartition mondiale de l'utilisation du facteur VIII.....	200
Figure 139 : Différence de PK entre 2 jumeaux homozygotes selon le logiciel MyPKfit.....	205

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Score Orthopédique Pédiatrique de l'European Paediatric Network for Haemophilia PEDNET.

ANNEXE 2 : Haemophilia Joint Health Score.

ANNEXE 3 : Échelle visuelle analogique (EVA).

ANNEXE 4: Functional Independence Score in Haemophilia FISH.

ANNEXE 5: Score radiologique de Pettersson.

ANNEXE 6: Score HEAD-US = Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound

ANNEXE 7: IPSTG MRI Scale to Assess Hemophilic Arthropathy

ANNEXE 8 : QUAL HEMO ©

ANNEXE 9 : Score hémorragique ISTH BATH

ANNEXE 10 : Nouveau calendrier vaccinal national algérien (24 Avril 2016)

ANNEXE 11 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant

ANNEXE 12 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII non-substitutif

ANNEXE 13 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX recombinant

ANNEXE 14 : Questionnaire

ANNEXE 15 : Programme d'éducation thérapeutique Service de pédiatrie CHU Sétif

ANNEXE 16 : Prix unitaires des traitements anti-hémophiliques 2018

ANNEXE 17 : Modèle de prise en charge de l'hémophilie

INTRODUCTION ET PROBLÉMATIQUE

Introduction:

L'hémophilie est un trouble congénital rare de la coagulation liée au chromosome X, caractérisé par un déficit constitutionnel du facteur VIII (FVIII), appelé hémophilie A, ou en facteur IX (FIX), appelé hémophilie B. Les déficits en facteur sont le résultat de variantes pathogènes dans les gènes F8 et F9 du facteur de coagulation. C'est la plus fréquente des coagulopathies constitutionnelles dans plus de 90% [1]. Le visage de la maladie s'est transformé au fil des années, maladie le plus souvent mortelle dans l'enfance avant 1950, elle revêt l'aspect d'une maladie gravement invalidante en raison des séquelles musculaires et articulaires liées à la répétition des accidents hémorragiques. À partir des années 1970, l'élargissement des indications du traitement substitutif entraîne une amélioration progressive du pronostic vital et fonctionnel, malheureusement, dans les années 1980, ce tableau a été gravement compromis par la contamination transfusionnelle par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) d'un grand nombre de sujets hémophiles, ce risque n'existe plus depuis fin 1985, date de l'utilisation exclusive de produits ayant subi un procédé d'inactivation virale, puis de l'apparition des médicaments recombinants dans les années 1990. Au cours des deux dernières décennies, des progrès sans précédent ont été réalisés dans le développement de nouvelles solutions thérapeutiques pour l'hémophilie. Toutefois, de nombreux principes régissant la planification et la philosophie du traitement de l'hémophilie ont également été bouleversés. L'arrivée de nouveaux concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée ainsi qu'un accès élargi vers la génétique a changé la donne ; la génétique ne se limite plus au champ de la recherche pure mais est partie intégrante de la prise en charge des patients et de leur famille.

À l'échelle mondiale, la prévalence de l'hémophilie est de 1 sur 5 000 hommes et de 7/100 000 hommes dans sa forme sévère. L'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B, représentant 80 à 85 % de la population hémophile totale ; avec une prévalence estimée à 17,1 cas pour 100 000 hommes et à 3,8 / 100 000 cas pour l'hémophilie B, cependant les symptômes sont les mêmes dans les 2 types. Quant à la prévalence à la naissance, elle est estimée à 24,6 cas pour 100 000 hommes pour l'hémophilie A et à 5,0 cas pour 100 000 hommes pour l'hémophilie B[2].

C'est une maladie génétique où la transmission se réalise selon un mode récessif lié au chromosome X, les garçons sont donc atteints (hémophiles), et les femmes sont des conductrices et n'expriment que peu ou pas la maladie[3].

Dans les formes familiales qui correspondent à 70% des cas, la mère conductrice présente une mutation du gène F8 ou F9 tandis que dans les 30% restant, l'hémophilie apparaît de façon sporadique soit à cause d'une mutation dite de Novo dans un gamète grand parental ou par transmission d'une mutation sur plusieurs générations de femmes conductrices asymptomatiques : phénomène de « lyonisation »[4].

Le diagnostic de l'hémophilie doit être précis pour permettre un traitement adéquat, fondé sur un dosage du facteur déficient en facteur VIII ou IX et l'appréciation de son intensité grâce à l'appui d'un service de laboratoire spécialisé et précis[5].

Le phénotype clinique caractéristique de l'hémophilie est la tendance au saignement et la sévérité des manifestations hémorragiques est en corrélation avec le degré du déficit en facteur de coagulation ce qui alourdit et complique sa prise en charge, notamment celle des formes sévères[6].

Le principe de la prise en charge de l'hémophilie est le suivi dans des centres de référence, par des équipes spécialisées multidisciplinaires, qui prodiguent des soins de manière coordonnée, conformément à des protocoles de pratique médicale reconnus et à des recommandations nationales de traitement [7]. Cette prise en charge doit être globale ayant pour buts :

- Veiller au bon état de santé physique, au bien-être psychosocial et à une bonne qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie.

- Permettre de réduire la morbidité et la mortalité englobant également la famille[8].

Bien qu'il n'existe pas de traitement curatif, la prise en charge de l'hémophilie repose sur une thérapie de remplacement avec des facteurs de coagulation soit au moment du saignement principalement hémarthroses et hématomes (à la demande), soit dans le cadre d'un calendrier prophylactique qui constitue le pilier du traitement, principalement chez l'enfant, soit lors des interventions chirurgicales[6][9].

Le traitement à domicile, instauré depuis les années 1975-1980 a permis aux hémophiles de rester en famille, d'être normalement scolarisés, et d'avoir un réel avenir sur le plan familial, social et professionnel[10].

Cette prise en charge est guidée par une éducation thérapeutique régulière qui constitue une partie intégrante de la prise en charge de toute pathologie chronique comme l'hémophilie.

Les principales complications de l'hémophilie sont ostéoarticulaires, une évaluation attentive et répétée permet de choisir au mieux entre les moyens médicamenteux, la médecine physique et les interventions chirurgicales. Le développement d'un inhibiteur, le plus souvent anti-facteur VIII, reste la complication la plus redoutable liée au traitement, qui alourdit le pronostic et les modalités de prise en charge en faisant appel à des facteurs de coagulation activés, de maniement délicat.

Les principales complications de l'hémophile sont ostéoarticulaires, une évaluation répétée permet donc de choisir au mieux entre les moyens médicamenteux, la médecine physique, les gestes invasifs et les interventions chirurgicale mais le développement d'un anticoagulant circulant (ACC) ou inhibiteur, souvent anti-facteur VIII dans 15 à 35 % des formes sévères, reste la complication la plus redoutable de l'hémophilie car elle complique le pronostic et les modalités de prise en charge[6].

Le traitement s'est amélioré considérablement et l'avenir voit se profiler la disponibilité de nouveaux médicaments soit à longue durée de vie ,soit à administration sous-cutanée qui va simplifier la prophylaxie chez les enfants ayant un mauvais accès veineux ,aussi la thérapie génique qui permet une guérison définitive est prometteuse devant les résultats importants obtenus dans l'hémophilie B[10].

Problématique :

L'hémophilie est une maladie articulaire handicapante dans sa forme sévère, elle est en rapport avec un déficit constitutionnel en facteur anti-hémophilique VIII et/ou FIX dont les principaux sites de saignement sont les articulations et les muscles des extrémités.

Chez les enfants hémophiles sévères, la première hémarthrose survient généralement avant l'âge de deux ans [11] et la prophylaxie est le seul moyen de faire face aux saignements récurrents qui provoquent une détérioration progressive , une déformation articulaire, des pertes fonctionnelles graves et une atrophie musculaire s'ils ne sont pas correctement traités.

L'hémophilie est une maladie génétique liée au chromosome X, une méta-analyse récente[2] a évalué son taux d'incidence estimé à 1 sur 5 000 naissances masculines pour l'hémophilie A et de 1 sur 30 000 naissances masculines pour l'hémophilie B ,à ce titre, elle peut être qualifiée comme « maladie rare ».

C'est une maladie chronique qui nécessite une lourde prise en charge qui repose sur une stratégie adaptée à chaque type d'hémophilie et nécessite une action concertée entre le pédiatre

et une équipe multidisciplinaire et dans une structure sanitaire spécialisée qui connaît ces dernières décennies de très importantes avancées dans l'établissement du diagnostic et du traitement.

Au cours des cinq dernières années, des progrès sans précédent ont été réalisés dans le développement de nouvelles solutions thérapeutiques comme les facteurs VIII et IX à demi-vie prolongée, l'anticorps bispécifique et les médicaments visant à rééquilibrer l'hémostase.

Grâce au clonage complet du gène du FVIII en 1984 par Gitschier et al la possibilité d'une approche génétique dans l'exploration de l'hémophilie A a permis une amélioration considérable de la compréhension de cette pathologie, aussi bien en terme moléculaire, nucléotidique que protéique, ainsi, l'analyse génétique ne se limite plus au champ de la recherche pure mais fait partie intégrante de la prise en charge des patients et de leur famille.

Le principe de prise en charge de l'hémophilie est identiques dans les quatre coins du monde grâce aux lignes directives de la fédération mondiale d'hémophilie dans ses trois éditions ,les différences concernent principalement la posologie et la disponibilité de concentrés de facteur de coagulation qui reste le plus grand défi [2].

Ainsi, la problématique de l'hémophilie chez l'enfant est double :

L'avancée escomptée la plus importante dans la prise en charge de l'hémophilie est la thérapie génique qui pourrait offrir une guérison définitive dans un futur proche.

La prise en charge pluridisciplinaire, malgré bien codifiée, reste coûteuse et difficile à mettre en place dans les pays en voie de développement.

- Le diagnostic, la prise en charge des complications de l'hémophilie continuent à représenter un véritable défi.

L'objectif de notre étude est de proposer un modèle de prise en charge adapté aux moyens disponibles dans notre pays.

À l'heure actuelle, dans notre pays, une trentaine de centres, dont 08 pédiatriques, sont spécialisés dans la prise en charge de l'hémophilie. Le traitement à domicile, instauré depuis l'an **2018** a facilité la prise en charge par la famille de l'enfant hémophile et a ouvert les portes pour l'auto traitement à l'adolescence, permettant ainsi aux hémophiles de rester en famille, d'être normalement scolarisés, et d'avoir un réel avenir sur le plan familial, social et professionnel.

Avant **2008**, les enfants hémophiles étaient suivis au service d'hématologie adulte et traités seulement à la demande sans aucune prophylaxie ni suivi de l'évolution des complications articulaires, immunologiques ou infectieuses.

Devant cet état des lieux, le médecin chef du pôle pédiatrique a décidé de créer une équipe multidisciplinaire s'occupant des enfants hémophiles pour organiser et améliorer leur prise en charge.

L'hémophilie congénitale chez l'enfant, du fait de son caractère hématologique a souvent été prise en charge par des services d'adultes, néanmoins, il existe des spécificités chez l'enfant qui nécessitent une organisation plus ciblée et propre à l'enfant.

L'objectif de notre étude est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évaluer la qualité de vie chez la population d'étude et tenter à travers cette thèse de proposer un modèle de prise en charge dans notre pays.

1. Objectif général :

Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs chez la population d'étude et tenter à travers cette thèse de proposer conformément aux recommandations de la WFH (World Federation of Haemophilia) un modèle de prise en charge dans notre pays.

2. Objectifs spécifiques :

- Prouver l'intérêt de la prophylaxie individualisée chez l'enfant hémophile.
- Évaluer la qualité de vie chez les hémophiles sévères.
- Évaluer le coût de la prise en charge des complications articulaires.
- Rechercher la relation entre le développement des inhibiteurs et le type de mutation du gène F8 .

PREMIÈRE PARTIE :
REVUE DE LA LITTÉRATURE

I-Définition :

L'hémophilie est une maladie hémorragique par excellence, le terme « hémophilie » a fait son apparition dans les descriptions de la maladie par F. Hopff, un étudiant de l'Université de Zurich, en 1828, ce mot est composé de deux mots grecs : « haïma », qui signifie sang, et « philia », qui signifie affection : « attirance pour le saignement »).

L'hémophilie n'a été acceptée comme entité clinique qu'à partir du XIXe siècle, cependant, la description historique de l'hémophilie, qui n'avait pas encore de nom à l'époque, remonte à l'Antiquité [12].

Les données souvent confuses sur l'hémophilie ont incités W. Bulloch et P. Fildes, en 1911 à définir ses principaux critères : tendance au saignement excessif depuis l'enfance, allongement du temps de coagulation, existence d'autres cas identiques dans une même famille et transmission par des femmes apparemment normales [12].

L'insuffisance des connaissances sur le mécanisme de l'hémostase a pendant longtemps conduit à confondre sous le nom « d'hémophilie » toute diathèse hémorragique caractérisée par un trouble de la coagulation in vitro.

Le globule anti hémophilique a été baptisé en 1937 après l'identification chez les individus sains, la présence d'un facteur plasmatique capable de corriger les troubles de la coagulation des hémophiles [13].

Ce n'est qu'en 1952 que l'hémophilie A et l'hémophilie B sont décrites comme deux maladies distinctes.

L'ère thérapeutique moderne de l'hémophilie débute en 1964, après la découverte de la possibilité de traiter les patients hémophiles avec un Cryo précipité plasmatique [14].

II-Historique :

« La longue histoire de l'hémophilie mérite d'être contée à plus d'un titre. Elle occupe une place privilégiée dans l'histoire de la médecine. Elle est à la fois enrichissante, attachante et bouleversante. Elle apporte le témoignage essentiel des progrès de la médecine et des aléas thérapeutiques. » **Pr M.M. Samama**

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

Au IIème siècle avant Jésus Christ, le Talmud recueil d'écrits hébraïques stipulait que si deux frères étaient décédés de complications hémorragiques après circoncision, le troisième enfant devait en être dispensé. [12]

Un médecin arabe du XII^e siècle, Abu Al-qasim Al-Zahrawi (1013-1106), décrit qu'il y a des familles dans lesquelles le sang est très fluide et a mentionné une famille à Cordoue, en Andalousie, dont l'homme est décédé de blessures légères et de saignements [15].

En 1803, le Dr John Conrad Otto de Philadelphie décrit le caractère héréditaire familial et la tendance hémorragique familiale.

Les premières descriptions de la génétique de l'hémophilie ont été publiées en 1820 par Nasse [9] et ont abouti à la loi de Nasse, qui décrit que l'hémophilie est entièrement transmise par des femmes non atteintes à leurs fils [1]. Cet article a suscité un débat scientifique plus approfondi, avec les publications de Grandidier (1855), Legg (1872) et Immermann (1879) [3].

En 1860, Grandidier puis Volkmann mais aussi Reinert et Loosen intégrèrent les manifestations articulaires dans le cadre de l'hémophilie [17].

Le mode de transmission fut confirmé par Loosen en 1876, en étudiant 200 membres de la famille Mempel répartis sur cinq générations, il trouva son expression la plus spectaculaire dans la famille de la reine Victoria frappant en particulier le tsarévitch Nicolas (hémophilie B).

En 1882, König décrit les différents stades de l'arthropathie hémophilique.

En 1890, König décrit pour la première fois le lien entre l'hémophilie et le développement de maladies articulaires [3].

En 1897, Shaw fait la première radiographie d'une articulation hémarthrosique, et les descriptions radiologiques sont dues à Doubs et à Davidson.

Maladie des rois : Souvent l'hémophilie est décrite comme une maladie des rois car elle trouva son expression la plus spectaculaire dans la famille de la reine Victoria qui a régné sur la Grande-Bretagne de 1837 à 1901, et qui était porteuse du gène de cette maladie frappant ainsi les familles royales d'Espagne, d'Allemagne et de Russie en particulier le tsarévitch Nicolas (hémophilie B).



Figure 1 : La reine Victoria d'Angleterre [12]

En 1893, Wright a documenter le temps de coagulation prolongé du sang hémophile dans un tube capillaire.

Hémophilie au XX ème siècle : [3, 16,17]

Les médecins pensaient que les vaisseaux sanguins des personnes atteintes d'hémophilie étaient trop fragiles, en 1937, les 2 médecins Patek et Taylor ont corrigé le problème de coagulation par l'ajout d'une substance dérivée du plasma sanguin.

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

En 1964 Un article publié dans la revue Nature décrivait en détail le processus de coagulation.

En 1956, des médecins suédois tentent un traitement prophylactique chez les hémophiles sévères.

Dans les années 1950 -1960, les patients hémophiles étaient traités avec du sang total ou du plasma frais jusqu'à la découverte de cryoprécipité par le Dr Judith Pool en 1966.

Dans les années 1970, on découvre avec le fractionnement plasmatique les fractions anti hémophiliques concentrées : PPSB (Pro convertine, Prothrombine, facteur Stuart, facteur anti hémophilique B) en 1971 pour l'hémophilie B, et cryoprécipité en 1972 pour l'hémophilie A.

En 1984, l'équipe de J. Gitschier de la société californienne Genentech à San Francisco a isolé et caractérisé le gène du facteur VIII humain.

En 1985, l'équipe américaine d'E. Davie et de K. Kenachi de l'université de Washington et Seattle a isolé le gène du facteur IX humain.

En 1992, les concentrés recombinants ont été introduits permettant la production en masse et plus sécuritaires de concentrés de facteurs de coagulation.

En 2004, le premier facteur recombinant sans ajout de dérivés sanguins a vu le jour lors de la culture cellulaire, de la purification, et de la stabilisation du facteur recombinant. [12]

Hémophilie au XXI^{ème} siècle : Le grand événement est l'émergence de la thérapie génique mais pour des raisons de manipulation et d'éthique très compliquées, il est encore au stade expérimental.

Les 20 dernières années ont été témoins des plus grands progrès vers la normalisation de la vie des personnes atteintes d'hémophilie nous ne pouvons que deviner où nous serons dans 20 ans, mais nous espérons que plusieurs nouveaux chapitres prometteurs seront ajoutés au livre de l'histoire de l'hémophilie.[16]

III-Classification :

La sévérité de l'hémophilie est actuellement classée en fonction des taux plasmatiques d'activité du facteur VIII (FVIII) ou IX (FIX), Il existe une bonne corrélation entre l'intensité du déficit en facteur anti hémophilique et la gravité clinique de la maladie, cette classification permet généralement de prédire le risque hémorragique chez le patient. Cependant, ce taux n'est pas toujours corrélé au phénotype clinique et c'est ce qui représente une limite à ce classement sur un critère biologique. La sévérité et la fréquence des épisodes hémorragiques peuvent être différentes chez des patients avec le même taux plasmatique de facteur anti hémophilique, on définit ainsi 3 formes: sévère, modérée et légère.[18] : **Tableau 1**

Tableau 1 : Corrélation entre la gravité de l'hémophilie et le taux des facteurs de coagulation [18]

Gravité	Taux de facteur de coagulation
Sévère	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/ml) ou < 1 % du taux normal
Modérée	1 à 5 UI/dl (0,01 à 0,05 UI/ml) ou 1 à 5 % du taux normal
Mineure	5 à 40 UI/dl (0,05 à 0,40 UI/ml) ou 5 à < 40 % du taux normal

IV-Épidémiologie :

L'hémophilie est le désordre hémorragique rare le plus fréquent et le mieux rapporté, la première estimation de la prévalence mondiale de l'hémophilie proposée en 2003 était de 400 000 patients ; et était basée sur la prévalence aux États-Unis et une population mondiale de 6 milliards , mais cette estimation n'a pas fait la distinction entre les formes graves, modérées et légères, ni entre les 2 principaux types d'hémophilie, A et B. [19]

En 2019, une approche méta-analytique utilisant les registres nationaux (Canada, France et États-Unis) estime 1 125 000 cas d'hémophilie dans le monde , dont 418 000 souffrent d'hémophilie sévère [21] ,en appliquant une prévalence de 21 cas pour 1 00 000 hommes pour l'hémophilie A et B combinée à l'estimation actuelle de la population mondiale de 7,5 milliards (3,8 milliards d'hommes), caractérisant toujours l'hémophilie comme une maladie rare sur la base des définitions utilisées aux États-Unis (<200 000 cas) et dans l'Union européenne (<5 cas pour 10 000 personnes) [20] .

En 2021 , le rapport annuel du registre mondial des troubles de la coagulation de la WFH déclare que le nombre observé d'hommes hémophiles entre 2018 et 2021 est de 9 414 hémophiles dans le monde dont 4061 enfants (43%) élevant le chiffre global des hémophiles dans le monde à 386 966 hémophiles [21] dont 185 318 hémophiles A , 37 998 hémophiles B et 10261 de type indéterminé, avec une prévalence estimée à 24,6 cas pour 100 pour l'hémophilie A et de 5,0 cas pour 100 000 hommes pour l'hémophilie B.[22],cette différence frappante entre le nombre estimé et le nombre observé laisse croire que ce trouble est sous-diagnostiqué et sous-déclaré. **Figure 2**

La prévalence de l'hémophilie A sévère est de 9,5cas pour 100 000 hommes et de 1,5 pour l'hémophilie B sévère néanmoins la prévalence de l'hémophilie légère ne cesse de croître.[21] Avant l'introduction des fractions coagulantes, l'espérance de vie des hémophiles n'atteignait pas 30 ans, leur apparition dans le début des années 1960, elle s'est rapidement accrue[192]mais malheureusement, le taux de mortalité reste plus élevé que le taux de mortalité dans la population générale en raison de soins inadéquats au cours de la vie d'un patient comme le traitement limité ou inexistant, VIH/sida, VHB et VHC). Le déficit d'espérance de vie pour les personnes hémophiles dans les pays à revenu élevé est de 30 % pour l'hémophilie A, de 37 % pour l'hémophilie A sévère, de 24 % pour l'hémophilie B, et de 27 % pour l'hémophilie B sévère.[2]

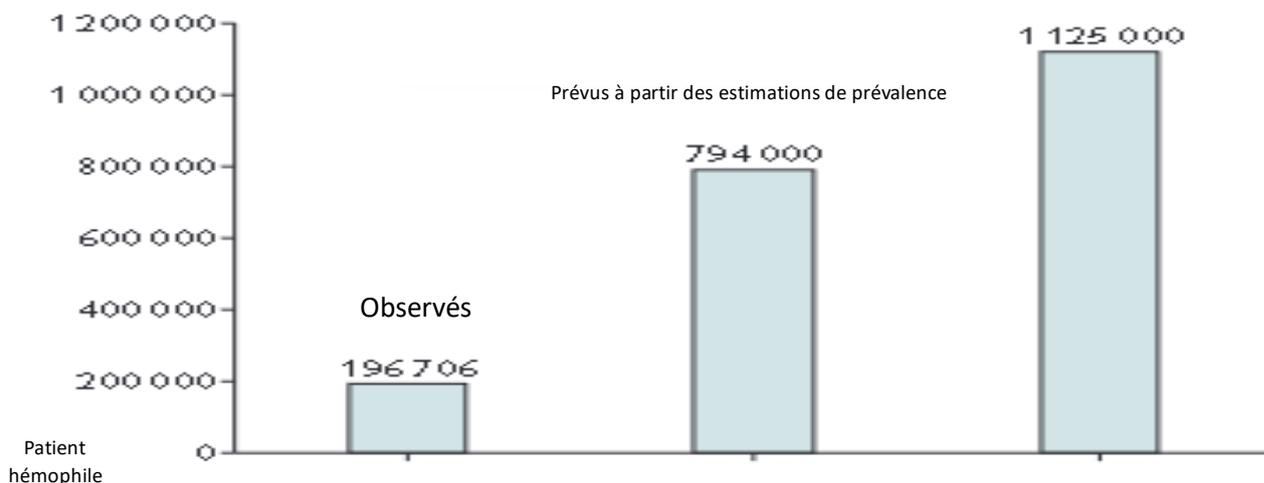


Figure 2 : Comparaison des nombres observés et attendus de patients atteints d'hémophilie dans le monde .[2]

En Algérie, on compte 1134 hémophiles selon le premier résultat recueillis entre le 1er juillet 2018 et le 24 avril 2022 du registre national de l'hémophilie (baromètre établi par le ministère de la santé) mis en place en 2017 et 2569 hémophiles selon la dernière étude nationale, incluant tous les services menés en 2017.[288]

La dernière enquête nationale en 2022 ayant fait participer 20 centres ,13 service d'hématologie et 7 services de pédiatrie et dont les résultats ont été présentés au cours du XVIII congrès national d'hématologie, a estimé que le nombre des hémophiles est de 3600 hémophiles avec 1533 hémophiles recensés en 2022 dont 520 enfants (34%) avec une prévalence de 9,8/100000 naissances masculines pour une population de 43,851,043 millions habitants selon l'office national des statistiques. [288]

V. Physiologie de l'hémostase :

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang fluide à l'intérieur des vaisseaux (arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses).

Elle 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 rouges (thrombus rouge).
- La fibrinolyse, processus limitant, permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension. Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase.)

V-1 Déroulement de l'hémostase primaire : Figure 3

V.1.1 Vasoconstriction réflexe :

Dont le but est le ralentissement du flux sanguin pour diminuer les pertes sanguines et favoriser les interactions plaquettes sous endothélium.

V.1.2 Adhésion des plaquettes au sous endothélium via le facteur de Von-Willebrand sous-endothéliale

V.1.3 Activation des plaquettes :

Marqué par des modifications morphologiques des plaquettes en forme de pseudopodes et des réactions biochimiques comme la synthèse de Thromboxane A2 et phénomène de « flip-flop » qui permet la fixation des facteurs de la coagulation et facilite leurs interactions.

V.1.4 Agrégation des plaquettes : Grace au fibrinogène qui permet de former des ponts inter plaquettaires formant ainsi le thrombus blanc.

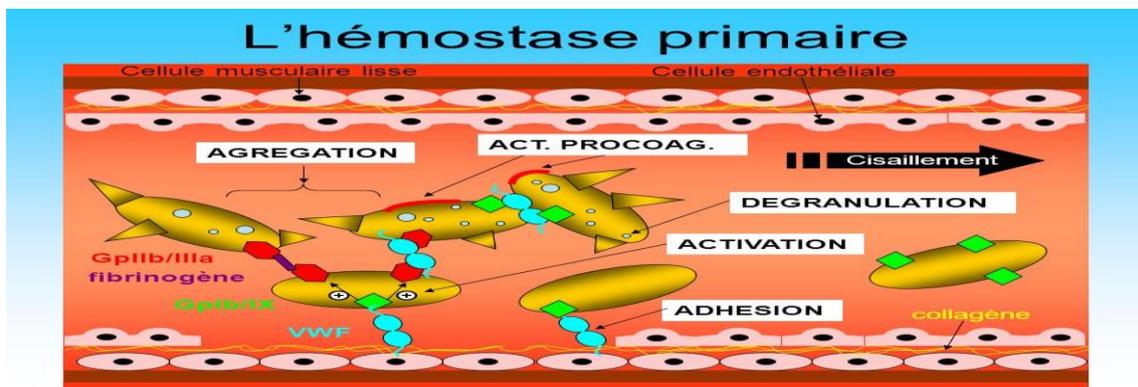


Figure 3 : Déroulement de l'hémostase primaire [28]

V.2 .Coagulation plasmatique :

Le thrombus plaquettaire est fragile, il doit être consolidé et formera le thrombus rouge résultat du processus de la coagulation.

V.2.1. Protéines plasmatiques de la coagulation :

13 facteurs dont les numéros correspondent à la chronologie de leurs découvertes, leur synthèse est d'origine hépatique qui existent sous deux formes : une forme non active, et une forme active .**Tableau 1**

- Pro-enzymes ou Zymogènes : Facteurs XII, XI, VII, IX, X, II (prothrombine), XIII
- Pro-cofacteurs d'enzymes : Facteurs V et VIII.
- Substrat final : Fibrinogène, fibrine.
- Les facteurs Vitamine K-dépendants : facteurs II, VII, IX et X et 2 inhibiteurs physiologiques Protéine C et protéine S.

V-3- Particularités de l'hémostase en pédiatrie :

L'enfant n'est pas simplement un « adulte en miniature » du moins en ce qui concerne la balance hémostatique, tout particulièrement celle du nouveau-né [34] avec des particularités quantitatives et qualitatives marquée par une hypercoagulabilité physiologique [24].

Bien que le système hémostatique du nouveau-né et de l'enfant soient particuliers mais il reste équilibré, sans saignement ni thrombose, néanmoins cet équilibre est instable les exposant à des pathologies acquises et constitutionnelles de l'hémostase parfois sévères.

L'hémostase pédiatrique a été décrite dans les travaux pionniers de Hathaway et Andrew comme un système en développement qui s'opère durant le dernier mois de la vie intra-utérine, dans les jours qui suivent l'accouchement et qui se poursuivent dans la première année de vie [31]. Des valeurs de référence en fonction de l'âge pour les facteurs coagulants aussi anticoagulants ont été déterminés, évalué puis confirmés par plusieurs études de différentes populations pédiatriques dans différents environnements techniques. **Tableau 3**

V-3-1-Hémostase primaire : Chez le fœtus normal, la mégacaryocytopoïèse permet, dès la 15^{ème} semaine de vie intra-utérine, la production d'un nombre de plaquettes comparable à celui de l'adulte compris entre 200 et 300 Giga/l, et stable jusqu'à la naissance avec 2 pics d'hyperplaquettose, vers 2 à 3 semaines et 6 à 7 semaines. A la naissance, l'étude des fonctions plaquettaires a montré une diminution de l'agrégation et d'activation plaquettaire, jusqu'au 2^{ème} mois de vie et une élévation du facteur Willebrand (VWF) qui diminue progressivement jusqu'à l'âge de 6 à 12 mois, puis augmente de façon progressive jusqu'à l'âge. Au total, l'hémostase primaire est efficace voire même accélérée, en période néonatale, avec un rôle essentiel exercé par le facteur Willebrand. [31]

V-3- 2 Coagulation plasmatique : Le développement de la coagulation est très influencée par l'âge, les taux d'activateurs et d'inhibiteurs de la coagulation plasmatique évoluent tout au long de la vie intra-utérine de façon dynamique jusqu'à la naissance et se poursuit pendant la période néonatale et l'enfance avant d'atteindre le système achevé de l'adulte, à la naissance il y a une hypercoagulabilité physiologique du nouveau-né vu que les temps de coagulation, le temps de Quick(TQ) et le temps de céphaline avec activateur (TCA), sont allongés reflétant une synthèse hépatique réduite de la majorité des facteurs de la coagulation et de leur clairance élevée. La génération de la thrombine dans le plasma du nouveau-né est également diminuée.[32]

V-3- 3 Les facteurs de la coagulation : Entre la 20^e et 30^e semaine de gestation, les taux des facteurs vitamine K dépendants (II, VII, et X) sont compris entre 10 % et 30 % (VII). Ils augmentent ensuite de façon progressive durant les dernières semaines de la vie fœtale, avec, à

la naissance, des valeurs comprises entre 30 et 50 %. Le déficit est d'autant plus important que la prématurité est grande lié à l'immaturation hépatique et à un transfert materno-foetal en vitamine K faible induisant une carence en vitamine K et de faibles réserves chez le nouveau-né. La normalisation des facteurs est progressive, le FVII est le premier à atteindre les valeurs de l'adulte, puis le X, le II et le IX, la correction est plus lente pour le FIX, (12 mois) avec un taux de 10 % dès la naissance [33]. Chez le nouveau-né à terme et le prématuré, les valeurs de référence du FVIII sont le plus souvent supérieures aux valeurs normales de l'adulte dans les premiers jours de vie, avec une normalisation à partir du 15e jour [34] [125]. **Tableaux 3-4**

Tableau 3 : Valeurs des facteurs de la coagulation dans la population pédiatrique [35]

Tableau 1 – Valeurs de référence en pédiatrie selon Andrew (A) [1, 2, 14] et Monagle (M) [4].									
Facteur	Auteur	Prématuré	Nouveau-né	3 à 5 jours	6 mois*	Entre			Adulte
		30 à 36 semaines	à terme			1 et 5 ans	6 et 10 ans	11 et 16 ans	
Fibrinogène g/l	A	2,4 (1,5-3,7)	2,8 (2,3-3,4)	3,1 (2,4-3,9)	2,5 (1,5-3,9)	2,8 (1,7-4)	2,7 (1,6-4)	3 (1,5-4,5)	2,8(1,6-4)
	M		2,8 (1,9-3,7)	3,3 (2,8-4)	2,4 (0,8-3,8)	2,8 (1,6-4)	3 (2-4)	3,1 (2,1-4,3)	3,1 (2-4,3)
Facteur II (%)	A	45 (20-77)	48 (37-59)	63 (48-78)	88 (60-116)	94 (71-116)	88 (67-107)	83 (61-104)	108 (70-146)
	M		54 (41-69)	62 (50-73)	90 (62-103)	89 (70-109)	89 (67-110)	90 (61-107)	110 (78-138)
Facteur V (%)	A	88 (41-144)	72 (54-90)	95 (70-120)	91 (55-127)	103 (79-127)	90 (63-116)	77 (55-99)	106 (62-150)
	M		81 (44-69)	122 (92-154)	113 (94-141)	97 (67-127)	99 (56-141)	89 (67-141)	118 (78-152)
Facteur VII (%)	A	67 (21-113)	66 (47-85)	89 (62-116)	87 (47-127)	82 (55-116)	85 (52-120)	83 (58-115)	105 (67-143)
	M		70 (52-88)	86 (67-107)	128 (83-160)	111 (72-150)	113 (70-156)	118 (69-200)	129 (61-199)
Facteur VIII (%)	A	111 (50-213)	100 (61-139)	88 (55-121)	73 (50-109)	90 (59-142)	95 (56-132)	92 (53-131)	98 (50-149)
	M		182 (105-329)	159 (83-274)	94 (54-145)	110 (36-185)	117 (52-182)	120 (59-200)	160 (52-290)
Facteur IX (%)	A	25 (14-65)	52 (24-72)	52 (24-72)	98 (28-128)	72 (47-104)	75 (62-99)	92 (59-122)	109 (55-162)
	M		48 (35-56)	72 (44-97)	71 (43-121)	85 (44-127)	96 (48-145)	111 (64-216)	130 (59-254)
Facteur X (%)	A	41 (11-71)	40 (28-54)	49 (34-64)	78 (38-118)	88 (58-116)	75 (55-101)	79 (50-117)	108 (70-152)
	M		55 (46-67)	60 (46-75)	95 (77-122)	98 (72-125)	97 (66-125)	91 (53-122)	124 (96-171)
Facteur XI (%)	A	30 (8-52)	38 (24-52)	55 (39-71)	86 (49-134)	97 (58-150)	86 (52-120)	74 (50-97)	97 (67-127)
	M		30 (7-41)	57 (29-79)	89 (62-125)	113 (65-162)	113 (65-162)	111 (65-139)	112 (67-196)
Facteur XII (%)	A	38 (10-66)	53 (33-73)	47 (29-65)	77 (39-115)	93 (64-129)	92 (60-140)	81 (34-137)	108 (52-164)
	M		58 (43-80)	53 (14-90)	79 (20-135)	85 (36-135)	81 (26-137)	75 (14-117)	115 (35-207)
Antithrombine (%)	A	38 (14-62)	63 (51-75)	67 (54-80)	104 (84-124)	111 (82-139)	111 (80-131)	105 (77-132)	100 (74-126)
	M		76 (58-90)	74 (60-89)	109 (72-134)	116 (101-131)	114 (85-134)	111 (96-126)	96 (66-124)
Protéine C (%)	A	28 (12-44)	35 (26-44)	42 (31-53)	59 (37-81)	66 (40-92)	69 (45-93)	83 (55-111)	96 (64-128)
	M		36 (24-44)	44 (28-54)	71 (31-112)	96 (65-127)	100 (71-129)	94 (66-118)	104 (74-164)
Protéine S (%)	A	26 (14-38)	36 (24-48)	50 (36-64)	87 (55-119)	86 (54-118)	78 (41-114)	72 (52-92)	81 (60-113)
	M		36 (28-47)	49 (33-67)	102 (29-162)	101 (67-136)	109 (64-154)	103 (65-140)	75 (54-103)

* Pour Monagle, les enfants sont prélevés entre 1 mois et 1 an. Les chiffres en caractère gras signifient que les taux sont significativement plus bas que ceux de l'adulte p < 0,05.

	Numération plaquettaire	Test de Quick	TCA (sec)	Fibrinogène (g/l)	Tests de confirmation	Normes chez le nouveau-né à terme (1 jour de vie)*
Pathologies héréditaires						Moyennes (extrêmes)
Hémophilie A	N	N	↑	N	Dosage FVIII	100 % (50-178)
Hémophilie B	N	N	↑	N	Dosage FIX	53 % (15-91)
Maladie de Willebrand sévère	N	N	↑	N	Dosage VWF (+FVIII)	153 % (50-287)
Déficit Facteur VII	N	↓	N	N	Dosage FVII	66 % (28-104)
Déficit Facteur X	N	↓	↑	N	Dosage FX	40 % (12-68)
Déficit Fibrinogène	N	N/↓	N/↑	↓	Dosage fibrinogène	2,83 g/l (1,67-3,99)
Déficit Facteur XIII	N	N	N	N	Dosage FXIII	79 % (27-131)

Tableau 4 : Principales pathologies hémorragiques de la coagulation chez le nouveau et tests d'exploration. [35]

VI. Physiologie du facteur VIII : Le complexe anti hémophilique A :

VI.1. Structure : Le FVIII est une protéine qui se présente sous forme d'hétéro-dimère composé d'une chaîne lourde de 2 332 acides aminés, comportant 3 domaines homologues A essentiels pour l'activité cofacteur, un domaine B dont une grande partie peut être délétée sans perte de l'activité et deux domaines C organisés suivant la séquence A1-A2-B-A3-C1-C2. Entre ces domaines ont été identifiées des régions acides : a1 entre A1 et A2, a2 entre A2 et B, et a3 entre B et A3 qui permet la liaison du FVIII avec le FvW, une molécule chaperonne qui stabilise le FVIII, le protège d'une dégradation prématurée et permet son acheminement vers le site de saignement **Figure 7**

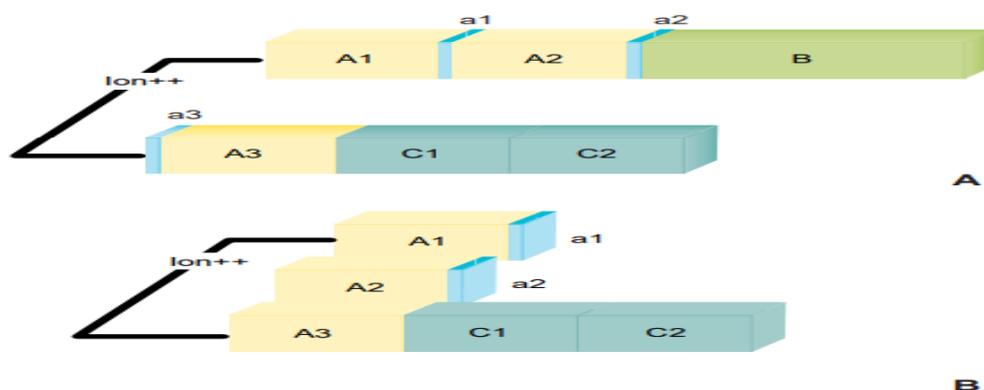


Figure 7 : Représentation schématique de la structure du Facteur VIII. [36]

A : La molécule Facteur VIII (FVIII)

B : La molécule FVIII activé.

VI.2. Structure tridimensionnelle du FVIII : Ce n'est qu'en 2008, que la structure cristallographique du FVIII dépourvu du domaine B a été rapportée par deux équipes de recherche. Ces deux études ont permis d'identifier avec une résolution élevée la structure 3D ainsi que l'organisation en domaines de la protéine FVIII. [36] **Figure 8**

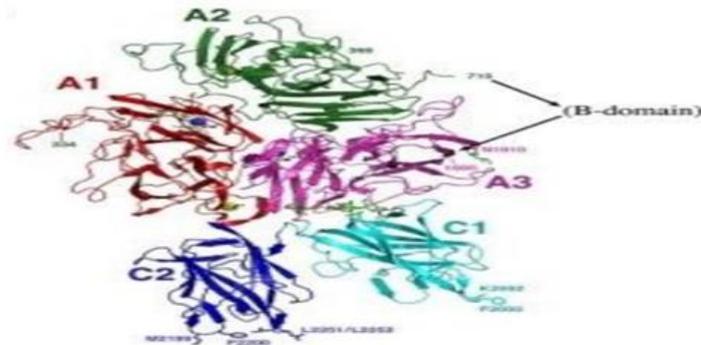


Figure 8 : Représentation schématique des structures tridimensionnelles du FVIII. [37]

VI.3. Métabolisme :

VI.3.1 Biosynthèse : Bien que les sites de synthèse du FVIII ne soient pas complètement définis, la plupart des données indique que le plus grand site se situe dans le système réticuloendothélial hépatique, la sécrétion du FVIII suit un trajet à travers la cellule avant d'être libérée dans le plasma en passant par le réticulum endoplasmique et finalement par l'appareil de Golgi.

VI.3.2 Activation : Afin de participer au processus de la coagulation, le FVIII est un précurseur inactif qui doit être converti en son dérivé actif par des activateurs qui sont la thrombine et le FXa, qui clivent la protéine au niveau des Arginine en positions 372, 740 et 1689, toutes situées à l'extrémité C-terminale des régions acides et le complexe FT/FVIIIa au niveau des Arginine en position 372 et 740. Dont l'activation est plus faible que celle produite par la thrombine. **Figure 9**

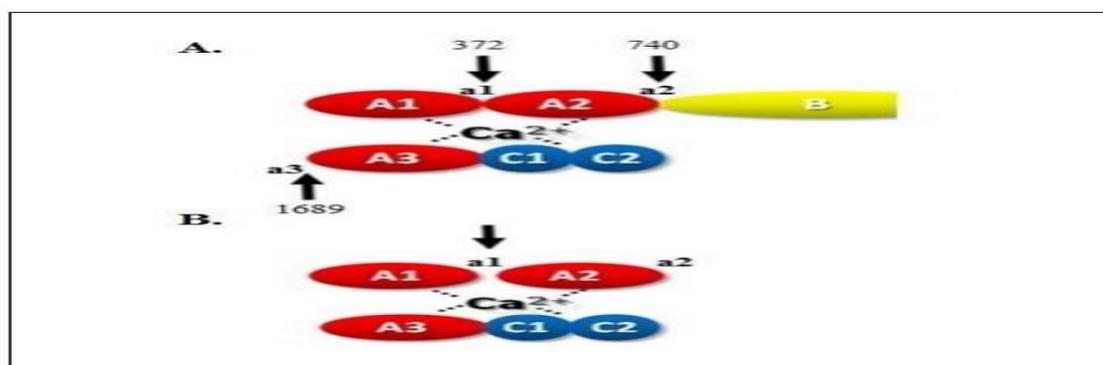


Figure 9 : Représentation schématique des sites d'activation et de la structure activée de la protéine FVIII. [28]

VI.3.3 Inactivation :Le FVIII peut être désactivé soit par dissociation spontanée du domaine A2 car le FVIIIa est naturellement instable en raison de la faible affinité du domaine A2 pour le reste de la protéine A1/A3-C1-C2 soit par dégradation protéolytique: clivage du FVIII par la protéine Ca soit par le facteur X a. [37]

Plus récemment, un nouveau mécanisme d'inactivation du FVIII par des élastases de neutrophiles humains (ENH) a été identifié, cependant cette inactivation serait de 30 fois moins faible que celle générée par le FXa, l'APC et la plasmine respectivement. Le FVIII délété du domaine B subirait une inactivation. **Figure 10**

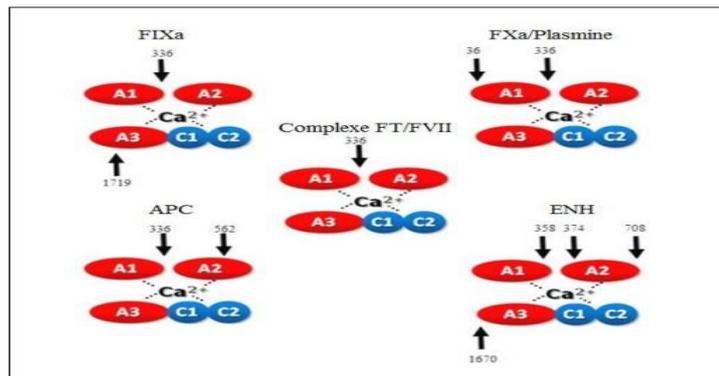


Figure 10: Représentation schématique de différents sites de clivage lors de l'inactivation protéolytique du FVIII. [4]

VI.3.4 Clairance : L'élimination des fragments générée lors de l'inactivation du FVIII est essentiellement hépatique. Dans la circulation sanguine, la majorité du FVIII se trouve lié au FvW. Qui est exclusivement éliminé par les cellules de kuppfer, cependant, l'élimination du FVIII libre fait intervenir quatre récepteurs de clairance exprimés sur les hépatocytes.

VI.4.4 Rôle : Le principale rôle physiologique du FVIII est celui de cofacteur du FIXa au sein du complexe ténase intrinsèque qui va induire une activation importante du FX : La thrombine transforme le dimère FVIII en hétéro dimère VIII a sur le site du thrombus, en outre, la thrombine active le FV en F Va et le FXI en F XIa. [4]

VII. Physiologie des facteurs IX : Le facteur anti hémophilique B :

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

EGF-like se situe un peptide d'activation de 35 acides aminés qui précède le domaine sérine protéase avec la triade catalytique histidine-aspartate-sérine [38]

VII.2. Métabolisme :

VII.2 .1 Activation du facteur IX : Le facteur IX circule sous forme monocaténaire, l'excision du peptide d'activation donne le FIXa qui comporte une chaîne légère liée par un pont disulfure à une chaîne lourde.

VII.2 .2 Inactivation du facteur IX : C'est le complexe antithrombine/FIXa qui inactive le facteur IXa par un mécanisme identique pour le FIXa et FII. Cette inactivation est accélérée par la présence d'héparine.

VII.3. Role du facteur IX : Comme le facteur VIII, le facteur FIX est indispensable à la phase de propagation de la coagulation. Le complexe VIIIa –FIX a ou ténase intrinsèque induit une activation massive du FX responsable de la génération d'une grande quantité de thrombine. [38]

VIII. Physiopathologie de l'hémophilie « L'hémostase chez l'hémophile » : Malgré les différences morphologiques et fonctionnelles des facteurs VIII et IX de la coagulation, le déficit congénital en l'un de ces deux facteurs crée la même pathologie : l'hémophilie A et B respectivement et des manifestations cliniques similaires.

Les conséquences d'une anomalie de ce complexe anti hémophilique sur la coagulation sont recherchées par plusieurs modèles : L'un consiste à étudier dans des plasmas normaux ou issus des patients hémophiles la cinétique d'activation de la coagulation in vitro, à travers la cinétique d'apparition de métabolites liés à la génération de thrombine, tels les complexes thrombine-antithrombine (TAT), et le fibrino peptide A.

Dans le plasma issu d'hémophiles A, la thrombine est générée tardivement et en petites quantités, ce qui implique un ralentissement de la coagulation corrigé par le rajout de FVIII.

Il existe aussi chez l'hémophile un ralentissement de la génération du facteur V activé, par contre, l'activation des plaquettes est ralentie mais non réduite.

Ainsi, dans le plasma déficient en FVIII, l'activation de la coagulation se fait, mais de façon retardée, alors que l'activation plaquettaire est pratiquement normale qui est largement indépendante de la ténase intrinsèque ,ceci confirme les anciennes observations faites chez l'hémophile à partir du temps de saignement normal lié à la formation initiale du caillot plaquettaire ,cependant, le caillot hémostatique secondaire, fibrino plaquettaire est anormal chez l'hémophile, vu la petite quantité de fibrine qu'il contient.

Ces données ont été confirmées dans un autre modèle étudiant en vidéo microscopie la croissance du caillot à la surface d'une couche monocellulaire de fibroblastes en culture

permettant de visualiser l'existence de deux phases dans la croissance du caillot: une phase d'initiation, localisée directement à la surface activatrice et à proximité, et une phase d'expansion qui se fait à partir de ce caillot et diffuse dans le plasma :Chez un hémophile cette phase d'expansion est très altérée, et la croissance du caillot ne représente que 30% de celle mesurée dans un plasma normal.

A la lumière de ces données, le déroulement du processus d'hémostase chez l'hémophile se présente comme suit : l'adhésion plaquettaire se fait normalement sur le site de la lésion vasculaire où la présence de FT exprimé à la surface des cellules permet l'initiation de la coagulation qui sera modérément ralentie en présence de quantités réduites de FVIII ou de FIX. Les plaquettes n'exprimant pas de FT, les faibles quantités de thrombine et de FXa produites le sont à la surface d'autres cellules telles que les fibroblastes, les monocytes, les cellules péri vasculaire, voire les cellules endothéliales, en revanche en l'absence d'une ténase intrinsèque fonctionnelle, du fait soit d'un déficit de l'enzyme F IXa, soit d'un déficit du cofacteur, le F VIIIa ne permet pas l'activation de FX à la surface des plaquettes. En outre l'activation du FX par le F VIIa est bloquée par le TFPI, tandis que l'antithrombine circulante inhibe les FXa et FIIa non liés à des phospholipides, enfin, l'adhésion des plaquettes au niveau de la lésion tend à occulter les sites d'expression du FT, empêchant la migration du FXa et des autres facteurs vers la lumière vasculaire où ils pourraient grâce au FT natif circulant (blood-borne TF) participer à la propagation du caillot. En l'absence d'un complexe anti hémophilique fonctionnel, il ne peut pas y avoir cette « explosion de thrombine » nécessaire à la phase de propagation et indispensable pour conférer une structure stable au caillot. En somme, en l'absence d'une ténase intrinsèque fonctionnelle, due soit au déficit de l'enzyme FIXa, soit à un déficit du cofacteur FVIIIa, une activation importante du FX à la surface des plaquettes fait défaut, par conséquent, il ne peut pas y avoir cette « explosion de thrombine » nécessaire à la phase de propagation et indispensable pour conférer une structure stable au caillot. L'hémophilie apparaît ainsi essentiellement comme un défaut de la génération de thrombine à la surface des plaquettes, conduisant à la génération plus lente d'un caillot de structure altérée.[38] De ce fait, « Un hémophile ne saigne pas plus, mais plus longtemps ». **Figure 11**

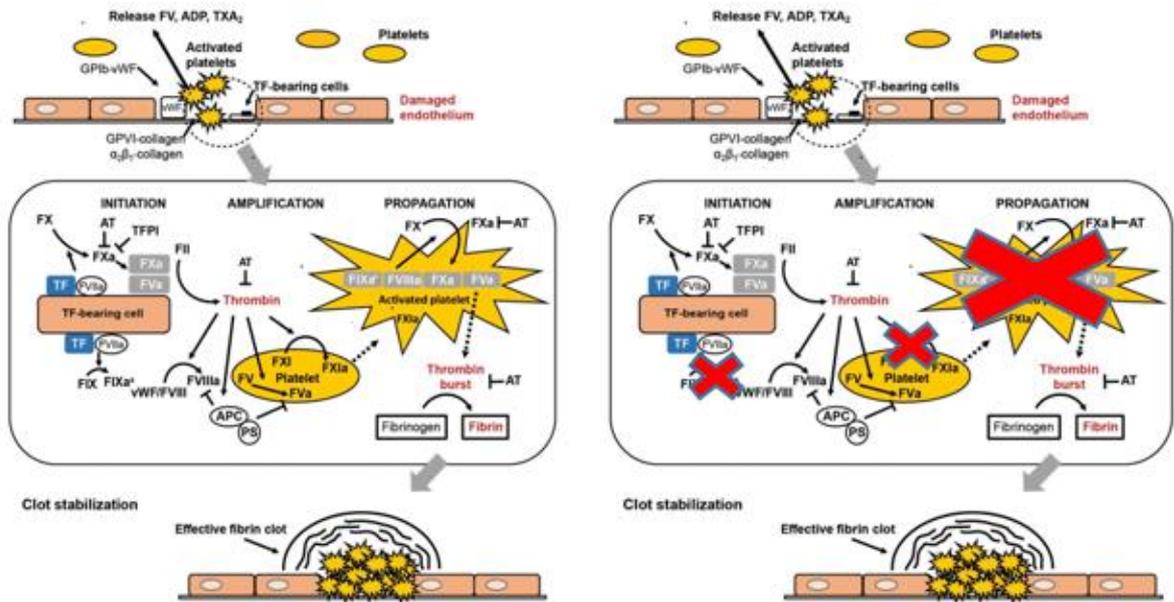


Figure 11 : Schémas comparant l'hémostase chez un sujet sain (schéma à gauche) et chez un patient hémophile (schéma à droite). [296]

IX. Génétique de l'hémophilie :

IX. 1 Mode de transmission : L' hémophilie est une maladie génétique dont la transmission se réalise selon un mode récessif lié au chromosome X [39]).

Dans le mode d'hérédité, l'allèle morbide se comporte comme un caractère récessif, les femmes hétérozygotes, dites conductrices de la maladie, ne sont pas atteintes mais peuvent transmettre la maladie donc elle ne se manifeste que chez les sujets de sexe masculin (hémophiles) ne possédant qu'une seule copie du gène (sujets hémizygotés), ceci est observé dans les formes « familiales » qui correspondent à 70 % des cas , cependant dans les 30% restant, l'hémophilie apparaît de façon « sporadique » soit à cause d'une mutation dite de novo dans un gamète grand-parental ou par transmission d'une mutation sur plusieurs générations de femmes conductrices asymptomatiques [4]

De rares cas d'hémophilie féminine ont été décrits et qui sont causés soit par l'inactivation aléatoire du chromosome X chez les filles atteintes d'un syndrome de Turner, par la présence de deux copies du gène F8 portant la mutation : « phénomène de lyonisation » [40] ou un couple parental constitué par un homme hémophile et une femme conductrice du même type d'hémophilie.

IX. 2 Arbre généalogique : L'arbre généalogique permet d'étudier la filiation et d'envisager un conseil génétique, comme pour toutes les maladies à transmission récessive liée à l'X, un hémophile (Xh Y) donne naissance à des garçons indemnes (X Y), et à des filles qui sont des

conductrices obligatoires (Xh X). Dans 50 % des cas, une conductrice peut donner naissance à un garçon ou à une fille normale (XY ou XX) dont la descendance sera indemne. Dans 25 % des cas, une conductrice donnera naissance à un garçon hémophile (Xh Y) et à une fille conductrice (Xh X) ou dans le cas d'une disomie X maternelle [41] **figure 12**

L'évaluation génétique de l'hémophilie est importante pour définir la biologie de la pathologie et établir le diagnostic dans les cas complexes, prévoir le risque d'apparition d'inhibiteurs, identifier les porteuses et fournir un diagnostic prénatal.

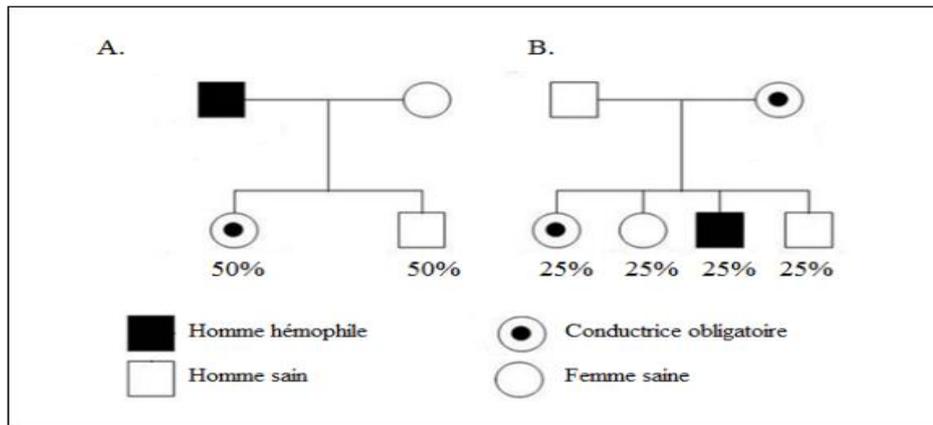


Figure 12 : Mode de transmission de l'hémophilie. [41]

A. Descendance d'un homme hémophile B. Descendance d'une femme conductrice

IX. 3 Les anomalies génétiques responsables de l'hémophilie :

IX. 3.1. Hémophilie A :

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

Figure 13

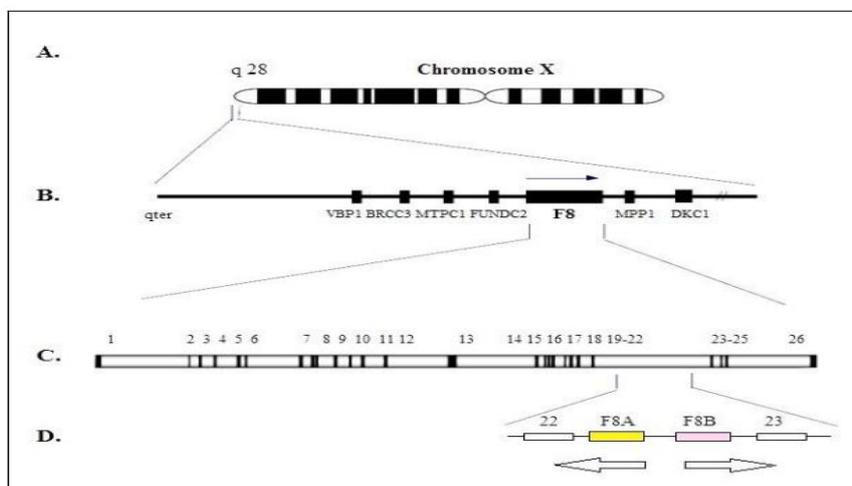


Figure 13 : Localisation chromosomique et structure du gène du F8.[38]

(A) Représentation du chromosome X (B). Localisation chromosomique du gène F8
(C). Répartition des 26 exons du gène F8 (D). Représentation des deux gènes additionnels au F8 : F8A et F8B.

- **Anomalies génétiques responsables de l'HA** : L'hétérogénéité phénotypique de l'HA est le reflet de la grande variabilité d'anomalies génétiques responsables de cette pathologie, ces anomalies se trouvent dispersées dans l'ensemble de la région génomique du gène F8. Les premières mutations associées à l'HA ont été identifiées après le clonage du gène F8 par Gitschier en 1985 puis 4500 variantes ont été découvertes dont plus de 1000 nouvelles variantes uniques en 2019, il existe actuellement 3052 variantes uniques du gène F8 compilées dans une base de données correspondant à 10144 cas individuels.[42] **Tableau5**

Les conséquences de ces anomalies génétiques sont soit un déficit en FVIII par diminution de sécrétion, jusqu'à l'absence totale de FVIII fonctionnel.

Type de mutation	Nombre de mutations	Pourcentage %
<u>Mutations ponctuelles</u>	1730	67,68%
Faux sens	1244	48,7%
Nonsense	290	11,3%
Au niveau des sites d'épissage	196	7,7 %
<u>Mutations de type décalage de cadre de lecture</u>	597	23,3%
Délétions	419	16,4%
Duplications	129	5%
insertions	25	0,1%
Délétions/insertions	24	0,09%
<u>Délétions</u>	155	6%
Micro-délétions	121	4,7%
Grande délétions	34	0,13%
<u>Insertions</u>	13	0,05%
Petites insertions	7	0,03%
grandes insertions	6	0,02%
<u>Duplications</u>	26	0,1%
Petites duplications	5	0,01%
Grandes duplications	21	0,09%
<u>Autres mutations</u>	21	0,09%
Mutations silencieuses	15	0,05%
Au niveau du promoteur	6	0,04%
Totale	2556	100%

Tableau 5 : Liste des mutations responsable d'HA répertoriées dans la CHAMP [47].

La majorité des mutations responsables de l'HA sont rares ou spécifiques à une famille à l'exception des micro-inversions du gène F8 qui sont relativement communes et courantes. 2 types de micro-inversions intra-chromosomiques du gène F8 ont été décrits : il s'agit de la microinversion de l'intron 22 et de l'intron 1 qui sont responsables d'un phénotype sévère de la maladie. [42].

1/La micro inversion de l'intron 22 : C'est l'anomalie la plus fréquente (50%) chez les patients HA sévères[43]. Cette micro-inversion est le résultat d'une recombinaison intra-chromosomique homologue qui a lieu au cours de la méiose entre la région intra-génique Int22h-1 (contenue dans l'intron 22 du gène F8) et l'une des deux copies extra-géniques homologues: int22h-2 (proximale) ou int22h-3 (distale). Limite télomérique du fragment et présentent une orientation inversée par rapport à celle normale de leur localisation intra-génique. Le gène F8 est ainsi divisé en deux parties avec sa partie distale et ayant changé d'orientation avec sens de lecture inversé bloquant toute possibilité de transcription complète du gène : **Figure 14**

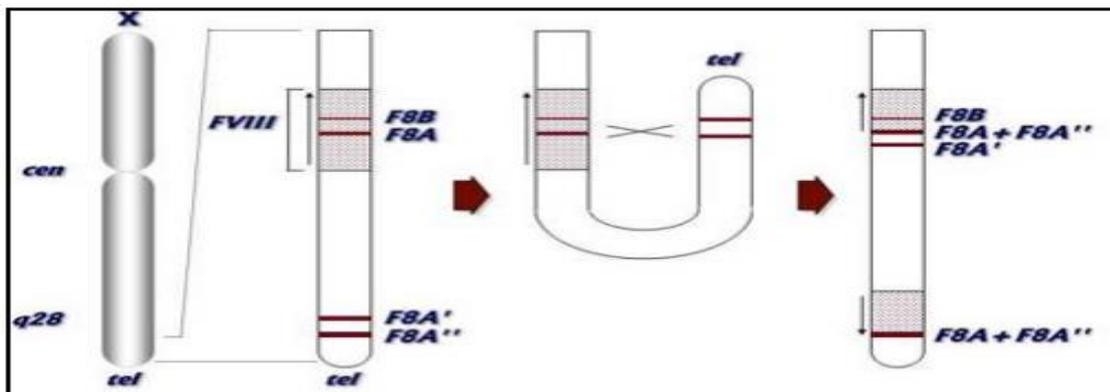


Figure 14 : Mécanisme de formation de l'inversion de l'intron 22 du gène FVIII. [43]

2/ L'inversion de l'intron 1 : La micro-inversion de l'intron 1 a été rapportée en 1996, elle est le résultat d'un crossing-over intra-chromosomique au niveau de l'intron 1 du gène F8 aboutissant à la rupture du gène F8, par conséquent, il est divisé en deux parties et dans des orientations opposées. [44]

Les 2 mutations d'inversion empêchent la formation d'ARN messager du FVIII (ARNm) de pleine longueur et conduisent à l'absence de la protéine FVIII provoquant ainsi une HA sévère [45]. Il a été rapporté que les mutations Inv22 et Inv1 peuvent augmenter le risque de formation d'inhibiteurs qui interfèrent avec le traitement. En plus de ces 2 micro-inversions, l'HA est causée par d'autres types de mutations qui peuvent être divisées en quatre grandes catégories : les mutations ponctuelles, les mutations de type décalage de cadre de lecture, les délétions/insertions et les duplications [47]

3/Les mutations ponctuelles : La majorité des cas d'HA (environ 67%) a pour origine une mutation ponctuelle dans le gène F8 qui regroupent les mutations faux-sens (qui provoquent une substitution d'acide aminé) et des variants non-sens (qui introduisent un codon stop prématuré), les mutations non-sens et les mutations au niveau des sites d'épissage.

4/Les délétions/insertions : Ces mutations sont le plus souvent responsables d'un décalage du cadre de lecture de l'ADN, ce qui modifie considérablement la protéine et conduit à une forme sévère de la pathologie, elles sont causées par des erreurs de glissement de l'ADN polymérase en série de nucléotides d'adénine (A) au niveau du gène F8.

Deux type sont décrites ,les grandes délétions partielles ou totales du gène (4,7%) ou les micro délétions,ces délétions peuvent induire la disparition de la fonction du FVIII, la suppression d'une partie importante de la protéine ou introduire un changement du cadre de lecture induisant ainsi une forme sévère de l'HA .[47]

5/Les duplications : Ces mutations sont responsables d'environ 0,1% des cas d'HA.

IX. 3.2. Hémophilie B :

IX.3.2.1 Description du gène F9 : Le gène codant le FIX est situé sur le bras long du chromosome X (Xq27),il est plus petit que le gène du FVIII puisqu'il comporte 34 kb et code un ARNm de 2,8 kb,il existe une homologie de séquence avec le FVII, le FX et la protéine C qui fait évoquer un ancêtre commun [48].

IX.3.2.2 Les mutations du gène du facteur IX : Les mutations de F9 sont très hétérogènes, ils comprennent des délétions, des duplications, des insertions, des variants de site d'épissage, des variants faux.La plupart des familles présentent un variant unique et le séquençage de nouvelle génération continue d'identifier de nouveaux variants type mutations manquantes qui sont le type de variants le plus courant en représentant 47 %.Comme pour l'hémophilie A, certaines familles d'hémophiles B présentent des variantes antigéniques positives (matériel à réaction croisée positif [CRM+]), dont la gravité clinique varie de légère à sévère. Ces patients ont des niveaux antigéniques de facteur IX proches de la normale, mais qui ont des niveaux d'activité du facteur IX beaucoup plus faibles.

Phénotype de Leyden : L'hémophilie B Leyden est une forme rare d'hémophilie B causée par des mutations ponctuelles dans le promoteur F9 plutôt que dans la région codante.Chez les personnes présentant le phénotype de Leyden, les taux de facteur IX augmentent après la puberté, et ces personnes passent souvent d'un phénotype clinique plus sévère à un phénotype plus léger à l'âge adulte[49].

X. Diagnostic moléculaire : Selon les ressources disponibles, le décodage complet du gène F8 ou F9 est effectué par PCR et séquençage de Sanger, ou séquençage de nouvelle génération, pour la détection de mutations faux-sens, non-sens, du site d'épissage, de petites et grandes délétions, de duplications et d'insertions. Chez les patients atteints d'hémophilie A sévère ou modérée avec des taux proches du seuil de la sévérité, il convient d'analyser d'abord l'inversion de l'intron 22 et de l'intron 1 du gène F8 sinon les variantes d'insertion, de duplication ou de délétion, si ces tests ne donnent pas les informations escomptées, les patients doivent être dépistés pour les délétions de grande taille, les duplications ou les réarrangements complexes ,en cas d'hémophilie A modérée ou mineur, il convient de commencer par le dépistage de petites insertions, duplications ou délétions ,par contre, en cas d'hémophilie B sévère, modérée ou mineure, il convient de commencer par le dépistage de petites variantes, sinon, un séquençage complet des gènes avec l'hypothèse d'une grande délétion ou duplication reste posée, à cet effet ,les diagnostics génétiques dépendent de descriptions précises et normalisées et du partage des variantes génétiques gérés par la Human Genome Variation Society (HGVS) qui dispose d'une nomenclature du gène F8 ou F9 pour procéder à une comparaison avec les comptes rendus relatifs aux antécédents familiaux des patients et des familles.[7]

X.1 Diagnostic prénatal : Le diagnostic prénatal peut être proposé à toutes les porteuses confirmées d'une variante du gène F8 ou F9 et celles « à risque » qui portent un fœtus de sexe masculin, dès la 10^{ème} semaine d'aménorrhée, à partir de sang maternel par PCR à la recherche du chromosome Y, ou par PCR sur biopsie de villosités choriales par l'utilisation de sondes spécifiques de l'Y, ou plus tard, par amniocentèse, afin d'orienter le protocole lors de l'accouchement ou d'envisager d'interrompre la grossesse en cas de fœtus affecté.

Le conseil génétique doit aborder la question du risque de fausse couche qu'implique le recours à un diagnostic prénatal et les risques de transmission potentielle évité par un test de contamination par les cellules maternelles de l'échantillon fœtal par des techniques utilisant des marqueurs autosomiques à courte répétition en tandem. Il est important de connaître et de respecter la législation régissant le conseil génétique pré natal dans le pays où le soin est prodigué. [50] [7]

X.2 Diagnostic pré implantatoire : Il permet de diagnostiquer des pathologies génétiques au stade embryonnaire, donc considéré comme une forme de diagnostic prénatal très précoce, il permet d'identifier les embryons exempts de remaniement chromosomique structurels ou numériques par hybridation in situ en fluorescence (FISH) et de maladies monogénique par PCR (Polymerase Chain Reaction) [44 ,45]. Après une consultation initiale multidisciplinaire, réunissant un généticien, un gynécologue, un embryologiste, un psychiatre et une sage-femmes,

des blastomères sont prélevés sur des embryons obtenus in vitro, avant l'implantation, au 3e jour de leur développement, ces cellules sont ensuite soumises à une analyse génétique ou seuls les embryons non atteints sont réimplantés dans l'utérus au 4e jour.

Le DPI est proposé aux porteuses confirmées d'une variante du gène F8 ou F9 avec connaissance et respect de la législation régissant le conseil génétique et le diagnostic génétique préimplantatoire dans le pays où le soin est prodigué. [50]

XI. Diagnostic clinique : Les signes cliniques sont identiques dans l'hémophilie A et l'hémophilie B mais leurs gravités sont généralement corrélée au taux des facteurs de coagulation [51] **Tableau 6**

Tableau 6 : Corrélation entre la gravité du saignement et le taux des facteurs de coagulation.

[7]

Gravité	Taux de facteur de coagulation	Épisodes hémorragiques
Sévère	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/ml) ou < 1 % du taux normal	Saignement spontané dans les articulations ou les muscles, principalement en l'absence de cause hémorragique identifiable
Modérée	1 à 5 UI/dl (0,01 à 0,05 UI/ml) ou 1 à 5 % du taux normal	Saignement spontané occasionnel ; saignement prolongé lors d'un traumatisme mineur ou d'une intervention chirurgicale
Mineure	5 à 40 UI/dl (0,05 à 0,40 UI/ml) ou 5 à < 40 % du taux normal	Hémorragie lors d'un traumatisme majeur ou d'une intervention chirurgicale ; saignement spontané rare

XI.1. Circonstances de découverte : Le phénotype caractéristique de l'hémophilie est la tendance aux saignements qui se produisent pendant toute la vie, mais dans les formes graves d'hémophilie ces symptômes hémorragiques apparaissent dès l'enfance, à l'âge de la marche, pendant que chez les cas d'hémophilie légère, les hémorragies surviennent après un traumatisme ou une intervention chirurgicale. [18] Pour orienter le diagnostic de l'hémophilie, 3 difficultés sont à relever :

-Évaluer quand une symptomatologie hémorragique est à considérer comme pathologique afin de prescrire un bilan d'hémostase. : leur répétition, leur importance et de leur sévérité, ainsi que la recherche d'antécédents hémorragiques familiaux pour lesquels le score hémorragique de l'ISTH-BAT est utilisé et qui comporte un item supplémentaire permettant d'évaluer des symptômes plus spécifiques de la pédiatrie, tels la survenue d'un céphalématome en période néonatale, les hémorragies au cordon ombilical, les circoncisions hémorragiques, mais aussi les hématomes lors de ponctions veineuses. (Annexe 9) [52]

-Penser à l'hémophilie en cas de symptomatologie hémorragique malgré l'absence d'une histoire familiale.

-Faire le diagnostic d'un saignement lorsque celui-ci n'est pas visible (par exemple douleur articulaire, impotence fonctionnelle d'un membre) font le plus souvent évoquer d'autres diagnostics que celui d'un saignement [52].

-Les normales du score ISTH-BAT, puisque c'est le seul à être validé dans l'hémophilie chez les patients de moins de 18 ans sont ≤ 2 [53].

XI.1. 1. Révélation en période néonatale :

- **Hémorragie intracrânienne néonatale** : son incidence est estimée à 3%chez les garçons atteints d'hémophilie, elle peut être sous durale, sous-arachnoïdienne, intraventriculaire, épidurale ou intra-parenchymateuse.

- **Chute du cordon ombilical** ou la cicatrisation retardée du tronc ombilical peuvent être une manifestation très précoce dans les formes sévères.

- **Saignements prolongés du talon.**

Pour cela en cas d'antécédents familiaux, le dépistage se fait le plus souvent en période néonatale bien souvent avant les signes cliniques [54].

XI.1. 2 Ecchymoses, hémorragies dans les articulations, hématomes intramusculaire :

Ils peuvent se développer au cours des premiers mois de la vie, ou plus tard dans l'enfance à l'apprentissage de la marche,notamment à la suite d'un traumatisme chez les hémophiles sévère[1,55,64].

XI.1.3 Hémorragie provoquée par une intervention chirurgicale : Les interventions chirurgicales courantes de révélation de l'hémophilie chez les enfants qui posent un problème hémostatique majeur sont l'amygdalectomie, les extractions dentaires et la circoncision qui assez fréquente avec une incidence de 0,1 et 35%. [56]

XI.1.4 Les manifestations hémorragiques inhabituelles : Des cas d'hématome intra-surrénalien ont été rapportés chez un nouveau-né atteint d'hémophilie A ainsi qu'une rupture splénique spontanée ou provoquée a été observée dans l'hémophilie A et B[57] ,des saignements hépatiques soit parenchymateux, sous-capsulaire ou l'hémophilie ont été décrites chez des nourrissons atteints d'hémophilie A .[58]

XI.1.5 Découverte fortuite : Il n'est pas rare que dans les formes frustes, la découverte de l'hémophilie se fasse lors d'un bilan préopératoire, ou à l'occasion d'un bilan d'hémostase systématique.

XI. 2 Type d'hémorragie : Dans la plupart des cas, les hémorragies se produisent en interne, dans les articulations ou les muscles, certaines peuvent même engager le pronostic vital et il existe peu d'hémorragies de la peau et des muqueuses à l'exception des hématuries .Toutefois

,c'est la durée anormalement plus prolongée qui confère le caractère grave au du saignement et non pas son intensité. [59] [67]

XI.3 Localisation des hémorragies : Les principales localisations sont les hémarthroses, les hématomes musculaires ou sous-cutanés dont la gravité potentielle est liée à la taille et la localisation. **Tableau 7**

Tableau 7 : Sites de saignement chez les hémophiles. [7]

Site de saignement	Fréquence approximative
Articulations <ul style="list-style-type: none"> • fréquence plus élevée dans les articulations de type charnière : chevilles, genoux, coudes • fréquence moins élevée dans les articulations de type pivot : épaules, poignets, hanches 	70 à 80 %
Muscles	10 à 20 %
Autres saignements majeurs	5 à 10 %
Système nerveux central	< 5 %

XI.3.1 Hémarthroses :Les hémarthroses sont la marque clinique de l'hémophilie ,elles représentent 70 à 80% des hémorragies de l'hémophile et constituent l'élément initiateur et déclencheur des destructions articulaires qui conditionnent le pronostic fonctionnel.[60]

IX.1.2 Rappel anatomique : Il existe trois types d'articulations: les articulations fibreuses, les articulations cartilagineuses et les articulations synoviales, chez l'hémophile, on s'intéresse surtout aux articulations synoviales car les saignements spontanés s'y produisent principalement. Elles sont composées d'un cartilage articulaire, d'une cavité articulaire, d'une capsule articulaire, d'une synoviale, de ligaments et de nerfs et vaisseaux sanguins. **Figure 15**

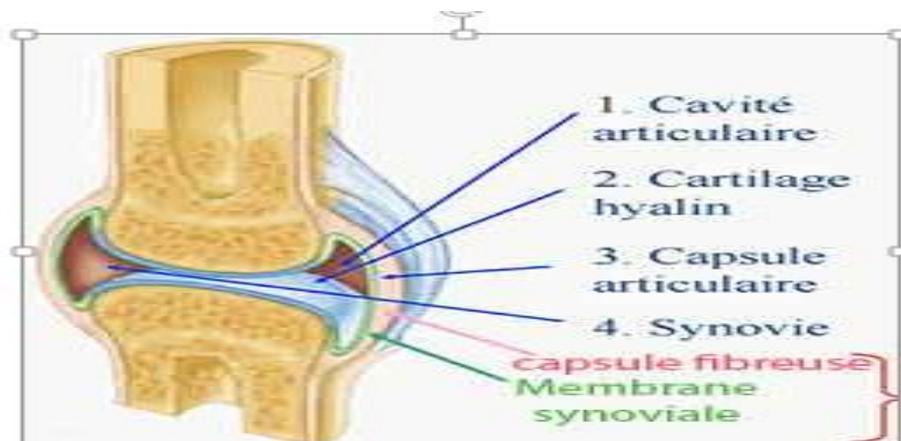


Figure 15 : Les composants d'une articulation synoviale.

XI.1.3 Définition de l'hémarthrose : Est définie par un épanchement de sang dans une cavité articulaire résultant de la rupture des vaisseaux de la synoviale ; elle survient

spontanément ou au décours d'un traumatisme. [61] [11] Une articulation cible est définie par la survenue de 3 hémarthroses ou plus durant une période de 6 mois[62], 1/4 des patients hémophiles sévères ont au moins une articulation cible[60]

XI.1.4 Sièges de l'hémarthrose : Elles peuvent siéger dans toutes les articulations mais pour des raisons biomécaniques les plus souvent atteintes sont la cheville (42%), le coude (21%) et le genou (20%), la hanche, l'épaule les poignets sont des localisations moins fréquentes vu la protection musculaire. **Figure 16**

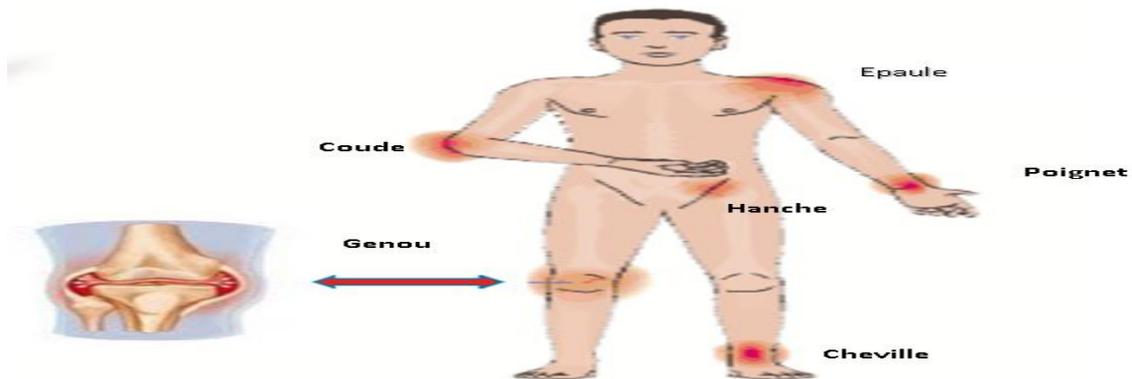


Figure 16 : Localisations des hémarthroses. [17]

XI.1.5 L'hémarthrose aiguë : Ce sont des hémarthroses régressives sous traitement et qui ne laissent aucune séquelle cliniquement décelable. Il existe des signes prémonitoires de l'hémarthrose aiguë, à type d'une sensation de chaleur, des picotements, une tension ou un gêne articulaire, à l'examen l'articulation est tuméfiée, liquidienne ; sa mobilisation est réduite avec attitude antalgique en flessum (genou, hanche, coude). [38] **Figure17**



Figure 17: Hémarthrose aiguë du genou droit [297]

XI.1.6 Physiopathologie de l'hémarthrose : Une hémarthrose fragilise l'articulation par une série de saignements articulaires spontanés et récurrents, il en résulte une réaction inflammatoire qui cible la synoviale, qui est richement vascularisée, se gorge de sang et tente de l'éliminer, cette atteinte synoviale avec synovite hypertrophique, constitue un pannus

hypervascularisé et favorise la répétition des saignements et la destruction cartilagineuse.

Figure 18

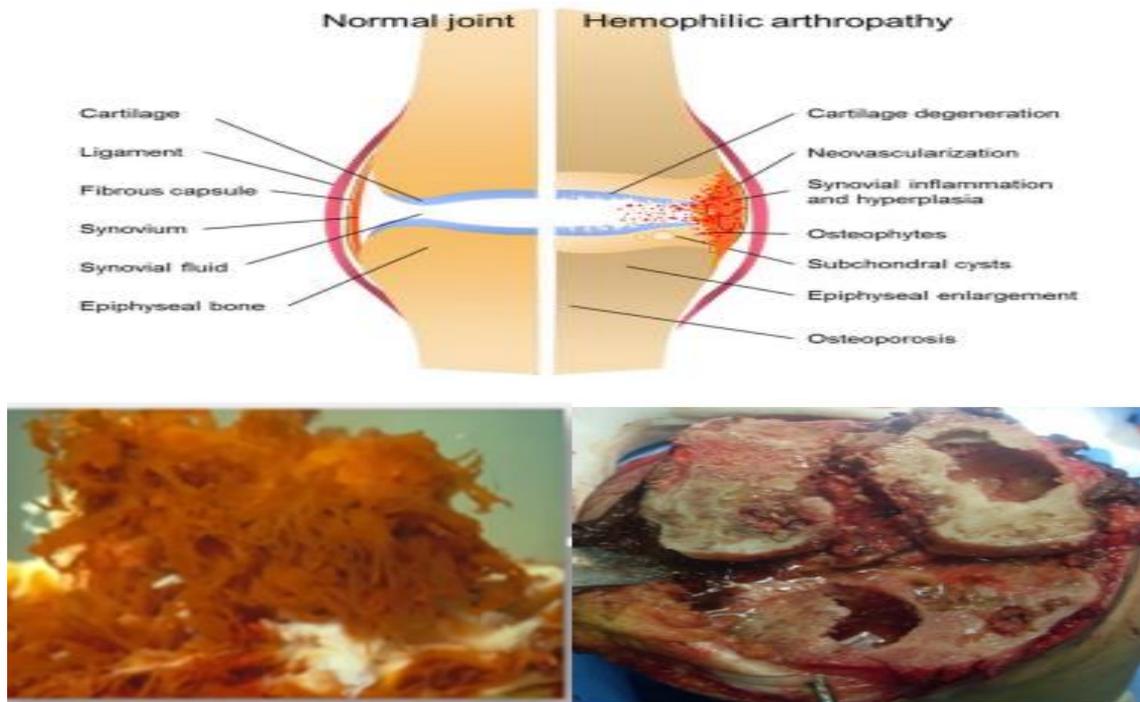


Figure 18 : Représentation d'une articulation normale et d'une arthropathie hémophilique

[76]

XI.1.7 Evolution : L'évolution spontanée se fait vers la régression des symptômes en 8 à 10 jours avec récupération fonctionnelle en 3 à 4 semaines tandis que sous traitement l'amélioration des signes est rapide mais l'hémarthrose peut facilement récidiver in situ.

Figure19

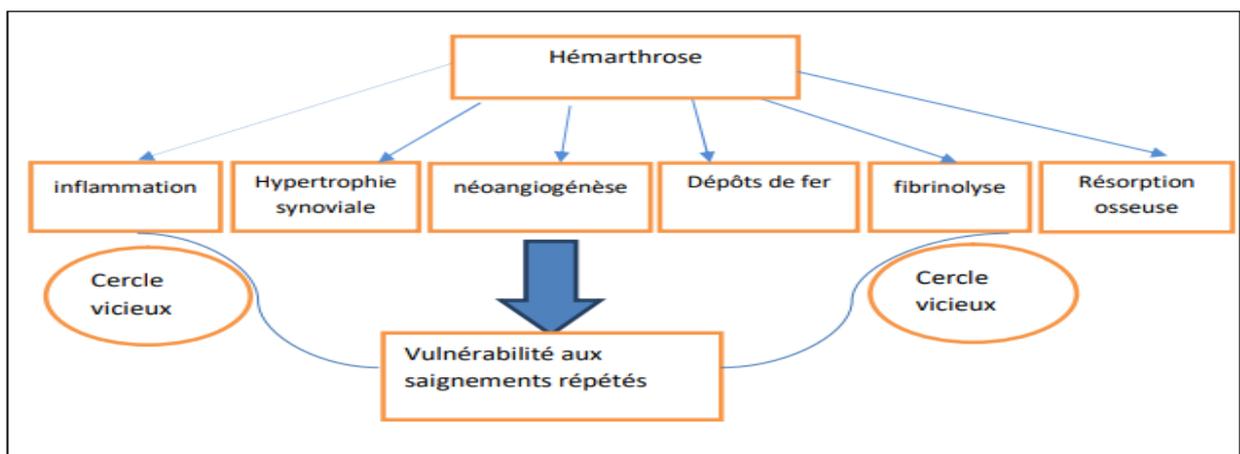


Figure 19 : Le cercle vicieux de de l'hémarthrose [61]

XI.3.2 Hématomes : Ils se définissent comme un épisode hémorragique d'un muscle généralement associé à une douleur ou un gonflement et à une perte fonctionnelle, son diagnostic est clinique avec des symptômes associant, douleur musculaire qui devient de plus en plus violente, tuméfaction locale, attitude vicieuse du membre, responsable éventuellement d'un flessum, d'un trouble de la marche ou d'une attitude scoliotique par bascule. Les localisations les plus fréquentes des hématomes sont par ordre décroissant : le psoas-iliaque, les muscles des bras et de l'avant-bras, la jambe et la cuisse, et plus loin derrière le deltoïde, la fesse et la paroi abdominale.

XI.3.2.1 Physiopathologie : Les hématomes ne sont pas spontanés mais succèdent à un traumatisme, parfois minime. L'impossibilité de générer rapidement une quantité suffisante de thrombine empêche la réalisation du processus d'hémostase normal, la conséquence est donc la prolongation du saignement et la constitution de l'hématome est insidieuse.

XI.3.2.2 Localisations des hématomes : Moins fréquents que les hémarthroses mais plus souvent post-traumatiques (dans 50 % des cas), ils se prêtent à plusieurs classifications :[64]

XI.3.2.3 Suivant l'accessibilité des muscles touchés :

- Les hématomes superficiels (muscles des membres ou de la paroi abdominale) **Figure 20**
- Les hématomes profonds (psoas iliaque).



Figure 20 :Hématome fessier [297]

- **Hémorragie du muscle psoas-iliaque :** Ce type d'hémorragie musculaire a une présentation unique, les symptômes peuvent simuler ceux d'une crise d'appendicite aiguë, y compris un signe positif de Blumberg avec risque de paralysie du nerf fémoro-cutané, crural, fémoral **Figure 21**

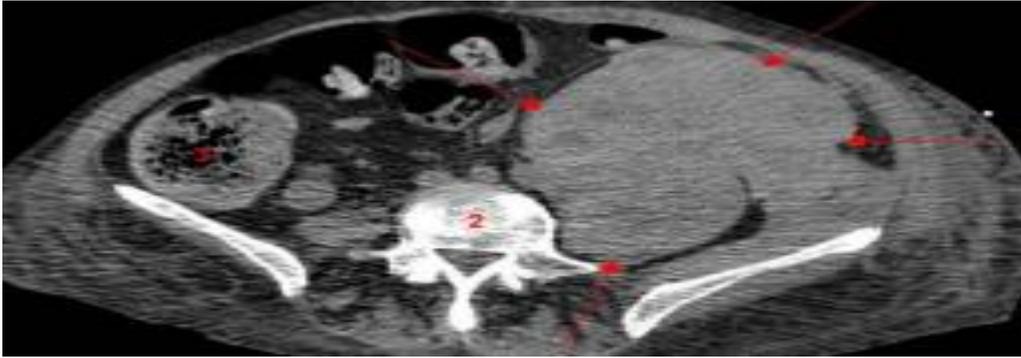


Figure 21 :Hémorragie du muscle psoas-iliaque[64]

XI.3.2.4 Suivant le type de risque encouru, il y a :

- **Les hématomes à risque vital** : Par déperdition sanguine dans un muscle à grande gaine lâche (fessiers, psoas, cuisses, paroi abdominale) qui font courir un risque d'anémie aiguë notamment chez l'enfant ou par obstruction ou compression des voies respiratoires et des axes vasculaires à destination céphaliques : langue, plancher de la bouche, cou. **Figure 22 [64]**

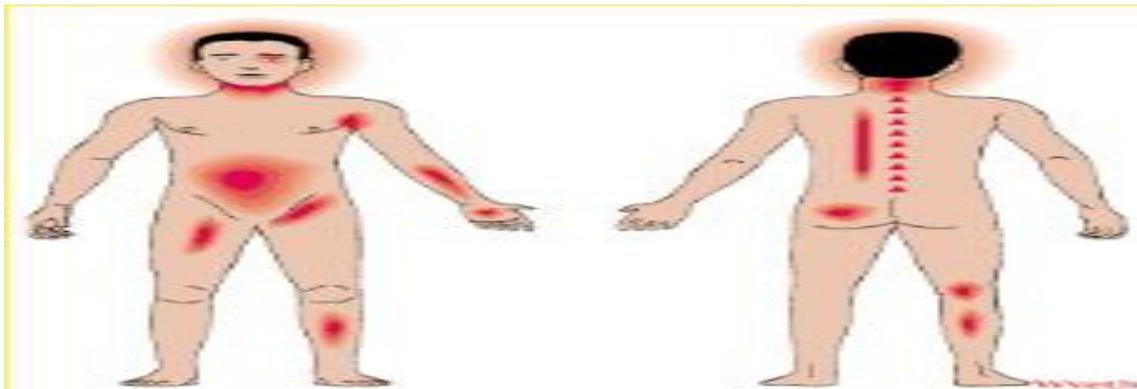


Figure 22: Localisations dangereuses des hématomes [297]

Traités insuffisamment, ces hématomes peuvent se compliquer secondairement de pseudo tumeurs hémophiliques, masse fibreuse adhérent aux structures osseuses environnantes dont le traitement est particulièrement complexe.

XI.3.3 Hémorragie du système nerveux central :Il s'agit d'une urgence médicale assez fréquente chez l'enfant et la complication la plus redoutée chez les hémophiles se fait suite à un traumatisme évident ou léger qui peut passer inaperçu dont il faut soigner tout d'abord avant de l'évaluer [65].

Les manifestations cliniques chez le petit nourrisson sont des troubles du comportement, un bombement de la fontanelle antérieure, pleurs incessants, vomissements puis coma. Chez l'enfant la symptomatologie est plus prononcée, marquée par des céphalées, vomissements, troubles neurologiques .Le diagnostic est confirmé par la TDM ou l'IRM,il s'agit d'une hémorragie intra parenchymateuse dans 46% des cas et d'un hématome sous ou extra dural dans 54% des cas. **Figure 23**

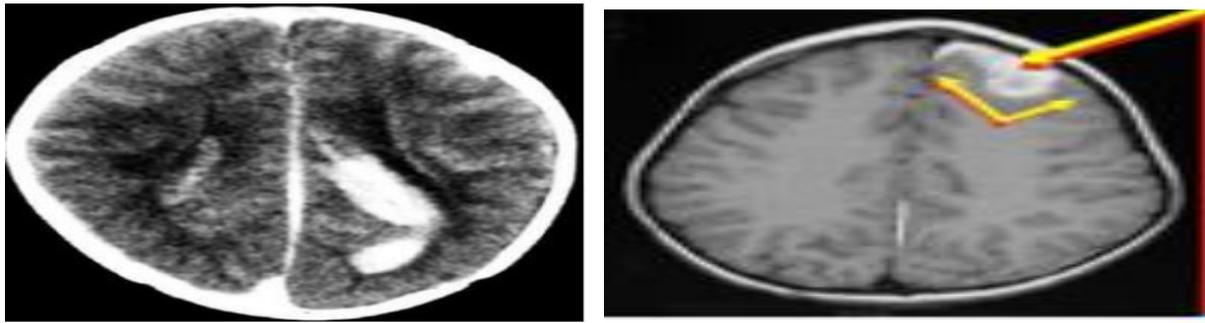


Figure 23: Hémorragie intracrânienne[65]

XI.3.4 Hémorragies extérieures :

XI.3.4.1 Hématuries : L'hématurie est un phénomène particulièrement fréquent en hémophilie, retrouvées dans 66% cas [66] elle sont spontanées et récurrentes, parfois associées à des coliques néphrétiques par migration d'un caillot dans les voies urinaires où les anti fibrinolytiques sont formellement contre indiqués. Les causes habituelles (infection urinaire, lithiase rénale, malformation ou lésion de l'arbre urinaire chez l'enfant sont systématiquement recherchées en cas d'hématurie récurrente.[67]

XI.3.4.2 Hémorragies buccales : Elles sont communes chez l'enfant et constituent très fréquemment un des premiers motifs de traitement : hémorragies du frein de la langue ou de la lèvre supérieure, plaie de muqueuse, morsure de langue. Les avulsions des dents de lait sont peu hémorragiques.

XI.3.4.3 Hémorragies digestives hautes : Elles sont responsables d'hématémèse ou de méléna, les causes les plus fréquentes sont les ulcères duodénaux, gastrite, varices œsophagiennes et certains tableaux sub occlusifs peuvent être liés à des hématomes intramurales du tube digestif. Les hémorragies retro péritonéales sont particulièrement graves du fait de la rapidité de l'évolution .[68]

XI.3.4.4 Epistaxis : L'épistaxis est une plainte courante chez les enfants et est probablement due à des facteurs locaux tels que le dessèchement de la muqueuse nasale, la rhinite allergique ou un traumatisme. Pour les enfants hémophiles c'est différent, puisque 25 à 33% présentent ce saignement [69] .Elle ne nécessite le plus souvent qu'un traitement local sans substitution.

XII. Diagnostic biologique :

XII.1. Examens de confirmation diagnostic : Le diagnostic de l'hémophilie est essentiellement biologique, il se fait par la réalisation d'un bilan standard de coagulation qui comporte : le temps de quick (TQ), le temps de céphaline activé (TCA), et le dosage des facteurs anti hémophiliques.

Le diagnostic repose sur un allongement isolé du TCA et les dosages spécifiques et répétées des facteurs FVIII ou FIX de coagulation permettront de mettre en évidence le type et la sévérité de la maladie :

-Dosage chronométrique : test coagulométrique = (95% des laboratoires), basé sur le TCA, il repose sur le pouvoir de correction du temps de coagulation d'un plasma déficitaire en FVIII par le plasma dilué du patient, le temps de coagulation mesuré est fonction du taux de FVIII du patient ou du témoin, les résultats sont exprimés en pourcentage d'activité par rapport au témoin normal.

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

La FMH recommande d'utiliser à la fois le dosage en un temps du facteur VIII et le dosage chromogénique du FVIII dans le bilan diagnostique initial , pour l'hémophilie B, elle recommande d'utiliser seulement le dosage en un temps du facteur IX car les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour émettre une recommandation sur le rôle du dosage chromogénique du facteur IX dans le bilan diagnostique initial de l'hémophilie B. [7]

XII.2. Test de génération de thrombine : Il indique le potentiel d'un plasma à générer de la thrombine après activation de la coagulation in vitro par du facteur tissulaire. La quantité de thrombine formée est mesurée sur une période pouvant aller jusqu'à 2 heures, les résultats sont exprimés sous la forme d'une courbe qui recouvre 4 paramètres :

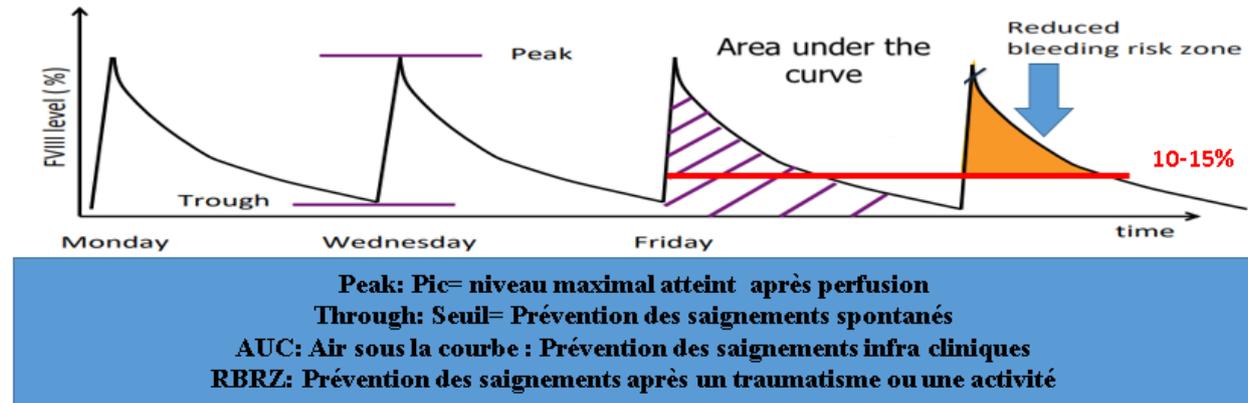
- 1/ **Le lag-time** qui est le temps après lequel la formation de thrombine débute,
- 2/ **Le time to peak** qui est le temps d'obtention du pic de génération de thrombine,
- 3/ **Le peak** (ou pic) qui correspond à la concentration maximale de thrombine formée
- 4/ **L'ETP** qui est l'aire sous la courbe, représentant la quantité totale de thrombine formée lors du test.

Contrairement aux tests de coagulation classiques (TQ et le TCA) qui n'évaluent que la phase d'initiation de la coagulation, le test de génération de thrombine analyse également la phase de propagation.

Chez les patients hémophiles, il peut refléter la sévérité des saignements, il est utile à la fois pour le contrôle des traitements classiques de l'hémophilie et lors de l'usage de traitements by-passant, qui sont nécessaire lorsque des inhibiteurs se développent chez les patients.

L'hémophilie A est la pathologie hémorragique où le TGT a été le plus étudié, sa corrélation avec le phénotype hémorragique a été démontrée par plusieurs études et semble avoir un intérêt, pour distinguer, au sein des hémophilies A sévères, des phénotypes moins hémorragiques

Fig



ure24

Figure 24 : Courbe de résultats du test de génération de thrombine avec les principaux paramètres du test. [71]

XIII. Complications de l'hémophilie :

XIII.1. Complications liée à la maladie :

XIII.1. 1. Complications de l'appareil locomoteur :

XIII.1.1.1. Atteinte articulaire : L'atteinte articulaire constitue à la fois la complication la plus fréquente et la plus préoccupante de l'hémophilie, trois tableaux sont distingués : l'hémarthrose aiguë « déjà citée », les hémarthroses subaiguës et l'arthropathie hémophilique qui est un terme évolutif de l'affection articulaire due à la répétition des hémarthroses qui survient en quelques années en absence de traitement substitutif. [64]

L'hémarthroses subaiguës : Elles surviennent après répétition des épisodes d'hémarthroses sur une même articulation (Après 2 à 3) des signes cliniques d'atteinte articulaire sont décelables entre les saignements, avec une résorption incomplète de l'épanchement articulaire qui devient chronique, une hypertrophie synoviale et des atteintes ligamentaires. Malgré le traitement adapté, la douleur est permanente et l'articulation est empâtée avec une diminution modérée des amplitudes de mobilité. [61]

Physiopathologie : La répétition des saignements sur une même articulation entraîne des anomalies synoviales et cartilagineuses, en effet, après l'arrêt des hémarthroses, des dépôts répétés d'hémosidérine sont retrouvés sur la synoviale [31], ce qui témoigne son rôle inflammatoire pathogène induisant une prolifération cellulaire et des phénomènes de néo

vascularisation, il s'installe un véritable cercle vicieux : la répétition des hémarthrose accroît l'inflammation de la membrane synoviale laquelle favorise les saignements qui seront de plus en plus fréquents, il apparaît ensuite une érosion de l'os sous chondral et des remaniements importants des extrémités osseuses (démérialisation épiphysaire, pincement de l'interligne, irrégularité des surfaces). **Figure 25-26**

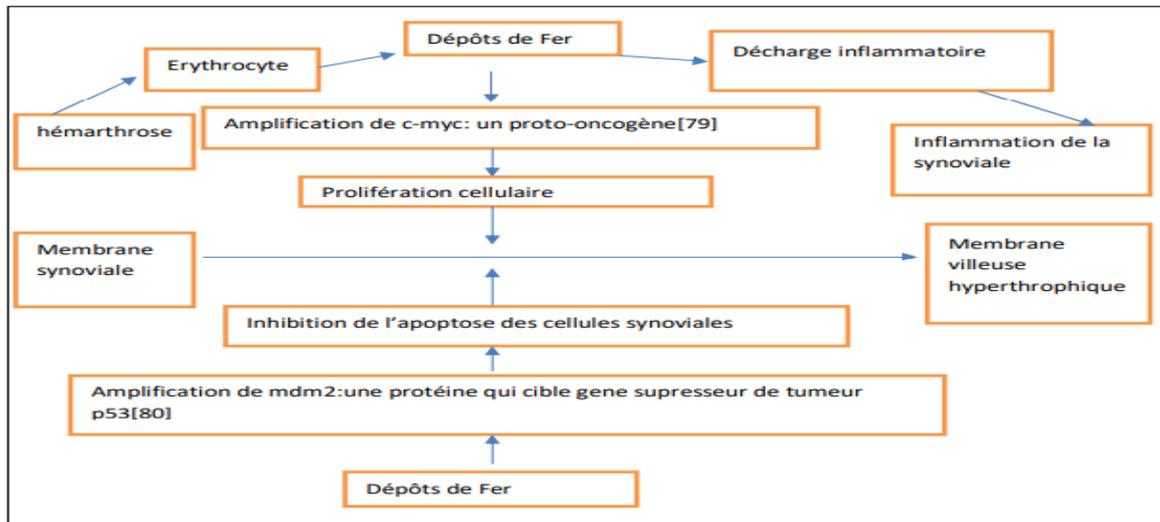


Figure 25 : Le processus d'hypertrophie et d'inflammation synoviale lors d'une synovite.[61]



Figure 26 : Synovite sub aigue du genou. [64]

b/L'arthropathie chronique : L'arthropathie hémophilique est la première cause de morbidité chez les patients hémophiles sévères [72]. Elle résulte du saignement répété au niveau de l'articulation cible qui va entraîner une synovite chronique proliférative et destructrice, elle peut apparaître à tout âge, variables d'un sujet à un à l'autre, provoquant une douleur intense, une diminution de l'amplitude des articulations touchées, la perte de la fonction articulaire et une invalidité. Elles entraînent également une synovite chronique, qui est à l'origine d'une destruction progressive du cartilage et de l'os sous-chondral aggravée par la mise en charge de l'articulation. Les arthropathies hémophiliques chroniques ciblent principalement les genoux,

les chevilles et les coudes, mais peuvent également toucher d'autres articulations comme l'épaule, la hanche ou les inters-phalangiens.[60] L'arthropathie hémophilique est une situation handicapante avec une altération de la qualité de vie ; d'autant plus si elle survient à un âge précoce [85].**Figure 27**



Figure 27 : Arthropathie chronique des genoux [297]

Physiopathologie : L'atteinte synoviale avec synovite hypertrophique qui constitue un pannus hyper vascularisé est la caractéristique anatomique de l'atteinte articulaire qui favorise la répétition des saignements et par conséquent la destruction et la dégénérescence cartilagineuse résultant de nombreux facteurs :

Facteur enzymatique : il y a une altération de la synthèse des protéoglycanes qui confèrent à la synoviale des propriétés d'hydratation et de résistance aux forces de compression en plus, la sur production de protéase entraîne une digestion du cartilage articulaire à l'assemblage de la matrice extra cellulaire.

Facteur biochimique et cellulaire : la présence de sang dans l'articulation même durant un temps bref de 4 jours (temps nécessaire à la résorption spontanée d'une hémarthrose chez l'homme) entraîne une augmentation de la destruction du cartilage, une réduction de la formation de sa matrice extra cellulaire, et une modification de l'activité métabolique des chondrocytes. Le cartilage immature est plus sensible à la destruction par rapport au cartilage mature, ce qui expliquerait les rapides destructions observées chez les enfants après des hémarthroses minimes. [11]

A cette influence directe et néfaste du sang, s'ajoute l'action de l'hémosidérine avec nécrose des chondrocytes et altération de l'élasticité du cartilage avec apparition de fissure. Le rôle donc

des dépôts de fer dans la synoviale est très important puisqu'il est vraisemblablement responsable de la synovite chronique marquée par une prolifération des synoviocytes, et un afflux de cellules inflammatoires. Il a été montré que les zones de dépôt de fer sont le siège d'une production de cytokines pro inflammatoires secondaire à la phagocytose de l'hémosidérine par les cellules synoviales, et les macrophages. En outre le fer induit l'augmentation de l'expression par les cellules synoviales et fibroblastiques de 2 oncogènes : c-myc et mdm2 qui agissent sur la prolifération et l'apoptose des cellules synoviales.

Facteur mécanique : L'hyperpression intra articulaire provoque une fragilisation de l'os sous chondral, avec hémorragies intra osseuses, et constitution secondaire de kystes intra osseux et des kystes sous chondraux. L'épanchement chronique entraîne une distension des parties molles péri articulaires qui représentent une source d'instabilité et de déformations secondaires. Une amyotrophie de voisinage et des rétractions musculo-tendineuses favorisent les attitudes vicieuses qui en retour occasionnent des contraintes anormales sur le cartilage, en plus'immobilisation articulaire entraîne une ostéopénie[73] .

Chez l'enfant, la proximité du cartilage de conjugaison entraîne une répercussion sur la croissance en longueur et sur la morphologie de l'épiphyse accentuant les déformations , plus l'atteinte est précoce plus les lésions et leurs conséquences seront importantes; les modifications locales de la synoviale entraînent une augmentation du flux sanguin épiphysaire qui induit une raréfaction osseuse, une maturation accélérée des points d'ossification et un élargissement épiphysaire.[46,64, 38,74]Figure 28-29 .

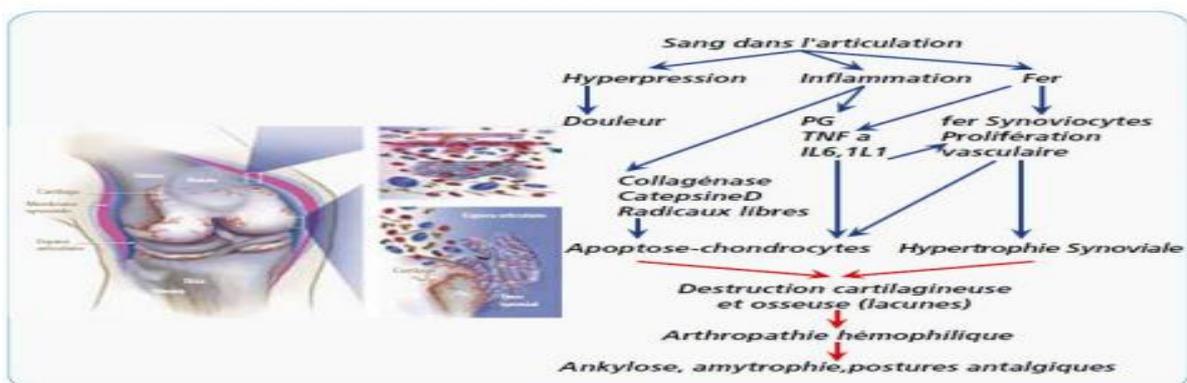


Figure 28 : De l'hémarthrose à l'arthropathie [75]

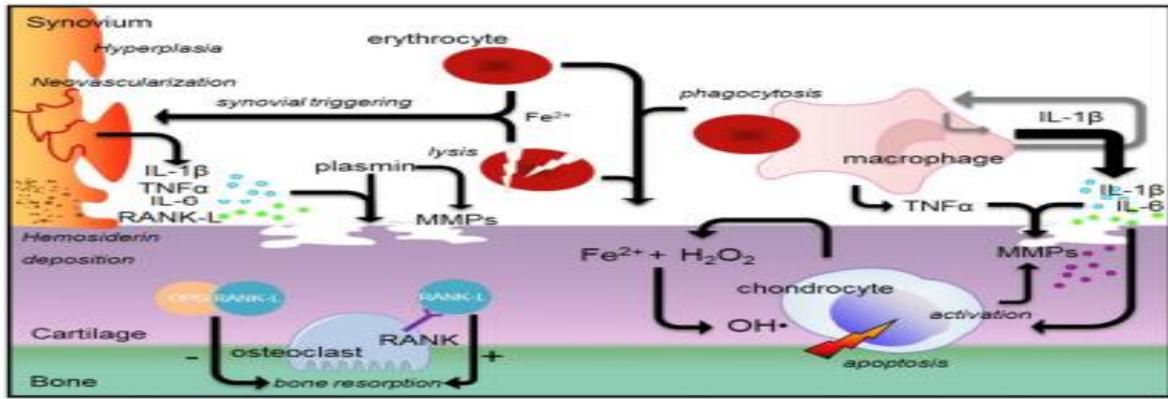


Figure 29: Physiopathologie de l'arthropathie hémophilique .[70]

Siège de l'arthropathie chronique : Les caractéristiques de l'arthropathie chronique au niveau des trois sites de prédilection au saignement artériel sont décrites dans le **Tableau 8**

L'AH DU GENOU	L'AH DE LA CHEVILLE	L'AH DU COUDE
<ul style="list-style-type: none"> - Hypertrophie articulaire avec un épanchement chronique. - Atrophie du quadriceps. - Hypertrophie épiphysaire irrégulière avec déformation articulaire. - Limitation de l'amplitude des mouvements (ROM/ADM). - Flessum - Genu valgum - Subluxation du Tibia avec une déformation en rotation. - Invalidité sévère. 	<ul style="list-style-type: none"> - Touche l'articulation tibio-talienne ou sous-talienne. - La mise en charge est douloureuse. - Raideur articulaire matinale. - Limitation des ADM : dorsiflexion, flexion plantaire, inversion-éversion limités. - L'installation d'attitudes vicieuses : Plano-déformation en valgus.. - Atrophie des muscles du mollet. 	<ul style="list-style-type: none"> - Installation insidieuse - Limitation des ADM : perte de la flexion-extension et la pronosupination. - Complications neurologiques : atteinte du nerf ulnaire par les ostéophytes.

Tableau 8 : Les caractéristiques de l'arthropathie chronique au niveau des trois sites de prédilection au saignement artériel. [76]

c/Evaluation clinique : La mesure précise de la santé articulaire est cruciale en hémophilie particulièrement les enfants, des scores cliniques d'évaluation ont été développés et appliqués initialement chez l'enfant hémophile mais manquent de sensibilité aux petits changements et ne tiennent pas compte du développement normal de l'enfant. [77]

c.1 Score Ped Net : C'est un score orthopédique pédiatrique de l'European paediatric Network for haemophilia management recommandé pour le suivi des enfants et hémophiles sévères sous prophylaxie et dérive du score de WFH, mais plus complet, car il évalue la force

musculaire et la fonction. Il introduit la notion d'articulation cible, permettant de décider du début de la prophylaxie. Il comporte 10 items avec un total de 0 à 21. **Annexe 1 [78]**

c.2 Hemophilia Joint Health Score (HJHS) : Il n'est effectué qu'à partir de 4 ans, à distance d'un accident hémorragique (supérieur à 2 semaines, il est très sensible dans le dépistage d'une atteinte articulaire et peut distinguer entre différentes stratégies prophylactiques chez la population pédiatrique puisqu'il a été développé en utilisant un plan entièrement factoriel par quatre physiothérapeutes (du Canada, des États-Unis et Suède) qui ont examiné des enfants hémophiles avec des lésions articulaires variables et les ont évalué par le HJHS, sa fiabilité était excellente avec un coefficient inter-observateur de 0,83. [79] Le score HJHS est donc, le score officiellement recommandé par la WFH qui le considère comme l'instrument d'examen physique le mieux étudié, tant chez les enfants que chez les adultes. [80] Il existe en trois versions et nécessite une certaine expertise, un temps moyen de 45 à 60 minutes et un goniomètre. La version finale actuelle HJHS 2.1 fournit un score global, comporte 11 items et évalue les articulations des coudes, des genoux et des chevilles. **Annexe 2**

d/Evaluation radiologique : L'imagerie permet une évaluation et un suivi objectifs des lésions articulaires et permet de guider une décision thérapeutique ciblée [81] Il existe des outils d'évaluation par les techniques d'imagerie :

d.1/ La radiographie standard : Elle reste l'examen de base accessible à tous, elle est utilisée pour évaluer les lésions articulaires avancées, mais elle manque de sensibilité quand il s'agit de lésions du tissu mou ou une destruction cartilagineuse au stade précoce [82] Deux grands types de score ont été proposés pour suivre les patients au sein de cohortes dans le temps:

d.1.1 Le Score d'Arnold et Hilgartner en 1977 dit « progressif » : C'est une classification pour une articulation donnée qui comporte 5 stades possibles de gravité croissante, tout en précisant la lésion la plus sévère. **Figure 30**

d.1.2 Le Score de Petterson en 1980 dit « additif » : C'est un score analytique qui a reçu l'aval de la WFH et qui largement employé car il permet une évaluation détaillée des lésions et modifications articulaires. Il présente une excellente fiabilité lorsqu'il est utilisé par des radiologues expérimentés. Le Score articulaire possible est de 0 à 13 points par articulation. Certaines études ont démontré une forte corrélation entre le score de Petterson et le score HJHS chez les jeunes adultes [82] **Annexe 5 Figure 31**

Les deux scores ont une bonne variabilité intra et inter observationnelle et ont démontré une bonne corrélation devant une arthropathie avancée mais une faible corrélation devant une atteinte articulaire légère ou modérée. [83] .



Figure 30 : Evaluation radiologique du genou d'après Arnold et Hilgartner (1977) [76]



Figure 31: Score radiologique de Pettersson (le maximum de 13 points représentant l'arthropathie la plus sévère de la cheville).[76]

Atteintes radiologiques selon différentes articulations : Figures 32,33 ,34, 35,36 [75]

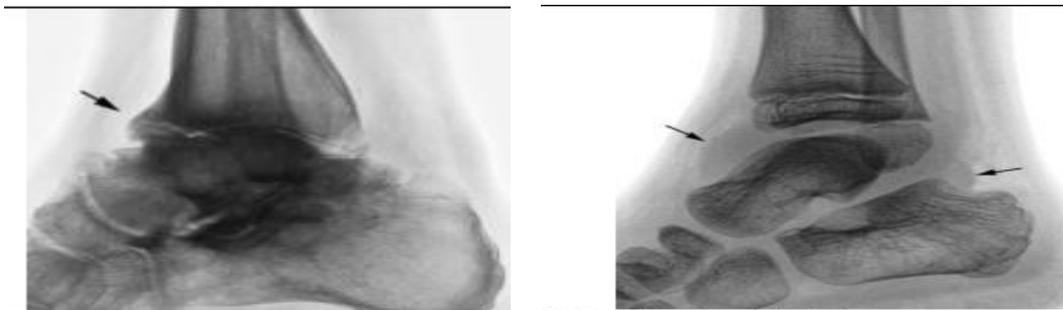


Figure 32 : Arthropathie hémophilique de la cheville : ostéophytose antérieure



Figure 33 : Arthropathie hémophilique du genou :*Hypertrophie épiphysaire-Caractère grêle des diaphyses -Stries d'arrêt de croissance métaphysaires-Pincement articulaire-Erosions et géodes centrales*



Figure 34 : Arthropathie hémophilique de l'épaule : *Ostéophytes -Erosions au niveau de la tête huméral-Elargissement de la fossette olécrânienne et de la tête radiale-Pincement articulaire -Géodes sous chondrales.*



Figure 35 : Arthropathie hémophilique du coude

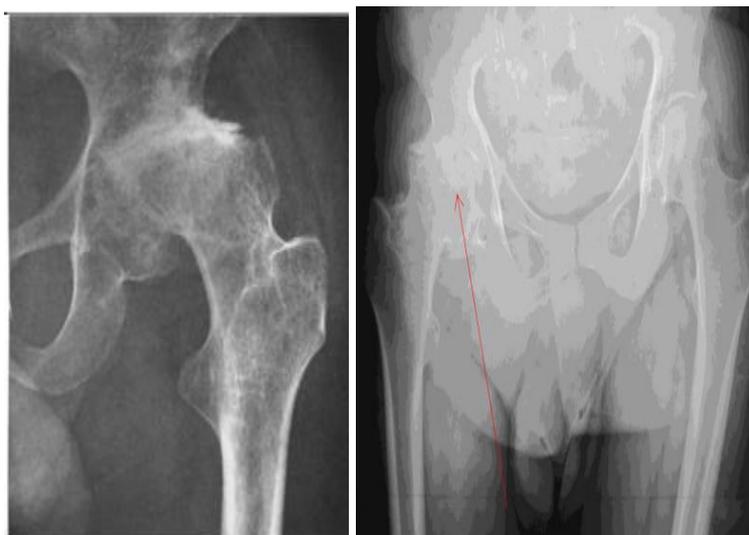


Figure 36 : Arthropathie hémophilique de la hanche : *Pincement diffus de l'interligne coxo-fémorale, protrusion acétabulaire, Ostéonécrose de la tête fémorale - Résorption osseuse sévère*

d.2 L'échographie : Elle Présente plusieurs avantages par rapport aux autres modalités d'imagerie, notamment la non-invasion, la rapidité des performances, le coût relativement faible, la capacité de scanner plusieurs articulations en même temps, la répétition, la sécurité et une acceptabilité élevée chez les enfants. Cependant, certains défis liés à son utilisation existent : il s'agit de la technique d'imagerie la plus dépendante de l'opérateur et son application fiable nécessite une formation minutieuse et durable, c'est un outil très intéressant dans l'évaluation de l'atteinte articulaire (épanchements articulaires, les premiers signe d'une maladie articulaire subclinique) les modifications des tissus mous (hypertrophie synoviale) et du cartilage du patient hémophile ainsi que de promouvoir l'adhésion au traitement. **Figure 37** Un score échographique a été proposé : Le HEAD- US [250] qui évalue la synoviale, l'os et le cartilage. **Annexe 6**

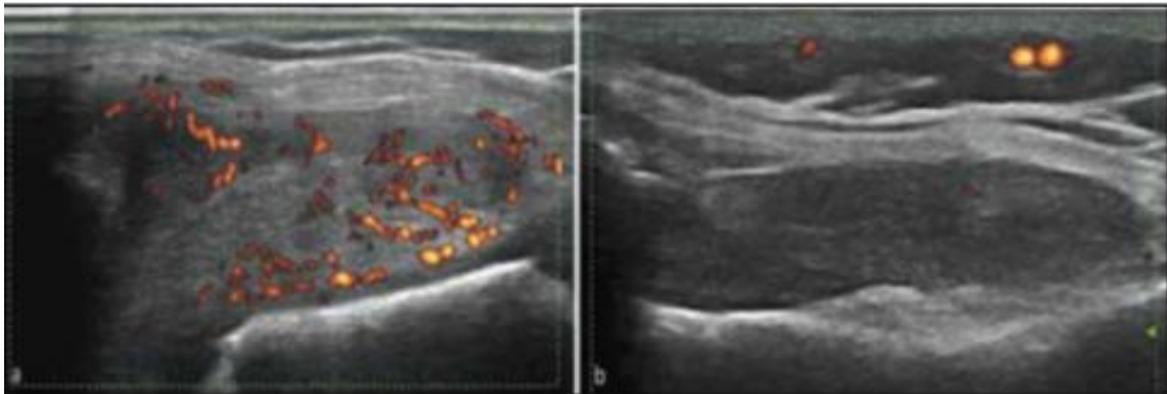


Figure 37 : Echographie du genou : Synovite subaiguë [250]

d. 3 l'IRM : L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est probablement l'instrument le plus sensible pour évaluer la structure articulaire, toutefois, une telle technique est onéreuse, chronophage et difficile à utiliser auprès de jeunes enfants. L'IRM présente de nombreux avantages par rapport à la radiographie conventionnelle, elle permet une visualisation directe et une évaluation de la synovite (100 % de sensibilité, 77 % de spécificité) une détection précoce des modifications des tissus mous (hypertrophie synoviale et dépôt d'hémosidérine) et du cartilage ulcéré ou disparu, elle identifie les petits épanchements intra articulaires infra clinique mais elle ne permet pas de distinguer une hémarthrose récente d'un épanchement liquidien chronique, le signal étant identique, elle permet aussi de suivre l'évolution sous traitement tout en épargnant le patient de rayonnement ionisant, [7] les principaux scores sont les suivants :

- **Le score de Denver :** Nuss à proposer d'utiliser un score IRM dans lequel c'est la lésion la plus sévère qui détermine sa valeur il vise à quantifier la synovite et l'atteinte cartilagineuse.

- **Le score IRM européen** : une échelle additive et complexe à utiliser, mais elle permet une meilleure évaluation des modifications des tissus mous et du cartilage [84].

- Le score IRM IPSPG : il combine une échelle additive et progressive [85]. **Annexe 7**

Les limites de l'IRM sont le coût, le manque de disponibilité et la nécessité d'une sédation chez les jeunes enfants.[81] Mais elle reste la méthode de choix pour la détection précoce des lésions articulaire, pour la stadification, le suivi et l'évaluation pré opératoire [86]**Figure 38/39/40**

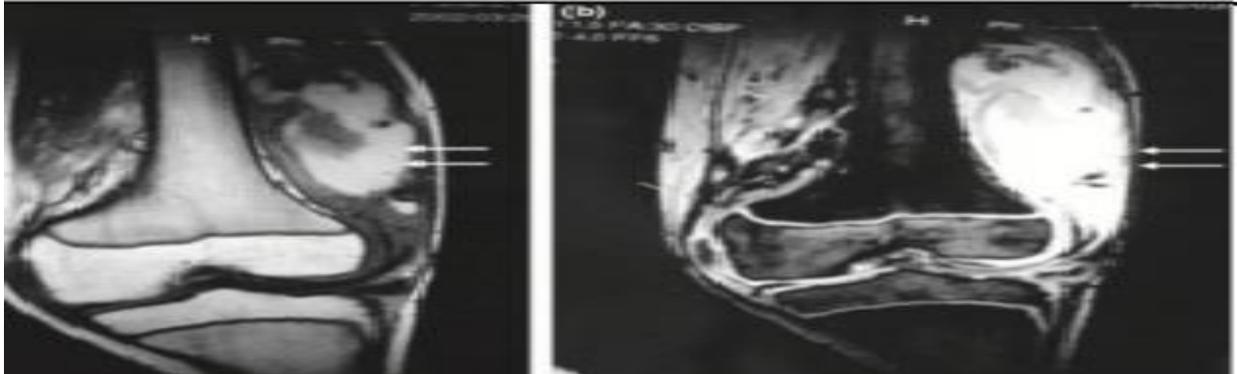


Figure 38 : Une IRM du genou illustrant une hémarthrose . [75]

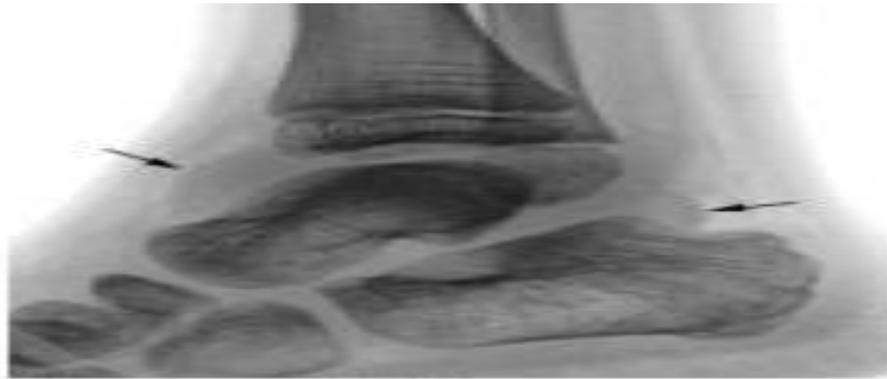


Figure 39 : Arthropathie hémophilique de la cheville illustrant une tuméfaction synoviale [75].

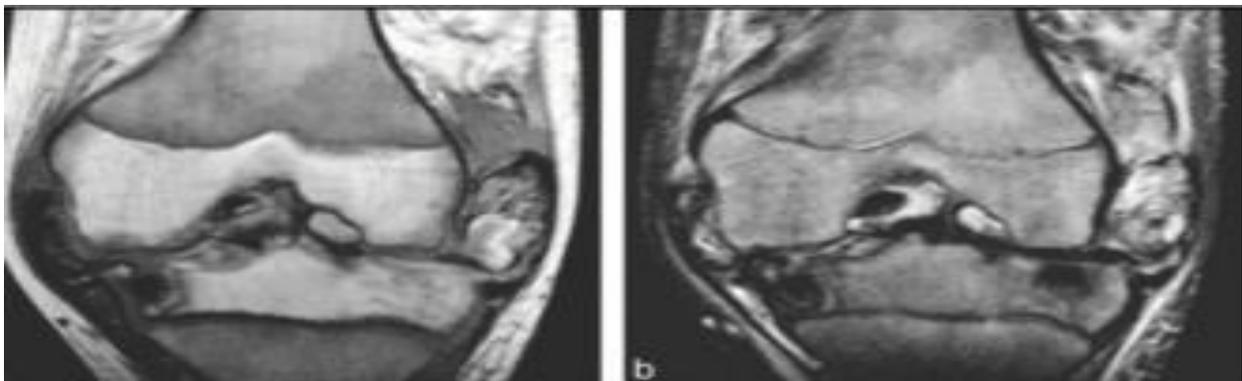


Figure 40 : Arthropathie hémophilique du genou : Une IRM en coupes frontale T1 (a) et T2 (b) illustrant des dépôts synoviaux d'hemosidérine en hyposignal . [75]

XIII.1.1.2 Atteinte musculaire : Les pseudotumeurs : C'est une complication orthopédique majeure mais rare (moins de 2 %) se traduisant par des Pseudo-kyste secondaire à un volumineux hématome musculaire récidivant mal traité avec tendance extensive responsable de destructions squelettiques compromettant le pronostic fonctionnel. Le diagnostic est posé par la clinique : palpation d'une masse localisée, et confirmé par la mise en évidence d'un processus occupant de l'espace contenant des caillots sanguins entouré par une capsule fibreuse de situation intramusculaire, intra osseuse, sous-périostée ou dans la graisse sous cutanée. Elle objective l'atteinte neurovasculaire et osseuse. Chez les enfants ,elles occupent les parties distales des membres souvent accessibles à un traitement conservateur. [87] [64] [170] **Figure.41-42-43**



Figure 41 : Pseudotumeur digitale [297]



Figure 42 : Pseudotumeur de la jambe [297]



Figure 43 : Pseudotumeur de la région fessière [297]

XIII.2 Complications liée au traitement « immunologiques » : Développement des anticorps :

Actuellement, la complication majeure consécutive au traitement de l'hémophilie est l'apparition d'anticorps dirigés contre les facteurs de coagulation exogènes VIII (FVIII) ou IX (FIX) appelés « anticorps inhibiteurs ». Ces anticorps neutralisent leur fonction procoagulante.

L'apparition de ces anticorps renforce le fardeau de la maladie, notamment le risque de complications musculo-squelettiques, les limitations physiques plongeant les patients dans une impasse thérapeutique majeure tout en affectant de façon drastique leur qualité de vie et en augmentant dangereusement la morbidité et la mortalité de la maladie[27]. Cette complication a également un impact économique important sur l'augmentation du coût de la prise en charge de ces patients[88], elle survient plus fréquemment chez les patients atteints d'une forme sévère que modérée ou mineure, et plus souvent chez les hémophiles A que B [7] [89].

XIII.2.1 Développement des anticorps anti facteur VIII : La survenue d'inhibiteurs anti facteur VIII est plus fréquente dans les formes sévères d'hémophilie A avec une incidence de 30 % ; leur apparition est précoce : 79 % surviennent au cours des 20 premières expositions au facteur et le reste, soit 21 %, au cours des 75 premières expositions. [7] Par exposition, on entend toute période de 24 heures au cours de laquelle un produit contenant du facteur VIII est administré. [90] Dans les formes modérée ou mineure l'incidence est environ entre 5 et 10 % ,ils surviennent à un âge plus avancé et souvent après une exposition intensive au facteur VIII.[91], [92]

XIII.2.1.1 Caractéristiques des anticorps anti-FVIII : Les inhibiteurs sont des immunoglobulines G polyclonale (IgG) appartenant à des sous-classes IgG1 ,IgG2et IgG4 contre les différents domaines du FVIII ,cependant il y a une prédominance des IgG4, expliquée d'une part par l'implication des IgG4 dans les réactions atopiques déclenchées par une exposition prolongée à certains allergènes d'une part ;et l'administration répétée du produit thérapeutique d'une autre part. [93] [94]

XIII.2.1.2 Mécanismes d'inactivation du FVIII par les anticorps : Les inhibiteurs anti-FVIII présentent des sites de liaison tout au long du FVIII thérapeutique empêchant les interactions entre le FVIII et ses partenaires au cours de la cascade de coagulation, ils peuvent neutraliser le FVIII par trois grands mécanismes : **Figure 44**

XIII.2.1.2.1 Par encombrement stérique : C'est le principal mécanisme d'action des inhibiteurs du FVIII, les inhibiteurs reconnaissent les épitopes dans tous les domaines du FVIII mais ils sont souvent dirigés contre les domaines A2 et C2 où ils empêchent la liaison du FVIII aux phospholipides, interfèrent avec les activateurs du FVIII (par la thrombine ou FXa) et empêchent la liaison du FVIII aux Vwf. [95] [96].

XIII.2.1.2.2 Par hydrolyse catalytique : Ce sont des anticorps « catalytiques » possédant une activité enzymatique propre, retrouvés chez 50 % des patients hémophiles A sévères. [38] [97].

XIII.2.1.2.3 Formation de complexes immuns qui accroissent la clairance du FVIII :

Des anticorps peuvent être dirigés contre des épitopes non fonctionnels du FVIII localisés dans les domaines A1, B ou C1, ces inhibiteurs agissent en perturbant la stabilité du FVIII et/ou en formant des complexes immuns rapidement captés et dégradés par les cellules monocytaires macrophagiques [96].

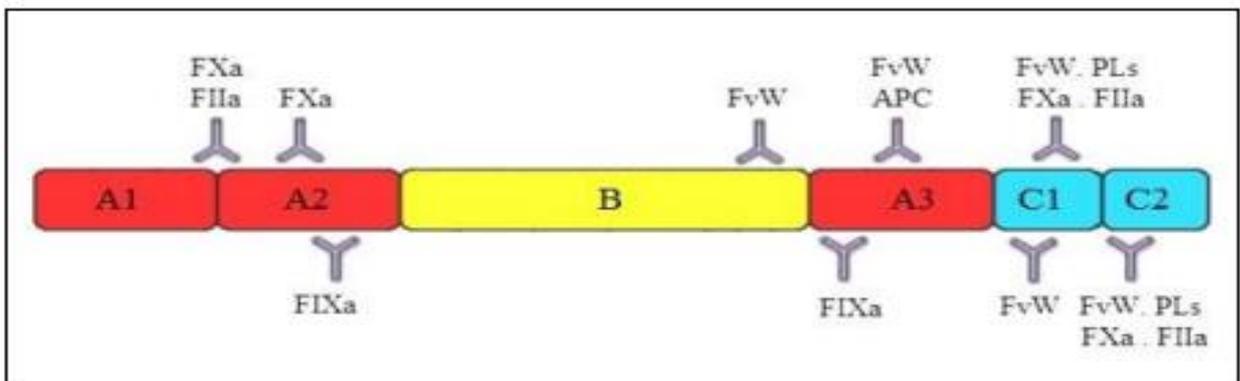


Figure 44 : Représentation schématique des épitopes reconnus par les inhibiteurs anti-FVIII. [70]

XIII.2.1.3 Mécanisme immunitaire responsable du développement d'inhibiteur anti FVIII :

L'administration répétée du FVIII exogène déclenche une réponse immunitaire humorale allogénique classique, dépendante des lymphocytes T (LT) responsable de l'apparition des inhibiteurs.

Impliquant 3 types cellulaires : les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), les lymphocytes T CD4+ et les lymphocytes B :

Dans une première étape, l'antigène FVIII injecté est reconnu et intériorisé par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) comme les cellules dendritiques (CD), les macrophages et les lymphocytes B (LB) puis l'antigène est dégradé en peptides, associé à des molécules du

système HLA II puis présenté aux LT environnants. Après stimulation antigénique, les CPA activent les LT CD4+ naïfs spécifiques de l'antigène, ces cellules peuvent se différencier en deux types cellulaires, les Th1 qui sécrètent des cytokines cytotoxiques pro-inflammatoires comme l'interleukine 2 (IL2) et l'interféron-gamma (INF- γ) qui stimulent le développement des IgG1 et IgG2, et les cellules Th2 qui produisent des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL4 et l'IL10 et qui stimulent le développement des IgG4. Le résultat est l'activation des LB spécifiques de l'antigène qui se différencient en plasmocytes, sécrétant des anticorps anti-FVIII et en cellules B mémoire.. Une nouvelle injection de FVIII provoque une réponse immunitaire plus rapide et plus intense du fait de l'activation directe des LB mémoires en cellules sécrétrices d'anticorps anti-FVIII .**Figure 45 [70] [98]**

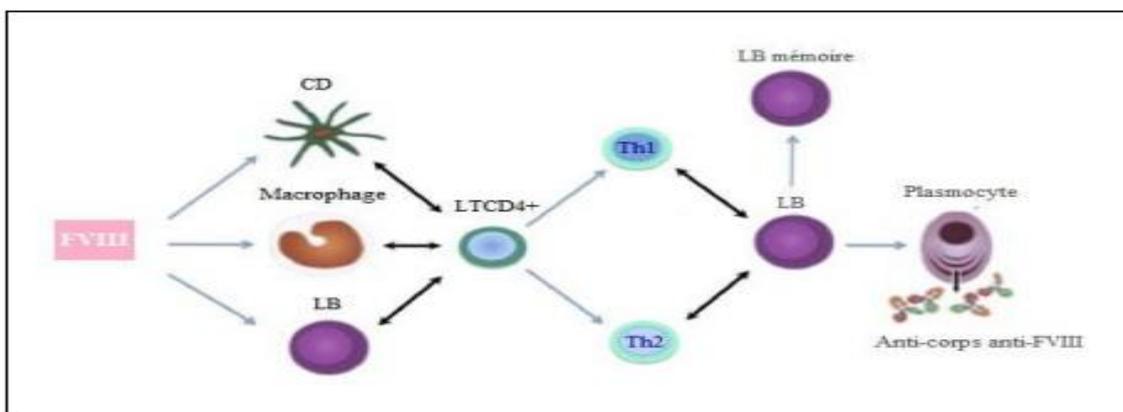


Figure 45 : Mécanismes de la réponse immunitaire responsable du développement des inhibiteurs anti-FVIII. [70]

XIII.2.1.4 Facteurs de risque d'apparition des AC anti FVIII :La survenue des inhibiteurs anti-FVIII est régie par des facteurs de risque propres aux patients (génétiques) et d'autres dépendant au traitement (environnemental).

a/ Les facteurs de risque génétiques : Ils regroupent le type de mutation du gène F8, les antécédents familiaux, l'origine ethnique et les polymorphismes des gènes de certaines cytokines

a.1 Le type de mutation au niveau du gène F8 : On distingue deux groupes : les mutations qui empêchent toute synthèse de la molécule avec un risque de développement des inhibiteurs élevé entre 20 et 90% des patients traités (les micro-inversions, les délétions étendues et les mutations non-sens) et celles avec un risque plus faible 10% qui sont responsables d'une synthèse anormale mais significative de FVIII (mutations faux-sens ou anomalie d'épissage) . [99]

a.2. Origine ethnique : la fréquence des inhibiteurs dans l'ascendance noire africaine, et hispanique est double de celle observée dans la population caucasienne cela est expliqué par polymorphismes de type Single Nucléotide Polymorphisme (SNP) identifiés en particulier dans les domaines A2 et C2 qui sont les plus immunogènes dans le gène F8 [100] [283]

a.3 Antécédents familiaux : Le risque d'apparition des inhibiteurs augmente de façon significative chez les patients ayant des antécédents familiaux (50%) par rapport à ceux sans antécédents familiaux (15%) .[101]

a.4 Le polymorphismes du gène TNFA et IL10: Une association entre le génotype TNF-308A/A /TNFA-857 et le développement des inhibiteurs a été mise en évidence par plusieurs études).en plus de l'implication que deux polymorphismes de l' IL10 (VNTR, microsatellite ont été identifiés comme facteurs de risque génétiques au développement des inhibiteurs . [102] [103]

b/ Facteurs de risque dépendant au traitement :

b.1 Age de première exposition : Une association hautement significative entre l'âge précoce de la première exposition et un risque accru de développer des inhibiteurs a été démontrée avec une incidence : 41 % en cas de début avant 6 mois, 29 % entre 6 et 12 mois, 12 % entre 12 et 18 mois. [104]Mais cette étude a été controversée de larges études rétrospectives, menées chez des hémophiles britanniques [105]et canadiens [106] et une étude cas-témoin italienne [107] pour conclure à considérer qu'un enfant a d'autant plus de probabilité d'être traité tôt qu'il a une anomalie génétique induisant un phénotype sévère (grande délétion, mutation non-sens, inversion de l'intron 22) qui prédisposent au développement d'inhibiteurs. La prévalence pourrait donc être liée à la mutation causale plutôt qu'à l'âge de première exposition.[38]

b.2 Intensité d'administration des concentrés de facteur de coagulation :L'exposition à des facteurs de haute densité (par exemple, traitement intensif avec des concentrés de facteur de coagulation pour traiter de façon précoce un saignement grave, une hémorragie du système nerveux central, une intervention chirurgicale ou un traumatisme augmente le risque d'inhibiteur.[92] [108] [105]

b.3 le traitement prophylactique : La prophylaxie en particulier chez les patients avec des mutations F8 à faible risque inhibiteur diminue le risque d'inhibiteur de 60%-80% par l'induction d'une sorte de tolérance immune ,ainsi ,la prophylaxie a un rôle protecteur contre les inhibiteurs [38], [108].

b.4 Type de concentré de facteur de coagulation : L'association entre le développement des inhibiteurs et la nature des produits thérapeutiques est toujours controversée jusqu'au jour

d'aujourd'hui Les facteurs VIII d'origine plasmatique et recombinants ont une immunogénicité différente vu les différences au niveau du produit fini sur le niveau de la glycosilation, la diversité polymorphique du FVIII plasmatique, la présence ou non de v W F et les altérations moléculaires qui peuvent être générées par les méthodes d'inactivation virale. [38], [109] [110]

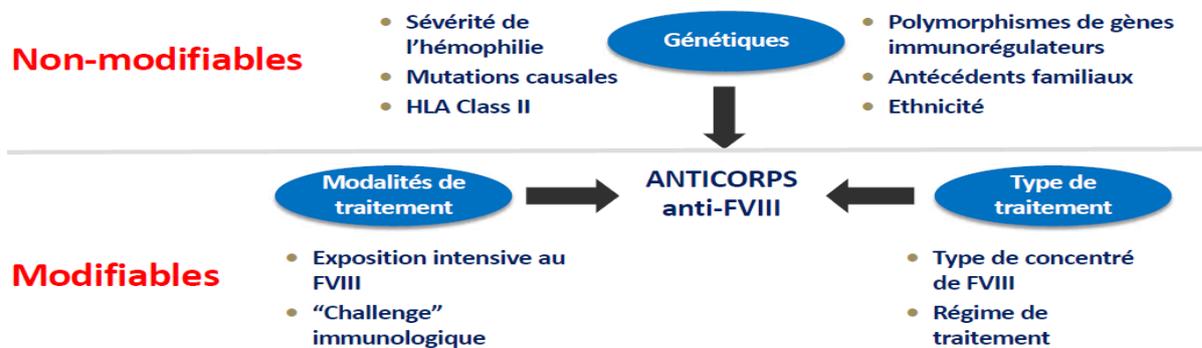


Figure 46 : Facteurs de risque de l'apparition d'inhibiteurs anti-VIII. [111]

XIII.2.2 Développement des anticorps anti facteur IX : Le développement d'inhibiteurs dirigés contre le facteur IX est considéré comme la complication la plus grave chez les patients atteints d'hémophilie B9, en raison non seulement de l'absence de réponse au traitement par facteur IX, mais aussi des risques associés d'anaphylaxie et de syndrome néphrotique[112] avec une incidence de 5 %.[113]

Facteurs de risque génétiques et environnementaux : Contrairement aux inhibiteurs anti FVIII , aucune prédilection ancestrale n'a été démontrée pour le développement des inhibiteurs anti facteur IX ,leur survenue n'est pas liée à un type de concentré de facteur IX non plus ,par contre, ils sont observés chez les patients atteints de la forme sévère de l'hémophilie B et très rarement dans les formes plus légères chez ceux présentant des variantes nulles ,qui ne produisent aucun facteur de coagulation endogène, dans la plupart des cas, en raison d'une délétion de grande taille, d'une variante avec décalage du cadre de lecture ou d'une mutation non sens .L'anaphylaxie se produit chez 50 % des patients atteints d'hémophilie B constituant un symptôme avant-coureur de la survenue d'inhibiteur . [112], [113]

XIII.2. 3 Détection des anticorps anti-FVIII : La détection des inhibiteurs se fait en deux temps : le dépistage, puis le titrage.

a/Principe : La réponse inhibitrice des anticorps, exprimée en unités Bethesda (UB) par ml de plasma, est évaluée par une variante de la méthode Bethesda (variante Nijmegen) ,cette méthode mesure la neutralisation de l'activité pro-coagulante du FVIII/FIX d'un plasma normal par le plasma du patient hémophile. Une UB correspond à la quantité d'anticorps capable d'inhiber 50% de l'activité pro-coagulante des facteurs de coagulation.

b/Dépistage : Une quantité déterminée d'un pool de plasmas normaux apportant du FVIII est rajoutée à une quantité égale du plasma du patient et d'un tampon, et puis le Facteur résiduel est dosé.

Résultats : si le Facteur du mélange patient et pool normal est inférieur à celui du tampon et pool normal, il y a présence d'AC anti FVIII/FIX.

Un inhibiteur est considéré positif lorsque le titrage Bethesda est $> 0,6$ unité Bethesda (UB) pour le facteur VIII et $\geq 0,3$ UB pour le facteur IX.

c/ Titrage : Des dilutions différentes du plasma à tester sont effectuées (pur, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$, $\frac{1}{32}$), puis dans chaque dilution, une quantité déterminée du pool de plasma apportant le Facteur manquant en quantité connue est rajoutée, enfin le facteur résiduel et son activité résiduelle (AR) sont dosés.

Le titre des inhibiteurs correspond à l'inverse de la dilution et permet ainsi de classer les patients en deux groupes : « les faibles répondeurs » ou « les forts répondeurs » en fonction de la réponse anamnesticque à la réintroduction de facteur de coagulation : [7]

- Les faibles répondeurs dont le titre < 5 UB : Transitoires, ces inhibiteurs sont caractérisés par une réponse anamnesticque faible ou nulle après réinjection, donc gardent toujours une efficacité au traitement par les facteurs anti hémophiliques en augmentant leurs doses pour saturer les anticorps.

-Les forts répondeurs dont le titre $> ou = 5$ UB : Permanents, ils sont caractérisés par une apparition précoce et une réponse anamnesticque rapide au bout de 4 à 10 jours après réinjection et nécessitent le changement de traitement en utilisant des facteurs by passants activés.

d/ Indications pour le dépistage des inhibiteurs : La WFH recommande une recherche systématique d'un inhibiteur selon le calendrier suivant :

1/ Après une exposition intensive pendant plus de 5 jours.

2/Tous les 6 à 12 mois, puis chaque année.

3/Après absence de réponse / ou réponse clinique sous optimale à un traitement avec concentrés de facteur de coagulation adéquat.

4/ En cas de récupération ou de demi-vie du facteur plus faible que prévu après traitement avec concentrés de facteur de coagulation.

5/Avant toute intervention chirurgicale.

6/En cas de réponse sous-optimale au cours de la phase postopératoire après traitement avec concentrés de facteur de coagulation. [7]

XIII.3 Complications infectieuses :

XIII.3.1. Hépatite B /C /HIV :Le risque infectieux était la d transmission du VIH, du VHB et du VHC par des concentrés de facteur plasmatiques , est presque complètement éliminé grâce à la mise en place de plusieurs étapes visant à limiter les risques : la sélection attentive des donneurs, le dépistage du plasma, des étapes virucides efficaces dans le processus de fabrication ainsi que des progrès dans les technologies diagnostiques sensibles pour la détection de plusieurs pathogènes, aussi le l'utilisation des produits recombinants a réduit considérablement ce risque. [114], [115] [153]

XIII.3.2 Prions : Le nouveau défi reste la réémergence d'infections par les prions et les virus qui ne sont pas enveloppés de lipides résistant aux méthodes d'inactivation .

-Parvovirus B19 :Le B19 est répandu dans le monde entier, la séroprévalence chez les donneurs de sang varie entre 0,2 et 1,3 % aux États-Unis, en Europe et en Afrique et entre 25 et 40 % en Asie, le risque de sa transmission est plus élevé lorsque les unités de sang sont regroupées pour créer des lots de concentrés de facteur plasmatique, chez les enfants ,la contamination par le B19 chez les enfants est une éruption cutanée causant la maladie Erythema infectiosum, l'infection peut devenir persistante provoquant une anémie chronique. [116]

- Prions : Ce sont des protéines infectieuses responsables de l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine entraînant la démence et un dysfonctionnement moteur au Royaume-Uni, qui s'est propagée à l'homme et a provoqué l'épidémie de Vmcj ,malgré les progrès récents des méthodes de détection des prions, aucune méthode unique n'a été développée comme test de dépistage, mis à part le test vMCJ avec une sensibilité de 71,4 % et une spécificité de 100 % chez les patients symptomatiques ; ce problème est actuellement traité en excluant le plasma de tous les donneurs perçus à risque.[117]

XIV. Prise en charge : L'hémophilie est une maladie hémorragique, son traitement vise, soit à arrêter le saignement lors d'une complication hémorragique, soit à le prévenir, en particulier le saignement intra-articulaire, il fait appel à la combinaison d'interventions pharmacologiques, physiothérapie, à la chirurgie et à divers gestes plus ou moins invasifs. [6] [7] [51] [52] [55]

XIV.1 Objectifs : Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont fondés sur une amélioration constante de la qualité de vie de l'hémophile, une prise en charge optimale, notamment pour les personnes atteintes de la forme sévère, qui va bien au-delà du traitement des saignements aigus : [6] [7]

1/Identifier les situations à risques hémorragiques.

2/Prévention des saignements et des lésions articulaires.

4/ Prise en charge précoce des épisodes hémorragiques en particulier les hémarthroses, notamment kinésithérapie et réadaptation après des saignements articulaires.

- 5/ Discuter des modalités thérapeutiques adaptées au type et à la sévérité de l'hémophilie
- 6/ Prévenir, dépister et traiter la douleur.
- 7/ Prise en charge des complications musculosquelettiques.
- 8/ Prévention et prise en charge des inhibiteurs.
- 9/ Soins dentaires.
- 10/ Prévenir, dépister et traiter les complications du traitement,
- 11/ Organiser la prise en charge des gestes invasifs
- 12/ Evaluation de la qualité de vie le soutien psychosocial.
- 13/ Conseil et diagnostic génétiques.
- 14/ Education et soutien des patients et des aidants.
- 15/ Les soins d'urgence doivent être disponibles à tout moment, avec les services et ressources essentiels comme suit :
 - 1/ Services d'analyse de la coagulation en laboratoire ayant la capacité d'effectuer des dosages de facteurs de coagulation et un dépistage des inhibiteurs exact et précis.
 - 2/ Mise à disposition de concentrés de facteur de coagulation ainsi que d'agents hémostatiques et d'agents antifibrinolytiques.
 - 3/ Mise à disposition de composants sanguins.
 - 4/ Pose de plâtres et/ou d'attelles et mise à disposition d'aides à la mobilité/au soutien, selon besoin[6,7,51,52,55].

XIV.2 Professionnels impliqués : La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier d'un centre de référence ou de compétences en hématologie pédiatrique en lien avec le médecin traitant, avec le concours d'autres spécialistes en fonction du tableau clinique: orthopédiste pédiatre, , radiologue (si possible radio-pédiatre), médecin de médecine physique et de réadaptation, dentiste et chirurgien pédiatre .Après la période de transition, les mêmes spécialistes de médecine d'adulte sont impliqués. Lorsque la situation clinique le justifie, peuvent intervenir les professionnels suivants: Pharmacien; kinésithérapeute, éducateur ,infirmier, psychologue[6][7].

XIV.3 Évolution du traitement de l'hémophilie : Le premier traitement par concentré de facteur de la coagulation a été administré au 19ème siècle, mais ce n'est qu'au 20 ème siècle qu'on a commencé à bien comprendre les problèmes d'hémostase inhérents à l'hémophilie et que des traitements efficaces ont pu être mis au point.

- **En 1840**, on a administré une transfusion de sang entier à un garçon âgé de 11 ans atteint d'hémophilie qui avait un saignement suite à une intervention.

- **En 1920**, on a commencé à administrer du plasma pour traiter les saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie, toutefois, dans ce produit sanguin, les protéines de facteur VIII ou IX n'étaient pas suffisamment concentrées pour arrêter les hémorragies majeures.
- **En 1964**, Dr Judith Pool a découvert que le facteur VIII était très concentré dans le cryoprécipité, cette innovation a pu révolutionner le traitement de l'hémophilie A.
- Au début des années **1970**, on a mis au point des concentrés de facteurs de la coagulation en séparant les diverses protéines de la coagulation que l'on retrouve dans le plasma mais à cette époque, les concentrés de facteurs de la coagulation étaient entièrement faits de plasma humain et on ne savait pas comment éliminer les virus humains parfois présents dans le plasma ayant pour conséquence tragique les virus de l'hépatite et du VIH qui ont été transmis au cours des années **1970 et 1980** [3, 6, 9,118,119,120].
- **De nos jours**, les concentrés de facteurs dérivés du plasma sont sécuritaires et libres des virus de l'hépatite et du VIH, il existe aussi des concentrés de facteurs de la coagulation recombinants, plus sécuritaires qui sont fabriqués en laboratoire par génie génétique plutôt qu'avec du plasma humain.
- Des concentrés de FVIII et FIX dotés d'une plus longue demi-vie, un anticorps monoclonal bispécifique mimant l'action du FVIII et diverses stratégies modifiant la régulation physiologique de la coagulation et administrés par voie sous-cutanée représentent de nouvelles options de traitement. Les résultats préliminaires des études de thérapie génique semblent très prometteurs. **Figure 47**

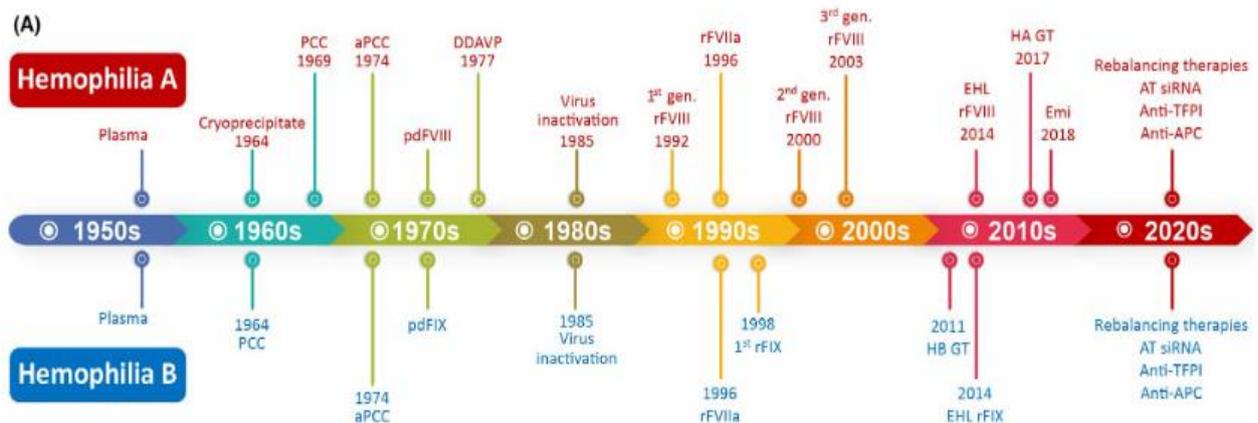


Figure 47 : Evolution thérapeutique de l'hémophilie. [118]

XIV.4 Moyens thérapeutiques : Actuellement, il existe 3 types de produits dans le traitement de l'hémophilie : les traitements substitutifs les traitements non-substitutifs et les traitements adjuvants.

XIV.4.1 Traitements substitutifs : « Agents hémostatiques » : Il y a deux types de concentrés de facteurs à demi de vie courte dont le but d'apporter le facteur déficient, et de compenser transitoirement le déficit :

- Facteurs d'origine **plasmatique** purifiés à partir du plasma.
- Facteurs d'origine **recombinante** fabriqués par génie génétique dont le but est d'apporter le facteur **déficient**, et de compenser transitoirement le déficit.

• **Données pharmacocinétiques :**

1/-La cinétique : Elle est définie par l'évolution dans le temps du taux de FVIII ou IX dans le sang circulant, après une perfusion d'une quantité donnée de facteur anti-hémophilique.

-Principe : il consiste au dosage du FVIIIc/ IXc circulant « natif » c'est le taux basal, puis injecter au patient 25 UI/kg de facteur et dosage du FVIIIc après 10 mn, 30 mn, 1h, 6h, 12h et 24h.

Taux de récupération % = $\frac{\text{Taux le plus élevé du FVIIIc/ IXc circulant} - \text{Taux basal du patient}}{\text{poids/quantité de facteur injecté}}$.

-Pour l'hémophilie A : En pratique, l'injection d'1 UI/kg de FVIII peut augmenter le taux de FVIII circulant d'environ 2 %, cette augmentation (également appelée récupération) dépend de plusieurs facteurs ; le plus important est l'indice de masse corporelle (IMC), il est plus élevé chez les patients ayant un IMC élevé et plus faible chez ceux ayant un IMC faible. (Pour le FVIII le taux de récupération est égal en théorie à 2 %/UI/kg).

-Pour l'hémophilie B : le taux de récupération du FIX est égal en théorie à 1 UI /dl/kg (1%).

2/La demi-vie : Elle correspond au temps au bout duquel il reste 50% du taux maximum de F VIII ou du F IX circulant, elle conditionne le délai entre 2 injections de facteur.

-Principe : Même principe pour la cinétique mais on doit refaire le dosage entre 30 à 60 minutes, puis à 4h, 6h et 24h voire 48h après l'injection puis tracer une droite de régression linéaire entre les taux obtenus aux différents temps.

-Pour le FVIII : La demi-vie est de 10 -12 heures et les injections de facteur VIII se font toutes les 8 heures elle est plus courte chez les enfants et augmente avec l'âge.

- Pour le FIX : La demi-vie est de 16 -20 heures et les injections du FIX toutes les 12 heures.

XIV.4.1.1 Produits plasmatiques : Ce sont les plus anciens et sont préparés à partir de donneurs volontaires, le prélèvement pouvant être fait sous deux formes : soit par dons de sang, puis centrifugation rapide et congélation du plasma ; soit par dons de plasma par plasmaphérèse, cette dernière technique permet d'obtenir des quantités beaucoup plus importantes. Les mesures de sécurisation virale comportent plusieurs étapes :

- Les sérologies et le dépistage génomique viral, effectués individuellement sur les donneurs, puis sur les pools par le laboratoire.
- Les procédés d'inactivation ou d'élimination physique des virus : traitement par solvant-détergent, qui élimine les virus encapsulés, et nanofiltration permettant de retenir les particules virales non encapsulées, insensibles au traitement solvant-détergent, tel le parvovirus. [6] [304] [308]

XIV.4.1.2 Produits plasmatiques actuellement disponibles : Annexe 13

XIV.4.1.3 Produits recombinants : Deux lignées cellulaires, principalement, sont utilisées pour préparer les produits recombinants : les cellules CHO (chinese hamster ovary) et les cellules BHK (baby hamster kidney). Ces lignées cellulaires issues de mammifères ont été choisies pour leur capacité à effectuer les modifications post-traductionnelles (repliement et surtout glycosylation) et leur stabilité.

XIV.4.1.4 Produits recombinants disponibles : Annexe 11

Réaction d'intolérance :

- **Facteur VIII :** De rares réactions allergiques d'hypersensibilité comme l'urticaire, l'oppression thoracique, les nausées, l'hypotension a été observée avec les FVIII utilisés du fait qu'il contient des traces de protéines de souris ou de hamster et des protéines humaines. [310]
- **Facteur IX :** L'apparition d'une réaction allergique ou anaphylactique est étroitement liée au développement de l'inhibiteur. Elle peut la précéder ou la suivre pour cela, les premières injections, doivent être effectuées sous surveillance médicale avec possibilité de traitement approprié et immédiat en cas de réaction allergique [40].

XIV.4.2 Traitements non substitutifs : Les traitement substitutifs se heurtent à de nombreux défis , ils doivent être administrés par voie intraveineuse, ce qui est problématique et constitue un obstacle à leur adhérence ,en plus ils ont une demi-vie courte, ce qui impose des administrations fréquentes,un autre problème, celui de la pharmacocinétique(la vitesse d'élimination du FVIII et FIX)qui est très variable d'un patient à l'autre et se modifie au cours de la vie ,pour cela de nouvelles molécules sont actuellement en cours de développement : [305]

XIV.4.2.1. Les concentrés de FVIII et FIX synthétiques modifiés et dotés d'une demi-vie prolongée : Plusieurs stratégies sont utilisées pour allonger la demi-vie du FVIII et du FIX :
-La fusion au fragment Fc des immunoglobulines : Certaines protéines plasmatiques ont une très longue demi-vie, de ce fait, les scientifiques ont élaboré une procédure consistant à fixer le facteur VIII ou IX à l'une de ces molécules. La molécule IgG, a été utilisé pour prolonger la demi-vie des facteurs VIII et facteur IX dans le sang, cette procédure est appelée Fusion Fc et permet donc au FVIII (Fc-FVIII) et FIX (Fc-FIX/Alb-FIX) de faire l'objet d'un recyclage

intracellulaire (internalisation cellulaire via le récepteur Fc-RN et relargage ultérieur dans la circulation). Il n'a pas été noté d'effets secondaires et la prolongation de la demi-vie était de 1,7[118].

-Fusion à l'albumine : De façon similaire à la fusion Fc, le facteur VIII ou IX est fusionné avec une molécule d'albumine créée en laboratoire (albumine recombinante) de sorte que, une fois injectée dans une veine, l'albumine et le facteur IX restent tous deux dans le sang, étant donné que l'albumine est dotée d'une longue durée de vie, le facteur IX reste longtemps dans l'organisme afin de prévenir les saignements.

-La pégylation : Dans cette méthode, un « nuage » appelée polyéthylène glycol, ou PEG protecteur est créé autour du facteur VIII ou IX pour empêcher l'organisme de le décomposer et allonge sa demi-vie, le degré de prolongation dépend du nombre des PEG et de leurs tailles pour le FVIII de plus ou moins 40 %. Les premiers essais cliniques sur le FVIII pégylé n'ont montré aucun effet secondaire.[118] [119]. Pour le FIX qui n'est pas lié à une protéine transporteuse comme le FVIII, sa modification par fusion (albumine ou fragment Fc) ou Pégylation, procure un allongement de la demi-vie bien plus important (4 à 5 fois) que pour le FVIII.[120] **Figure 48 Annexe 12**

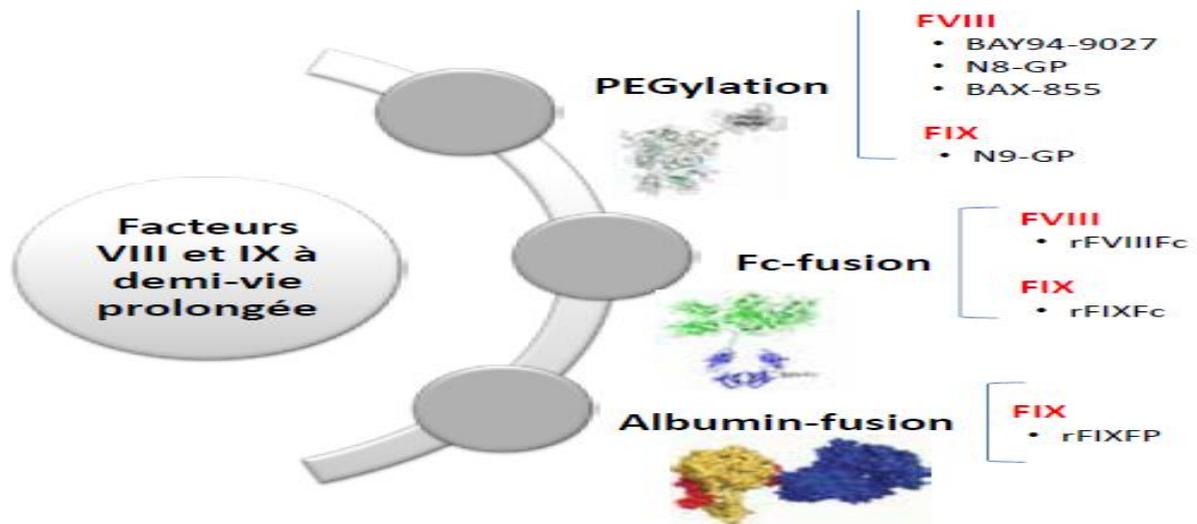


Figure 48 : Technologies utilisées pour allonger la demi-vie du FVIII ou FIX et produits disponibles.[120]

XIV.4.2.2 L'immunothérapie de l'hémophilie par un anticorps monoclonal bis-spécifique :

Cette approche fait appel à un anticorps monoclonal bispécifique appelé ACE910 ou Emicizumab (Hemlibra®) qui dispose de 2 sites de reconnaissance : le premier lui permet de se fixer au FIXa, le second au FX ,cet anticorps « mime » et assume l'action du FVIII au sein de la coagulation sanguine.Compte tenu du fait qu'il ne s'agit pas de FVIII, cet anticorps n'est

pas reconnu par les anticorps anti-FVIII et peut-être administré à des patients avec inhibiteur du FVIII et n'entraîne également pas la formation d'anticorps anti-FVIII. Les autres avantages majeurs sont le fait que cette molécule peut être administrée par voie sous-cutanée et que sa demi-vie est extrêmement longue permettant des administrations peu fréquentes (une fois/semaine voire une fois/4 semaines) et le maintien d'une activité hémostatique constante après une phase d'imprégnation de 4 semaines. De vastes études récentes ont démontré la très grande efficacité de ce traitement chez les patients hémophiles A adultes et enfants, avec et sans inhibiteur. L'effet hémostatique procuré par cet anticorps corrige partiellement mais pas totalement le déficit de coagulation des patients avec hémophilie A, ces derniers sont donc susceptibles de présenter des accidents hémorragiques justifiant l'apport en FVIII intraveineux, de même, certains gestes invasifs ou interventions chirurgicales justifient également une supplémentation en FVIII pour garantir une hémostase suffisante. [120] **Figure 49.**

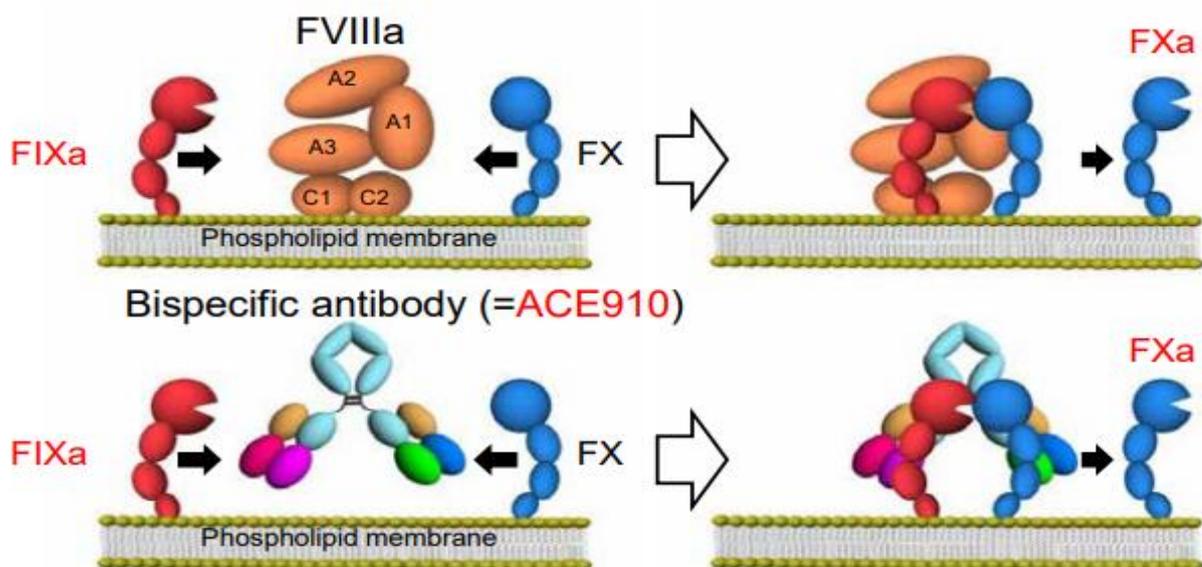


Figure 49 : Mode d'action de l'Emicizumab [120] .

XIV.4.2.3 Les agents « rebalançant » la coagulation sanguine :

Le Fitusiran : La stratégie originale consiste à réduire l'inhibition physiologique de la coagulation sanguine, celle-ci est soumise à des mécanismes de contrôle assurés par des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, à savoir l'antithrombine (AT) qui inhibe les FXa et FIIa (thrombine) et le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) qui inhibe le FVIIa et FXa, le Fitusiran réduit, via une séquence d'ARN silencieux à tropisme hépatique interférant avec l'ARN endogène, la synthèse hépatique de l'AT dont la concentration circulante diminue de façon significative la production de thrombine ainsi majorée et permet par conséquent de restaurer l'hémostase et d'empêcher les hémorragies chez les patients hémophiles, son

administration (1x/semaine – 1x/mois) par voie sous-cutanée entraîne une réduction de l'AT circulante de 80 % avec une utilisation pour l'hémophilie A et B avec ou sans inhibiteur.

Annexe 11

XIV.4.3 La thérapie génique : Les perspectives de thérapie génique sont apparues vers la fin des années 1980, et les premiers essais ont eu lieu en 1991, à Shanghai [148]. Etant donné que l'hémophilie B a d'une part, un ADN complémentaire du F IX qui est relativement court et qui peut être installé dans les vecteurs plasmidiques ; les AAV qui sont des vecteurs de choix (non pathogènes et ciblant le foie, lieu de synthèse du facteur IX) et d'autre part, les concentrations physiologiques obtenues de F IX sont suffisamment faibles, il s'agit ainsi d'une candidate idéale pour cette approche. Une correction à long terme a été obtenue chez l'Homme au début de l'an 2020, les données d'efficacité et d'innocuité incluent 3 ans de suivi après une seule administration de virus adéno-associé (VAA) :AAV5-hFVIII-SQ chez 15 adultes atteints d'hémophilie A sévère ont conduit à un bénéfice soutenu et cliniquement pertinent, mesuré par une réduction substantielle des ABR chez la totalité des malades participants et l'arrêt complet de l'utilisation prophylactique du facteur VIII mais les progrès sont actuellement majeurs tant pour l'hémophilie A que pour l'hémophilie B. Même si la thérapie génique semble prometteuse, plusieurs obstacles demeurent, elle n'est actuellement pas accessible aux enfants et certains patients ne peuvent être traités parce qu'ils sont porteurs d'anticorps neutralisants dirigés contre le vecteur viral. [38] [39] [40] [41] [42] [122] **Figure 50 –Tableau 9**

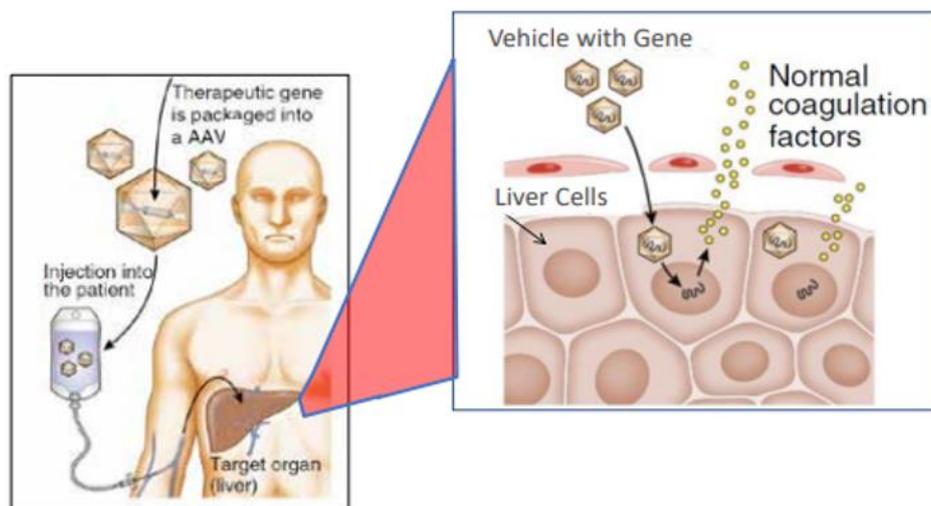


Figure 50 : Principes de la thérapie génique de l'hémophilie[122]

Program (Sponsor)	Product	Dose (vg/kg)	Status
Hemophilia A trials			
BMN 270, GENE8-1 (Biomarin)	valoctocogene roxaparvovec rAAV5-BDDFVIII	4×10^{13} 6×10^{13}	Phase 1/2: active (n = 15) Phase 3: active (n = 134)
SB-525, ALTA and AFFINE (Sangamo, Pfizer)	PF-07055480 giroctocogene fitelparvovec rAAV2/6-hFVIII	9×10^{11} 2×10^{12} 1×10^{13} 3×10^{13}	Phase 1/2: active (n = 11) Phase 3: recruiting
GO8 (UCL)	AAV2/8-HLP-FVIII-V3	6×10^{11} 2×10^{12} 6×10^{12}	Phase 1: recruiting
SPK8011 (Spark)	rAAV-SPK200-BDDFVIIIco	5×10^{11} 1×10^{12} 1.5×10^{12} 2×10^{12}	Phase 1/2: active (n = 18)
BAY 2599023, DTX201 (Bayer, Ultragenyx)	BAY 2599023 rAAVhu37-hFVIIIco	5×10^{12} 1×10^{13} 2×10^{13}	Phase 1/2: recruiting (n = 8)
GS001 (Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, China)	GS001	2×10^{12} 6×10^{12} 2×10^{13}	Phase 1/2: recruiting
Hemophilia B trials			
BENEGENE-2 (Spark, Pfizer)	PF-06838435 fidanacogene elaparvovec rAAV-SPK100-hFIX-Padua	5×10^{11}	Phase 2: active (n = 15) Phase 3: recruiting
AMT 061, HOPE-B (uniQure)	etranacogene dezaparvovec AAV5-Padua hFIX	2×10^{13}	Phase 2b: active (n = 3) Phase 3: active (n = 54)
FLT-180a, B-AMAZE (UCL and Freeline)	verbrinacogene setparvovec AAV2/S3-FRE1-Ti-FIXco1	3.84×10^{11} 6.4×10^{11} 8.32×10^{11} 1.28×10^{12} 7.7×10^{11a}	Phase 1/2: active (n = 10)

Tableau 9 :Les différents essais cliniques de thérapie génique à base d'AAV en cours pour l'hémophilie A et B[122]

XIV.4.4 Traitements adjuvants : Outre les concentrés de facteur de coagulation traditionnels, d'autres agents peuvent s'avérer d'une grande utilité dans de nombreux cas, dont :

- La desmopressine (DDAVP)
- L'acide tranexamique
- L'acide epsilon-aminocaproïque.

XIV.4.4.1 L'acide tranexamique : C'est un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique, il inhibe l'activité fibrinolytique de la plasmine permettant de renforcer la stabilité du caillot, il trouve son intérêt dans la prévention ou le traitement des manifestations hémorragiques localisées aux tissus riches en activité fibrinolytique, les muqueuses : sphères ORL et buccale (épistaxis, adénoïdectomie, amygdalectomie, chirurgie buccodentaire). Ce médicament est habituellement bien toléré mais on peut rarement observer des troubles digestifs. **Tableau14**

XIV.4.4.2 Desmopressine : La desmopressine (vasopressine 1-deamino8-D-arginine, aussi connue sous le nom de DDAVP) est un analogue synthétique de la vasopressine qui accroît les taux de plasma du facteur VIII et du facteur VW mais aussi de l'activateur tissulaire du plasminogène. L'effet est dû à la libération de ces facteurs par l'endothélium ou ils sont stockés, son effet pharmacologique peut s'épuiser lorsque les administrations sont répétées sur

une courte période, on parle de tachyphylaxie[132]. Même si la desmopressine est administrée par voie sous-cutanée, elle peut également être administrée par injection intraveineuse ou par vaporisateur nasal. La réponse à la desmopressine est reproductible pour un même individu, mais varie d'un individu à l'autre, c'est la raison pour laquelle, il est indispensable de réaliser un test thérapeutique à la desmopressine avant la première utilisation clinique. La desmopressine est utilisée dans l'hémophilie A modérée. **Tableau 10**

Tableau 10 : Principales caractéristiques des traitements hémostatiques [123]

Spécialité (DCI)	Dosage	Forme galénique	Posologie
EXACYL® Acide Tranexamique	0,5 g/5 ml	Ampoule IV	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 0,5 à 1 g en IVL (1ml/mn) 2 à 3 fois/j en cas de fibrinolyse locale ; 1 g en IVL (1ml/mn) toutes les 6 à 8 h en cas de fibrinolyse généralisée. Enfant : 20 mg/kg/j à partir de 1 an (données limitées) ; adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale (IR), CI en cas d'IR grave.
EXACYL® / SPOTOF® Acide Tranexamique	1 g/ 10 ml	Ampoule buvable	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 prises (2 à 4 amp/j). Enfant : 20 mg/kg/j à partir de 1 an, répartie en 2 à 3 prises (données limitées) ; adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale. En cas de saignements buccaux, une administration en bains de bouche durant 2-3 minutes est préférable, en avalant dans un deuxième temps, le contenu pour cumuler l'effet local et l'effet systémique. Chez le tout petit enfant le contenu de l'ampoule peut être versé sur une compresse et tamponné sur le site du saignement.
	500 mg	Comprimé	
MINIRIN® desmopressine Trihydrate acétate	4 µg/1 ml	Ampoule IV	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 0,3 µg/kg dilué dans 50 à 100 ml de NaCl 0,9 % et administré en 15 à 30 mn ; si l'augmentation du FVIII est jugée suffisante, l'administration peut être répétée toutes les 12 h jusqu'à arrêt de la prophylaxie. Enfant suiet âgé ou présentant des troubles cardiovasculaires : 0,2 µg/kg dilué dans 50 à 100 ml de NaCl 0,9 % et administré en 15 à 30 mn. Une restriction hydrique doit être observée lors de l'utilisation de la desmopressine pendant les 24 h post administration (750 ml chez l'adulte et 500 ml chez l'enfant), son usage chez l'enfant de moins de 2 ans n'est pas recommandé.
OCTIM® desmopressine Trihydrate acétate	150 µg/ 1 ml	Spray nasal	Dès le début du saignement ou 1 heure avant une chirurgie : Patient moins de 50 kg : 1 pulvérisation nasale soit 150 µg dans une narine. Patient de plus de 50 kg : 2 pulvérisations nasales soit 300 µg dans chaque narine. Respect d'un intervalle de 2 à 3 jours avant le traitement de deux épisodes hémorragiques. L'administration doit être précoce et ne doit pas se prolonger au-delà de 48 h.

XIV.4.4.3 Acide Epsilon aminocaproïque (AEAC): Il est semblable à l'acide tranexamique, mais il est moins utilisé vu sa demie vie courte et moins puissante avec plus d'effets secondaires[18].

XIV.4.4.4 Antalgiques : L'hémophilie est l'une des maladies les plus douloureuses qu'elle soit aiguë ou chronique, elle est très fréquente et multifactorielle :

- Douleur causée par l'accès veineux particulièrement chez les enfants.
- Douleur provoquée par le saignement articulaire ou musculaire.

-Douleur ressentie après une intervention chirurgicale.

-Douleur due à l'arthropathie hémophilique chronique

Pour cela, la douleur doit être systématiquement évaluée chez les enfants et les adolescents à chaque contrôle par deux approches afin de mesurer son intensité comprenant l'auto-évaluation (ce que dit l'enfant) et les mesures d'observation comportementale (comment l'enfant se comporte).

Cependant, le choix des médicaments nécessite de façon systématique la vérification de l'absence d'interférence avec l'hémostase et d'interactions avec les autres médicaments. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doit être évitée car elle est susceptible d'aggraver la symptomatologie hémorragique.[124] [126] [248] **Tableau 11**

Tableau 11 : Traitement de la douleur.[18]

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

-L'échelle visuelle analogique (EVA) :L'EVA est une ligne horizontale de 10 cm, avec à chaque extrémité un qualificatif "pas de douleur" et "douleur maximale imaginable" utilisée pour évaluer l'intensité de la douleur à des fins de recherche et de clinique .Une cotation supérieure à 3/10 nécessite une thérapeutique antalgique adaptée. La correspondance entre le niveau d'EVA et l'intensité de la douleur étant la suivante : de 0 à 3: douleur faible,de 3 à 5 : douleur modérée, de 5 à 7 : douleur intense, > 7 : douleur extrêmement intense. L'EVA est bien validée en pédiatrie et est recommandée pour les patients âgés de 5 ans et plus.**Figure 51 Annexe 2.**

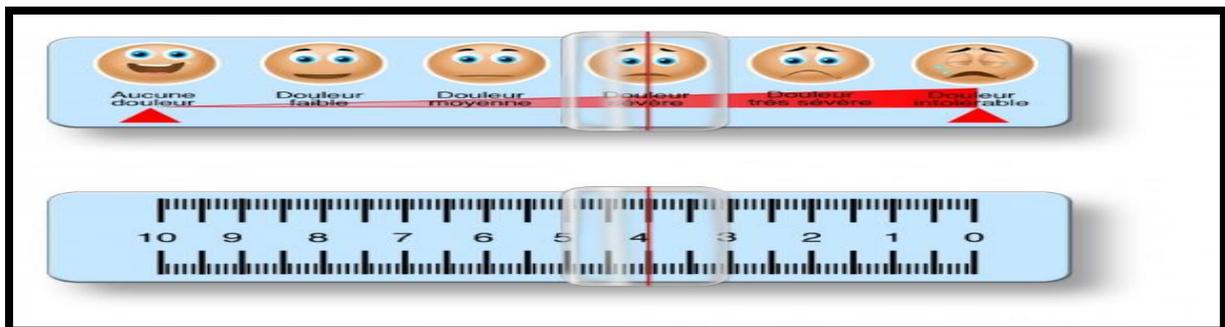


Figure 51: Échelle visuelle analogique (EVA) douleur. [128]

- **Echelle verbale simple (EVS) :** Son principal avantage est la facilité d'administration et le remplissage par les répondants car ils utilisent des chiffres et des phrases simples pour décrire les différentes intensités de la douleur. Les patients sont invités à choisir la phrase qui représente le mieux leur niveau de douleur, et leur score est enregistré comme le nombre correspondant, par exemple, un VRS couramment utilisé est: pas du tout (0), un peu (1), beaucoup (2) et le plus de mal possible (3) [127] [240] [248]

-**Echelle de visage :** Faces pain scale :Est souvent utilisé dans la population pédiatrique, le FPS révisé : Faces pain scale -revised (FPS-R), qui utilise une métrique (cotation) de 0 à 10, peut être utilisé chez les enfants de 4 ans et plus, et est en étroite corrélation avec l'EVA .[128]

XIV.4.5 Kinésithérapie : La kinésithérapie ou rééducation fonctionnelle est le rôle principal du kinésithérapeute, c'est le recours à la flexibilité articulaire et à la force, la rééducation à la proprioception/ sensorimotrice, ainsi que la mise en œuvre d'exercices fonctionnels et d'équilibre afin de restaurer ou de préserver la fonction articulaire et musculaire. Une kinésithérapie adaptée à la situation clinique du patient après des saignements articulaires aigus, est essentielle pour obtenir des résultats satisfaisants, elle doit, être entreprise dans le cadre d'une protection adéquate obtenue par l'administration de facteur ou d'agents hémostatiques, sinon elle doit être entreprise avec précaution et les exercices initiés judicieusement, elle comprend des exercices d'amplitude, de mouvement actifs et passifs poursuivis par l'hémophile pour l'entraînement proprioceptif jusqu'à ce que l'amplitude de mouvement et les capacités fonctionnelles de l'articulation soient complètement rétablies, la kinésithérapie peut être :

XIV.4.5.1 Kinésithérapie préventive : Chez l'enfant, le score HJHS (Hemophilia Joint Health Score) permet d'évaluer la fonction articulaire de l'enfant puisqu'il porte sur 3 articulations : coudes, genoux, chevilles mais pour les jeunes enfants, la façon la plus juste d'évaluer le réel impact des hémarthroses sur leur motricité est de les observer dans leurs activités spontanées. En effet, malgré une amplitude articulaire normale et un muscle avec une force normale, le mouvement peut être incorrect et à l'origine, à plus ou moins long terme, d'hémarthroses sur des articulations trop ou mal sollicitées. Un examen psychomoteur peut être associé au bilan kinésithérapique. Il peut mettre en évidence des troubles non liés à des limitations articulaires ou musculaires, telles que des anomalies de la coordination ou de la symbolique gestuelle fréquemment rencontrées chez ces enfants. De même, les troubles statiques mineurs observés doivent être pris en charge précocement par le kinésithérapeute (pieds plats, genou valgum, pieds valgus...) avec une kinésithérapie adaptée car ils peuvent être

responsables de récurrence d'hémarthrose. Un bilan podologique pourra être prescrit afin de confectionner des semelles (dans un but de correction ou dans un but antalgique)[123].

XIV.4.5.2 Kinésithérapie curative : Prise en charge des hémarthroses :En parallèle du traitement substitutif, on associera le protocole : [123,167,168]

XIV.4.5.2.1 PRICE (protection, repos, glace, compression et élévation). [7] **Figure 47**

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

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

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

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

XIV.4.5.2.2 POLICE : (protection, charge optimale, glace, compression et élévation), qui remplace « repos » par « charge optimale », afin de mettre l'accent sur la nécessité d'équilibrer le repos par une mobilisation précoce et une mise en charge progressive et éviter ainsi les complications associées à l'immobilisation, tout en réduisant la reprise des saignements qui entraînent des synovites et des lésions du cartilage .[7]

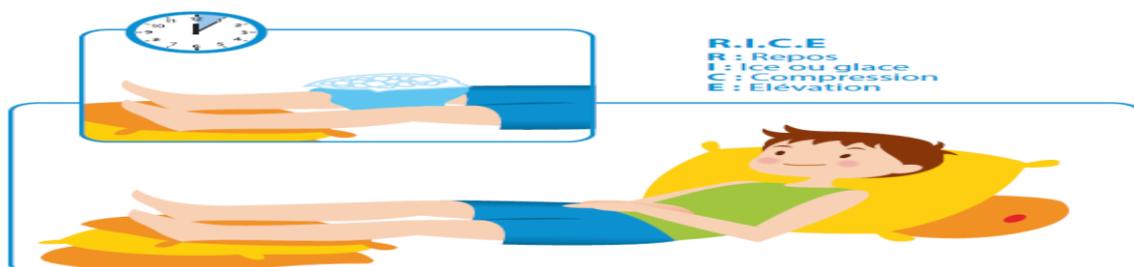


Figure 52 : RICE. [297]

XIV4.6 Prise en charge psychologique et sociale : Le développement psychosocial normal de l'enfant permet de faire face aux difficultés causées par la maladie ou ses conséquences sur la vie familiale. Les enfants devraient être libres de définir leur propre niveau d'activité, y compris le choix du sport qu'ils souhaitent pratiquer : La natation et le cyclisme, qui n'alourdissent pas les articulations, sont des activités sportives bien adaptées. Une attention appropriée aux problèmes psychosociaux, avec l'aide éventuelle d'un psychologue pédiatrique, peut avoir un impact positif sur le bien-être de l'enfant, la surprotection de l'enfant et la négligence des frères et sœurs sont également une réaction parentale courante, mais devraient être évitées par une intervention précoce. [18] [7]

XIV4.7 Éducation thérapeutique : L'éducation thérapeutique du patient (ETP) selon la définition de l'OMS, a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle permet d'intégrer les patients dans leur prise en charge, afin de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. Chez l'enfant, elle commence pour les parents dès l'annonce diagnostique, et pour l'enfant également très tôt, dès lors qu'il commence à comprendre ce qui se passe autour de lui. Elle vise à développer chez les parents puis chez l'enfant des compétences lui permettant d'améliorer le vécu de la maladie chronique, de réduire les inconvénients de la pathologie.

L'ETP est une partie intégrante de la prise en charge de l'hémophilie, elle comprend des activités organisées qui sont coordonnées et mises en place par une équipe pluridisciplinaire (médecin, infirmier, psychologue, kinésithérapeute, pharmacien, membre d'association des patients...), formée à l'éducation thérapeutique. Les différentes activités éducatives sont conçues pour rendre les patients autonomes dans la gestion de la maladie au quotidien de leurs enfants et participer à un programme d'ETP, après une évaluation globale de leurs besoins par des séances individuelles et/ou en groupe. La spécificité de l'ETP hémophilie est la relation à 3, c'est-à-dire soignant, patient et parents, mais également les tranches d'âges différents pour lesquelles les ateliers, qu'ils soient collectifs ou individuels, doivent être adaptés aux différents niveaux de maturation/compréhension de l'enfant. [18] [7]

Les objectifs sont pour l'enfant d'apprendre à intégrer sa maladie à sa vie quotidienne, à comprendre qu'il s'agit d'une maladie au long cours, à connaître le traitement, à reconnaître une situation à risque et les signes d'appel d'un épisode aigu, comprendre qu'il faut traiter, et le plus précocement possible, à savoir parler de sa pathologie à son entourage. Enfin, il est important d'aborder avec la famille la particularité de la transmission génétique, avec les parents et la fratrie, notamment les sœurs conductrices et les frères non atteints. Pour les parents, les objectifs de l'éducation thérapeutique sont de leur permettre d'exprimer leur ressenti, leurs

réactions face à la maladie, de proposer une aide psychologique si nécessaire et de développer leur capacité à accompagner l'enfant hémophile à tous les âges de sa vie. [18] [7]

L'éducation thérapeutique doit se référer à une méthodologie pédagogique centrée sur le patient et son apprentissage. Elle comprend les étapes suivantes :

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

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

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

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

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

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

Evaluation de l'éducation thérapeutique : elle tente d'apprécier les transformations qui s'opèrent chez le patient, mais également chez le soignant .Elle porte également un regard sur l'organisation du programme d'éducation et les modalités mêmes du processus d'évaluation.

Conditions de faisabilité : Compétences du soignant éducateur : les différentes compétences d'un soignant éducateur ont été définies dans le rapport technique de l'OMS région Europe. Elles comprennent :

-Une maîtrise et une bonne connaissance de la pathologie et des différentes options thérapeutiques possibles. [18] [7]

-Une bonne compréhension de ce que peut signifier vivre avec une maladie chronique.

-Une connaissance des théories de l'apprentissage et des conditions qui le favorisent.

-Des capacités d'analyse de ses propres pratiques professionnelles.

-De la pratique individuelle au travail en équipe : les objectifs d'un programme éducatif sont un des liens entre les différents professionnels. Cette réflexion renforcée par une bonne connaissance du patient influence en retour les options thérapeutiques.

L'éducation thérapeutique devrait se concentrer sur l'acquisition de connaissances essentielles sur l'hémophilie et les fondamentaux du traitement à domicile, notamment :

- La reconnaissance des saignements et des complications courantes.
- Les mesures de premiers soins, également appelées « petits moyens ».
- Le calcul de la dose.
- Le stockage, la préparation et l’administration des CFC et/ou d’autres médicaments ;
- Les règles d’asepsie.
- Les horaires souhaitées d’injection, leur rythme ainsi que le calendrier des contrôles qui auront lieu au centre de traitement d’hémophilie.
- La ponction veineuse : le réseau veineux de l’enfant sera examiné pour vérifier la possibilité de son utilisation régulière sur une longue période. En cas de difficulté d’accès à la voie veineuse périphérique, l’indication de la mise en place d’une voie centrale (site implantable, port à cath) sera discutée après vérification du contexte sociofamilial.
- La tenue du carnet de santé.
- Le stockage et l’élimination appropriés des aiguilles/ épicrophiques ;
- Les mesures à prendre pour tout matériel utilisé souillé de sang.

XIV.4.8 Traitement à domicile : Le traitement à domicile donne aux hémophiles un accès immédiat au traitement anti hémophilique, il permet donc un traitement précoce optimal, entraînant une réduction de la douleur, des incapacités et d’une invalidité à long terme, et une diminution significative des taux d’hospitalisation et par conséquent une meilleure qualité de vie en diminuant l’absentéisme scolaire/professionnel, et la possibilité de participer en toute sécurité à une plus grande variété de sports et d’activités physiques, et de voyage. Le traitement à domicile doit être étroitement supervisé par l’équipe responsable de la prise en charge globale et ne doit être mis en œuvre qu’après une phase d’éducation et de formation du patient/des aidants, il peut être commencé chez les jeunes enfants qui ont un bon capital veineux périphérique et dont les parents sont motivés donc il est utile d’assurer une formation certifiante au patient/à l’aidant sur le traitement à domicile afin de veiller à ce qu’il soit prêt au moment où le traitement à domicile sera démarré.[20]

XIV.4.9 Exercice et activité physique : L’activité physique est importante pour promouvoir un développement neuromusculaire normal et une bonne condition physique chez les hémophiles, d’autant plus qu’ils présentent un risque accru de faible densité osseuse par rapport à la population générale. Le choix des activités doit refléter les préférences/intérêts du patient, sa condition physique et ses capacités, le contexte local et les ressources disponibles en choisissant les sports sans contact tels que la natation, la marche, le jogging, le golf, le badminton, le tir à l’arc, le cyclisme, l’aviron, la voile et le tennis de table, les sports de contact et de collision tels que le football, le hockey, le rugby, la boxe et la lutte, et les activités à grande

vitesse telles que les courses de moto-cross et le ski sont déconseillés en raison du risque d'engager le pronostic vital. Les programmes de sports organisés devraient être encouragés par rapport aux activités sportives non structurées où l'équipement de protection et la supervision peuvent faire défaut et idéalement, une consultation chez un kinésithérapeute avant de s'engager dans de nouveaux sports est **recommandée**. [7] [72]

XIV.5 Modalités et suivi des traitements spécifiques : Schématiquement, le traitement anti hémophilique est utilisé dans 3 types de situation : [7]

a/Traitement d'un accident hémorragique : Traitement ponctuel (également appelé traitement à la demande)

b/Prévention des accidents hémorragiques : Traitement prophylactique

c/Couverture d'un geste chirurgical ou invasif.

XIV.5.1 Traitement d'un accident hémorragique : Il permet de stopper le saignement sans agir directement sur la résorption de l'hématome ou de l'hémarthrose déjà constitué. Le principe est de traiter le plus tôt possible après le traumatisme ou l'apparition des premiers symptômes évocateurs d'un saignement. La mise à disposition des traitements à domicile, la formation à l'auto-traitement et les stages d'ETP ont pour objectif de permettre une prise en charge rapide et donc optimale. [136]

Le taux de facteur VIII ou de facteur IX à atteindre pour arrêter un saignement chez un hémophile est d'environ 30 %. On dispose de deux méthodes pour apprécier les quantités injectées : [6]

• **Méthode empirique globale** :

1/Dans l'hémophilie A : la dose à injecter se calcule par la formule :

$$\text{Dose} = [\text{poids en kg} \times \text{augmentation attendue (\%)}] / 2$$

2/Dans l'hémophilie B : la formule est :

$$\text{Dose} = [\text{poids en kg} \times \text{augmentation attendue (\%)}]$$

Cette différence tient au fait que le volume de distribution du facteur IX est le double de celui du facteur VIII, probablement en raison de la petite taille de la molécule.

• **Calcul de la dose à partir des données pharmacocinétiques chez l'individu** : Pour obtenir une plus grande précision, compte tenu des variabilités interindividuelles de cinétique médicamenteuse, il est important d'effectuer une étude pharmacocinétique chez l'hémophile avec le produit qu'il utilise.

La prise en charge de l'hémophilie commence par une intervention thérapeutique substitutive avant de procéder à un bilan diagnostique du patient. La quantité d'agents

hémostatiques utilisée pour traiter les saignements ainsi que la durée des traitements dépendent de la localisation et de la sévérité du saignement. **Tableau 12. [129]**

Tableau 12 : Taux de facteur anti hémophilique à atteindre et durée d'administration en fonction du syndrome hémorragique.[7]

Type d'hémorragie	Hémophilie A				Hémophilie B			
	Modèle à faible dose		Modèle à forte dose		Modèle à faible dose		Modèle à forte dose	
	Taux maximal (UI/dl)	Durée du traitement (j)	Taux maximal (UI/dl)	Durée du traitement (j)	Taux maximal (UI/dl)	Durée du traitement (j)	Taux maximal (UI/dl)	Durée du traitement (j)
Articulation	10 à 20	1 à 2 ^a	40 à 60	1 à 2 ^a	10 à 20	1 à 2 ^a	40 à 60	1 à 2 ^a
Muscle superficiel/sans atteinte neurovasculaire (sauf le muscle ilio-psoas)	10 à 20	2 à 3 ^a	40 à 60	2 à 3 ^a	10 à 20	2 à 3 ^a	40 à 60	2 à 3 ^a
Muscle ilio-psoas et muscle profond avec atteinte neurovasculaire ou perte significative de sang								
Initial	20 à 40	1 à 2	80 à 100	1 à 2	15 à 30	1 à 2	60 à 80	1 à 2
Maintien	10 à 20	3 à 5 ^b	30 à 60	3 à 5 ^b	10 à 20	3 à 5 ^b	30 à 60	3 à 5 ^b
Tête (intracrânienne)								
Initial	50 à 80	1 à 3	80 à 100	1 à 7	50 à 80	1 à 3	60 à 80	1 à 7
Maintien	20 à 40	8 à 14	50	8 à 21	20 à 40	8 à 14	30	8 à 21
	30 à 50	4 à 7	–	–	30 à 50	4 à 7	–	–
Gorge et cou								
Initial	30 à 50	1 à 3	80 à 100	1 à 7	30 à 50	1 à 3	60 à 80	1 à 7
Maintien	10 à 20	4 à 7	50	8 à 14	10 à 20	4 à 7	30	8 à 14
Tube digestif (gastro-intestinal)								
Initial	30 à 50	1 à 3	80 à 100	7 à 14	30 à 50	1 à 3	60 à 80	7 à 14
Maintien	10 à 20	4 à 7	50		10 à 20	4 à 7	30	
Rein	20 à 40	3 à 5	50	3 à 5	15 à 30	3 à 5	40	3 à 5
Plaie profonde	20 à 40	5 à 7	50	5 à 7	15 à 30	5 à 7	40	5 à 7

XIV.5.1.1 Hémarthroses : Le traitement substitutif d'une hémarthrose aiguë doit être très précoce et au plus tard dès l'apparition des prodromes, de façon à obtenir une hémostase normale. La réponse au traitement se traduit par une diminution de la douleur et du gonflement, et par une augmentation de l'amplitude de mouvement de l'articulation. L'hémarthrose infra clinique, non reconnue et par conséquent non traitée est susceptible d'évoluer vers l'arthropathie hémophilique.

Des mesures de la méthode « PRICE » contribuent à la réduction de la douleur et la limitation de l'épanchement. Si ce dernier est très important, une arthrocentèse peut être envisagée après le traitement substitutif. Des symptômes au-delà de 3 jours, une nouvelle évaluation clinique est nécessaire afin d'éliminer notamment la présence d'un inhibiteur, un épanchement d'une autre étiologie (septique, mécanique, cristaux...) ou une fracture passée inaperçue. Une ponction articulaire à visée antalgique peut être réalisée en cas d'épanchement très abondant et

douloureux, de suspicion d'arthrite septique ou en cas d'absence d'évolution satisfaisante et plus particulièrement lors d'hémarthrose de hanche afin de réduire le risque de nécrose de la tête fémorale. Les ponctions articulaires doivent être effectuées avec les conditions habituelles d'asepsie. [18] .[67] .[304]

XIV.5.1.2 Les hématomes :

XIV.5.1.2.1 Hématomes superficiels (sous cutanés): Ils nécessitent rarement un traitement substitutif, une simple compression et/ou application de glace pendant une dizaine de minutes est le plus souvent suffisante.

XIV.5.1.2.2 Hématomes profonds : Les doses sont habituellement les mêmes que dans l'hémarthrose, mais la durée de traitement est parfois plus prolongée car les hématomes sont souvent traités avec retard. Les hématomes très importants ou à risque compressif peuvent imposer, en plus des gestes spécifiques, le recours à des posologies plus élevées : 40 UI/kg 50 UI/kg pour le facteur VIII et 50 UI/kg à 60 UI/kg pour le facteur IX. Le massage des hématomes est formellement déconseillé. [130] [133]

Une déglobulisation lorsque le saignement a lieu dans un vaste muscle et le syndrome de loges avec compressions vasculo-nerveuses surtout dans des zones dites dangereuses : hématomes périorbitaires, plancher de la bouche, cou, creux axillaire, face antérieure de l'avant bras pli de l'aîne, triangle de Scarpa, fesses, muscle psoas, creux poplité, mollet, hématomes intra-cérébraux et péri ou intrarachidiens sont des complications très redoutées. Une fasciotomie n'est discutée qu'en cas de signes majeurs de compression, après échec de quelques heures du traitement médical. Une kinésithérapie progressive sera effectuée dès que la douleur aura régressé, pour faciliter la résorption de l'hématome, prévenir la fibrose musculaire, l'atrophie musculaire et l'ankylose articulaire. La résolution d'un hématome est variable, calquée sur celle de la population générale, d'en moyenne 30 jours [130] [123]

Cas particulier: L'hématome du psoas : Est une complication hémorragique majeure, relativement fréquente qui s'accompagne d'un risque vital en cas de déglobulisation. Une hospitalisation peut être requise avec un repos strict en position allongé, sans béquillage. Une récupération de l'extension complète de hanche est recommandée avant de reprendre une activité complète. En cas de signes de compression, un traitement par corticoïdes (prednisone mg/kg/j) peut être associé au traitement substitutif pendant 48 à 72 heures. La durée moyenne de traitement de 7-12 jours et le suivi échographique permet de constater sa disparition dans les 3 mois qui suivent son apparition. Le risque de récurrence varie de 3 % à 16 %. En l'absence ou en cas de traitement insuffisant, il peut se développer secondairement une surinfection, une

ossification, une pseudotumeur, une perte fonctionnelle avec limitation des mobilités sur le long terme. [123]

XIV.5.1.3 Hémorragie du système nerveux central et hémorragie intracrânienne :

Ces saignements font partie des plus graves manifestations de la maladie, par mise en jeu du pronostic vital avec une mortalité voisine de 20% et un risque élevé de séquelles plus ou moins sévères : (épilepsie, déficit neurologique ou intellectuel), devant un tel tableau, l'urgence est au traitement substitutif précoce avant l'imagerie cérébrale., intensif et prolongé avec un objectif initial de correction (supérieur à 80%) du taux de facteur anti-hémophilique (FVIII ou FIX) , et qui doit être maintenu pendant une semaine au minimum. L'objectif ensuite est réduit pour un taux résiduel de FAH supérieur à 50% pendant les 2 semaines suivantes, soit 3 semaines de substitution intensive. [66] avec une surveillance neurologique en milieu hospitalier par un 2^{ème} scanner 48 heures après la première imagerie.[131]

XIV.5.1.4 Hémorragie au niveau de la gorge et du cou : Il s'agit d'une urgence médicale, à cause du risque d'obstruction des voies respiratoires nécessitant une hospitalisation du patient, une surélévation douce de la tête et l'augmentation immédiate du taux de facteur avec maintien jusqu'à disparition des symptômes sans attendre de procéder à une évaluation complète par un oto-rhino-laryngologiste [140].

XIV.5.1.5 Hémorragie ophtalmique : Les hémorragies ophtalmiques doivent être traitées immédiatement en augmentant le taux de facteur du patient et en le maintenant jusqu'à ce que l'étiologie puisse être définie par un ophtalmologiste.[7]

XIV.5.1.6 Hémorragies extériorisées :

XIV.5.1.6.1 Hématuries : Le traitement consiste en un repos strict au lit, des boissons abondantes : 3 litres/m² de surface corporelle pendant 48h, les antispasmodiques peuvent être indiqués. En cas de récurrence fréquente, une exploration à type d'échographie voire une urographie intra veineuse ainsi qu'un examen spécialisé peuvent être indiqués. Il est préférable de ne pas injecter de facteur anti hémophilique, car ceci peut déclencher une crise de colique néphrétique en favorisant la création d'un caillot. Les anti fibrinolytiques et les concentrés pro thrombiniques activés sont formellement contre indiqués[6].

XIV.5.1.6.2 Epistaxis : Elles peuvent être unies ou bilatérales, leur gravité est liée à l'importance de l'épisode aigu associée au risque de déglobulisation, au risque d'obstruction des voies aériennes, mais aussi à une répétition dans le temps qui peut conduire à une anémie chronique par carence martiale. Une épistaxis peut céder après un mouchage doux, suivi d'une compression bidigitale pendant 10 mn, tête penchée en avant. L'application intra-nasale d'acide tranexamique à l'aide d'une compresse imbibée, peut être utile et la liberté des voies aériennes

postérieures doit être vérifiée car le sang ne doit pas être dégluti. En l'absence d'efficacité des mesures précédentes, une cautérisation ou un méchage antérieur et/ou postérieur pourront être nécessaires. Des éponges hémostatiques résorbables sont à privilégier pour éviter le risque de nouveau saignement lors de leur ablation, en l'absence d'efficacité ou en cas d'un saignement grave ou récurrent, un traitement substitutif doit être effectué. [132] [6] [7]

XIV.5.1.6.3 Hémorragies buccales : Les causes les plus fréquentes de saignements dans la bouche sont l'extraction dentaire, le saignement gingival et le traumatisme, en cas de saignement causé par la perte d'une dent de lait qui n'est généralement pas prolongé, un point de compression direct doit être appliqué sur l'alvéole dentaire à l'aide d'une compresse de gaze humide pendant 15 à 30 minutes.

Les autres hémorragies buccales sont prises en charge par une anesthésie locale avec adrénaline/épinéphrine, une suture pour fermer la plaie, l'application d'agents hémostatiques locaux : colle de fibrine et l'utilisation d'antifibrinolytiques par voie orale ou topique, sous forme de bain de bouche, le recours au traitement substitutif à raison de 20 à 30 UI/kg de facteur est souvent nécessaire. [132] [141] [142] [143] [144]

XIV.5.1.6.4 Hémorragies digestives : C'est une urgence diagnostic et thérapeutique, Le traitement substitutif doit être précoce, avant toute exploration. L'hospitalisation doit être décidée s'il existe un saignement actif, des signes de choc ou un taux d'hémoglobine bas. Un traitement protecteur gastrique (IPP ou anti-H2) peut être débuté en attendant les explorations à la recherche d'une cause en fonction de l'orientation diagnostique. Un traitement par acide tranexamique peut être effectué concomitamment et jusqu'à cicatrisation en l'absence de contre-indication. Chez l'enfant, elle est également le plus souvent secondaire à une réelle pathologie (ulcère gastrique, gastrite ...) avec mise en évidence d'une infection par Helicobacter Pylori chez 50 à 66 % des patients de 2- 17 ans. [68] [7]

XIV.5.1.6.5 Lacérations et abrasions : Les lacérations et abrasions doivent être traitées par des mesures de premiers soins, en cas de plaies profondes, augmenter les taux de facteur, puis suturer pour permettre une bonne cicatrisation. [7] [133]

XIV.5.2 Traitement prophylactique : Le rationnel d'un tel traitement est né des travaux démographiques des Professeurs Ramgren et Ahlberg dans les années 1950, qui ont pu constater que les hémophiles avec des taux de FVIII supérieurs à 1% développaient rarement d'arthropathies sévères. L'hypothèse de transformer le phénotype sévère de la maladie en phénotype modéré grâce à la prophylaxie fut alors investiguée dès les années 1960 en Suède, au Pays-Bas et en Amérique du Nord. [137] [304]

On entend aujourd'hui par prophylaxie l'administration régulière (par voie intraveineuse, sous cutanée ou autre) d'un ou de plusieurs agents hémostatiques visant à améliorer l'hémostase et à prévenir efficacement les saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie. La prophylaxie doit permettre aux personnes atteintes d'hémophilie de mener, à l'instar de la population générale, une existence active et équilibrée, en participant à des activités sociales et physiques (à la maison, à l'école, au travail et au sein de leur communauté) ,la WFH stipule que la prophylaxie à l'aide de concentrés de facteur de coagulation est considérée comme le traitement de référence .[7] [8]

a-Traitement prophylactique avec facteur de remplacement à demi-vie standard :

La définition traditionnelle et conventionnelle de la prophylaxie est comme l'injection régulière par voie intraveineuse du facteur VIII de coagulation chez les personnes atteintes d'hémophilie A et du facteur IX chez les personnes atteintes d'hémophilie B, afin d'augmenter le niveau du facteur et de prévenir ainsi les saignements. Cette définition a été axée sur la prévention des saignements et la préservation de la santé musculo-squelettique et vise à transformer une personne atteinte d'hémophilie sévère en une personne exprimant un phénotype de saignement correspondant à une hémophilie modérée ou mineure, en maintenant à tout moment un taux supérieur à 1 UI/dl (1 %). Toutefois un taux résiduel de facteur situé entre 1 et 3 UI/dl (1 à 3 %) ne suffit pas à éviter les saignements subcliniques, ce qui dégrade progressivement les articulations au fil du temps, ce n'est que lorsque le niveau basal de FVIII est supérieur à 15 UI/ dl (15 %), qu'il est rare que des saignements spontanés surviennent, il en est de même avec le taux de FIX. [137] [304] [310]

b-Traitement par facteur de remplacement à demi-vie prolongée : Le recours aux concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée, correspond à la définition du traitement prophylactique classique, mais vise à aller au-delà du simple passage d'un phénotype sévère à un phénotype modéré, cest le cas de certains facteurs à demi-vie prolongée, qui permettent aux sujets d'obtenir des taux résiduels de facteur IX supérieurs à l'hémophilie mineure (> 40 UI/dl [40 %]), pendant une durée significative et un taux correspondant à une hémophilie modérée (5 à 40 UI/ dl [5 à 40 %]) juste avant l'injection suivante.

c-Traitement sans facteur de remplacement : Le traitement sans facteur de remplacement diffère du traitement avec facteur de remplacement puisqu'il fait appel à un mécanisme différent que le simple remplacement du facteur VIII ou IX pour rétablir l'hémostase. Le premier et le seul traitement sans facteur de remplacement actuellement commercialisé pour l'hémophilie A est l'emicizumab qui imite l'activité des cofacteurs du facteur VIII, il est administré par voie sous-cutanée une fois par semaine, et dans certains cas toutes les deux ou

quatre semaines. La prophylaxie par émicizumab permet d'obtenir une capacité coagulante stable et prolongée, différence fondamentale avec la prophylaxie classique par concentré de FVIII ou par agents by-passants qui donnent un profil hémostatique en dents de scie. Le niveau de capacité coagulante atteint sous émicizumab n'est pas complètement normalisé mais il est habituellement supérieur à celui procuré par le taux résiduel de FVIII. **Figure 53**

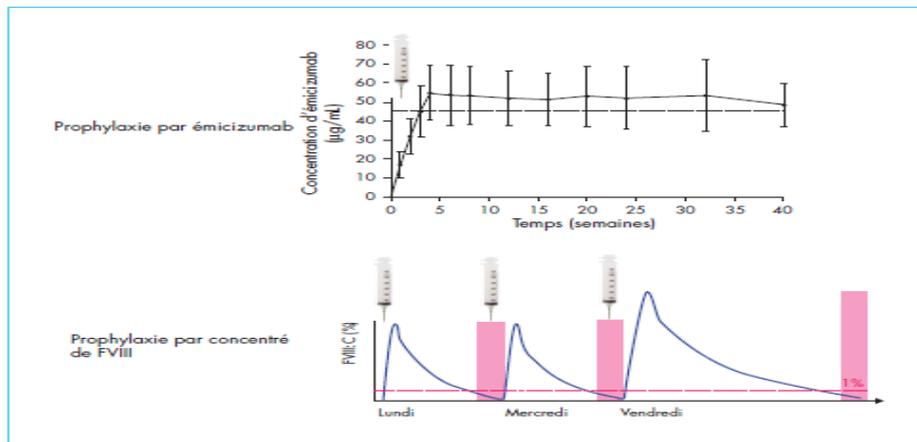


Figure 53 : Nouveau paradigme de la prophylaxie antihémophilique. [299]

- La prophylaxie est caractérisée par le moment où elle est initiée et son intensité. De tels critères s'appliquent aussi bien à l'hémophilie A qu'à l'hémophilie B **Tableaux 13-14**

Tableau 13 : Prophylaxie conventionnelle de l'hémophilie A ou B définie en fonction du moment où elle est initiée. [7]

Prophylaxie primaire	• Le traitement continu régulier est initié en l'absence de toute maladie articulaire reconnue, déterminée par un examen physique et/ou des techniques d'imagerie, et avant la deuxième constatation clinique d'un saignement articulaire et l'âge de trois ans
Prophylaxie secondaire	• Le traitement continu régulier est démarré à partir de deux saignements ou plus, mais avant toute apparition de la maladie articulaire, et, en règle générale, à partir de trois ans
Prophylaxie tertiaire	• Le traitement continu régulier est initié après l'apparition d'une maladie articulaire reconnue. En règle générale, elle se met en place à l'âge adulte.

Tableau 14 : Prophylaxie conventionnelle avec facteur de coagulation à demi-vie standard définie en fonction de son intensité. [7]

Intensité de la prophylaxie	Hémophilie A	Hémophilie B
Prophylaxie à forte dose ^a	25 à 40 UI FVIII/kg, tous les deux jours (> 4 000 UI/kg par an)	40 à 60 UI FIX/kg, deux fois par semaine (> 4 000 UI/kg par an)
Prophylaxie à dose intermédiaire	15 à 25 UI FVIII/kg, trois fois par semaine (1 500 à 4 000 UI/kg par an)	20 à 40 UI FIX/kg, deux fois par semaine (2 000 à 4 000 UI/kg par an)
Prophylaxie à faible dose (avec augmentation progressive des doses, si nécessaire) ^a	10 à 15 UI FVIII/kg, deux à trois fois par semaine (1 000 à 1 500 UI/kg par an)	10 à 15 UI FIX/kg, deux fois par semaine (1 000 à 1 500 UI/kg par an)

Abréviations : FIX, facteur IX ; FVIII, facteur VIII ; UI, unité internationale ; kg, kilogramme.

^aNe devrait être mise en œuvre que pour initier un traitement avec facteur de remplacement à personnaliser, dans la mesure du possible, pour prévenir les saignements.

XIV.5.2.1 Initiation de la prophylaxie :

- L'âge d'initiation :** C'est un indicateur important des résultats cliniques à long terme, le démarrage précoce de la prophylaxie réduit également le risque et l'incidence d'hémorragie intracrânienne, qui sont nettement plus élevés chez les très jeunes[131], une prophylaxie régulière initiée à un jeune âge et administrée aux doses adéquates est considérée comme le traitement de référence de l'hémophilie, jusqu'à ce qu'un autre traitement à long terme, comme la thérapie génique, soit disponible de ce fait sa mise en place ne doit pas être trop tardive, après plusieurs hémarthroses, ni trop précoce avant toute expression hémorragique ainsi, le moment optimal de début de la prophylaxie qui se situe autour de 2 ans selon les publications, doit être déterminé par la survenue des premières hémarthroses plutôt que par un âge précis .[138] [139] [158] [189]

- Prophylaxie utilisant un traitement sans facteur de remplacement :**

À l'heure actuelle, les études disponibles ne permettent pas de déterminer le meilleur moment pour initier une prophylaxie avec un traitement sans facteur de remplacement, l'emicizumab étant administré par voie sous-cutanée est initiée au même moment qu'avec des traitements avec facteur de remplacement, voire plus tôt, bien que les données à cet égard soient encore très limitées et il convient de procéder à des recherches supplémentaires sur l'initiation de l'emicizumab chez les nouveau-nés. [136]

En résumé, pour les enfants atteints d'hémophilie A ou B sévère, la WFH recommande d'initier rapidement une prophylaxie avec un traitement avec facteur de remplacement (facteur VIII ou IX standard ou à demi-vie prolongée) ou avec d'autres agents hémostatiques avant l'apparition de toute lésion articulaire, de préférence avant l'âge de 3 ans, afin de prévenir les

saignements spontanés et les saignements intercurrents, notamment les hémarthroses susceptibles d'entraîner des complications articulaires [7] .

XIV.5.2.2 Choix du protocole thérapeutique :

La prophylaxie doit être initiée tôt, en commençant par une approche à forte dose/fréquence ou à faible fréquence, avec intensification progressive, il n'existe pas de grande différence entre l'initiation d'une prophylaxie avec des traitements avec facteur de remplacement à demi-vie standard ou à demi-vie prolongée :

- **La prophylaxie à fréquence progressive selon le modèle canadien** : Qui commence par une prophylaxie à faible fréquence (par exemple, une injection hebdomadaire), puis par une intensification de la fréquence, vise une meilleure acceptabilité initiale pour l'enfant et sa famille et ambitionne aussi de contribuer à l'adhésion thérapeutique sur le long terme, elle limite aussi les problématiques d'accès veineux. La prophylaxie doit être expliquée et annoncée comme un projet de soin selon ces modalités au plus tôt après le diagnostic afin de favoriser son acceptation et sa mise en place.

- **La prophylaxie à fortes doses** : l'administration fréquente de fortes doses dès le démarrage de la prophylaxie est associée à une augmentation de l'apparition d'inhibiteurs destinée aux personnes atteintes d'hémophilie sévère ou modérée ayant eu un saignement qui a engagé le pronostic vital dans la petite enfance.

En Algérie, un guide national a été mis en place en **2018** utilisant une prophylaxie à **faible doses**. **Figure 54**

Prophylaxie primaire	Prophylaxie secondaire
Hémophilie A <ul style="list-style-type: none"> • 15UI/kg,1FOIS/S • 15UI/kg 2FOIS/S • 15UI/kg/72h • 15UI/kg/48H 	Hémophilie A <ul style="list-style-type: none"> • 15-25UI/Kg /S • 20UI/Kg 2FOIS/ S • 20 UI/Kg 3 FOIS/ S
<ul style="list-style-type: none"> • Hémophilie B • 30IU/kg 1FOIS/S • 20IU/kg 2FOIS/S • 20IU/kg 3FOIS/S 	Hémophilie B <ul style="list-style-type: none"> • 40UI/Kg / S • 40UI/Kg 2FOIS/ S

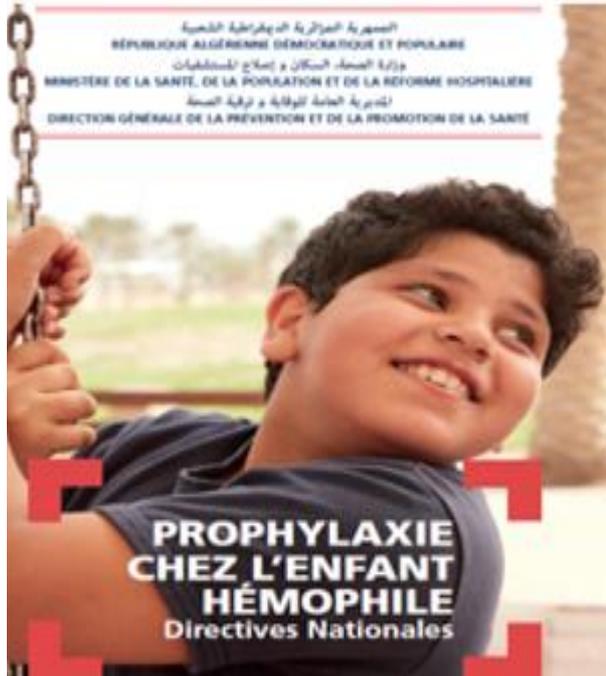


Figure 54 : Directives nationales pour la prophylaxie chez l'enfant hémophile. [140]

• **Protocoles prophylactiques individualisés** : Le protocole prophylactique individualisé consiste à adapter le traitement aux besoins de chaque patient, vu qu'il existe des facteurs affectant le phénotype hémorragique et contribuant à la variabilité phénotypique interpatient, ce qui signifie que chaque individu bénéficie d'une prophylaxie adaptée à ses besoins plutôt que d'un traitement générique. [299]

• **Facteurs affectant le phénotype hémorragique** : L'expression de « traitement personnalisé de l'hémophilie » tient compte, entre autres, du génotype, du phénotype hémorragique individuel, des caractéristiques pharmacocinétiques avec différents produits, de la pharmacodynamie, de l'état articulaire, du mode de vie, de l'adhésion au traitement et du risque personnel d'inhibiteurs. Pour l'optimisation du traitement, raisonner uniquement sur les taux de FVIII/FIX n'est probablement pas, plusieurs outils ont été développés aider les médecins à intégrer ces variables dans leur décision thérapeutique, comme les scores cliniques qui évaluent la tendance hémorragique, le génotypage, les applications de pharmacocinétiques bayésiennes, les tests globaux d'hémostase et des techniques radiologiques de pointe. **Tableau 15**

Tableau 15 : Facteurs affectant le phénotype hémorragique. [7]

Différences génétiques	Différences non génétiques
<ul style="list-style-type: none"> • Variantes de l'hémophilie 	<ul style="list-style-type: none"> • Degré et nature des activités
<ul style="list-style-type: none"> • Taux d'autres protéines procoagulantes et anticoagulantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Capacité fonctionnelle et coordination physique (à savoir, force, souplesse, équilibre, stabilité, mobilité)
<ul style="list-style-type: none"> • Réponses inflammatoires susceptibles d'influer sur la probabilité d'une personne de présenter des saignements articulaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Comportements à risque
	<ul style="list-style-type: none"> • Constitution physique (à savoir, capital musculaire)
	<ul style="list-style-type: none"> • Présence ou absence d'articulations cibles ou d'arthropathie hémophilique
	<ul style="list-style-type: none"> • Occurrence de traumatismes

La nouvelle vision du traitement de l'hémophilie est la nécessité d'une médecine personnalisée de précision, intégrant la génomique et le mode de vie, permettant de déterminer la posologie optimale de différentes molécules thérapeutiques pour chaque patient selon sa réponse individuelle, sécurisant l'usage concomitant de plusieurs facteurs procoagulants en faisant bénéficier les patients des doses sur mesure, adaptées à leur capacité coagulante. **Figure 55**

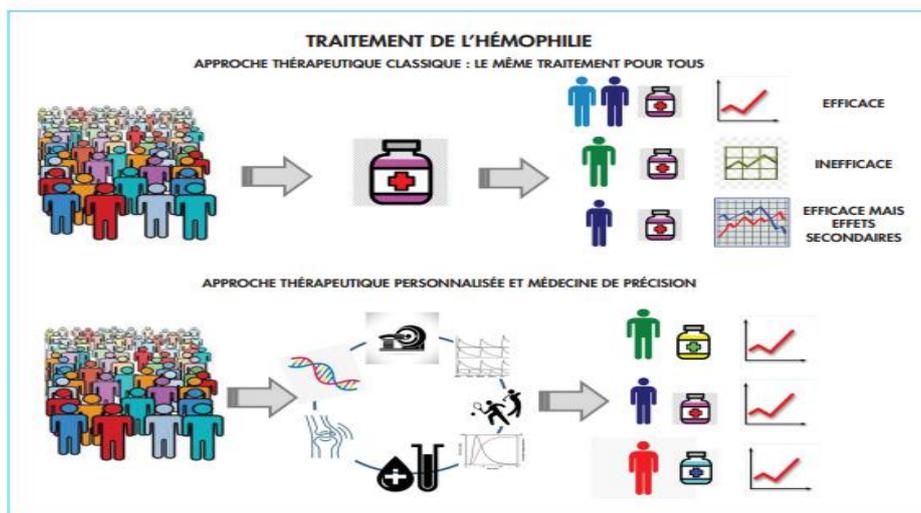


Figure 55 : Nouvelle approche du traitement anti hémophilique[299]

XIV.5.2.3 Bénéfices de la prophylaxie : Toutes les formes de prophylaxie (à dose élevée/intermédiaire/faible) avec concentrés de facteur de coagulation ou sans facteur de remplacement (par exemple, avec de l'emicizumab) offrent **des avantages supérieurs à tout traitement ponctuel**. Lorsqu'elle est initiée dès le plus jeune âge est corrélée à une réduction de plus de 90 % des saignements articulaires, à un taux de saignements articulaires annualisés inférieur à trois et à une réduction notable de la détérioration et des maladies dégénératives des articulations, elle offre également une protection contre le risque d'hémorragie intracrânienne, les avantages à plus long terme comprennent la réduction des douleurs musculo-squelettiques, des limitations fonctionnelles et du degré d'incapacité, de la nécessité de recourir

à la chirurgie orthopédique, des hospitalisations, des visites aux urgences et de la durée des hospitalisations avec une meilleure qualité de vie. Compte tenu de ces avantages, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) et de nombreuses organisations nationales et internationales concernées par l'hémophilie estiment que la prophylaxie précoce est le traitement de référence pour les enfants atteints d'hémophilie présentant un phénotype sévère. Elles recommandent également de poursuivre la prophylaxie tout au long de la vie.[137], [139] [131]

XIV.5.2.4 Principales conditions pour une prophylaxie efficace :

- Approvisionnement continu et fiable des traitements prophylactiques (concentrés de facteur de coagulation et/ou traitements sans facteur de coagulation).
- Surveillance qualifiée et constante (en clinique et en laboratoire) de la prophylaxie et de son efficacité.
- Traitement à domicile, de préférence administré par le patient/l'aidant.
- Bonne compréhension et adhésion par le patient de la valeur de la prophylaxie.
- L'abord veineux, pluri-hebdomadaire voire quotidien est une problématique chez le jeune enfant, la voie veineuse périphérique doit être privilégiée à la pose d'un dispositif d'accès veineux central.

XIV.5.3 Situations particulières : interventions chirurgicales : Un hémophile nécessitant une intervention chirurgicale doit être pris en charge au sein d'un centre de traitement intégré de l'hémophilie avec une organisation multidisciplinaire faisant intervenir les médecins, chirurgiens, anesthésistes, pharmaciens et les infirmiers :

En cas d'urgence chirurgicale : Un traitement systématique à raison de 40 à 50 UI/kg de FVIII est recommandé en l'absence d'hémorragie.

En cas de chirurgie programmée : L'évaluation préopératoire doit inclure :

Le dépistage et l'analyse d'inhibiteurs.

Disposer de quantités suffisantes de concentrés de facteurs de coagulation et pour garantir une bonne couverture après l'intervention pour la durée nécessaire au rétablissement ou à la rééducation.

Prévoir l'intervention tôt dans la journée et pendant la semaine pour garantir le support optimal du laboratoire et de la banque de sang au besoin.

Rédiger un protocole détaillé : doses, rythme, durée à adresser aux intervenants.

L'efficacité de l'hémostase pour les procédures chirurgicales peut être appréciée conformément aux critères définis par le Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis [18] **Tableau 16**

Tableau 16 : Pertinence de l'hémostase pour les procédures chirurgicales.[18]

Excellente	Perte de sang pendant et après l'opération semblable à celle d'un patient non hémophile (variation de 10 %) <ul style="list-style-type: none"> • Aucune dose supplémentaire (non prévue) de FVIII/FIX/d'agents de contournement n'est requise et • Besoin de transfusion du dérivé sanguin semblable à celui d'un patient non hémophile
Bonne	Perte de sang pendant et/ou après l'opération légèrement plus élevée par rapport à ce qui est prévu pour un patient non hémophile (entre 10 et 25 %), mais selon le chirurgien ou l'anesthésiste concerné, une telle différence est jugée insignifiante <ul style="list-style-type: none"> • Aucune dose supplémentaire (non prévue) de FVIII/FIX/d'agents de contournement n'est requise et • Besoin de transfusion du dérivé sanguin semblable à celui d'un patient non hémophile
Satisfaisante	Perte de sang pendant et/ou après l'opération plus élevée par rapport à ce qui est prévu pour un patient non hémophile (entre 25 et 50 %), et traitement supplémentaire requis <ul style="list-style-type: none"> • Dose supplémentaire (non prévue) de FVIII/FIX/d'agents de contournement requise ou • Besoin accru (jusqu'à deux fois supérieur aux prévisions) de transfusion du dérivé sanguin
Médiocre/ Aucune	Perte de sang importante pendant et/ou après l'opération qui augmente considérablement (> 50 %) par rapport à ce qui est prévu pour un patient non hémophile, intervention nécessaire et aucune raison chirurgicale/médicale autre que l'hémophilie <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension non prévue ou transfert imprévu vers les soins intensifs à cause de l'hémorragie ou • Besoin considérablement accru (plus de deux fois supérieur aux prévisions) de transfusion du dérivé sanguin

- **Les chirurgies de risque hémorragique modéré et mineure** : Injection du premier bolus en pré-opératoire immédiat : 50 UI/kg de facteur avec un pic autour de 160% (160 x poids / récupération) et un taux résiduel minimum de 80%, pendant les jours suivants, le taux de FVIII/F IX circulant sera contrôlé quotidiennement sur un prélèvement réalisé immédiatement avant injection ; l'ajustement des doses se fera si nécessaire par bolus supplémentaire, ou lors de l'injection suivante.
- **Les chirurgies de risque hémorragique majeur** : Il existe deux modes d'administration des concentrés anti-hémophiliques dans ce type d'intervention :

La perfusion continue : La plus recommandée : Un bolus initial avec un Pic autour de 120% (120 x poids / récupération) puis calcul de la vitesse de la perfusion = clairance x taux plasmatique souhaité **Tableau 17-18**

La perfusion discontinue dont les modalités sont les suivantes, un bolus initial similaire à la perfusion continue puis, pour le FVIII 3 injections par jour et le FIX 2 injections par jour et un pic autour de 160% (160 x poids / récupération) et un taux résiduel minimum de 80%.

•**Pour les nouvelles molécules** : FVIII : 1 injection par jour /FIX : 1 injection tous les 2 à 3 jours

	Récupération	Vitesse de perfusion (U/kg/h)
Risque hémorragique majeur	>2.6	3.5
	2.2<R<2.6	4
	1.8<R<2.2	4.5
	<1.8	5
Risque hémorragique modéré	>2.6	2.5
	2.2<R<2.6	3
	1.8<R<2.2	3.5
	<1.8	4

Tableau 17 : Vitesse initiale de perfusion continue en fonction de la récupération FVIII [287].

	Récupération	Vitesse de perfusion (U/kg/h)
Risque hémorragique majeur	>1.3	4
	1<R<1.3	5
	0.7<R<1	6
	<0.7	7
Risque hémorragique modéré	>1.3	2
	1<R<1.3	3
	0.7<R<1	4
	<0.7	5

Tableau 18 : Vitesse initiale de perfusion continue en fonction de la récupération FIX [287].

XIV.5.3.1 Soins bucco dentaires chez l'hémophile : Chez les personnes atteintes d'hémophilie, une bonne hygiène bucco-dentaire est particulièrement essentielle afin d'éviter l'apparition de toute affection bucco-dentaire, telle que la gingivite, les caries et les maladies parodontales qui peuvent provoquer de graves saignements et le recours à une procédure chirurgicale dentaire majeure pouvant entraîner des complications graves, voire engager le pronostic vital [141] [7]

Chez les enfants hémophiles, l'orientation vers un centre de soins dentaires désigné au moment de la première éruption dentaire (vers six mois) ou avant 12 mois est recommandée par la WFH , un brossage des dents deux fois par jour supervisé par les parents chez les enfants moins de 6 ans avec une brosse à texture souple et un dentifrice fluoré vu son effet protecteur contre les caries dentaires ,le fil dentaire ou les brossettes interdentaires doivent être utilisés pour retirer la plaque dentaire, la chute des dents de lait n'entraîne pas en général des saignements importants, une compression locale et un traitement anti fibrinolytique en cas d'hémorragie suffisent[142],les plombages, sont à faible risque et peuvent être réalisées sans

avoir recours à un traitement avec facteur de remplacement. La chirurgie dentaire doit être planifiée, en cas d'extraction de dent mobile, une anesthésie locale intra-ligamentaire ou les infiltrations dentaires (anesthésique et vasoconstricteur), associée à une hémostase locale:antifibrinolytiques systémiques ou topiques (l'acide tranexamique /l'acide epsilon-aminocaproïque) suffisent ,pour l'extraction dentaire plus traumatisante, un traitement substitutif per et post opératoire associé à des mesures hémostatiques locales sont impératifs.[143] [143] [144] **Tableau 19**

Up to 6 months	6 months to 3 years	3 to 6 years	Over 6 years
-	250 µg daily**	500 µg daily**	1 gram (g) daily**

Tableau 19 : Dose de fluor protectrice pour réduire les caries chez les enfants à haut risque [141]

XIV.5.3.2 Gestion de la circoncision chez l'hémophile :La circoncision est l'une des plus anciennes opérations remontant à l'Égypte ancienne, aujourd'hui, la circoncision continue d'être largement pratiquée pour des raisons médicales, religieuses et sociales qui, elle concerne près de 30 % des hommes dans le monde[145].Dans l'hémophilie, la circoncision est exposée aux complications hémorragiques prolongés, les infections, un retard de cicatrisation/une nécrose plus importante de la peau, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'hépatite transmise par les produits sanguins contaminés visant à traiter le saignement, un risque de développement d'inhibiteurs, les répercussions néfastes sur le plan psychosocial et le risque de mortalité, ainsi ,il convient de procéder à l'évaluation du bénéfice-risque et d'en discuter avec la famille.En 2009, l'European Haemophilia Therapy Standardization Board a publié les résultats de son enquête sur les procédures invasives chez les patients atteints d'hémophilie dont la circoncision sans que l'âge au moment de la circoncision n'était défini. Une étude aux États-Unis concernant la circoncision néonatale a prouvé ses bienfaits médicaux .Une étude nationale multicentrique a déterminé un âge préférentiel de circoncision entre 3 et 5ans [146] [147] [148] [149] .

Les facteurs à prendre en compte en matière de circoncision incluent des critères individuels comme la présence d'inhibiteurs, l'accès veineux et la cicatrisation et les ressources disponibles au centre de traitement de l'hémophilie ,elle est considérée comme une procédure chirurgicale à risque intermédiaire qui doit être effectuée par un chirurgien expérimenté qui dispense de matériels péri opératoires afin de cautériser tous les vaisseaux susceptibles de

saigner et utilise, du fil non résorbable pour le retirer 10 à 14 jours après l'intervention ,le taux de facteur plasmatique doit être porté entre 80 et 100 UI/dl juste avant la procédure et maintenu au-dessus de 50 UI/dl les trois premiers jours, puis au-dessus de 30 UI/dl pendant les quatre à huit jours suivants,l'utilisation de colle de fibrine diminue le besoin en facteurs après la circoncision et donc réduit le coût [150] [7] .

XV. Vaccination chez l'hémophile : Annexe 10

Les enfants hémophiles doivent être vaccinés au même titre que la population générale ; toutefois les vaccins doivent être de préférence administrés par voie sous-cutanée[154] [18] et il convient d'utiliser la plus petite aiguille disponible (généralement de calibre 25 à 27) en appliquant une poche de glace sur le site d'injection pendant cinq minutes avant l'administration du vaccin et faire un point de compression sur la zone pendant au moins dix minutes afin de réduire le saignement et le gonflement ,en cas d'injection intramusculaire il vaut mieux l'effectuer après avoir injecté des produits antihémophiliques.

Chez les enfants et les adultes atteints d'hémophilie et infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la WFH recommande d'éviter d'administrer des vaccins à virus vivant (comme ceux contre la varicelle, la fièvre jaune, le rotavirus, la poliomyélite par voie orale, ainsi que le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole [ROR]),l'immunisation contre les hépatites A et B est importante pour tous les hémophiles et il n'existe aucun élément probant indiquant que la vaccination entraîne la survenue d'inhibiteurs [154] [18] .

XVI .Évaluation des résultats dans le domaine de l'hémophilie : L'évaluation des résultats doit couvrir deux aspects :

XVI .1Les résultats liés à la maladie : Ils concernent l'efficacité du traitement hémostatique.

XVI.1.1 fréquence des saignements : ABR/ABJR : Les hémorragies musculaires et articulaires et leur réponse au traitement sont les indicateurs les plus importants de l'efficacité du traitement hémostatique et les meilleurs critères de prédiction des résultats musculo-squelettiques à long terme ,ils doivent être documentés plus particulièrement, les saignements dans le système nerveux central ,sur le carnet de santé de l'hémophilie manuscrit ou électronique et analysés régulièrement (au moins une fois par an) selon les critères définis par le Comité scientifique et de normalisation **de l'ISTH [9] .**

Appareil articulaire : Une sensation diffuse inhabituelle dans l'articulation, associée à l'un des éléments suivants :

– Augmentation du gonflement ou de la chaleur de la peau de l'articulation.

- Augmentation de la douleur.
- Perte progressive de l’amplitude de mouvement ou difficulté à solliciter le membre affecté par rapport à la normale.

Muscle : L’épisode hémorragique dans un muscle est déterminé cliniquement et/ou par des examens par imagerie associant une douleur et/ou à un gonflement et à une perte de mouvement par rapport à un état basal [9]

- Chez les nourrissons et les jeunes enfants, le fait d’être réticent à solliciter un membre peut indiquer un saignement musculaire ou articulaire.
- L’efficacité du traitement hémostatique pour les saignements musculaires ou articulaires est évaluée selon le **Tableau 20**

Tableau 20 : Définitions des réponses au traitement de l’hémarthrose.[18]

Excellente	• Soulagement complet de la douleur dans les huit heures et/ou disparition complète des signes hémorragiques après l’injection initiale, ne nécessitant pas de traitement avec facteur de remplacement dans les 72 heures
Bonne	• Soulagement significatif de la douleur et/ou amélioration des signes hémorragiques dans les huit heures environ après une seule injection, mais nécessitant plus d’une dose du traitement avec facteur de remplacement dans les 72 heures pour une disparition complète des symptômes
Modérée	• Soulagement modeste de la douleur et/ou amélioration des signes hémorragiques dans les huit heures environ après la première injection et nécessitant plus d’une injection dans les 72 heures sans disparition complète des symptômes
Aucune	• Amélioration nulle ou minime, ou aggravation de l’état dans les huit heures environ après l’injection initiale

Répercussions des saignements sur la santé musculosquelettique: Elles sont évaluée par le modèle de la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) de l’Organisation mondiale de la santé (OMS) qui prend compte des répercussions sur la structure et les fonctions corporelles, les activités et la participation qui peuvent être affectés par des facteurs liés à des facteurs personnels :l’âge, le sexe ou l’origine ethnique et environnementaux :les sphères physique, sociale **Figure 56**

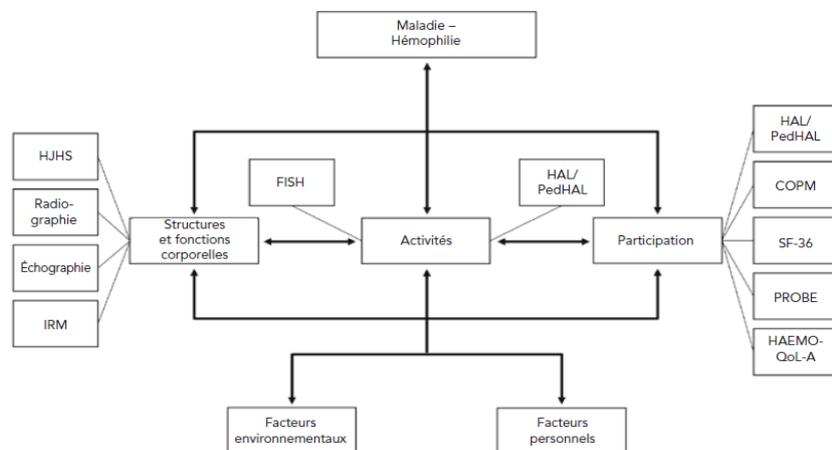


Figure 56 : Modèle de la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) de l’OMS. [7]

XVI.1.2 Évaluation de la douleur : Voir chapitre douleur.

XVI.1.3 Structures et fonctions corporelles : Ce sont les organes, les membres et leurs fonctions physiologiques évalué à la fois cliniquement et radiologiquement : **Score HJSH, Pettersson.**

XVI.1.4 Activités et participation : Il s’agit des activités déterminantes de la vie quotidienne (par exemple, marcher, monter un escalier, se brosser les dents, faire sa toilette) et son implication dans le cadre d’interactions sociales du quotidien et les instruments recommandés pour les mesurer sont :

XVI.1.4.1 La Haemophilia Activities List (HAL) :C’est un instrument de mesure spécifique à la maladie,le plus utilisé dans les études sur les activités autodéclarées chez les adultes[155]

XVI.1.4.2 Le Functional Independence Score in Hemophilia (FISH) :

C’est l’instrument de mesure le plus utilisé dans les études sur les performances observées chez les personnes atteintes d’hémophilie. **Tableau 22**

XVI.1.4.3 Haemophilia Activities List – Pediatric (PedHAL) :C’est un instrument dérivé de la HAL destiné aux enfants hémophiles [155]**Tableau 23.**

Tableau 22 : Le Functional Independence Score in Hemophilia (FISH).[7]

Liste des activités testées		
Soins personnels	Transferts	Locomotion
Manger	S’asseoir/se lever	Marcher
Faire sa toilette	S’accroupir	Monter les escaliers
Prendre un bain		Courir
S’habiller		

Tableau 23 : Haemophilia Activities List – **Pediatric (PedHAL).**[7]

	Items (n)
Items au total de la PedHAL	53
Items au total de la PedHAL par domaine	
S'allonger/s'asseoir/s'agenouiller/se lever	10
Fonctions des jambes	11
Fonctions des bras	6
Utilisation des moyens de transport	3
Soins personnels	9
Tâches ménagères	3
Activités sportives et de loisirs	11

L'adhésion au traitement par le patient/la famille est un des facteurs importants pour les résultats du traitement de l'hémophilie, l'activité et la participation sont influencés par :

1/Des facteurs environnementaux et personnels : Ce sont les éléments facilitant ou empêchant le traitement, notamment l'accès à un centre de référence de l'hémophilie, la disponibilité de concentrés de facteur de coagulation, la compréhension médicale, l'existence d'une couverture d'assurance maladie et la distance entre le domicile et le centre de traitement de l'hémophilie. [156]

- Pour les enfants atteints d'hémophilie, le soutien familial et psychosocial supplémentaire dispensé par l'équipe pluridisciplinaire peuvent constituer un facteur important de facilitation

2/ Des Facteurs personnels : il s'agit des forces et des faiblesses individuelles comme le locus de contrôle, la colère, la dépression et l'optimisme.

3/Facteurs économiques : Les coûts directs comme ceux des traitements médicaux, des services de santé et des fournitures chirurgicales et médicales et les coûts indirects qui résultent de la perte de productivité au travail des patients adultes et des parents d'enfants atteints d'hémophilie compte tenu du temps qu'ils passent à gérer les soins dispensés à leur enfant varient souvent d'un pays à l'autre [157], [158].

XVI.1.5 Evaluation de la qualité de vie :

Par qualité de vie liée à la santé, on entend l'état de santé tel qu'il est ressenti par le patient ou sa famille et correspond à une évaluation auto déclarative dont les mesures comprennent plusieurs aspects inclus dans le modèle de la CIF par le biais de questionnaires visant à quantifier l'état de santé du patient dans sa globalité et doit être validés dans la langue et en fonction du contexte social et culturel de l'endroit où ils sont utilisés ,c'est un concept difficile à mesurer, car il est soumis à l'influence de la maladie, de la personnalité du patient et ses conditions socio-économiques [159] [82] [160]. Il existe 2 types de questionnaire pour évaluer la qualité de vie des patients souffrant de maladie chronique :

-Génériques : Leur principe est de comparer avec d'autres patients qui présentent d'autres pathologies chroniques ou avec la population générale.

-Spécifiques : Plus sensibles qui apportent un modèle exhaustif des symptômes liés à une maladie déterminée, sans comparaison avec l'état de santé de la population générale.

Pour les enfants hémophiles, il existe plusieurs modèles :

1/Le Canadian Hemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT) au Canada : Il est destiné aux enfants âgés de 5 ans à 18 ans et à leurs parents .[161] [159] [195]

2/Hemo-Qol : C'est un questionnaire spécifique à l'enfant hémophile destiné aux patients et à leurs parents traduit en 30 langues.[162]

3/Le Questionnaire américain des jeunes patients aux Etats Unis [163] :

Alors que la plupart des instruments d'évaluation peuvent être utilisés chez les enfants plus âgés, il existe peu d'outils spécifiques à la maladie validés pour évaluer les résultats chez les très jeunes enfants atteints d'hémophilie sévère (à savoir, les enfants de moins de quatre ans) au moment du démarrage d'une prophylaxie à long terme et lorsque les risques de développer un inhibiteur sont les plus élevés ,ne permettent pas tellement de détecter des changements subtils à la suite d'interventions thérapeutiques chez des enfants présentant un bon état articulaire et une faible fréquence de saignement et doivent faire l'objet d'un examen plus approfondi[164].

XVI.2 Les résultats liés au traitement : Ils seront abordés dans les complications liées au traitement : Le développement d'inhibiteurs.

XVII .Évaluation génétique : L'évaluation génétique de l'hémophilie est importante pour définir la biologie de la pathologie, établir le diagnostic dans les cas complexes, fournir des informations et des conseils sur le diagnostic prénatal, le suivi de la grossesse et la gestion de l'accouchement chez les porteuses de l'hémophilie, ainsi que sur le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) , prévoir le risque d'apparition d'inhibiteurs, identifier les porteuses et fournir un diagnostic prénatal, si les parents le souhaitent, tout en respectant la législation et les procédures locales appliquées dans le pays où le soin est dispensé [7] .

XVII.1 Le test génétique :Les tests génétiques ne permettront pas toujours d'identifier la variante sous-jacente associée au phénotype de l'hémophilie (0,6 % des HA sévère et 2,9 % de HA modérée ou mineure, 1,1 % HB modérée ou mineure) ,dans ce cas ,la méthodologie utilisée par le laboratoire est l'analyse des régions introniques par le séquençage de nouvelle génération qui peut découvrir fortuitement et détecter des variations génétiques nouvelles sur les gènes F8 /F9,pour cela la FMH recommande que les variantes soient classées conformément aux lignes directrices de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) et à la

nomenclature de la Human Genome Variation Society (HGVS), ainsi ,des plateformes de séquençage de nouvelle génération ont été conçues pour répondre à différents besoins parmi elles, la plateforme My Life Our Future (<https://www.mylifeourfuture.org>) qui analyse simultanément toutes les petites variantes et les inversions prévalentes à l'origine de l'hémophilie A et B et la plate forme britannique Thrombo Genomics (<http://thrombo.cambridgednadiagnosis.org.uk>).

La WFH recommande vivement d'obtenir le consentement éclairé du patient, des parents ou du représentant légal si une évaluation génétique est donc proposée dans les cas suivants :

- Tous les sujets suspectés d'être atteints d'hémophilie sur le plan clinique ou tous les sujets atteints d'hémophilie et disposant d'un diagnostic confirmé en laboratoire pour prévoir l'éventuelle survenue d'inhibiteurs.
- Toutes les femmes porteuses afin d'identifier la variante moléculaire pour le diagnostic prénatal.
- Tous les membres de la famille de sexe féminin « à risque » afin de déterminer leur statut.
- Toutes les femmes symptomatiques (avec faible taux de facteur VIII ou IX) sans antécédents familiaux.
- Toutes les personnes atteintes d'hémophilie aux fins de prévoir la réponse à une induction de la tolérance immune (ITI).

XVII.2 Conseil génétique : Le conseil génétique est une composante essentielle mais complexe dans la prise en charge globale des hémophiles et de leurs des familles,établit par des conseillers en génétique ou les membres de l'équipe pluridisciplinaire dont rôle consiste principalement à expliquer l'histoire naturelle de l'hémophilie, à établir l'arbre généalogique, à procéder à l'évaluation des risques relatifs à la transmission de l'hémophilie, à faciliter les tests génétiques et à discuter des différentes options en cas de désir d'enfant,il doit tenir compte de l'expérience et du ressenti de l'individu, ainsi que du contexte et des facteurs sociaux, culturels et religieux susceptibles d'influencer les décisions et les options relatives au statut génétique.[165] [166]

XVIII. Prise en charge des complications :

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

XVIII 1.1Traitement de la synovite :

XVIII 1.1.1 Synovite aiguë : A ce stade, une immobilisation par une attelle et des bandages compressifs de l'articulation assure sa protection tout en diminuant l'activité physique jusqu'à atténuation complète des signes inflammatoires, un traitement antalgique est impératif.

XVIII 1.1.2 Synovite chronique : Le traitement de la synovite chronique vise à supprimer l'activation synoviale et à réduire l'inflammation afin de préserver l'intégrité et la fonction articulaire, la WFH recommande un traitement non chirurgical basé sur une kinésithérapie pour améliorer la force musculaire et la fonction articulaire, en cas de sa persistance d'autres approches thérapeutiques sont ainsi recommandées :

A/Synoviorthèse : C'est l'injection intra-articulaire chimique (acide osmique, rifampicine ou chlorhydrate d'oxytetracycline) ou radio isotopique pour induire une fibrose de la synoviale.

A-1/Synoviorthèse chimique nécessite des injections hebdomadaires pendant cinq à six semaines jusqu'à la maîtrise complète de la synovite, elles sont douloureuses et nécessitent l'administration intra-articulaire de xylocaine quelques minutes avant l'injection de l'agent sclérosant, et des analgésiques oraux et doit se faire sous traitement substitutif deux à trois fois par jours. [60] [73] [254]

A-2/Synovectomie radio-isotopique: Elle est indiquée pour toute synovite (confirmée cliniquement ou par échographie) causant au moins deux saignements dans une articulation particulière au cours des six derniers mois, utilisant un émetteur bêta pur, phosphore³², rhénium-186/188 particulièrement lythrium-90 dont l'action est recommandée chez l'enfant, c'est un traitement peu agressif avec un pouvoir de pénétration tissulaire et un faible rayonnement γ qui provoque une fibrose synoviale par nécrose radique progressive. Le choix de la synovectomie radio-isotopique et du dosage dépend de l'articulation à traiter, de l'état de la synovie et des radio-isotopes disponibles avec une injection de concentrés de facteur de coagulation avant toute radio synovectomie et une immobilisation, au moins 24 à 48 heures avec une attelle, après quoi la rééducation peut commencer. [253] [74] **Tableau 24**

Tableau 24 : Les radio-isotopes efficace selon le siège de la synovite[60]

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

B/Synovectomie :

B1/ Chirurgicale : Elle peut être envisagée lorsque d'autres procédures moins invasives ont échoué. [253]

B2/ Arthroscopique : C'est la procédure la plus privilégiée par rapport à celle à ciel ouvert, une protection prophylactique suffisante avec des concentrés de facteur de coagulation pour toute la durée de la procédure et de la rééducation postopératoire sont de règle. Elle doit être réalisée par une équipe expérimentée dans un centre de traitement de l'hémophilie. [273]

XVIII 1.1.3 Arthropathie hémophilique : Le traitement vise à réduire l'incidence des hémarthroses, à améliorer la capacité articulaire, à soulager la douleur et à aider le patient à reprendre ses activités quotidiennes normales. Les options thérapeutiques de l'arthropathie dépendent de l'âge du patient, du stade d'avancement de la pathologie, des symptômes du patient, de l'incidence des capacités fonctionnelles et du mode de vie du patient et des ressources disponibles. [167]

La douleur doit être maîtrisée grâce à l'administration d'analgésiques appropriés et la kinésithérapie composante essentielle de la prise en charge de l'arthropathie hémophilique chronique vise à préserver la force musculaire et la capacité fonctionnelle, son intensité est renforcée progressivement et adaptée en fonction de la protection prophylactique mise en œuvre et d'autres types de thérapie, comme la thérapie manuelle, l'électrothérapie et l'hydrothérapie, peuvent être utilisés pour compléter le programme de kinésithérapie, les techniques de prise en charge traditionnelles incluent la pose de plâtres successifs pour corriger les déformations ; les dispositifs de traction ; la pose d'appareils orthopédiques et d'orthèses pour soutenir les articulations douloureuses et instables et les aides à la marche ou à la mobilité pour diminuer les contraintes sur les articulations portantes .

Si ces mesures non chirurgicales ne suffisent pas à soulager la douleur et à améliorer la capacité fonctionnelle de manière satisfaisante, il faut peut-être envisager une intervention chirurgicale selon l'état d'avancement de la pathologie à type de synovectomie et débridement de l'articulation,arthroscopiepour libérer les adhérences intra articulaires et corriger l'empîement, libération des tissus mous extra-articulaires pour traiter les contractures ,Ostéotomie pour corriger la déformation angulaire et fixateurs externes pour aider à corriger une déformation,une prothèse articulaire du genou,une excision de la tête radiale pour ou l'arthrodèse de la cheville et arthroplastie en cas de destruction totale de l'articulation. [73]

XVIII.1.2 Pseudotumeurs : La prise en charge des pseudotumeurs est complexe et associée à un taux élevé de complications potentielles, elle dépend du site, de la taille et du degré de croissance de la pseudotumeur et de ses effets sur les structures voisines, les options

thérapeutiques comprennent le traitement avec remplacement de facteur et le suivi, l'embolisation, l'aspiration, la radiation, l'excision chirurgicale et l'ablation chirurgicale.

- Pour les pseudotumeurs précoces de petite taille, il faut essayer la mise en œuvre d'un traitement court avec remplacement de facteur (**6-8 semaines**) et une surveillance échographique en série, sinon, l'aspiration de la pseudotumeur, suivie d'injections de colle de fibrine, d'une embolisation artérielle ou de radiothérapie, peuvent guérir les petites lésions .
- Pour les pseudotumeurs de grande taille l'excision chirurgicale peut être nécessaire avec leur pseudocapsule, la résection chirurgicale des pseudotumeurs abdominales/ pelviennes de grande taille constitue un défi particulier dans la prise en charge chirurgicale de l'hémophilie et ne doit être réalisée que par des équipes expérimentées en hémophilie avec embolisation préopératoire .[6] [18] [168] [169]

XVIII.2 Traitement des complications immunologiques :La prise en charge des hémophiles avec inhibiteurs doit être réalisée en consultation avec un centre de traitement de l'hémophilie et par un personnel qualifié dans le traitement des inhibiteurs, le principe de la prise en charge est triple :le traitement des accidents hémorragiques aigus,le traitement de fond c'est-à-dire l'éradication des anticorps et la prophylaxie,les traitement utilisés sont soit les agents de contournements plasmatiques Feiba ,ou recombinants Novoseven ou l'emicizumab . **Figure 25**

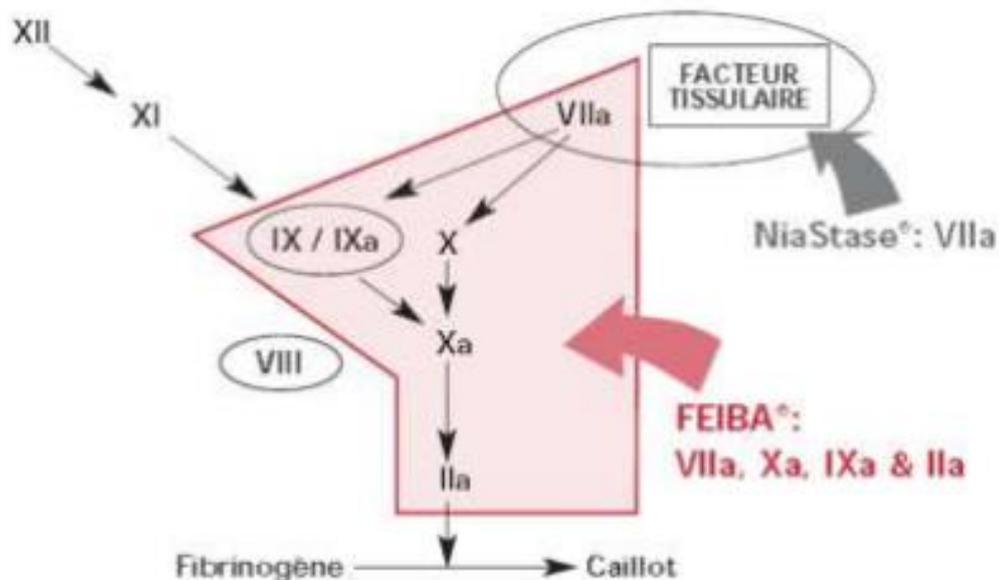


Figure 57 : Mécanisme d'action des agents de contournement selon Lacroix [171]

XVIII.2.1 Hémophilie A avec inhibiteurs :

XVIII.2.1.1 Traitement des accidents hémorragiques aigus : Le choix d'un produit thérapeutique dépend du titre de l'inhibiteur, de la réponse clinique au produit, de la localisation, de la nature du saignement et la disponibilité du produit dans les pays. [172] [173]

- **Les faible répondeurs :** le traitement avec facteur de remplacement est privilégié selon la formule suivante : La quantité de facteur VIII nécessaire comme dose de charge pour neutraliser l'inhibiteur= **poids corporel (kg) × 80 × [(1 – hématoците) × titrage de l'anticorps (UB)]**. Une dose supplémentaire à la dose de charge de **50 UI/kg** est ajoutée pour obtenir une activité mesurable du facteur VIII [174]

- **Les inhibiteurs à fort répondeur** les saignements sont traités à l'aide d'un agent de contournement (facteur VII activé recombinant ou concentré de complexe de prothrombine activé) :

- **Complexe prothrombinique activé ou Feiba :** Les doses préconisées sont indépendantes du titre de l'inhibiteur et vont de 50 à 100 UI/kg selon la gravité de l'hémorragie, en général 70UI toutes les 6 à 12 heures. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose quotidienne de Feiba de 200UI/kg de poids.

- **Facteur VII activé ou Novoseven :** A la dose de 90 µg/kg toutes les 2 heures, ou bien en single dose de **270 µg/kg**.

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

L'efficacité de ces deux produits n'a pas montré de différence mais certains patients sont susceptibles de répondre à un traitement plutôt qu'à l'autre d'où la nécessité de personnaliser le traitement. Toutefois, si l'hémostase n'est pas satisfaisante avec le facteur VII activé recombinant ou le concentré de complexe de prothrombine activé en traitement unique, il est possible d'alterner les deux agents toutes les six heures. Pour ceux traités par emicizumab présentant une hémorragie aiguë, la WFH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de micro angiopathie thrombotique[175] [176]**Tableau 25-26**

Tableau 25 : Traitement des saignements aigus chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs. [7]

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

Tableau 26 : Traitement séquentiel alternant les agents de contournement de facteur VII activé recombinant et de concentré de complexe de prothrombine activé. [7]

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

Emicizumab : C'est un anticorps monoclonal bispécifique qui imite le facteur VIII autorisé pour la prévention des saignements chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A avec et sans inhibiteurs qui permet une prophylaxie efficace. L'emicizumab étant injecté par voie sous-cutanée toutes 1/2/4 semaines donc réduit la morbidité, les complications, le temps d'hospitalisation .[136]

XVIII.2.1.2 Traitement de fond : Il est basé sur l'induction de tolérance immune (ITI)

Principe : Il y a maintenant près de 30 ans que Brackmann et Gormsen ont rapporté que l'administration régulière de fortes doses de facteur VIII permettait d'éradiquer un inhibiteur anti-FVIII dont le taux de réussite varie entre 70 et 80 % chez les hémophiles A sévères, mais moins favorable chez les patients atteints d'hémophilie A mineure ou modérée.

Facteurs pronostic :

- **Le titre de l'inhibiteur au moment de l'induction** est le facteur prédictif le plus important, il affecte à la fois l'issue et la durée de l'ITI. Un titre < 10 UB/m est prédictif de succès.
- **Le délai entre la détection de l'inhibiteur et l'initiation de l'ITI :** Un intervalle court entre la détection de l'inhibiteur et l'initiation de l'ITI prédit 35 le succès dans certaines études .
- **L'âge à l'initiation de l'ITI** est aussi un facteur prédictif souligné dans la plupart des études, la tolérance étant plus facile à obtenir chez le jeune enfant .
- **Le type de FVIII administré pour l'ITI :** depuis que les facteurs VIII de haute pureté et recombinants sont disponibles, certains auteurs considèrent qu'ils sont moins efficaces pour induire une tolérance par rapport aux concentrés de pureté intermédiaire.

• **Les doses de FVIII** : l'influence des doses de FVIII administrées reste très débattue. Les posologies varient largement et 3 régimes peuvent être individualisés : **Tableau 27**

Tableau 27: Régimes de l'ITI. [7]

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

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

Début d'ITI : La détermination du moment opportun pour initier une induction de la tolérance immune a été longtemps débattue, les données figurant dans les registres des années 1990 et 2000 ont montré que l'induction de la tolérance immune donne de meilleurs résultats lorsqu'elle est démarrée chez des patients avec des inhibiteurs à faible répondeur et que le titrage de l'inhibiteur soit < 10 UB avant d'initier l'induction ; toutefois, plus récemment, des cliniciens ont commencé à initier l'induction dès le dépistage de l'inhibiteur, quel que soit le titrage, avec une réponse satisfaisante [177].

Critères de succès :

- Un titrage négatif persistant par la méthode Bethesda,
- Des données pharmacocinétiques normales, notamment une récupération de facteur > 66 % et une demi-vie > 6 heures pour les concentrés de facteur VIII à demi-vie standard. Une fois l'induction de la tolérance immune réussie, il est possible d'initier ou de reprendre une prophylaxie avec du facteur VIII. [178]

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

- Si réactions allergiques graves au facteur VIII.
- Si échec d'une induction de tolérance pendant plus de 24 mois.

La modification du protocole thérapeutique soit augmentation des doses de FVIII injecté, ou modification du rythme des injections voire le changement de produit est discutée par plusieurs médecins spécialistes de l'hémophilie .[179] [180], [181]

Critères d'échec :

- **Persistance de l'inhibiteur** à un titre significatif empêchant le traitement d'un accident hémorragique par du facteur VIII.
- **Réduction de moins de 20%** du titre maximal de l'inhibiteur sous ITI pendant une période continue de 6 mois et après les 3 premiers mois de traitement : risque de réponse anamnestic.
- **La durée maximale d'ITI** au terme de laquelle un échec est comprise selon les études entre 12 et 33 mois la durée raisonnable d'un échec d'ITI est comprise entre 9 mois au minimum et 33 mois au maximum.

Dans ce cas de figure ,la WFH recommande la prophylaxie par emicizumab plutôt que par agents de contournement[7] [186] [187]

XVIII.2.1.3 Prophylaxie : Lorsque le patient est sous induction de la tolérance immune et qu'il présente des saignements fréquents, il est possible de mettre en œuvre une prophylaxie par agents de contournement (facteur VII activé recombinant, concentré de complexe de prothrombine activé) ou par emicizumab, la prophylaxie par emicizumab est corrélée à une réduction des saignements nettement plus importante qu'avec une prophylaxie par agents de contournement, cause pour laquelle **la FMH le** recommande plutôt que par des agents de contournement vu son efficacité dans la prévention des saignements et sa facilité d'administration particulièrement chez les jeunes enfants ,dont l'accès veineux est difficile où il est parfois nécessaire de poser un dispositif d'accès veineux central qui expose à des complications infectieuses et/ou thrombotiques. [182] [183]**Tableau 28**

Tableau 28 : Résultats de la prophylaxie dans l'hémophilie A avec inhibiteurs [183]

Produit	Posologie	Efficacité	Etude	ABJR	ABR
Feiba	80 UI/kg 3 fois /semaine	75% bons répondeurs	PROOF et Pro-FEIBA	≤61–73.8%.	≤50%
Novoseven	90µg/kg Chaque jour ou 1j/2		PRO-PACT		46 a 52%

Emicizumab	1,5mg/kg/semaine chez les enfants <12 ans	HAVEN 2	≤100%	≤77%
-------------------	---	----------------	--------------	-------------

En effet, il est possible **de retarder** ou **d'éviter** le recours à l'induction de la tolérance immune grâce à la prophylaxie par **emicizumab**, vu les très faibles taux de saignements observés avec cette molécule. Les données issues d'une petite série de cas indiquent que l'administration de facteur VIII à une dose de **100 UI/kg à raison 3 fois/par semaine**, associée à une prophylaxie par emicizumab, est sûre et associée à une réduction du titrage des inhibiteurs [184].

Les données préliminaires d'une petite série de cas et d'études d'observation ont montré que les concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée sont efficaces chez certains patients avec inhibiteurs fort répondeur et ceux pour lesquels l'induction de la tolérance immune avec des concentrés à demi-vie standard a échoué[185],une autre petite série de cas indique que l'administration de facteur VIII à une dose de 100 UI/kg à raison 3 fois/par semaine, associée à une prophylaxie par emicizumab, est sûre et associée à une réduction du titrage des inhibiteur [186] .

XVIII.2.1.4 Prophylaxie par facteur VIII après induction de la tolérance immune :

Après la réussite de l'induction de la tolérance immune il est possible de mettre en œuvre une prophylaxie par facteur VIII avec une surveillance étroite de la réponse clinique, un seul concentré de facteur VIII à demi-vie prolongée(Eloctate) a été évalué pour son potentiel tolérogène dans la prévention de la formation d'inhibiteurs et dans l'induction de la tolérance immune [187] [135] .

XVIII.2.2 Hémophilie B et inhibiteurs du facteur IX : Les stratégies thérapeutiques pour lutter contre les inhibiteurs du facteur IX sont semblables à celles pour les inhibiteurs du facteur VIII ; elles visent plus particulièrement à contrôler l'hémostase et à éradiquer les inhibiteurs ,en cas d' une réaction anaphylactique au traitement par facteur IX, la WFH recommande le dépistage d'un syndrome néphrotique, dans la mesure où il est plus fréquent chez les patients avec inhibiteurs dirigés contre le facteur IX, l'administration du facteur VII activé recombinant en cas d'hémorragie aiguë et s'oppose à toute utilisation de concentré de complexe de prothrombine activé, dans la mesure où il contient du facteur IX susceptible d'aggraver la réaction allergique.

XVIII.3 Traitement des complications infectieuses :[18]

XVIII.3.1 Principes de prise en charge de l'infection du VHB chez les hémophiles : Une infection du virus de l'hépatite B (VHB) actif doit être prise en charge conformément aux lignes directrices et protocoles des maladies infectieuses, il convient d'administrer le vaccin anti VHB à ceux qui ne sont pas immunisés et la séroconversion protectrice doit être vérifiée après la vaccination.

XVIII.3.2 Principes de prise en charge de l'infection du VIH chez les hémophiles : Le traitement du virus de l'immunodéficience acquise (VIH) chez les hémophiles repose largement sur les directives utilisées dans la population non hémophile, aucune des catégories de médicaments anti HIV existante aujourd'hui n'est contre-indiquée chez les hémophiles.

XVIII.3.3 Principes de prise en charge de l'infection du VHC chez les hémophiles : L'évaluation de l'hépatite C chez les hémophiles comprend :

- Une sérologie anti-VHC pour déterminer l'exposition.
- La réaction de chaîne de polymérase (RCP) pour dépister le VHC chez ceux qui sont positifs aux anti-VHC ;
- Le génotype du VHC chez ceux qui sont positifs à la RCP du VHC : il existe 6 génotypes du VHC qui réagissent différemment aux traitements.
- Les tests de la fonction hépatique et évaluations non invasives de la fibrose et de l'architecture du foie.

Le traitement actuel pour le VHC est le PEG-Interféron (PEG_INF) et la ribavirine utilisant des injections hebdomadaires pendant 48 semaines qui donnent des réponses virologiques durables chez 61 % des hémophiles, de nouveaux traitements en combinaison avec ces médicaments peuvent améliorer les taux durables de réponse virologique tels que le sofosbuvir, le siméprévir, le téléprévir ou le bocéprévir.

De nouveaux traitements recommandés par l'OMS appelés agents antiviraux directs (DAA) sont bien plus efficaces et mieux tolérés que les traitements plus anciens et d'une durée plus courte de 12 semaines.

XIX. Transition du service pédiatrique au service des adultes : La transition est la période qui correspond au passage de relais entre l'équipe pédiatrique qui a pris en charge l'enfant et l'équipe adulte qui va prendre la relève. Cette transition est un phénomène actif et non passif tant pour le patient que pour les soignants. Elle doit être organisée au-delà du transfert des données du dossier pédiatrique, elle est animée par les actions concertées et synergiques des équipes de pédiatrie et de médecine d'adulte et doit être programmée par l'hémato-pédiatre et l'hématologue, ensemble avec une communication constante, en amont comme en aval entre

les équipes, l'idéal est d'écrire un protocole dans lequel la procédure de transition est détaillée, ceci permet à chacun de connaître comment a été définie la transition, quels sont les prérequis et les objectifs de cette dernière et quelle est la place de chacun par la mise en place de réunions inter-équipes et discuter des dossiers ,de pointer les éléments de difficulté de prise en charge de chaque patient ou les éléments de la transition non encore acquis .Un« document spécifique de transition » pour chaque patient reprenant les grandes étapes de l'histoire du patient est idéal pour le passage de relais ainsi que faire au moins une consultation commune du patient avec les deux équipes réunies qui aura pour objectif une autonomisation du patient (connaître la maladie, savoir reconnaître les accidents hémorragiques, comprendre l'intérêt de la prophylaxie et l'adhésion au traitement). De nombreux adolescents hémophiles ne connaissent pas les graves séquelles que peut entraîner leur pathologie, ce qui peut déboucher sur une certaine négligence au début de l'âge adulte, l'idéal serait qu'ils acquièrent les connaissances et les compétences nécessaires à l'autogestion avant de passer au service des adultes .[188] [7] [189]

XX. Entrée à l'école : L'entrée à l'école doit être programmée en concertation avec le directeur d'établissement, les parents, le médecin scolaire de l'établissement et le pédiatre avec mise en place d'un projet d'accueil individualisé qui précise les modalités particulières de prise en charge de l'enfant dans la vie quotidienne au sein de l'école notamment en cas d'accidents avec respect du secret médical . [123]

XXI. Rôle de l'association de patients : Que l'on soit parent, enfant, adolescent ou adulte, on peut à tout moment rechercher d'être accompagné par des personnes qui sont également touchées par la maladie, rencontrer, échanger, apprendre ensemble constituent des aides concrètes à des besoins exprimés à certains moments de la vie ,c'est le rôle crucial des associations, elles proposent des démarches innovantes d'accompagnement fondées sur la participation active des bénéficiaires leur permettant de renforcer leur **autonomie**. Tous les **17 avril** de l'année, ce qui correspond à la journée mondiale de l'hémophilie, l'Association Algérienne des hémophiles propose en collaboration avec des professionnels de santé, des ateliers d'accompagnement en direction des enfants (**colonie d'été**), des adolescents (**séjours ado**), des parents d'enfants nouvellement diagnostiqués (week-end), et des sessions d'informations participatives sur la recherche, les nouveaux traitements et sur des problématiques spécifiques comme les arthropathies ou l'activité physique.

XXII. Principes de prise en charge des hémophiles : L'hémophilie est une maladie rare qui est complexe à diagnostiquer et à prendre à charge qui nécessite une prise en charge globale, pour cela, des recommandations internationales : les recommandations internationales de la WFH, et européennes ont tracé les principes de sa prise en charge. [7] [51] [52] [55] [87]

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

Principe 1 : Coordination nationale et offre de soins :

- 1/ Une prise en charge globale avec des soins prodigués par une équipe pluridisciplinaire.
- 2/ Un réseau national ou régional de centres de traitement de l'hémophilie (CTH) : Les hôpitaux dispensant des soins cliniques aux personnes atteintes d'hémophilie sont fortement encouragés à demander aux autorités sanitaires locales de les certifier officiellement comme centre de traitement de l'hémophilie (CTH) ou, le cas échéant, centre de traitement intégré de l'hémophilie dont les services sont expliqués dans le **Tableau 29**

Tableau 29 : Rôle des centres de traitement intégré de l'hémophilie et des centres de traitement de l'hémophilie [7] .

Centre de traitement intégré de l'hémophilie	Centre de traitement de l'hémophilie (CTH)
<ul style="list-style-type: none"> • Fournir un service 24 h/24 avec un personnel expérimenté 	<ul style="list-style-type: none"> • Fournir un service 24 h/24 avec une prise en charge hématologique
<ul style="list-style-type: none"> • Fournir une prise en charge des inhibiteurs et de la tolérance immune 	<ul style="list-style-type: none"> • Dispenser des soins en matière d'inhibiteurs et de tolérance immune, en coopération avec le centre de traitement intégré de l'hémophilie
<ul style="list-style-type: none"> • Fournir des concentrés de facteur de coagulation et d'autres agents hémostatiques sûrs et efficaces 	<ul style="list-style-type: none"> • Fournir des concentrés de facteur de coagulation et d'autres agents hémostatiques sûrs et efficaces
<ul style="list-style-type: none"> • Assurer la liaison avec les différentes parties prenantes, comme des visites dans l'établissement scolaire ou au domicile de la famille 	<ul style="list-style-type: none"> • Donner un accès au personnel infirmier, aux services de kinésithérapie, aux travailleurs sociaux, aux services gynécologiques/obstétriques
<ul style="list-style-type: none"> • Disposer de services de laboratoire 24 h/24, offrant une large gamme de tests 	<ul style="list-style-type: none"> • Fournir un conseil génétique préliminaire avant d'adresser le patient à un centre de traitement intégré de l'hémophilie pour une évaluation complète
<ul style="list-style-type: none"> • Donner un accès au personnel infirmier, aux services de kinésithérapie, aux travailleurs sociaux, aux services dentaires, gynécologiques/obstétriques et psychosociaux 	<ul style="list-style-type: none"> • Fournir un accès à l'offre de soins dans le domaine du VIH et de l'hépatite C, par l'entremise d'un centre de traitement intégré de l'hémophilie, si nécessaire
<ul style="list-style-type: none"> • Fournir des soins dans le domaine du VIH et de l'hépatite C 	<ul style="list-style-type: none"> • Proposer un suivi régulier et un traitement à domicile, en coopération avec un centre de traitement intégré de l'hémophilie
<ul style="list-style-type: none"> • Disposer d'un accès à un laboratoire en génétique et d'un service de conseil en génétique 	<ul style="list-style-type: none"> • Fournir une prophylaxie en coopération avec un centre de traitement intégré de l'hémophilie
<ul style="list-style-type: none"> • Fournir un traitement à domicile 	<ul style="list-style-type: none"> • Tenir à jour des registres fiables
<ul style="list-style-type: none"> • Tenir à jour des registres fiables 	<ul style="list-style-type: none"> • Dispenser des programmes pédagogiques d'ordre médical

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

5/ Un accès **équitable** auxdits services et traitements.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2/ Tenue de **registres nationaux** des patients hémophiles.

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

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

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

6/ Mise en route du traitement à domicile.

7/ Assurer le traitement prophylactique.

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

9/ Gestion des inhibiteurs

10/Enseignement et Recherche.

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

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

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

DEUXIÈME PARTIE :
Patients et méthodes

PROCOLE DE L'ÉTUDE

I-Méthodologie de l'étude :

I-1 Objectifs de l'étude

I-1-1 Principal :

Proposer un modèle de prise en charge de l'hémophilie chez l'enfant adapté aux moyens disponibles dans notre pays.

I-1-2 Secondaires :

- Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de l'hémophilie chez la population étudiée.
- Prouver l'intérêt de la prophylaxie individualisée chez l'enfant hémophile.
- Évaluer la qualité de vie chez les hémophiles.
- Estimer le coût de la prise en charge des complications ostéo articulaires.
- Rechercher la relation entre le développement des inhibiteurs et le type de mutation du gène F8.

I-2 Cadre de l'étude :

I-2-1 Description de la zone d'étude :

Présentation de la ville de Sétif et des wilayas avoisinantes

La ville de Sétif est une ville du Nord-Est de l'Algérie, située à 300 Km de la capitale Alger et à 100 Km des côtes maritimes sur les hauts-plateaux qui séparent l'atlas du Nord et celui du Sud avec une altitude de 1080 mètres. C'est la capitale de la wilaya, elle est limitrophe des wilayas de Béjaïa et de Jijel, au Sud elle jouxte les wilayas de M'sila et de Batna, à l'Est la wilaya de Mila et à l'Ouest la wilaya de Bordj-Bou-Argeridj. La superficie de la commune de Sétif est d'environ 127,3 km², sa population est estimée à 362 440 habitants en 2016 avec une densité de population de 2 847 habitants/km². La wilaya de Sétif regroupe une importante population, estimée à 1 million 951,416 habitants (ONS : Office National des Statistiques). Elle représente la deuxième wilaya en Algérie au niveau démographique, après la wilaya d'Alger). La wilaya de Sétif occupe ainsi un carrefour entre le Centre et l'Est du pays d'une part et, d'autre part, entre le littoral et la partie de l'Est des hauts plateaux. Elle est un lieu de transit de toute la population algérienne, créant ainsi un mixage de population. **Figure 58**



Figure 58 : Carte géographique de la Wilaya de Sétif

Source : direction de la santé et de la population de la Wilaya de Sétif

I.2.2 Les données sanitaires de la Wilaya de Sétif :

Au 31 décembre 2021, la wilaya de Sétif est dotée de 10 hôpitaux dont un centre hospitalo universitaire. La capacité totale est de 2730 lits d'hospitalisation, (soit 1,42 lits pour 1000 habitants). La wilaya de Sétif dispose aussi de 29 maternités, de 69 polycliniques et de 231 salles de soins.

I.2.3 Service de pédiatrie CHU de Sétif :

Le service de pédiatrie Bouatoura Derradji est une structure extra muros du CHU de Sétif, se situant à Kaaboub, avec une superficie de 22400m² et une capacité de lits de 108 et à vocation régionale. Le service comprend une unité d'oncologie médicale, infectiologie pédiatrique, pédiatrie générale et les explorations pédiatriques, une salle de consultation spécialisée d'hématologie pédiatrique dont l'hémophilie, qui comprend une toise murale, une pèse personne, une infirmière permanente et entraînée à faire les prélèvements et le traitement anti hémophilique et une salle dédiée à l'éducation thérapeutique des maladies chroniques.

I.3 Méthodologie :

I.3.1 Type et période de l'étude :

- Il s'agit d'une enquête épidémiologique ambispective, une étude rétrospective et une étude prospective :

La première étude est rétrospective : réalisée sur les dossiers d'enfants hémophiles enregistrés au niveau du centre de suivi des enfants hémophiles

Notre deuxième étude est prospective, avec une durée totale de réalisation de 6 ans, du 1^{er} Janvier 2016 au 31 décembre 2021.

I.3.2 Population étudiée ou cible : L'étude a concerné **84** enfants atteints d'hémophilie recrutés des 5 services de pédiatrie de l'Est comprenant Sétif et les wilayas avoisinantes : Bordj Bou Arreridj(BBA), Batna, Béjaïa et M'sila.

I.3.3 Critères d'inclusion et de non inclusion :

1. Critères d'inclusion :

Les patients constituant cette cohorte, ont été adressés au service de pédiatrie du CHU de Sétif, par divers praticiens aussi bien de la Wilaya de Sétif, que des autres Wilayas limitrophes à savoir : Des pédiatres, des hématologues, des chirurgiens ou des dentistes. Ils répondent tous aux critères d'inclusion suivants :

Enfants et adolescents répondant au critère diagnostique de l'hémophilie : un taux de facteur VIII/IX < 40% du taux normal.

2. Critères de non inclusion :

Adolescents présentant une hémophilie congénitale âgé plus de 18 ans.

3. Information et consentement : Les tuteurs légaux des patients ont été informés de l'objectif de l'étude et de son intérêt et ont donné leurs accords verbaux pour la réalisation et la participation à l'enquête.

I.4 Déroulement de l'étude : L'analyse a concerné trois populations d'étude :

1-La première descriptive et concerne une population globale de 84 enfants atteints d'hémophilie.

2-La deuxième évolutive et concerne les hémophiles avec des complications liées à la maladie : Ostéo articulaire avec un suivi longitudinal de 6 Ans.

3-La troisième évolutive et concerne les hémophiles avec des complications liées au traitement anti hémophilique : Apparition des inhibiteurs et infections virales.

Moyens humains :

L'équipe pédiatrique multidisciplinaire est composée de :

01 Maître-assistant.

02 Résidents.

01 Chirurgien infantile.

01 Orthopédiste.

01 Hémobiologiste.

01 Infectiologue.

01 Radiologue.

01 Pharmacienne.

03 Infirmières diplômées d'état.

- 01 Technicienne de radio.
- 01 Chirurgien-dentiste.
- 01 Kinésithérapeute.
- 01 Psychologue.
- 01 Assistante sociale.

Moyens matériels :

- Une salle de consultations et de suivi.
- Une salle de rééducation fonctionnelle.
- Une salle de soins et de prélèvements.
- Une salle de réunion pour les séances d'éducation thérapeutique collective.
- Une toise murale.
- Un ne pèse personne.
- Un pèse bébé.
- Un mètre ruban.
- Radiographie standard.
- Echographe.
- Appareils de laboratoire.
- Appareil d'imagerie par résonance magnétique.

I.5 Instrument de mesure :

I.5.1 Questionnaire :

Les paramètres analysés durant notre étude sont recueillis sur un questionnaire exhaustif (**Annexe 14**) préétabli, ce questionnaire comporte :

1- Paramètres généraux

- Nom
- Prénom.
- Date de naissance.
- Lieu de naissance :
- Date de la consultation à notre niveau.
- Age : en années et mois.
- Adresse et téléphone.
- Distance domicile/centre de suivi.
- Niveau socio-économique.

2- Paramètres cliniques :

2-1 Antécédents personnels :

- Antécédents personnels néonataux : mode d'accouchement, saignement pendant la période néonatale.
- Type d'allaitement.
- Prise de la vitamine D.
- Développement psychomoteur.
- Scolarité et rendement scolaire.

2.2 Antécédents familiaux :

- Consanguinité parentale : oui, non (si oui est-elle de 2^{ème} degrés, 3^{ème} degrés).
- Arbre généalogique.
- Antécédents d'hémophilie dans la famille.
- Antécédents d'hémophilie dans la fratrie.
- Nombre d'hémophilie dans la fratrie.
- Niveau d'instruction des parents.

2-3- Circonstances de découverte, médecin d'orientation, date du diagnostic, âge diagnostic.

2-4- Examen clinique :

- Données anthropométriques : Le Poids, la taille, le PC pour les nourrissons.
- Développement psycho moteur et pubertaire.
- Examen de l'appareil cutanéomuqueux et du réseau veineux.
- Examen de l'appareil musculosquelettique
- Examen neurologique.
- Examen de l'état dentaire : Poussé, avulsions, caries dentaires.

3- Les données sur la maladie :

3-1 Le bilan biologique :

Les bilans biologiques ont été réalisés au niveau de l'unité d'exploration fonctionnelle (sous-unité hémostase et coagulation) du service d'hématologie adulte et au laboratoire privé d'hématologie dans la ville de Sétif. Pour sa réalisation, l'automate disponible au laboratoire d'hématologie est l'automate d'hémostase STA Compact. Il comprend les examens suivants :

3.1.1 Temps de céphaline activé (TCA)

Il s'agit d'un temps de recalcification plasmatique en présence de substitut plaquettaire, et d'activateur non sédimentable (silice ou acide ellagique), les réactifs utilisés sont le Chlorure de calcium CaCl_2 0,025M, la Céphaline et Activateur : si Kaolin suspension à 5mg /ml.

Les valeurs normales varient en fonction des conditions locales (réactifs, âge), il est exprimé en ratio : malade/témoin, chez l'enfant $< 1,3$, un TCA est dit pathologique, si le TCA malade > 6 s à 8 s le temps témoin.

3.1.2 Temps de Quick (TQ) :

Le temps de quick permet d'étudier l'activité des facteurs VII, X, II et V, les valeurs normales varient en fonction des conditions locales (réactifs, âge), elles sont aux alentours de 12 secondes, transformées en pourcentage d'activité dits taux de prothrombine (TP), allant de 70% à 100%.

3.1.3 Dosage du Facteur VIIIc/IX de la coagulation :

La méthode utilisée est le dosage de facteur de coagulation en un temps basés sur le TCA (ou APTT) : méthode chronométrique, le dosage en un temps nécessite l'utilisation de plasma dépourvu de facteur VIII /IX contenant moins de 1 UI/dl d'activité du facteur VIII/IX et des niveaux normaux d'autres facteurs de coagulation pouvant affecter le TCA (ou APTT) (fibrinogène, FII, FV, FX, FXI, FXII, prékallitréine et kininogène de haut poids moléculaire),.

3.1.4 Dosage immunologique du vWF (vWF:Ag) :

Tous les patients présentant une activité réduite du facteur VIII et un éventuel diagnostic d'hémophilie A ont fait l'objet un dosage du vWF pour exclure la maladie de Willebrand de type Normandie de l'hémophilie A mineure. La méthode utilisée était immuno enzymatique et les valeurs normales sont entre 50 à 200 UI/D .

3.1.5 Dépistage et titrage des inhibiteurs anti FVIII/IX :

Les inhibiteurs sont mesurés au moyen de la méthode Bethesda ou de la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen, une unité de Bethesda est définie comme la quantité d'inhibiteurs qui neutralise 50 % d'une unité de facteur VIII ajouté au bout de deux heures à 37°C , un résultat est positif lorsque le titrage Bethesda est $> 0,6$ unité Bethesda (UB) pour le facteur VIII et $\geq 0,3$ UB pour le facteur IX avec une récupération de la demi-vie raccourcie de moins de six heures pour les concentrés de facteur VIII et de neuf heures pour les concentrés de facteur IX. Par inhibiteur à faible répondeur, on entend un titre $< 5,0$ UB alors que par inhibiteur à fort répondeur, on entend un inhibiteur $\geq 5,0$ UB

Ce dosage est fait chaque année pour tous les hémophiles sévères et après chaque traitement intensif pour tous les hémophiles quel que soit leur degré de sévérité comme suit :

Hémophilie A :

- Après l'exposition initiale au facteur.
- Après une exposition pendant plus de 5jours et à 150JCPA .
- En l'absence de réponse à un traitement avec concentrés de facteur malgré une substitution de coagulation adéquate.
- Avant et après toute intervention chirurgicale.

Hémophilie B :

- Après l'exposition initiale au facteur.
- En l'absence de réponse à un traitement avec concentrés de facteur malgré une substitution de coagulation adéquate.
- Avant et après toute intervention chirurgicale.
- Pour le malade sous ITI, il était fait chaque mois.

3.1.6 Un formule numération sanguine, une ferritinémie et le dosage de la 25 OH D3.

3-2 Le bilan radiologique :

Le bilan radiologique(échographie, IRM articulaire) est demandé d'une manière ponctuelle si l'examen clinique décèle une articulation cible, ou une atteinte articulaire survenue depuis la dernière consultation, et suite aux résultats de ce bilan le patient sera programmé et examiné par les médecins spécialistes de l'appareil locomoteur faisant partie de l'équipe pluridisciplinaire. Nous avons pratiqué des radiographies standards au niveau du service de pédiatrie tandis que l'échographie conventionnelle et l'IRM chez un radiologue privé de la ville de Sétif.

3.3-Organisation pratique :

Une fois le diagnostic confirmé, un dossier de malade est établi qui comporte : une carte, un carnet d'hémophile, une liste des gestes et médicaments à proscrire, des brochures concernant l'hémophilie en langue arabe ainsi que le numéro de téléphone du pédiatre délivrés aux parents afin d'être programmé aux consultations de suivi médical qui sont trimestrielles chez les hémophiles sévères, semestrielles chez les hémophiles modérés et annuelles chez les hémophiles A mineurs et aux séances d'éducation thérapeutique qui sont assurées par le personnel médical (individuelle) et le personnel paramédical (Collective) avec la participation de la psychologue sous forme de 6 ateliers mensuels de groupe pour chaque session en tenant compte de l'âge des enfants, du niveau intellectuel et l'habitat des parents .Elle est volontaire pour les parents et se fait suivant un programme établi par le service. (**Annexe 15**)

Les séances d'ETP se déroulent dans une salle dédiée à l'éducation thérapeutique en utilisant la langue arabe parlée ou kabyle, adaptée au niveau de compréhension des parents et des enfants

hémophiles d'une manière interactive et en se servant de matériels audio visuels, de jeux ,jouets et de brochures colorés.

I-5-2 Critères d'évaluation :

a/Evaluation pédiatrique :

- Respect du calendrier vaccinal.
- Allaitement et diversification.
- Développement staturo pondéral et psycho moteur.
- Rendement scolaire.

b/Evaluation de la maladie :

- Le nombre de saignement annuel (**ABR**) .
- Le nombre d'hémarthrose annuel(**ABJR**) .
- Le score de l'état articulaire du patient atteint d'hémophilie(**HJSH**) :L'atteinte articulaire, annuellement évaluée, a été dépistée par le score clinique HJSH chez les enfants sous prophylaxie à partir de l'âge de 4 ans, à distance d'un accident hémorragique (supérieur à 2 semaines) portant sur 3 articulations : coudes, genoux, chevilles. Le score comporte 7 items que le kinésithérapeute faisant partie de l'équipe pluridisciplinaire a côté pour chaque articulation avec l'aide d'un goniomètre .La durée de temps d'évaluation pour chaque enfant était de 30 à 40 minutes . (**Annexe 2**)

Un score moyen des articulations par patient et un score moyen par articulation atteinte, ainsi qu'un score total par patient et par articulation ont été calculés pour nos patients

- L'évaluation globale de la douleur par l'enfant sur une échelle visuelle analogique (**EVA**) : L'EVA qui est une ligne horizontale de 10 cm, avec à chaque extrémité un qualificatif "pas de douleur" et "douleur maximale imaginable" utilisée pour évaluer l'intensité de la douleur. La correspondance entre le niveau d'EVA et l'intensité de la douleur étant la suivante : de 0 à 3: douleur faible, de 3 à 5 : douleur modérée, de 5 à 7 : douleur intense, > 7 : douleur extrêmement intense. L'EVA a été utilisée pour les nos enfants âgés de 5 ans et plus.

(Annexe 3)

- L'évaluation radiologique par le score radiologique de **Pettersson** : Le bilan radiologique avec le score de Pettersson des grosses articulations (genoux, chevilles, coudes) a été fait après chaque 60 mois, il n'a été évaluable que chez 5 hémophiles dont la durée de suivi était de 05 ans (60 mois).

Un score radiologique moyen par articulation a été calculé pour chaque patient, le score max par articulation était de 13 .(**Annexe 5**)

- L'évaluation radiologique par le score radiologique de **HEAD –US**. (**Annexe 6**)

- L'évaluation radiologique par le score radiologique de **l'IPSG. (Annexe7)**
- L'évaluation de l'activité et participation **FISH** : C'est un scores coté 1 à 4 pour chaque activité en fonction du niveau d'autonomie ; 1, pas du tout en mesure de le faire ; 2, en mesure de le faire avec l'aide d'un tiers ; 3, en mesure de le faire sans l'aide d'un tiers, mais pas comme une personne valide ; 4, tout à fait en mesure de le faire comme une personne valide ,utilisé chez notre population d'étude avec des complications articulaires à partir de l'âge de 5ans.(Annexe 4)
- L'évaluation de la qualité de vie par **QUAL HEMO** : C'est un questionnaire destiné à évaluer la qualité de vie des enfants hémophiles en s'adressant aux enfants eux-mêmes et à leurs parents, nous avons utilisés 3 questionnaires en fonction de l'âge des enfants :

1/ Version parents d'enfants âgés de 02 à 12 Ans:

Comprend 38 sous-échelles et des questions ouvertes :

Le 2-3-4-5^{ème} item : Concernent l'activité quotidienne de l'enfant.

Le 6-7-12-13^{ème} item : Aborde la scolarité de l'hémophile.

Le 9-14^{ème} item : Concernent les sentiments liés à la maladie éprouvés par l'hémophile.

Le 15-16^{ème} item : Abordent la relation de l'hémophile avec sa famille.

Le 16-19^{ème} item : Abordent la relation de l'hémophile avec ses amis.

Le 20-27^{ème} item : Abordent l'avis de l'hémophile sur son traitement.

Les 28-33^{ème} items : Concernent les sentiments éprouvés par les parents vers leurs enfants.

Les 35-38^{ème} items : Abordent le comportement de l'hémophile face aux accidents hémorragiques.

Chaque item contient 5 questions avec un total minimum de 38 et maximum de 190.

Le patient doit répondre par : « jamais », « Rarement » « De temps en temps » et « très souvent ». Pour les questions ouvertes en plus des questions précédentes, le parent énumère ses problèmes et ceux de son enfant liés à la maladie.

2/Version enfants âgés de 08 à 12 Ans:

Elle comporte 9 items, les réponses se font sous forme de dessins exprimant la joie ou la tristesse de l'enfant, nous avons demandé à nos enfants de colorier ces dessins pour leur faciliter la réponse.

Le 1^{er}-2-3-4^{ème} item Abordent la relation de l'hémophile avec ses amis.

Le 5^{ème} item : concerne les sentiments liés à la maladie éprouvés par l'hémophile.

Le 6^{ème} item : Concerne les sentiments liés aux accidents hémorragiques éprouvés par l'hémophile.

Le 7^{ème} item : Concerne les sentiments d'un hémophile face au traitement.

Le 8^{ème} -9^{ème} item : aborde la relation de l'hémophile avec ses parents.

Chaque item contient 3 réponses avec un total minimum de 9 et maximum de 27.

Le patient doit répondre par : « je ne suis pas » = visage souriant, « un peu » = visage perplexe
« je suis très/beaucoup » = visage triste.

3/Version adolescents de 13 à 16 ans :

Elle compte 52 items, en plus des items identiques à ceux du questionnaire parents d'autres items sont ajoutés portant sur :

L'information sur l'hémophilie.

Le traitement et auto traitement.

L'avis du patient sur ses relations avec ses parents, ses frères et sœurs ses amis ses camarades, son enseignant et son médecin traitant.

La vie quotidienne : Scolarité, transport, sport, loisir, sortie et voyage.

L'avis du patient sur son avenir, sa combativité et son optimisme.

Le ressenti face à la maladie et le jugement des autres.

Avec un total minimum de 52 et maximum de 156.

Nous avons réalisés 2 évaluations, la première au début de l'étude en 2016, et l'autre à la fin de l'étude en 2021, avec la participation de :

En 2016 :

1^{er} groupe : Enfants âgés de 8 ans à 12 ans : 13 enfants ont répondu au questionnaire avec l'aide de la psychologue faisant partie de l'équipe pluridisciplinaire.

2^{ème} groupe : Il s'agit des parents de 22 enfants : 19 pères et 3 mères.

3^{ème} groupe : Il ne s'agit pas vraiment d'un groupe puisqu'il est composé d'un seul adolescent.

En 2021 :

1^{er} groupe : Enfants âgés de 8 ans à 12 ans : 15 enfants ont répondu au questionnaire avec l'aide de la psychologue faisant partie de l'équipe pluridisciplinaire.

2^{ème} groupe : Il s'agit des mères de 24 enfants.

3^{ème} groupe : Il regroupe 33 adolescents.

Les scores les plus élevés reflètent la mauvaise qualité de vie, certains items sont recodés, par le recodage, des scores élevés dans les questions formulées négativement reflètent une bonne qualité de vie, c'est le cas de l'item 1 de la version parent et adolescent concernant l'état de santé de leur enfant : mauvais, médiocre bon, très bon, excellent. (**Annexe 8**)

c/Evaluation du traitement :

- Entretien du carnet d'hémophile et vérification de la traçabilité du traitement substitutif et le motif de consommation en dehors de la prophylaxie.

- Respect de la prophylaxie.
- Bon entretien des sacs isothermes pour assurer la chaîne de froid lors du transport du traitement jusqu'à domicile.
- Adaptation des doses du protocole prophylactique en fonction du poids.
- Vérification des mesures de l'auto traitement et du traitement à domicile.
- Education thérapeutique.

I-5-3 Etude moléculaire du gène F8 : L'approche initiale chez nos patients hémophiles sévères avec inhibiteurs était de rechercher la présence de la micro-inversion de l'intron 22 en utilisant la Polymerase Chain Reaction Longue Range (PCR LR). En cas de négativité, la micro-inversion de l'intron 1 était recherchée par PCR triplex. En absence de ces deux micro-inversions, un séquençage des 26 exons du gène F8 et de leurs régions manquantes, suivi dans le cas échéant d'un séquençage du promoteur et de la région 3'UTR, est réalisé.

I-6-Traitement des données :

La saisie de la base de données a été faite sur Excel (Microsoft 2013). Et leur analyse s'est faite par le logiciel SPSS version 21.

II-Méthodes statistiques utilisées :

1-Techniques de statistique descriptive

- Présentation tabulaire.
- Présentation graphique.
- Paramètres de et de position (moyenne, médiane, écart type) pour les variables quantitatives.
- Estimation des pourcentages pour les variables qualitatives, avec l'intervalle de confiance.

2- Tests paramétriques

- Test de l'écart réduit pour la comparaison de proportions et de moyennes.
- Test de Spearman.
- Test du Khi-carré de Pearson pour la comparaison de proportions.
- Test exact de Fisher.
- Le test ANOVA pour la comparaison de plusieurs moyennes.
- Test de Student « t » pour la comparaison de moyennes.
- Le seuil de signification retenu pour tous les tests était de 0,05.

3- Calcul de la prévalence et la prévalence à la naissance :

Taux de prévalence de Sétif = nombre de nouveaux et d'anciens cas observés (depuis le début de cette étude) / la population < à 16 ans de Sétif (estimées par l'ONS pour chaque année) exprimé pour 100 000 hommes.

Taux prévalence à la naissance annuel de Sétif = nombre de nouveaux cas observés / le nombre de naissances masculines (estimée par l'ONS pour chaque année)

RÉSULTATS

I-Prévalence à la naissance de l'hémophilie :

La population d'étude était composée de 84 patients répondants aux critères d'inclusions. La moyenne de la prévalence à la naissance de l'hémophilie dans une consultation spécialisée d'hémophilie durant la période allant du 01 janvier 2016 au 31 décembre 2021 à Sétif, était de **23,98/100000** naissances masculines.

Tableau 30 : Prévalence à la naissance de l'hémophilie /100000 naissances masculines de 2016-2021 à Sétif.

Prévalence à la naissance	2016	2017	2018	2019	2020	2021	M
Hémophilie A	15,81	20,42	28,30	16,02	12,60	18	18,52
Hémophilie B	7,90	4,08	8,08	4	4,22	4,50	5,46
HA+HB	23,71	24,50	36,38	20,02	16,82	22,50	23,98

II- Description de la population d'étude :

1-Selon le type et le degré de sévérité de l'hémophilie :

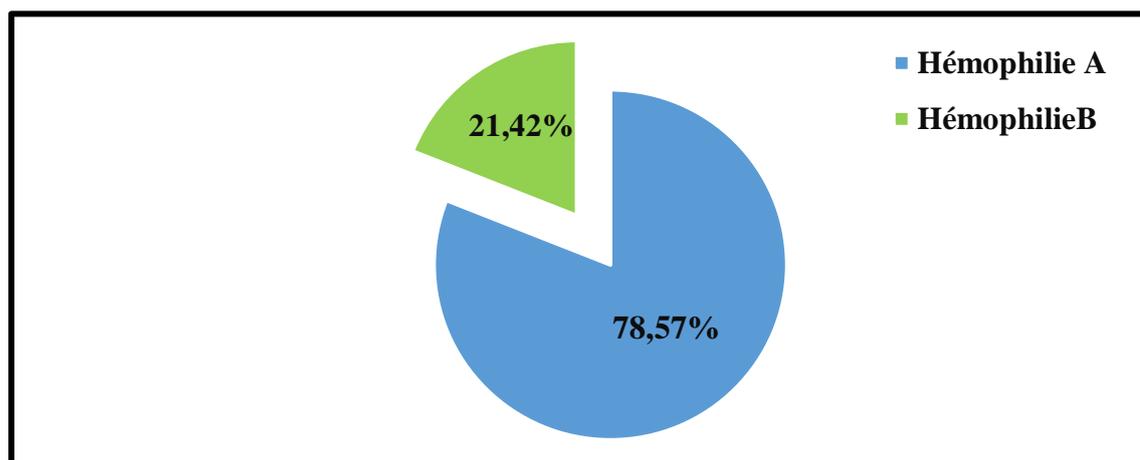


Figure 59 : Répartition des cas d'hémophilie selon le type d'hémophilie.

2-Selon le degré de sévérité de l'hémophilie :

Tableau 31 : Répartition des cas d'hémophilie selon le degré de sévérité.

Degré de sévérité	Type de l'hémophilie		
	Hémophilie A	Hémophilie B	N%
Sévère	48 (57,14%)	16 (19,04%)	64(76%)
Modérée	05(5,95%)	00(0%)	05(7%)
Mineure	13(15,47%)	02 (2,38%)	15(17%)
Total N%	66(78,57%)	18(21,42%)	84 (100%)

3-Selon l'année de recrutement :

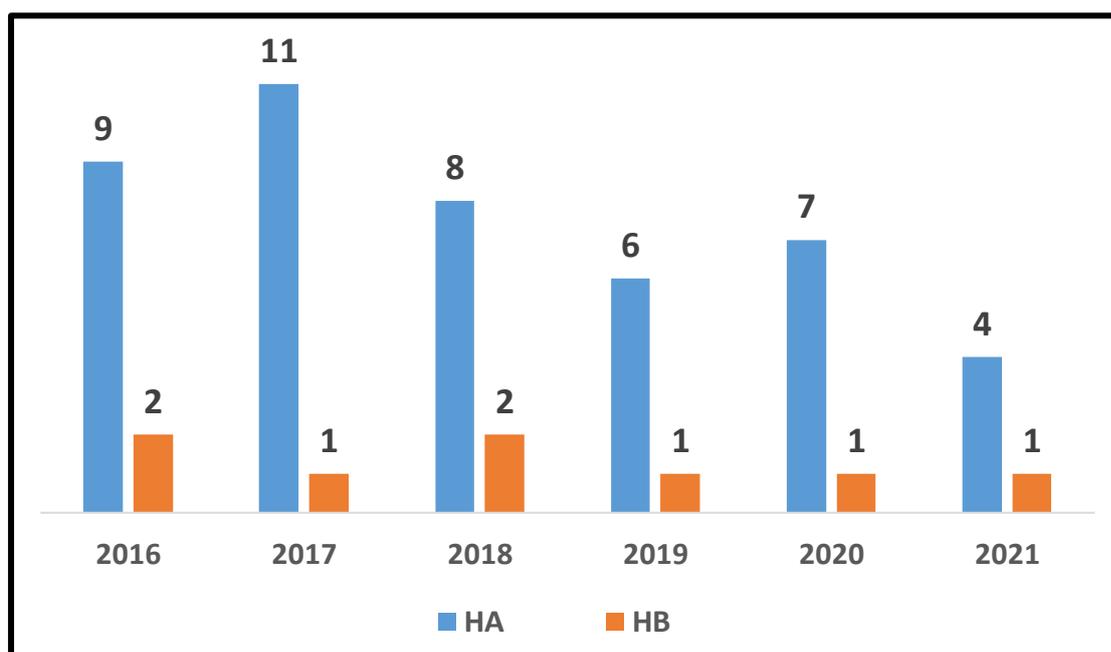


Figure 60 : Répartition des cas d'hémophilie A/ B selon l'année de recrutement, durant la période allant du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2021.

Tableau 32 : Répartition des cas selon le type et l'évolution du nombre /année de recrutement.

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Hémophilie A	30	41	49	55	62	66
Hémophilie B	12	13	15	16	17	18
Total	42	54	64	71	79	84

4-Selon l'âge :

Tableau 33 : Répartition des hémophiles A selon les tranches d'âge.

	Fréquence	Pourcentage
<2ans	01	02%
2-5ans	12	18%
5-12ans	32	48%
12-16ans	14	22%
>16ans	06	10%
Total	66	100%

Tableau 34 : Répartition des hémophiles B selon les tranches d'âge.

	Fréquence	Pourcentage
<2ans	01	05%
2-5ans	03	16%
5-12ans	03	16%
12-16ans	08	47%
>16ans	03	16%
Total	66	100%

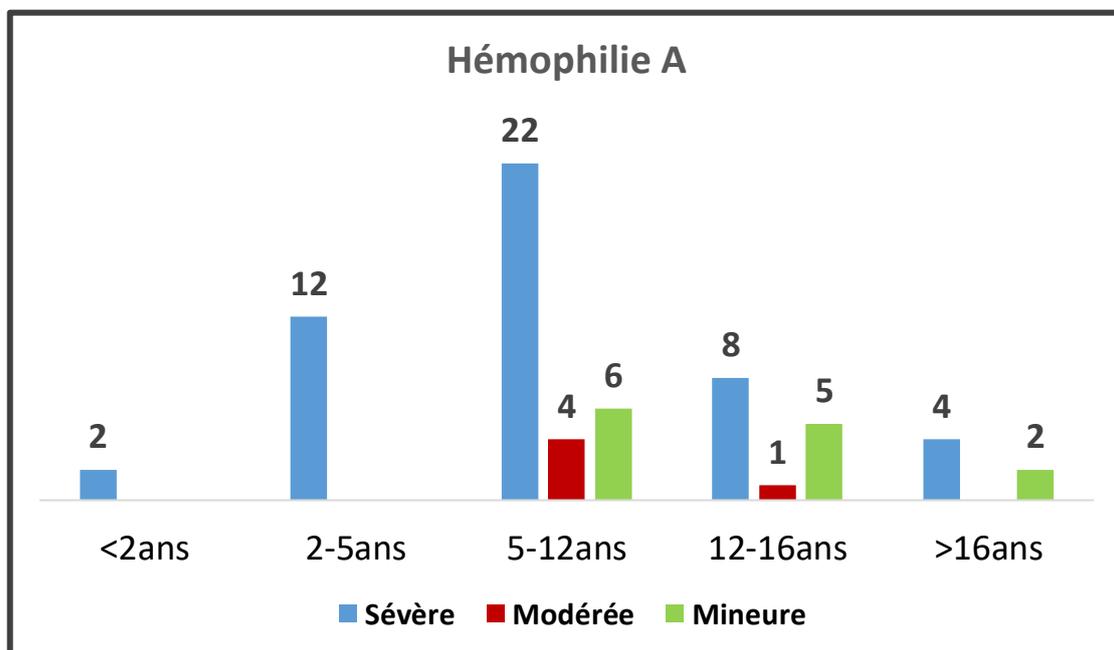


Figure 61 : Répartition des cas d'hémophilie A selon l'âge et le degré de sévérité

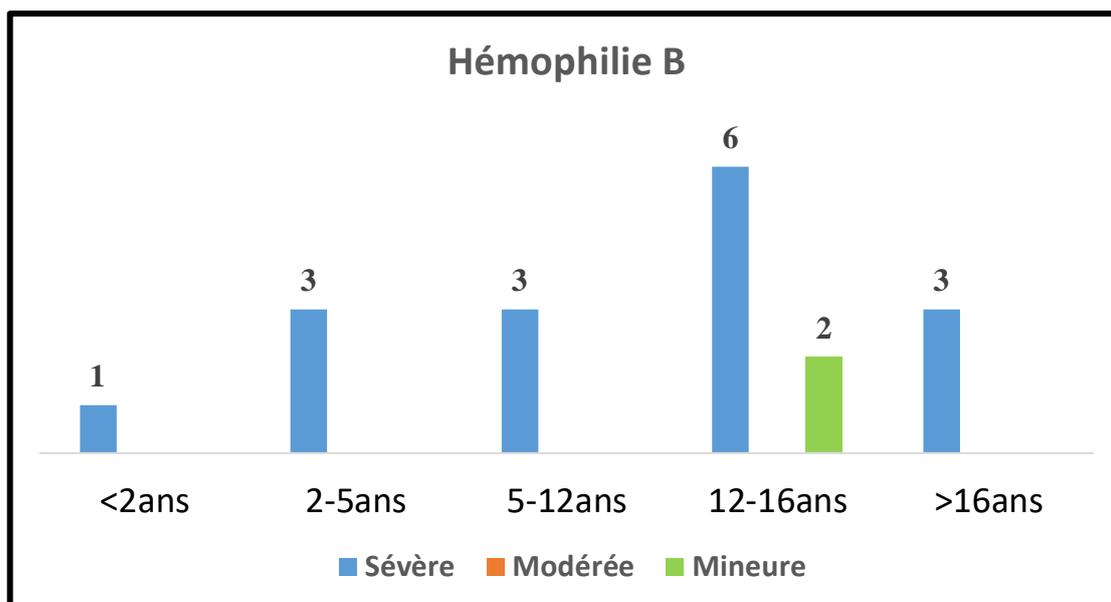


Figure 62 : Répartition des cas d'hémophilie B selon l'âge et le degré de sévérité.

5- Selon l'origine géographique :

Tableau 35 : Répartition des cas selon l'origine géographique.

Lieu de résidence	N	%
Sétif	59	70,2%
BBA	17	20,2%
M'sila	03	03,6%
Béjaïa	03	03,6%
Batna	01	01,2%
Djelfa	01	01,2%
Total	84	100%

6- Selon la distance :

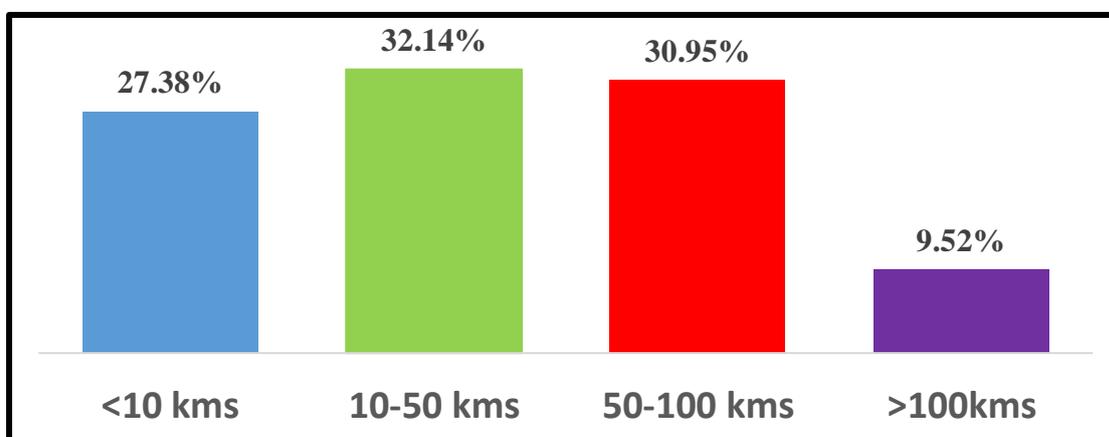


Figure 63 : Répartition des cas d'hémophilie selon la distance le domicile /centre de suivi.

7-Médecin d'orientation :

Tableau 36 : Répartition des cas d'hémophilie selon le médecin d'orientation.

Médecin d'orientation	N	%
Pédiatre	45	53,6%
Hématologue	19	22,6%
Généraliste	08	09,5%
Chirurgien infantile	06	07,1%
Dentiste	04	04,8%
Chirurgien orthopédiste	02	02,38
Total	84	100%

8- Selon la consanguinité parentale :

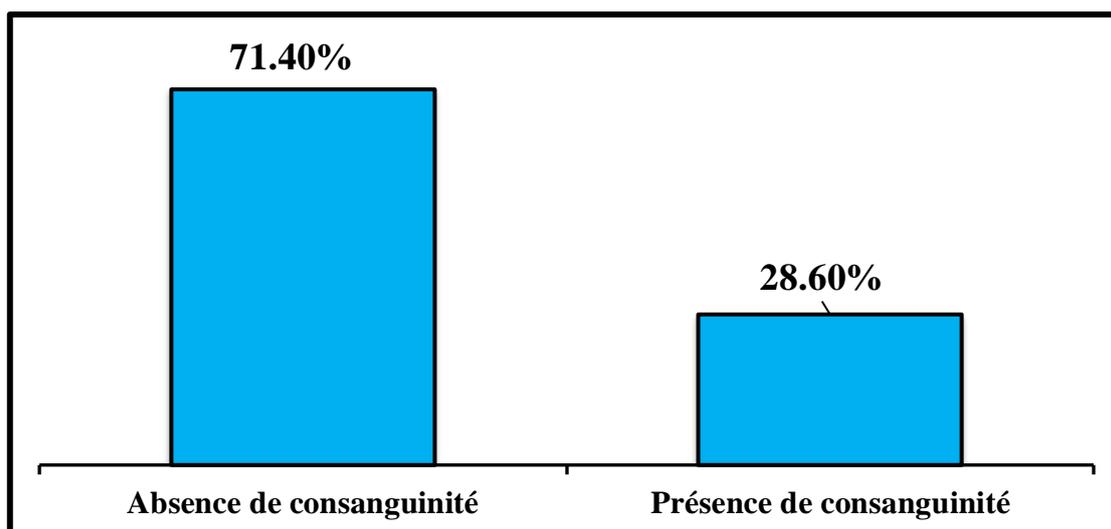


Figure 64 : Répartition des cas d'hémophilie selon la consanguinité parentale.

9- Selon le niveau socio-économique :

Tableau 37 : Répartition des cas d'hémophilie selon le niveau socio-économique :

Niveau socio-économique	N	%
Bon	31	36,9%
Moyen	32	38,1%
Mauvais	21	25%
Total	84	100%

10- Selon le niveau d’instruction des parents :

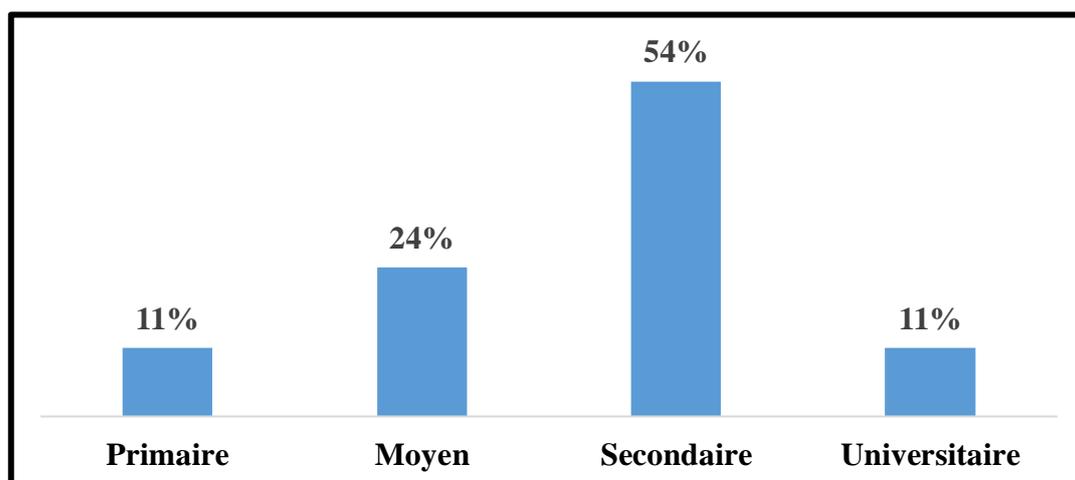


Figure 65 : Répartition des cas d’hémophilie selon le niveau d’instruction des pères.

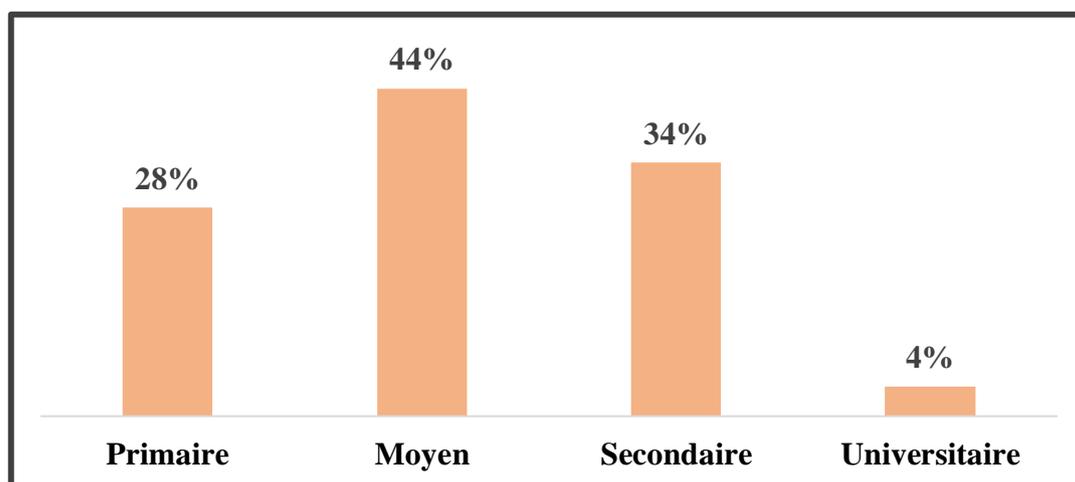


Figure 66: Répartition des cas d’hémophilie selon le niveau d’instruction des mères.

11-Selon l’allaitement maternel :

1-Type d’allaitement :

Tableau 38 : Répartition des cas d’hémophilie selon l’allaitement maternel

Allaitement	N	%
Maternel exclusif	37	44%
Mixte	20	24%
Artificiel	27	32%
Total	84	100%

2-Durée d'allaitement :

Tableau 39 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'allaitement maternel

Durée d'allaitement maternel mois	N	%
<6	37	65%
6-12 mois	16	28%
>12	04	7%
Total	57	100%

12- Selon la supplémentation en vitamine D :

Tableau 40 : Répartition des cas d'hémophilie selon la supplémentation en vitamine D.

Supplémentation en vitamine D	N	%
Supplémentés (1 et 6 mois)	82	95 %
Non supplémentés	02	5%
Total	84	100%

13-Selon la présence de cas similaires d'hémophilie dans la famille

Tableau 41 : Répartition des cas similaires dans la famille.

Cas similaire d'hémophilie dans la famille	N	%
Présents	26	30,95%
Absents	58	69,04%
Total	84	100%

14- Selon la présence d'hémophilie dans la fratrie

Tableau 42 : Répartition des cas d'hémophilie dans la fratrie.

Cas similaire d'hémophilie dans la fratrie	N	%
Présents	28	33,33%
Absents	56	66,66%
Total	84	100%

15-Selon le nombre de frères hémophiles :

Tableau 43 : Répartition des cas d'hémophilie selon le nombre de frères hémophiles.

Nombre de frère hémophiles	N	%
1	24	85%
3	04	15%
Total	28	100%

16-Selon la Scolarité :

Tableau 44 : Répartition des cas d'hémophilie selon la scolarité.

Scolarité	N	%
Non scolarisés	17	21%
Primaire	35	42%
Moyen	23	27%
Secondaire	09	10%
Total	84	100%

17-Selon le rendement scolaire :

Tableau 45 : Répartition des cas d'hémophilie selon le rendement scolaire.

Rendement scolaire	N	%
Excellent	04	06 %
Bon	30	45%
Moyen	24	35%
Mauvais	09	14%
Total	67	100%

Tableau 46 : Répartition des cas selon l'impact de la sévérité sur le rendement scolaire.

sévérité N=(67)	Rendement scolaire		P-value
	Mauvais	Bon	
Sévère (42)	06 (25%)	13 (43%)	P > 10⁻³
Modérée (5)	00 (00%)	05 (17%)	
Mineure (20)	03 (75%)	12(40%)	
Total	09 (100%)	30 (69%)	

III- Caractéristiques cliniques au diagnostic d'hémophilie :

1- Âge au diagnostic :

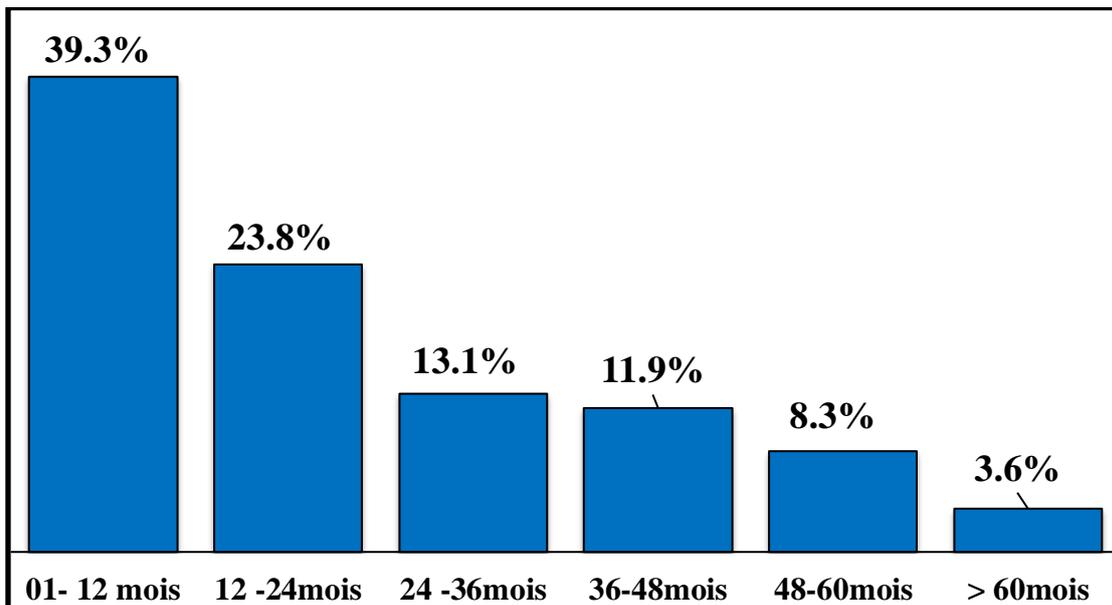


Figure 67 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'âge au diagnostic.

Tableau 47 : Moyenne d'âge au diagnostic selon le type d'hémophilie.

Type d'hémophilie	Moyenne d'âge au diagnostic (mois)	P value
Hémophilie A	21,47	P > 10 ⁻³
Hémophilie B	21,98	

Tableau 48 : Moyenne d'âge au diagnostic selon le degré de sévérité.

Degré de sévérité	Age au diagnostic (mois) Moyenne	P value
Sévère	18	P > 10 ⁻³
Modérée	27	
Mineure	34	

Tableau 49 : Moyenne d'âge au diagnostic selon la présence d'une histoire familiale.

Histoire familiale	Age au diagnostic (mois) Moyenne	P value
Présente	11	P > 10 ⁻³
Absente	22	

2- Circonstance de découverte :

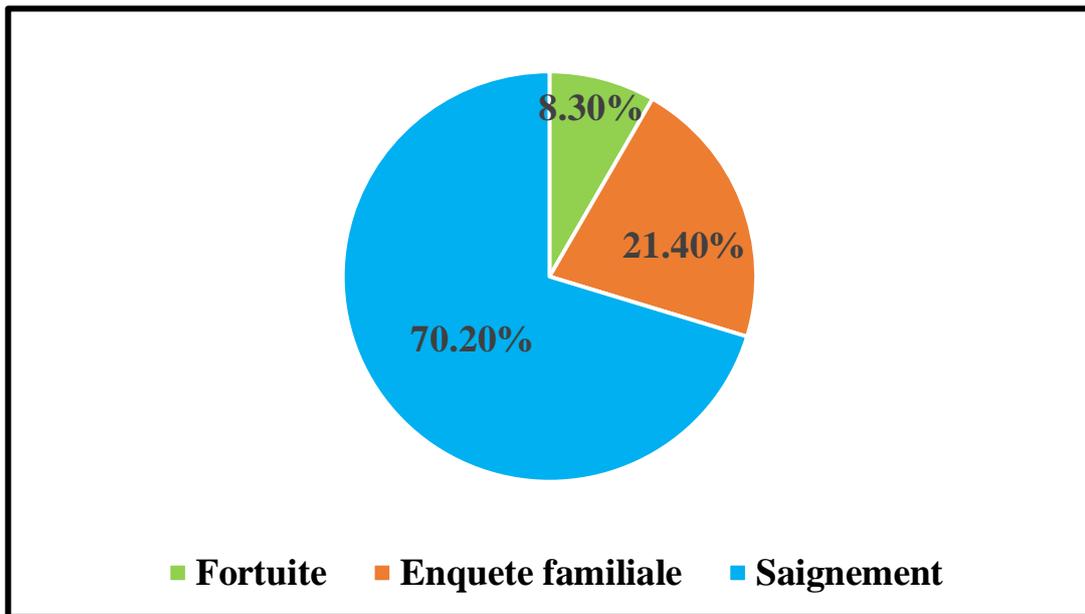


Figure 68 : Répartition des cas d'hémophilie selon les circonstances de découverte.

2.1-Selon le type :

Tableau 50 : Circonstances de découverte selon le type d'hémophilie.

Type	Circonstances de découverte			P value
	Saignement N=60	Fortuite N =7	Dépistage N = 17	
Hémophilie A	48 (57%)	5 (6%)	13 (15%)	$P > 10^{-3}$
Hémophilie B	11 (13%)	2(3%)	5 (6%)	

2.2-Selon le degré de sévérité :

Tableau 51 : Répartition des cas d'hémophilie sévère selon les circonstances de découverte.

Degré de sévérité	Circonstances de découverte			Total
	Saignement	Fortuite	Dépistage	
Sévère	47 (73%)	01 (2%)	16 (25%)	64(100%)

Tableau 52 : Répartition des cas d'hémophilie modérée selon les circonstances de découverte.

Degré de sévérité	Circonstances de découverte			Total %
	Saignement	Fortuite	Dépistage	
Modérée	04 (80%)	0(0%)	01 (20%)	5(100%)

Tableau 53 : Répartition des cas d'hémophilie légère selon les circonstances de découverte.

Degré de sévérité	Circonstances de découverte			Total %
	Saignement	Fortuite	Dépistage	
Légère	09 (60%)	6(40%)	0 (0%)	15(100%)

2.3- Selon l'histoire familiale :

Tableau 54 Circonstances de découverte selon la présence d'histoire familiale.

Histoire Familiale	Circonstances de découverte			Total%
	Saignement N=60	Fortuite N =7	Dépistage N = 17	
Présente	16 (61%)	2 (7%)	17 (33%)	26(100%)
Absente	44 (81%)	5 (19%)	00 (0%)	54(100%)

2.4-Selon les circonstances du saignement.

Tableau 55 : Répartition des cas d'hémophilie selon les circonstances du saignement.

Saignement	N %
Néo natal	04 (6%)
Vaccination	02 (4%)
Circoncision	21 (35%)
Traumatisme crânien	02 (4%)
Chirurgie	03 (5%)
Avulsion dentaire	07 (11%)
Autre traumatisme	21 (35%)
Total	60 (100%)

Tableau 56 : Répartition des circonstances de découverte selon le degré de sévérité.

Saignement	Degré de sévérité			Total
	Sévère	Modérée	Mineure	
Néo natal	04 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	04 (0%)
Vaccination	02 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	02 (0%)
Circoncision	21(35%)	0 (0%)	0 (0%)	21(35%)
Traumatisme crânien	01 (7%)	01(1,69%)	0 (0%)	02 (0%)
Chirurgie	01(4%)	0 (0%)	02 (11,86%)	03 (0%)
Avulsion dentaire	0(0%)	01 (0%)	06 (5,08%)	07(0%)
Autre traumatisme	18(19%)	02(54,8%)	01 (29,0%)	21 (0%)
	47 (81%)	04 (2%)	09 (7%)	60(100%)

2.4.1-Saignement néo natal :

Tableau 57 : Répartition des cas d'hémophilie selon les circonstances du saignement néonatal.

Saignement néo natal	HA			P value
	Sévère N (%)	Modérée N (%)	Mineure N (%)	
Ombilical	01 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	P > 10⁻³
Céphal hématome	01 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	
Point de piqure	01 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	
Hémorragie intestinale	01 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	
Total	04(100%)	0 (0%)	0 (0%)	

2.4.2-Circoncision :

Tableau 58 : Répartition des cas d'hémophilie selon les circonstances de la circoncision.

Circonstances de la circoncision	N	%
Lieu :		
Clinique privé	14	66,66%
Domicile	05	23,80%
Hôpital	02	9,52%
Bilan d'hémostase :		
Fait	0	0%
Non fait	21	100%
Opérateur :		
Chirurgien	10	47,61%
Généraliste	08	38,09%
Infirmier	03	14,28%
Total	21	100%

2.5-Type de saignement :

Tableau 59 : Répartition des cas d'hémophilie selon le type de saignement.

Saignement	N	%
Hémarthrose	14	(24%)
Hématome superficiel	24	(40%)
Hématome profond	02	(3%)
Hémorragie ORL	14	(24%)
Hémorragie du SNC	05	(7%)
Hémorragie gastro intestinale	01	(2%)
Total	60	(100%)

2.5.1-Age de la première hémarthrose :

Tableau 60 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'âge de la première hémarthrose .

Age mois	Première hémarthrose	N %
6-12	2	(15%)
12-18	3	(22%)
18-24	3	(22%)
24-36	6	(42%)
Total	14	(100%)

2.5.2-Siège de l'hémarthrose initiale :

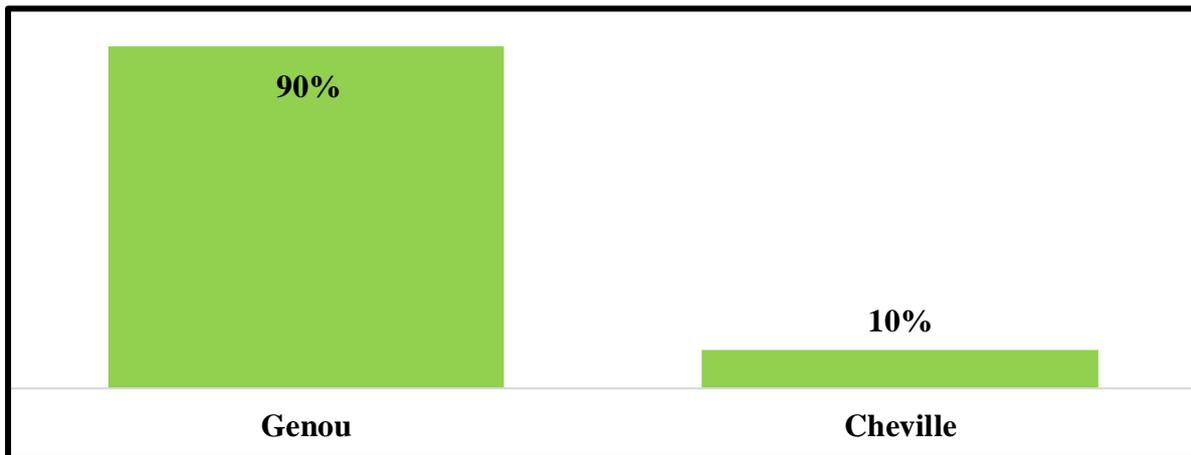


Figure 69 : Répartition des cas d'hémophilie selon le siège de l'hémarthrose initiale.

2.5.3- Siège de l'hématome au diagnostic :

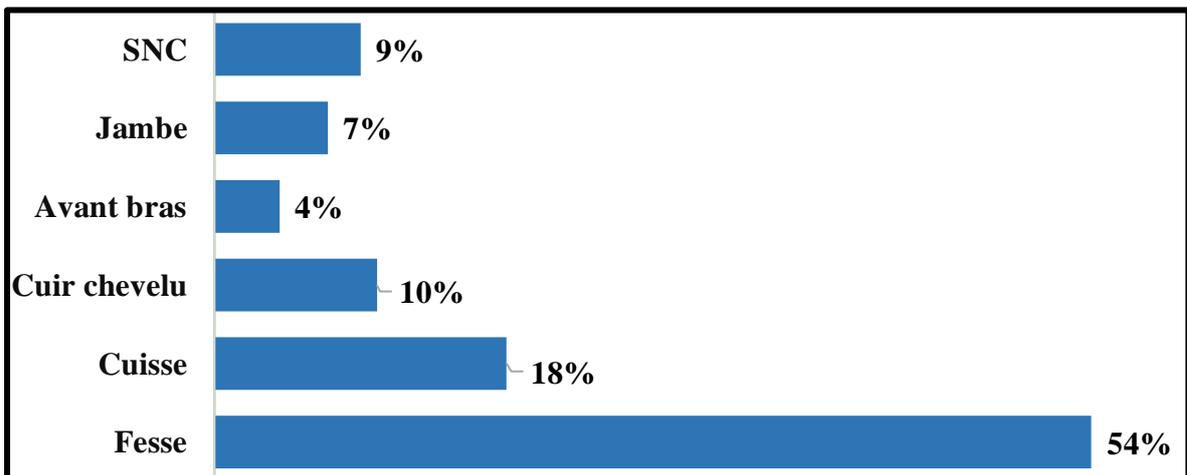


Figure 70 : Répartition des cas d'hémophilie selon le siège des hématomes.

2.5.4- Hématome du système nerveux central :

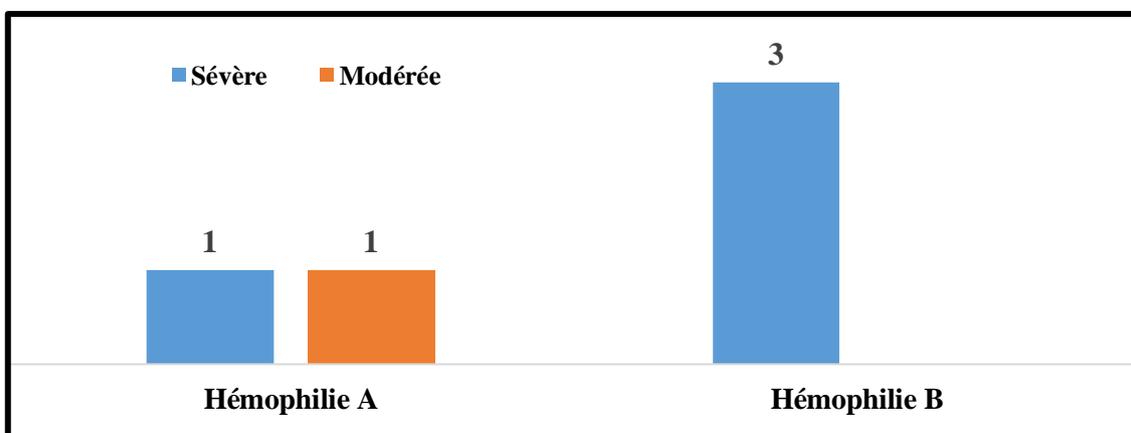


Figure 71: Hématome du système nerveux central selon le type et le degré de sévérité

2.5.5- Saignements des muqueuses :

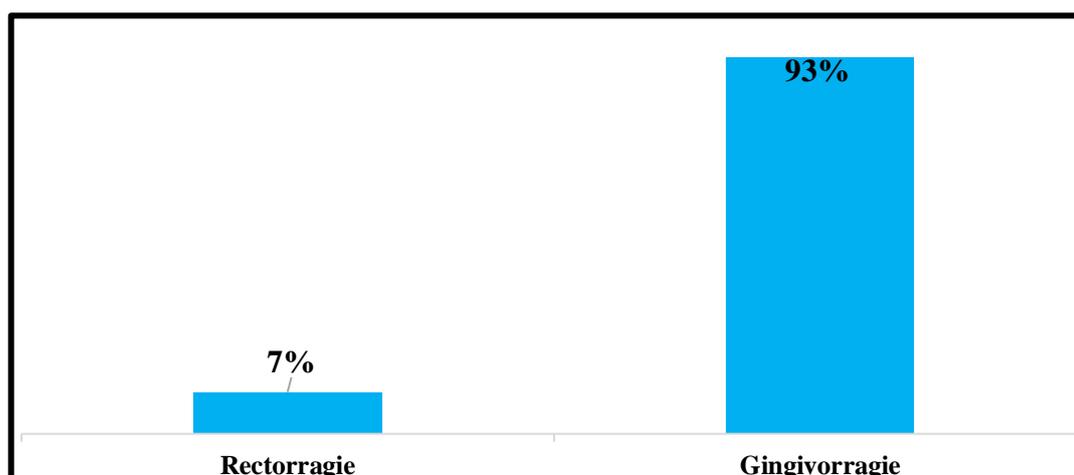


Figure 72: Répartition des cas d'hémophilie selon les saignements des muqueuses .

IV-Examen clinique :

1-Caractéristiques anthropométriques :

Tableau 61 : Répartition des cas d'hémophilie selon la croissance staturo-pondérale.

Paramètres anthropométriques	N	%
Normale	80	95, 23%
Retard staturo-pondéral	02	2,38%
Obésité	02	2,38%
Total	84	100%

2-Puberté

Tableau 62 : Répartition des cas d'hémophilie selon le statut pubertaire.

Puberté	N	%
Impubère	67	79%
Pubère	17	21%
Total	84	100%

3-Caries dentaires :

Tableau 63 : Répartition des cas selon la présence et le siège de caries dentaires.

Caries dentaires	HA	HB	%
Présentes	21(31,81%)	5(27,77%)	26(30,95%)
Absentes	45 (68,18%)	3(72 ,22%)	58 (69,05%)
Total	66 (100%)	18(100%)	84 (100%)

V-Examens biologiques :

1-Temps de céphaline activé :

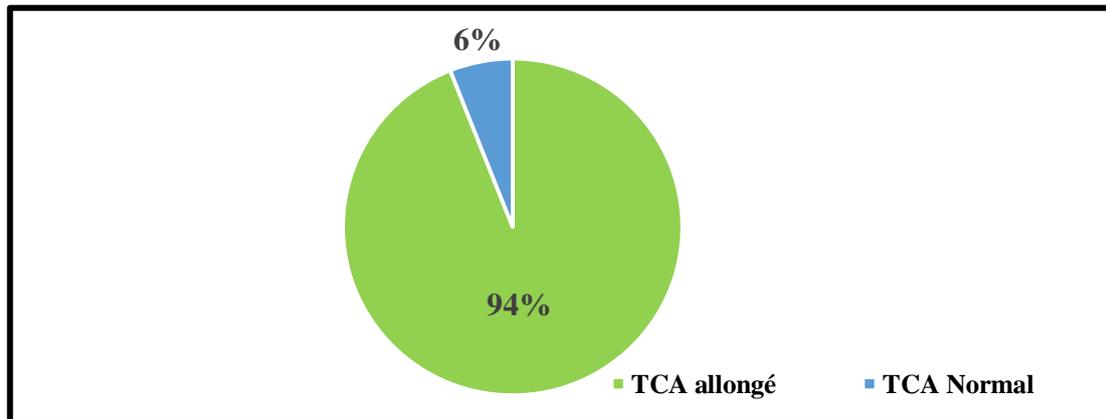


Figure 73 : Répartition des cas d'hémophilie selon les valeurs du TCA au diagnostic.

2-Taux du facteur VIII :

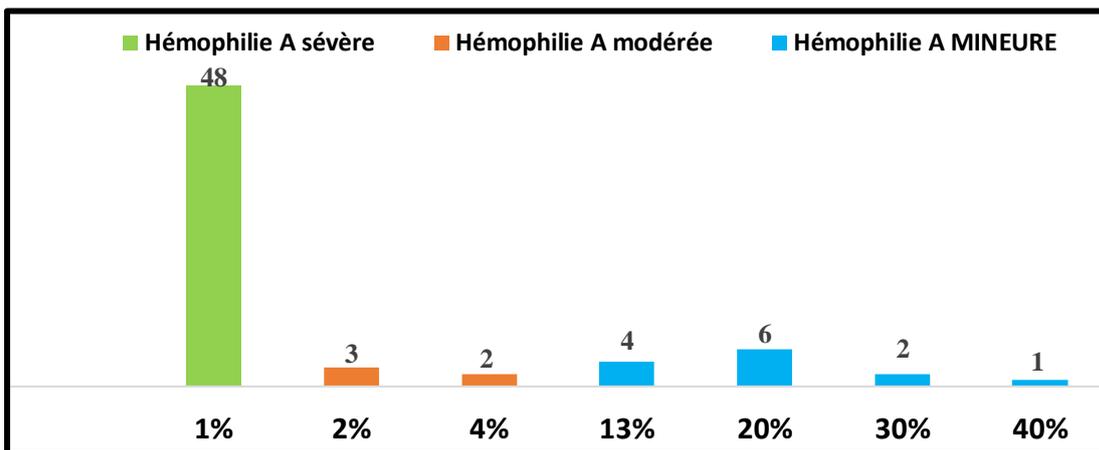


Figure 74: Répartition des cas d'hémophilie A selon le taux du facteur VIII au diagnostic.

3 -Taux du facteur IX:

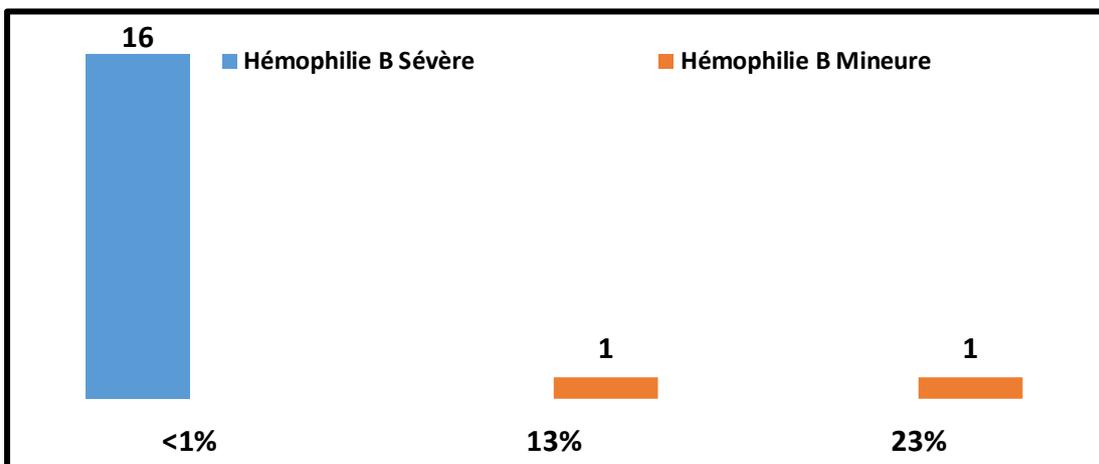


Figure 75 : Répartition des cas d'hémophilie B selon le taux du facteur IX au diagnostic.

4-Anémie ferriprive :

Tableau 64 : Répartition des cas d'hémophilie selon la présence d'une anémie ferriprive.

Anémie ferriprive	N	%
Absente	76	(90,5%)
Présente	08	(09,5%)
Total	84	(100%)

5-Sérologies virales :

Tableau 65 : Répartition des cas d'hémophilie selon les sérologies virales

Sérologies virales HBS, HBC, HIV	N	%
HBS	00	00%
HBC	01	100%
HIV	00	00%
Total	01	100%

6- Dosage de la 25 OH D3 au diagnostic :

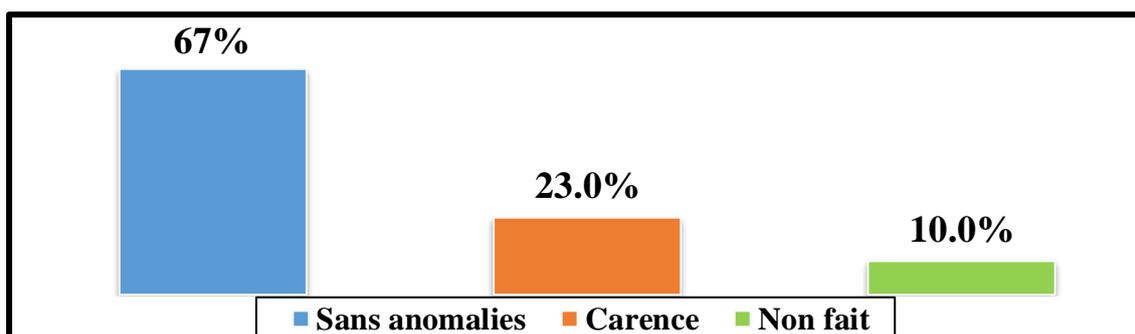


Figure 76: Répartition des cas d'hémophilie selon le dosage de la 25 OH au diagnostic.

VI- Prise en charge :(PEC)

VI.1- Équipe :

Tableau 66 : Médecins et équipe multidisciplinaire :

Equipe assurant la PEC	N
Pédiatre	01
Hémobiologiste	02
Orthopédiste	02
Chirurgien infantile	02
Dentiste	02
Kinésithérapeute	03
Psychologue	01
Total	13

VI.2-Prophylaxie :

1-Prophylaxie standard :

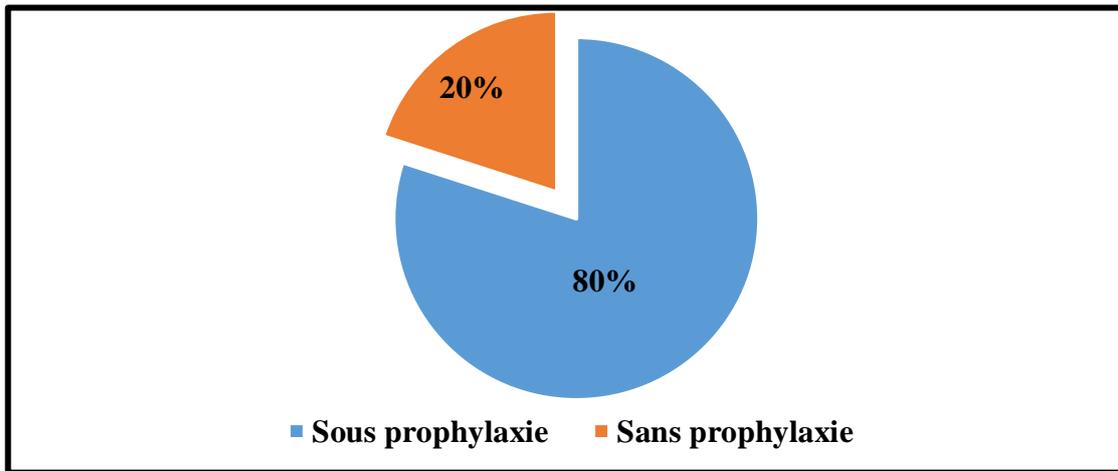


Figure 77: Répartition des cas selon la prophylaxie standard

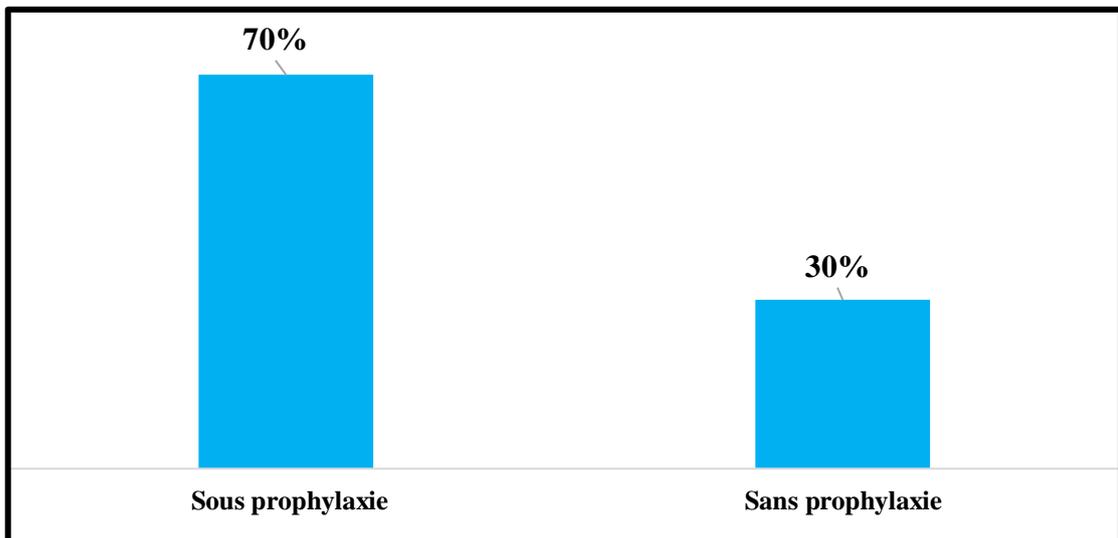


Figure 78 : Répartition des cas d'hémophilie A sous prophylaxie.

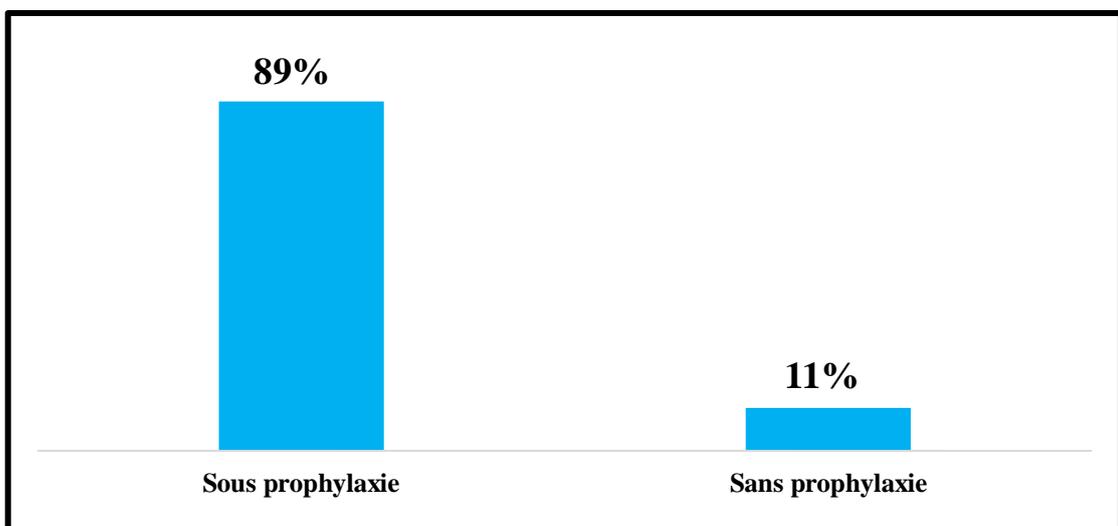


Figure 79 : Répartition des cas d'hémophilie B sous prophylaxie.

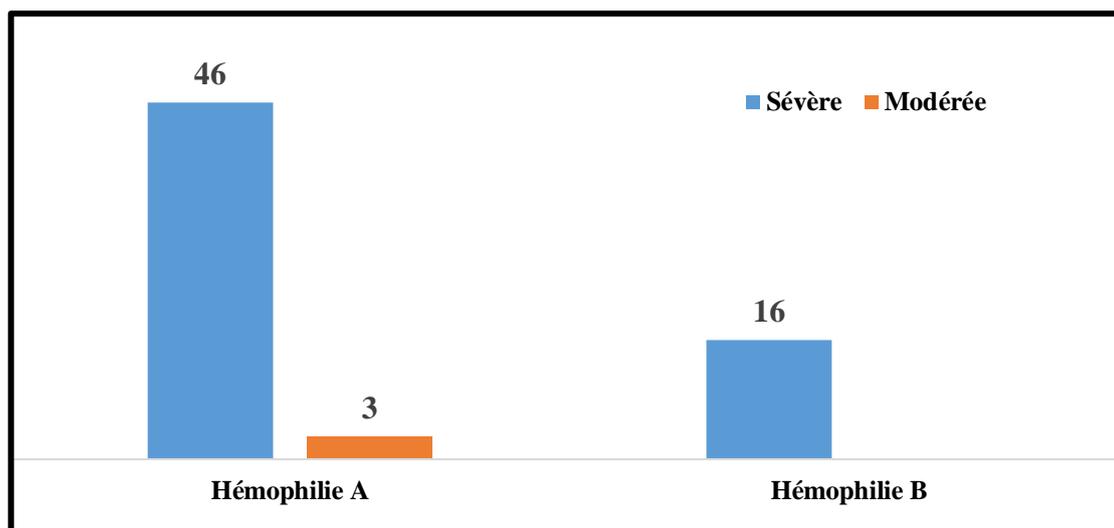


Figure 80 : Répartition des cas sous prophylaxie selon le degré de sévérité.

1-1 Age d'initiation :

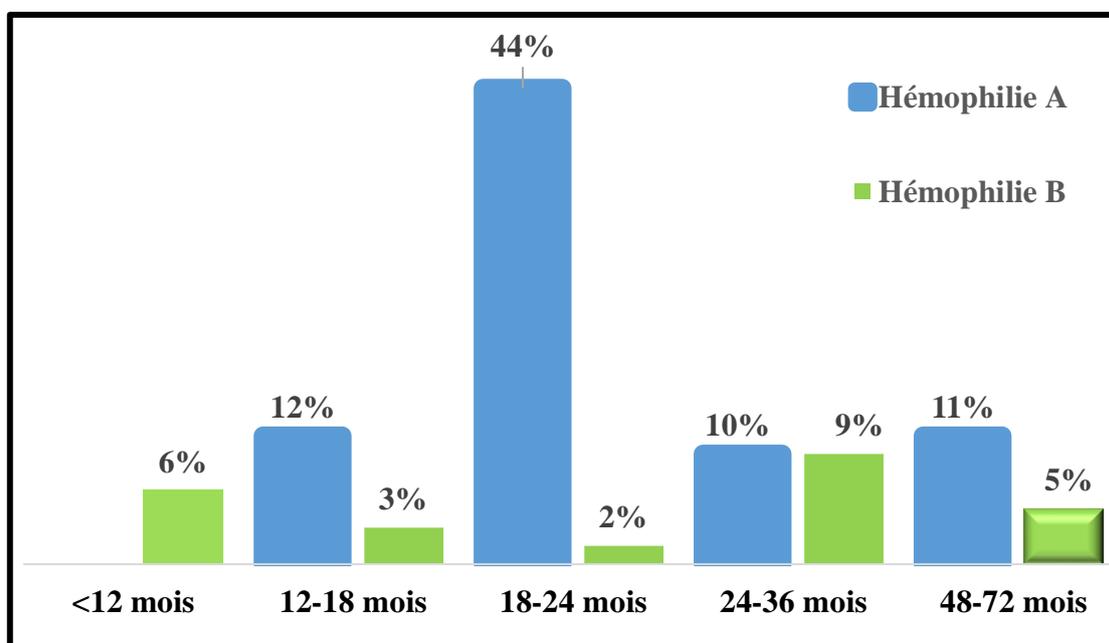


Figure 81: Répartition des hémophiles selon l'âge de l'initiation de la prophylaxie.

1-2 Facteur utilisé :

Tableau 67 : Répartition des cas d'hémophilie A selon les moyens thérapeutiques utilisés.

Moyens thérapeutiques	N %	N %	N %
	2016	2017	2018-2021
Facteur VIII plasmatique	17/17 (100%)	41/41 (100%)	64/64 (100%)
Facteur VIII recombinant 2G	17/17 (100%)	02/41 (5%)	02/64 (5%)
Facteur VIII recombinant 3G		26/41(95%)	46/64(95%)
Feiba	02/2(100%)	02/3 (10,25%)	06/7(95%)
Novoseven	00/2 (0%)	01/3 (2,56%)	01/74(5%)

Tableau 68 : Répartition des cas d'hémophilie B selon les moyens thérapeutiques utilisés.

Moyens thérapeutiques	N %	N %	N %
	2016	2017	2018-2021
Facteur IX plsmatique	12/12 (100%)	13/13 (100%)	18/18 (100%)

1-3 Procuration du facteur anti hémophilique :

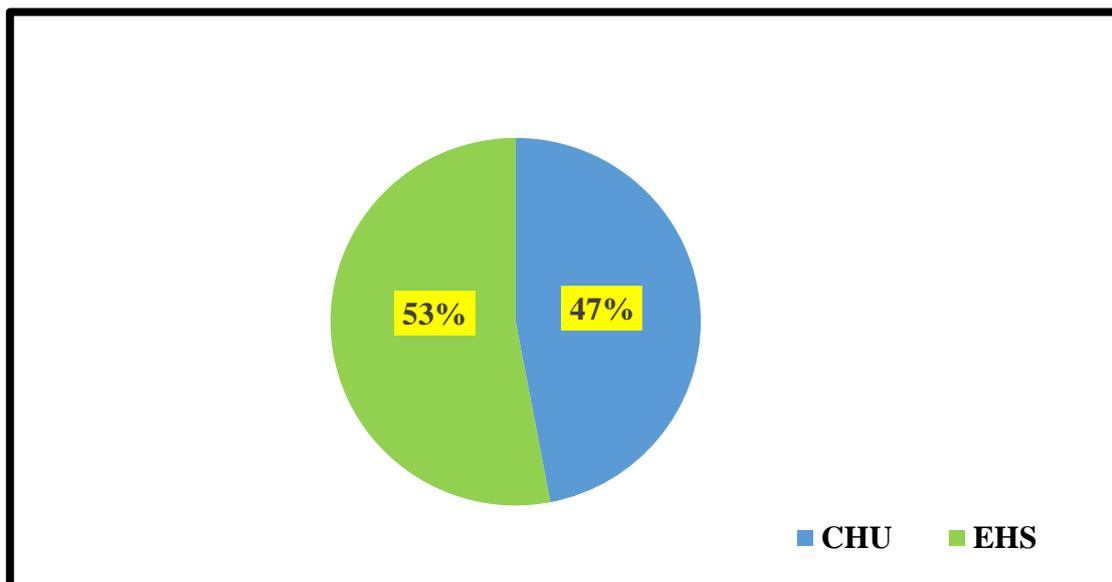


Figure 82 : Répartition des cas d'hémophiles selon la procuration du facteur anti hémophilique.

1-4 Lieu :

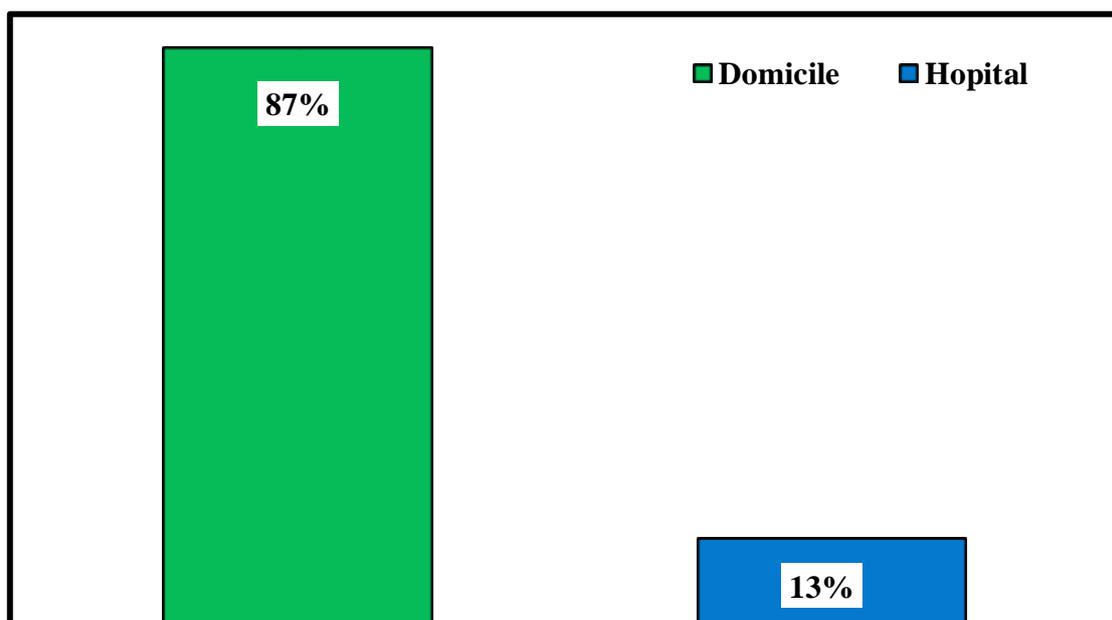


Figure 83: Répartition des cas d'hémophilie sous prophylaxie selon le lieu de la prophylaxie.

1-5 Type de prophylaxie :

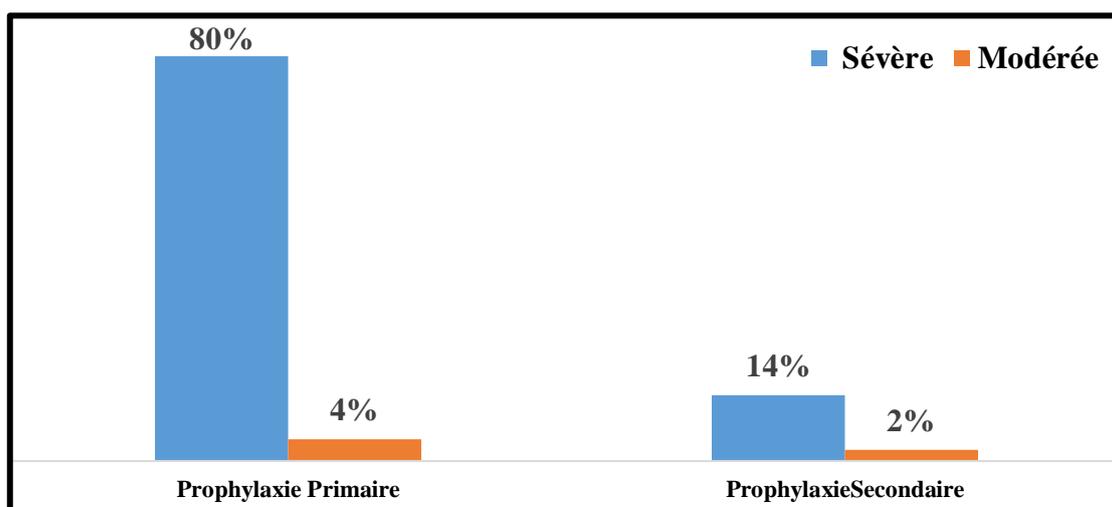


Figure 84 : Répartition des hémophiles A sous prophylaxie primaire/secondaire selon le degré de sévérité.

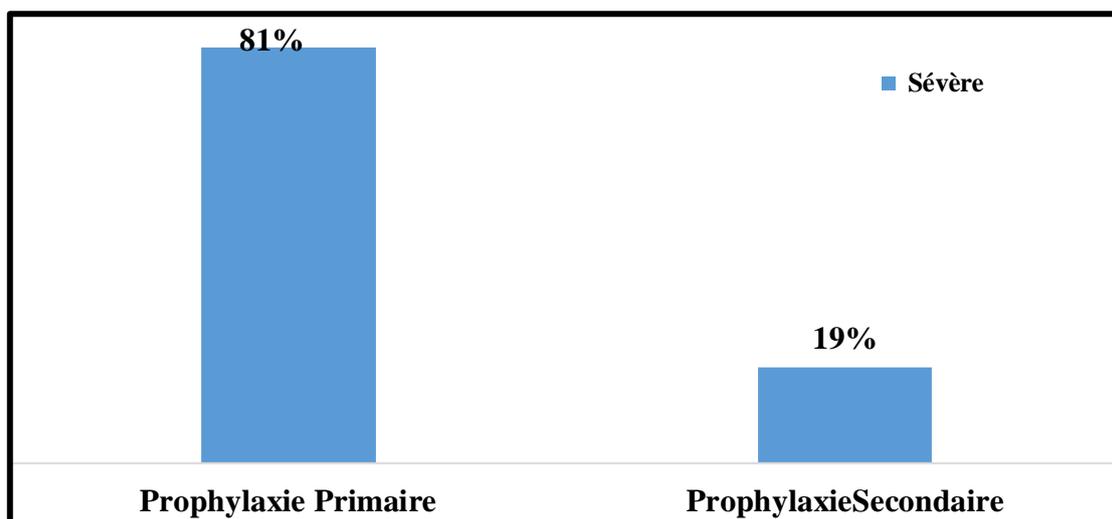


Figure 85: Répartition des hémophiles B sous prophylaxie primaire /secondaire selon le degré de sévérité

1-6 Palier thérapeutique :

Tableau 69 : Répartition des hémophiles A selon le palier thérapeutique.

Palier thérapeutique	Hémophilie A (N=49)			
	Sévère		Modérée	
	Px Iaire	Px IIaire	Px Iaire	Px IIaire
1 ^{er} palier	02(4%)	0(0%)	02(4%)	00(0%)
2 ^{ème} palier	14(30%)	03(6,5%)	00(0%)	01(3%)
3 ^{ème} palier	24 (46%)	03(6,5%)	00(0%)	00(0%)
Total	40 (86%)	6(8%)	2(4%)	1(3%)

Tableau 70 : Répartition des hémophiles B selon le palier thérapeutique.

Palier thérapeutique	Hémophilie (N=16)			
	Sévère		Modérée	
	Px Iaire	PIIaire	Px Iaire	Px IIaire
1^{er} palier	05(4,16%)	00(00%)	00(00%)	00(00%)
2^{ème} palier	08(9,09%)	03(4,%)	00(00%)	00(00%)
3^{ème} palier	00(00%)	00(00%)	00(00%)	00(00%)
Total	13(81%)	03(9%)	00(00%)	00(00%)

2- Prophylaxie personnalisée :

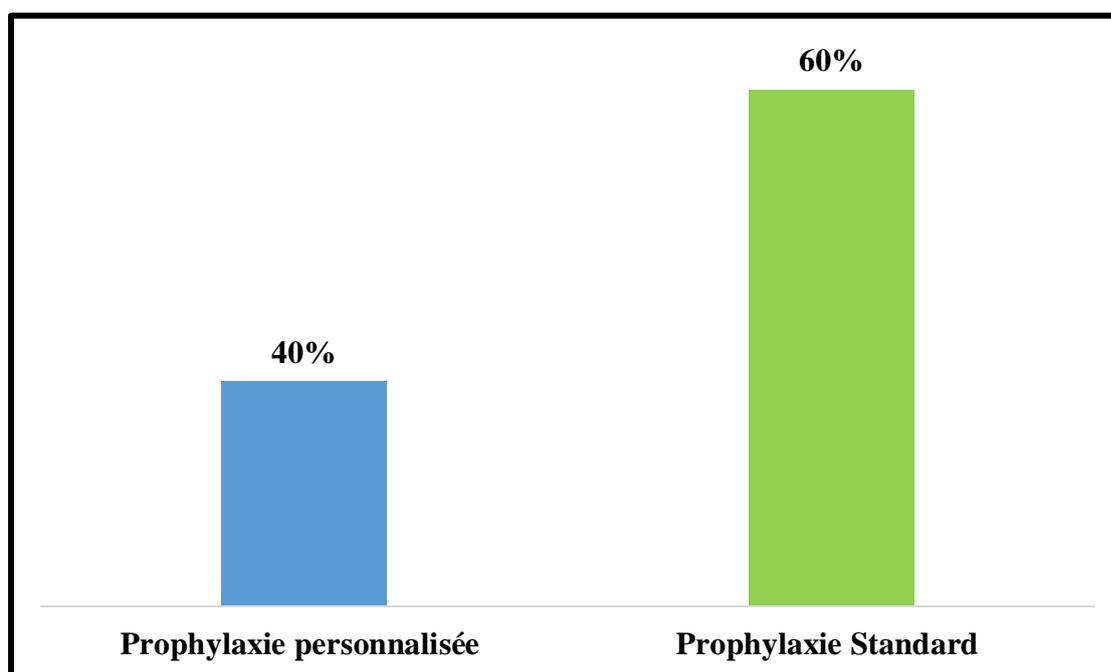


Figure 86: Répartition des cas d'hémophilie A selon la personnalisation de la prophylaxie

Tableau 71 : Répartition des hémophiles A sous prophylaxie personnalisée selon la sévérité.

Hémophilie A sous Prophylaxie personnalisée N=20		
Sévère	18	90%
Modérée	02	10%
Total	20	100%

2-1-Selon le PK :

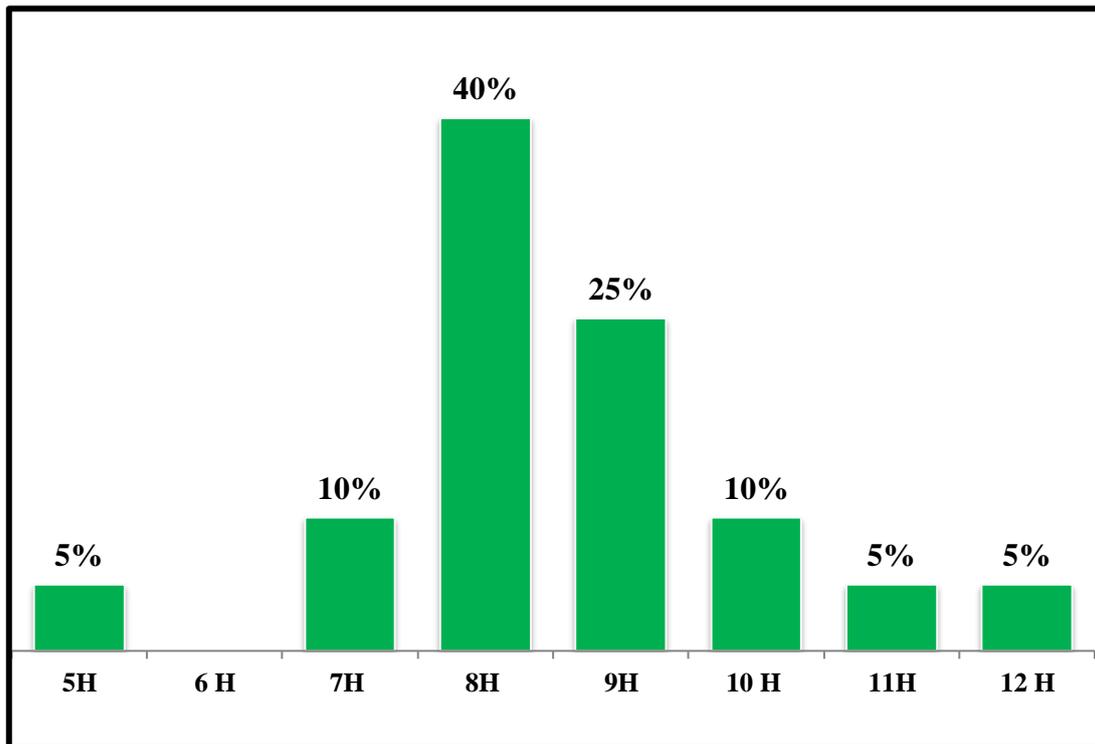


Figure 87: Répartition des cas d'hémophiles A sous prophylaxie personnalisée selon les variations pro kinétiques PK

2.2 -Selon le poids :

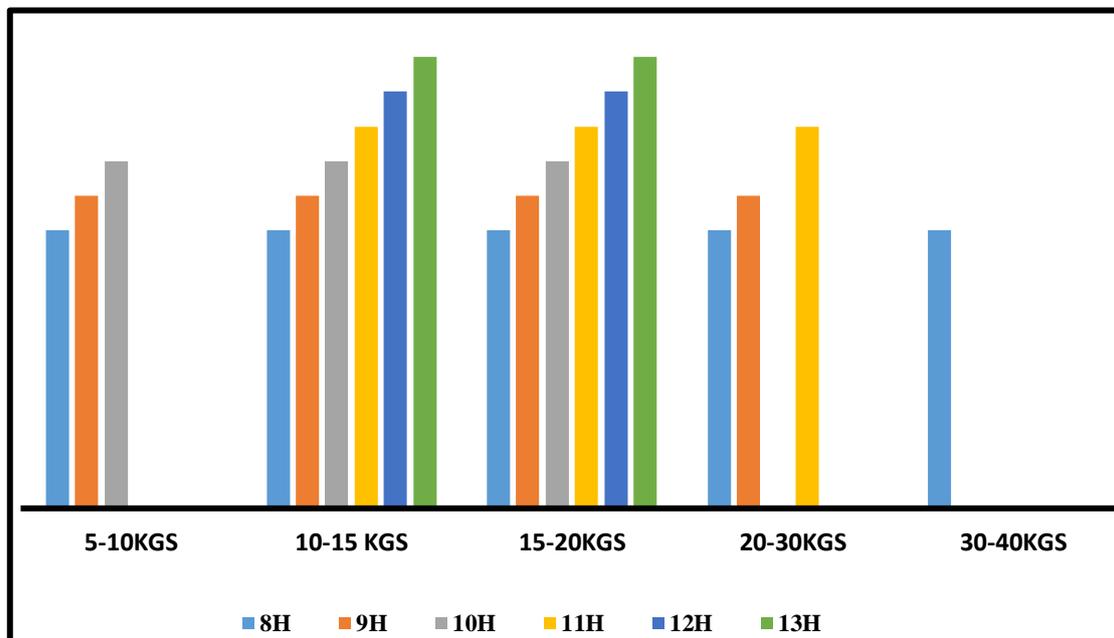


Figure 88 : Répartition des variations pro kinétiques PK selon le poids.

2.3-Ajustement thérapeutique :

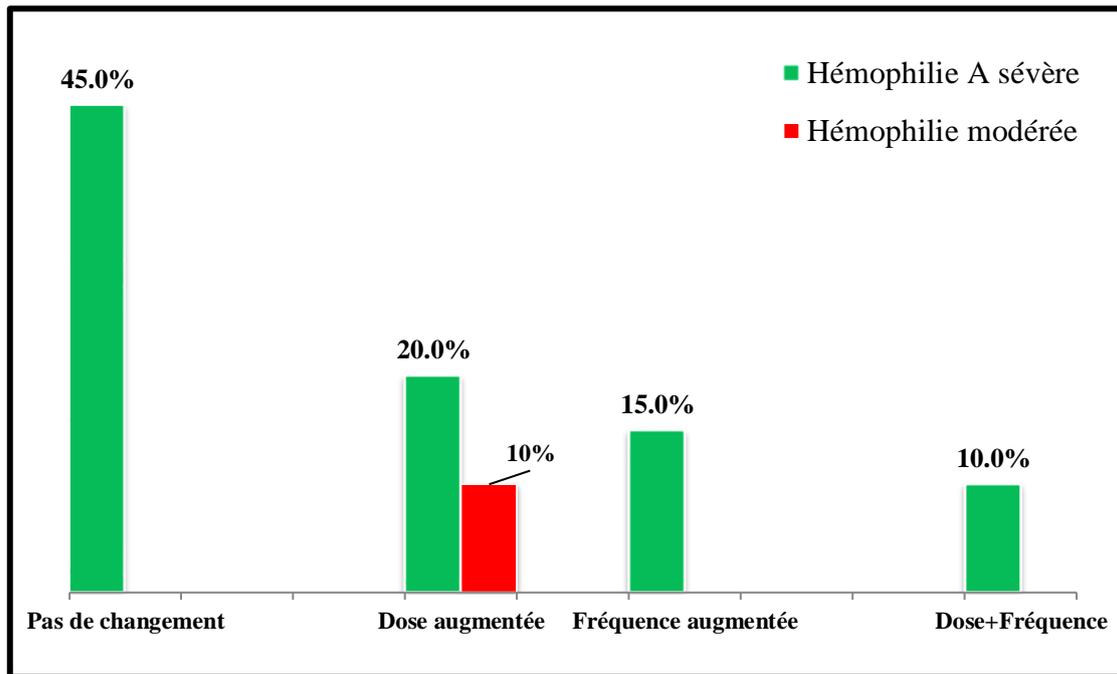


Figure 89: Répartition des cas selon l'ajustement thérapeutique.

2-4 Impact clinique :

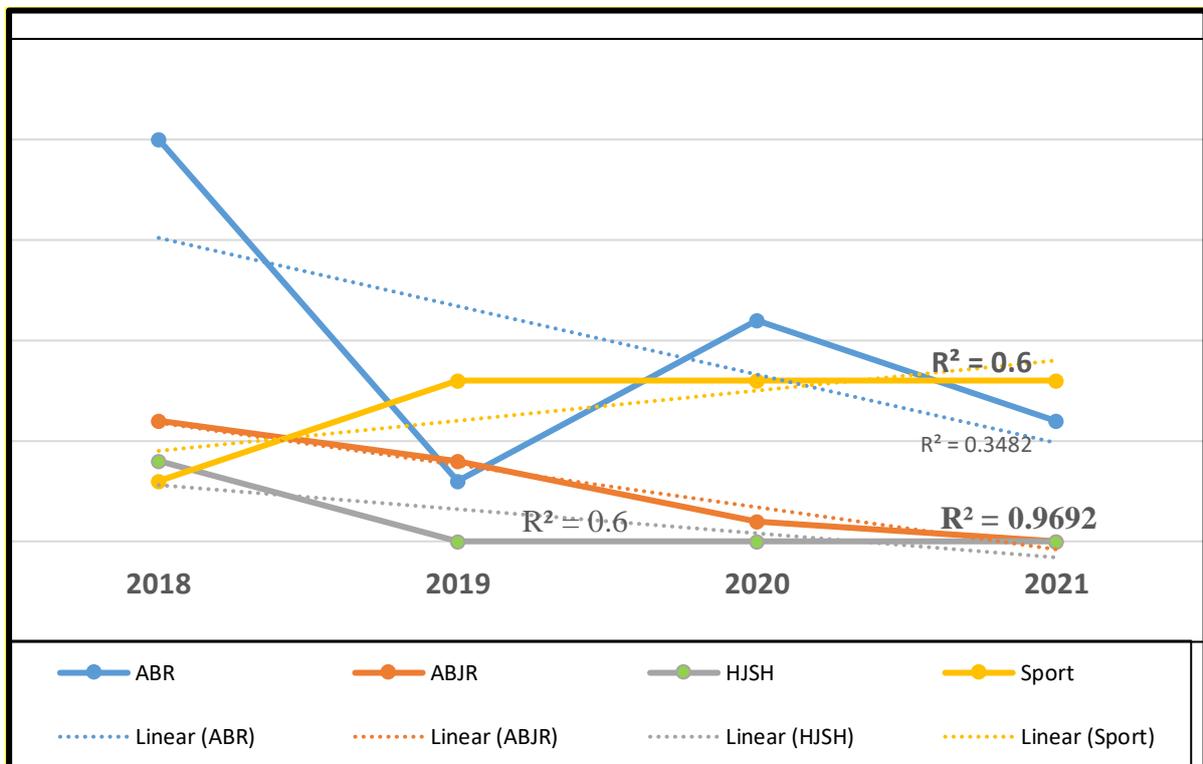


Figure 90 : Evolution de l'ABR, ABJR, HJSH et l'activité sportive des cas sous prophylaxie personnalisée.

2-5-Consommation du FVIII :

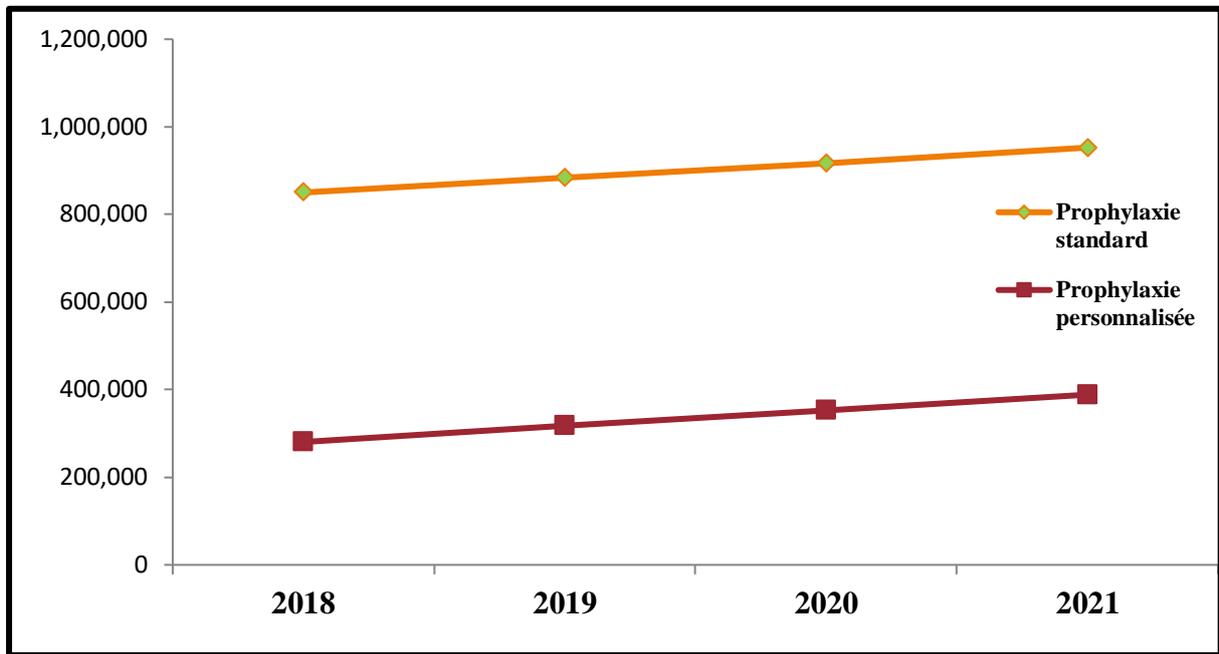


Figure 91 : Comparaison de la quantité consommée en facteur VIII en UI sous prophylaxie personnalisée/Standard.

2-6 : Coût :

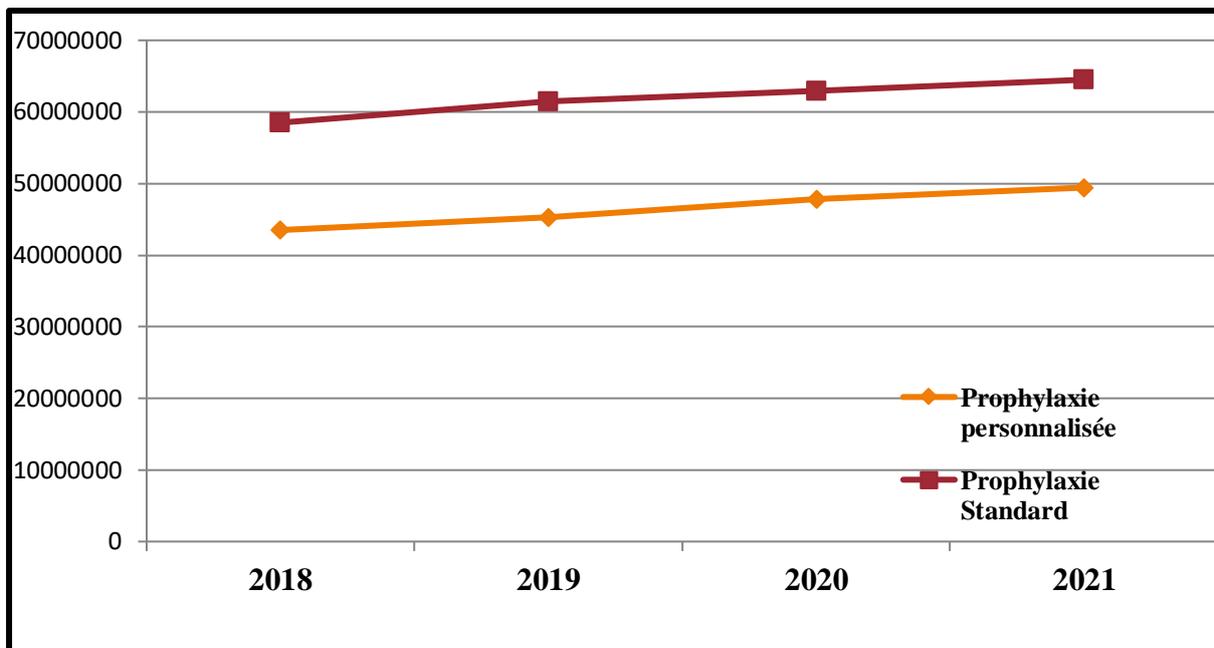


Figure 92 : Comparaison du coût sous prophylaxie personnalisée /Standard.

VI-3-Traitement des accidents hémorragiques :

1- Précocité de la substitution :

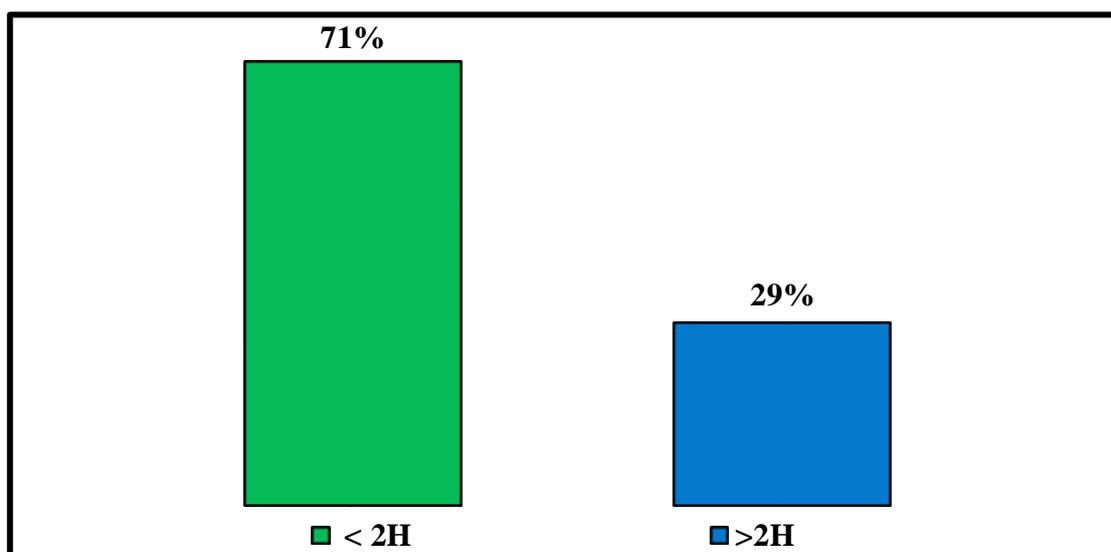


Figure 93 : Répartition des cas selon la précocité du traitement substitutif.

2-Traitement de l'hémarthrose :

2-1 Mesures générales :

Tableau 72 : Répartition des cas d'hémophilie A selon le traitement combiné utilisé dans la PEC d'hémarthrose aigue.

Mesures générales	N	%
RICE	30	100%
Paracétamol	30	100%

Tableau 73 : Répartition des cas d'hémophilie B selon le traitement combiné utilisé dans la PEC d'hémarthrose aigue.

Mesures générales	N	%
RICE	2	100%
Paracétamol	2	100%

2-2 Durée d'hospitalisation :

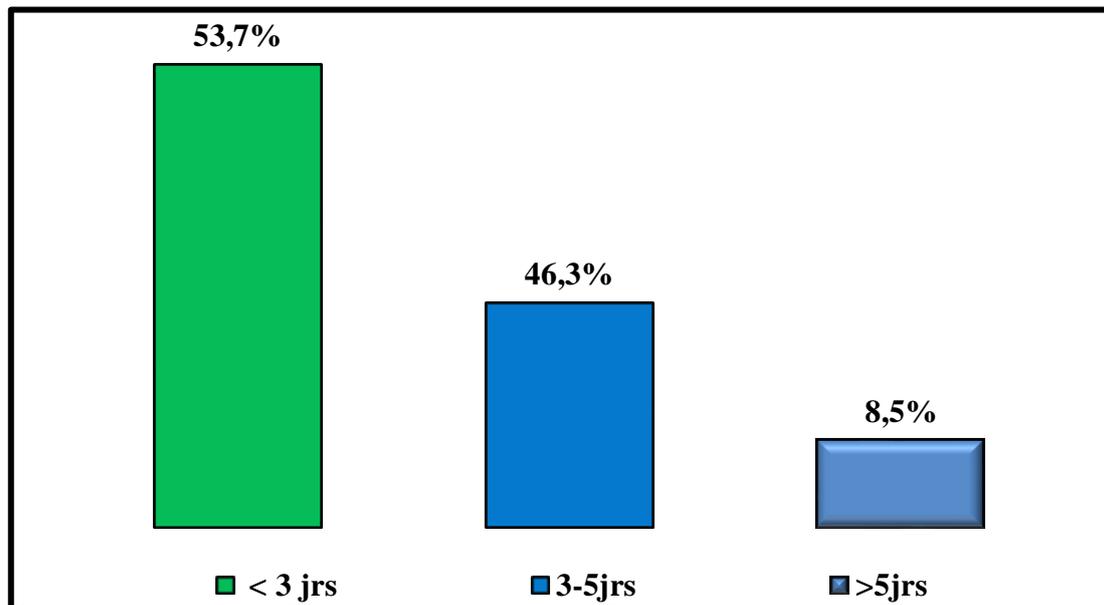


Figure 94 : Répartition selon la durée d'hospitalisation en cas d'hémarthrose aigue..

2-3 Kinésithérapie :

Tableau 74 : Répartition des cas d'hémophilie selon la kinésithérapie fonctionnelle.

Kinésithérapie	Hémophilie A N= 30	Hémophilie B N=02
Lieu :		
Hôpital	11 (38%)	02 (100%)
Privé	19(62%)	00(100%)
Rythme :		
Quotidienne	11(38%)	02 (100%)
2/semaine	19 (62%)	00(100%)
1/semaine	00(100%)	00(100%)
Durée :		
7 jours	11 (38%)	02 (100%)
15 jours	00 (0%)	00(100%)

3-SNC :

3-1 Traitement :

Tableau 75 : Répartition des cas d'hémophilie selon le type et le traitement combiné utilisé dans la PEC de l'hémorragie du SNC.

Hémorragie du SNC	Hémophilie A N=2	Hémophilie B N=2
TDM cérébrale après substitution	01 (20%)	01 (20%)
TDM cérébrale avant substitution	02 (40%)	01 (20%)
TRT chirurgical	02 (60%)	01 (20%)

3-2 Durée d'hospitalisation :

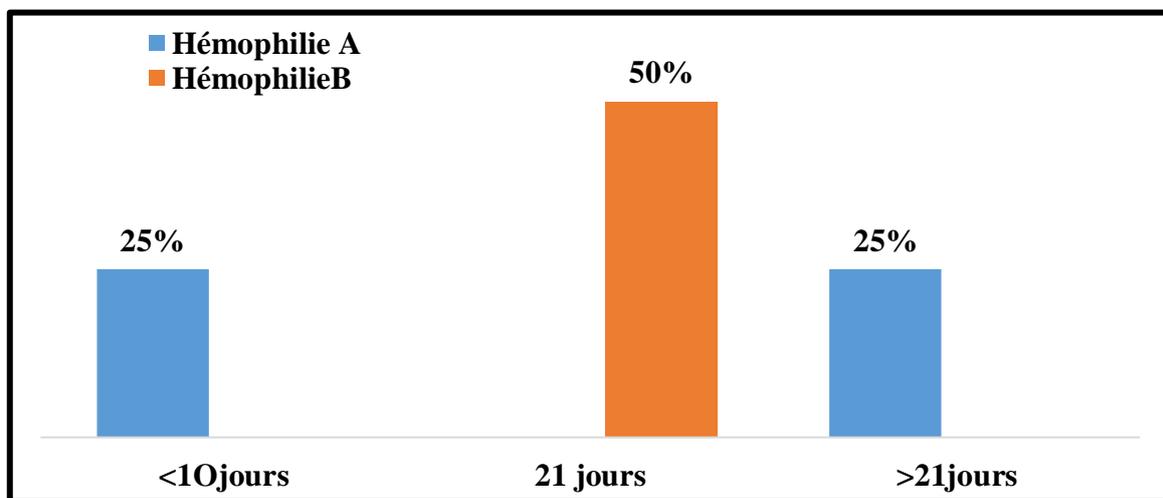


Figure 95 : Répartition des cas d'hémophilie selon la durée d'hospitalisation en cas d'une hémorragie du SNC.

4-Circoncision :

4-1 Nombre :

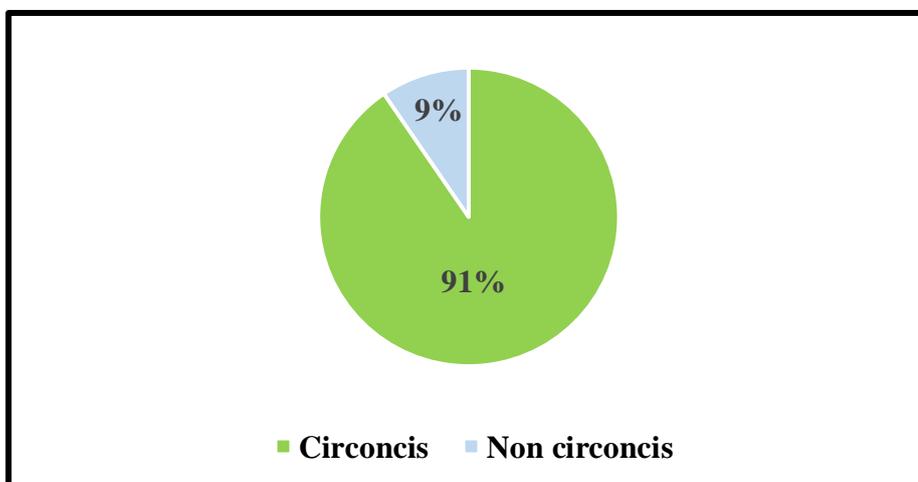


Figure 96 : Répartition des cas selon la circoncision.

4-2 Présence des inhibiteurs :

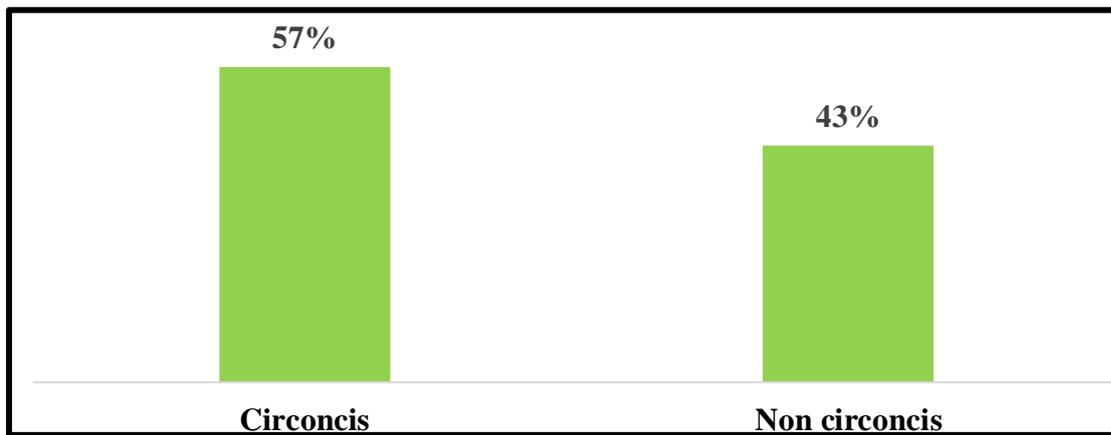


Figure 97 : Répartition des cas circoncis selon le statut immunologique.

4-3-Circonstances de la circoncision :

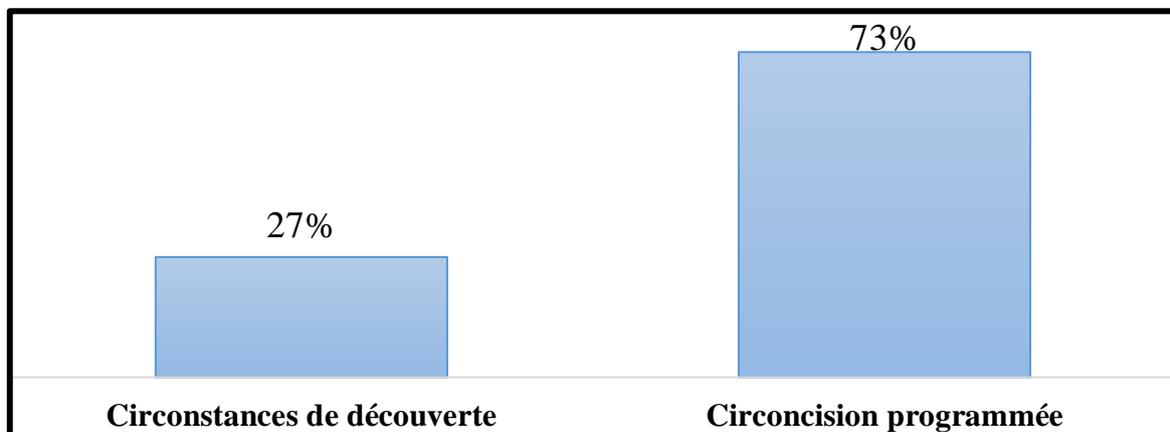


Figure 98 : Répartition des cas selon les circonstances de la circoncision.

4-4 Age de la circoncision :

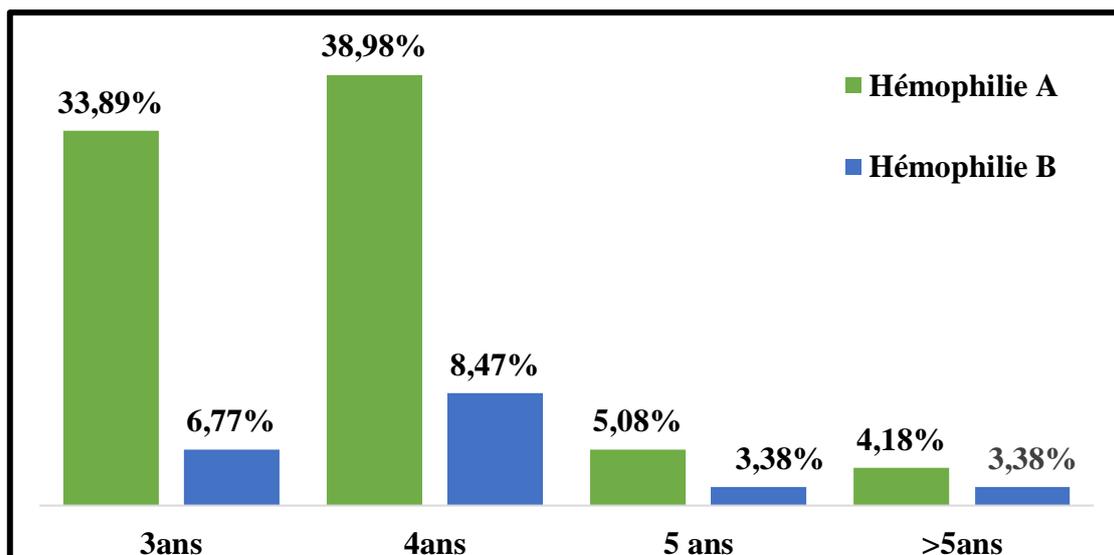


Figure 99 : Nombre des cas en fonction de l'âge de la circoncision.

La moyenne d'âge de la circoncision dans notre série est de **3,66+2 ans**

4-5 Modalités de la circoncision :

Tableau 76 : Nombre d'hémophiles circoncis en fonction des modalités de la circoncision.

Hémophiles circoncis N=59	Hémophilie A N=41	Hémophilie B N=17	Hémophilie ACC+ N=4
Perfusion :			
Perfusion continue :	5 (13%)	02 (12%)	
Perfusion discontinue	36(87 %)	15 (82%)	04 (100%)
Exacyl	5 (12%)	0(0%)	00 (00%)
ATB thérapie	04 (10%)	0 (0%)	00 (00%)

4-6 Durée d'hospitalisation :

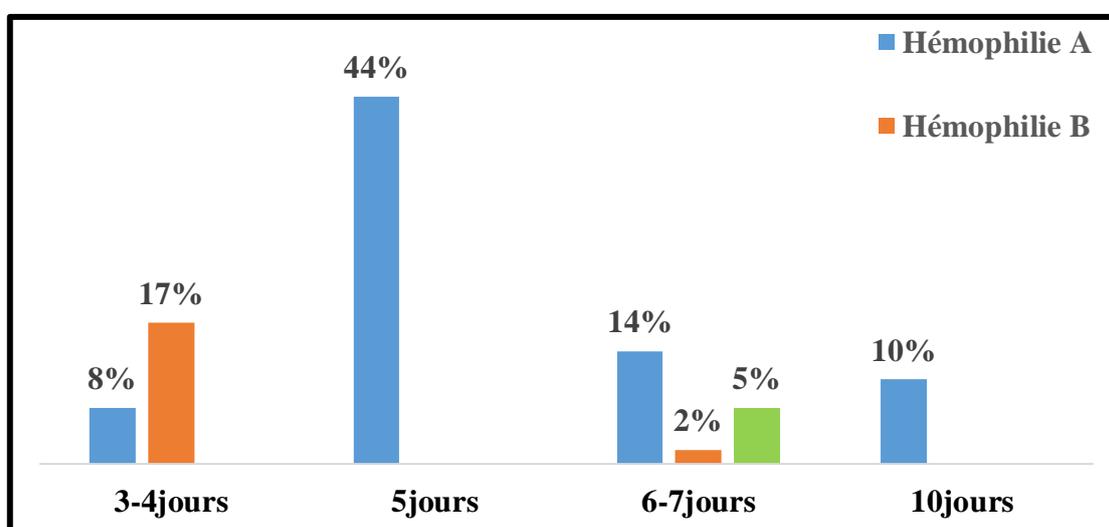


Figure 100 : Répartition des cas selon la durée d'hospitalisation de la circoncision.

4-7 Complications :

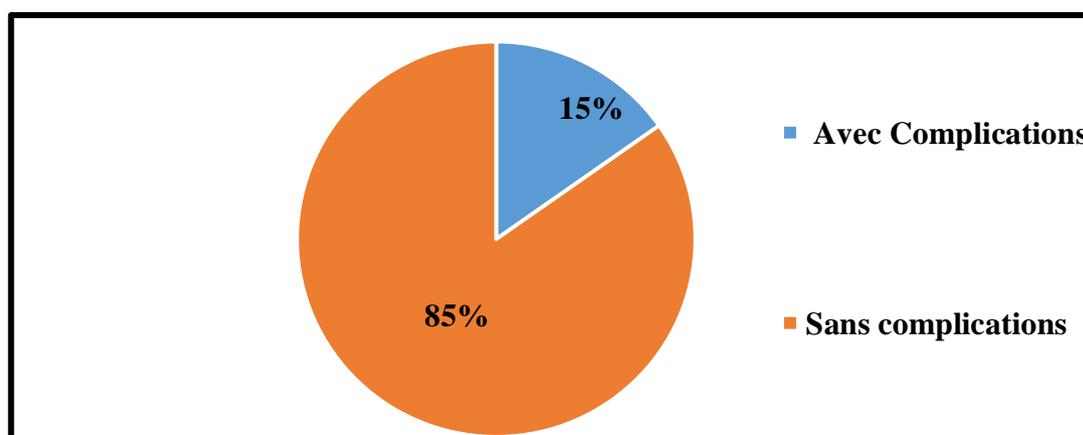


Figure 101 : Répartition des cas selon la survenue de complications.

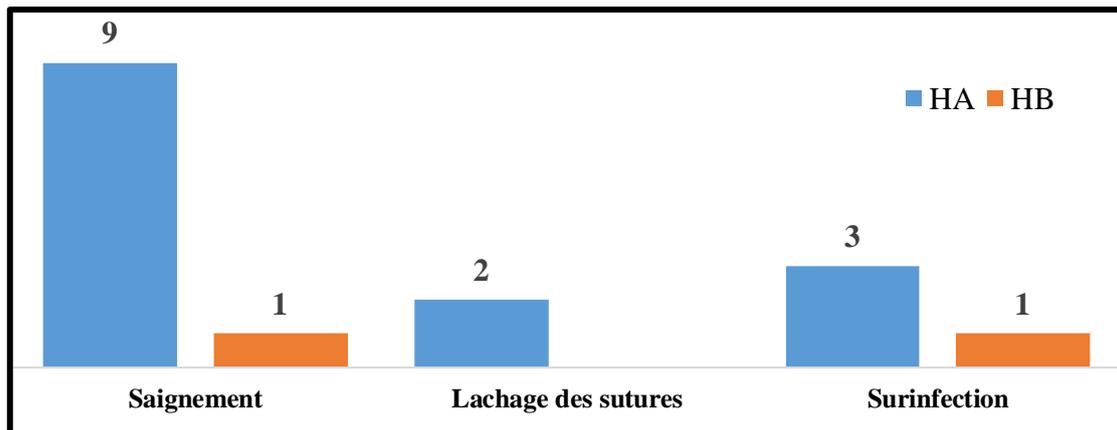


Figure 102 : Répartition des cas selon le type de complications post circoncision.

5- Pathologies bucco dentaires :

Tableau 77 : Répartition des cas en fonction des modalités de la prise en charge des pathologies bucco dentaires.

Soins N=18	Hémophilie ACC-	Hémophilie ACC+	Total %
Extraction dentaire	17(94%)	01 (6%)	18(100%)
Suture de langue	01(6%)		01(6%)
Suture genvece	01(6%)		01(6%)
Exacyl Per Os	03(16 %)		01(6%)
Exacyl local	17(94%)	01(6%)	18(100%)
ATB per OS	17(94%)	01(6%)	18 (100%)

VI-4 Education thérapeutique :

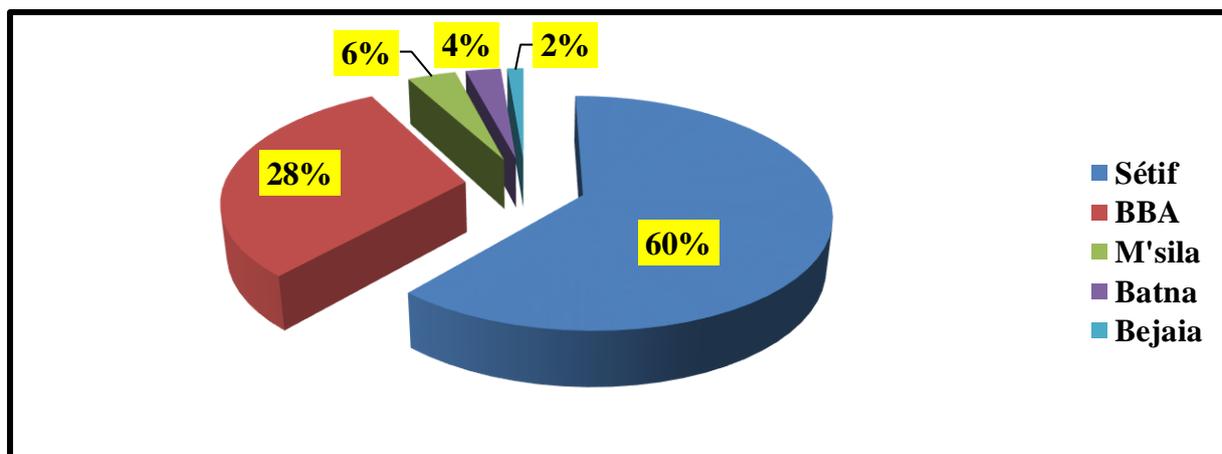


Figure 103 : Répartition des participants aux séances d'éducation thérapeutique en fonction de leur origine.

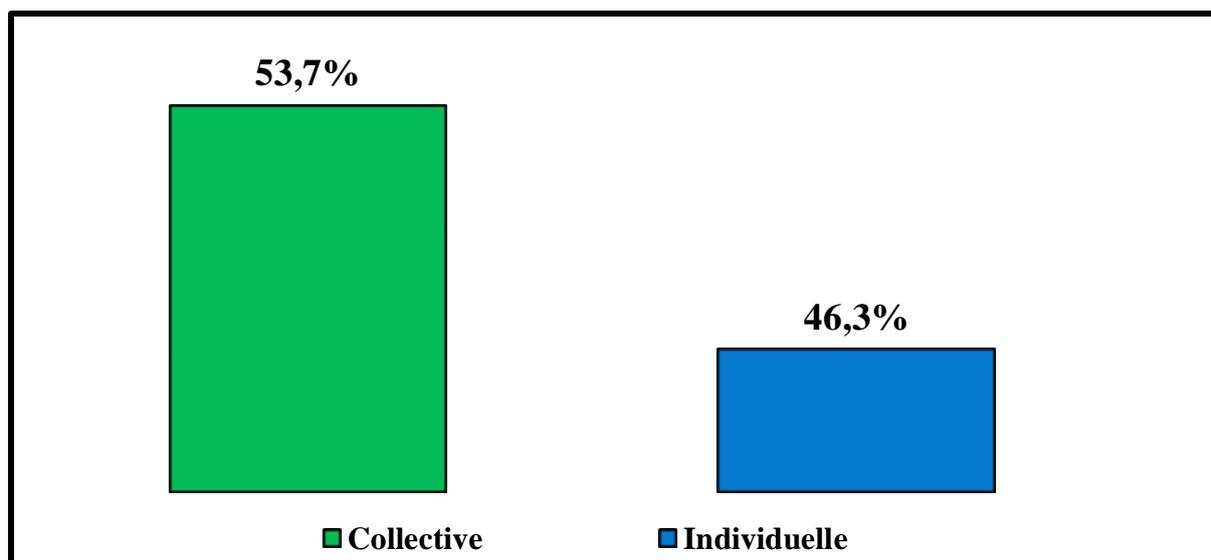


Figure 104 : Répartition des cas d'hémophilie sous prophylaxie selon le type de l'ETP.

Tableau 78 : Evaluation du thème « compréhension de la maladie » à l'issue des séances d'éducation thérapeutique.

Item	Avant l'éducation	Après l'éducation
	N=72	N=72
Définition de l'hémophilie	36 50%	72 100%
Types d'hémophilie	08 11%	72 100%
Degrés de sévérité	12 17%	72 100%
Mode de transmission	20 28%	72 100%
Reconnaitre les accidents hémorragiques	14 19%	60 83%
Précocité de la substitution	0 59%	51 71%
Gestes contre indiqués	5 7%	72 100%
Complications	30 41%	72 100%

Tableau 79 : Evaluation de la gestion de la maladie au quotidien à l'issue des séances d'éducation thérapeutique.

Item	1 ^{er} groupe		2 ^{ème} Groupe		3 ^{ème} Groupe	
	6-12ans		Parents		Adolescents	
	N=15		N=24		N=33	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Kinésithérapie	0 (00%)	2 (15%)	0 (00%)	14 (60%)	8 (25%)	25 (75%)
Brossage des dents	4 (25 %)	8 (52%)	6 (25%)	12(50%)	16 (52%)	33 (100%)

VI-5-Psychothérapie :

1-Annonce diagnostic :

Tableau 80 : Sentiment des parents à l'annonce diagnostic :

	N	%
Déni	05	6%
Dépression	52	62%
Surprise	15	18%
Acceptation	12	14%

2-Nombre de cas ayant reçu la psychothérapie :

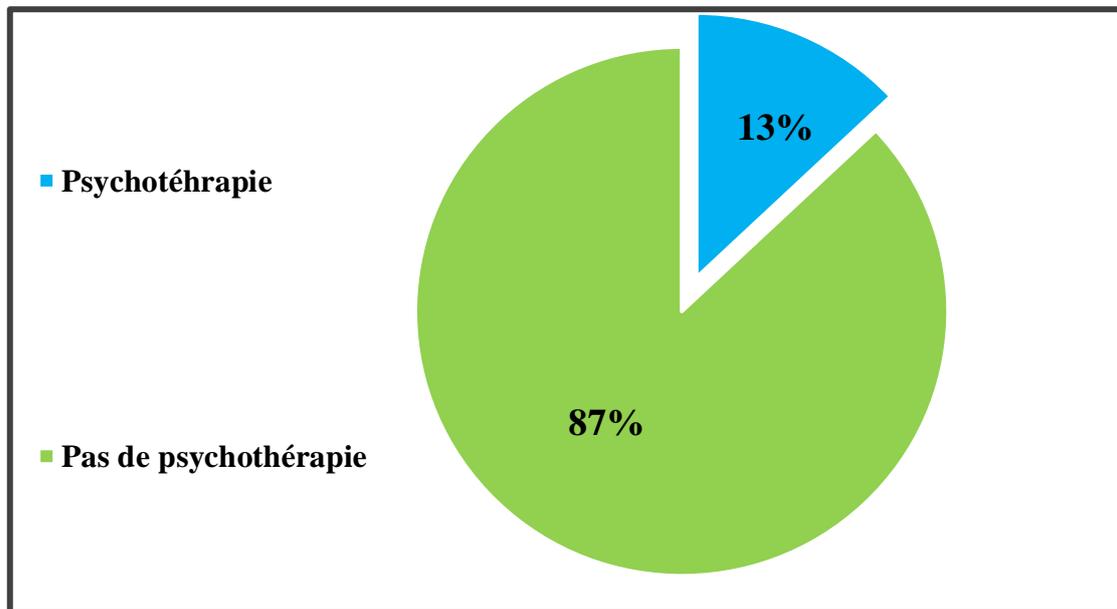


Figure 105 : Répartition des cas selon la psychothérapie.

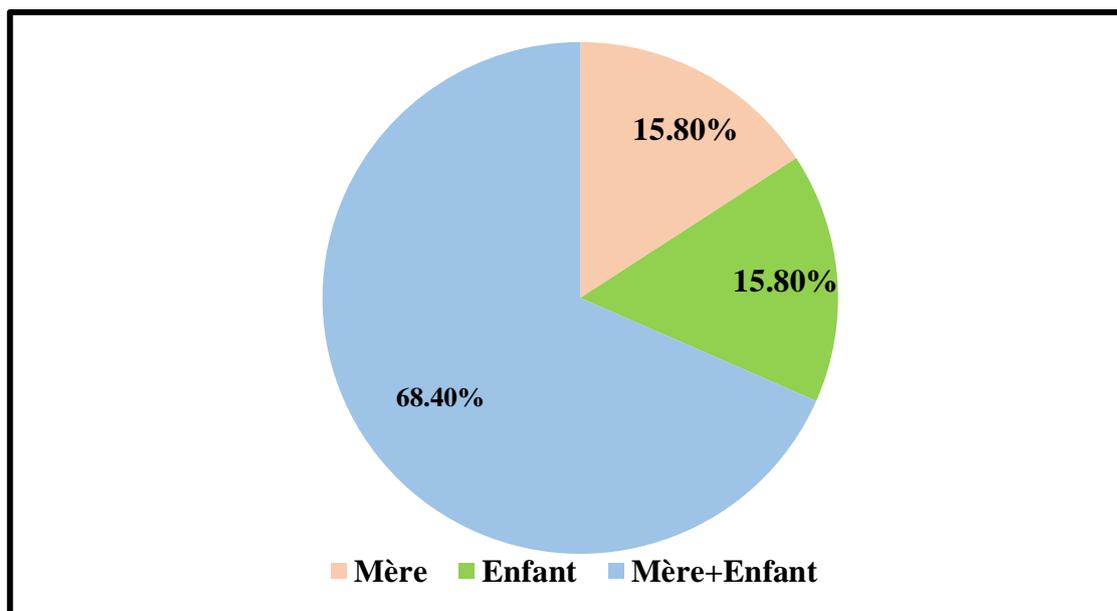


Figure 106 : Répartition des cas recevant la psychothérapie.

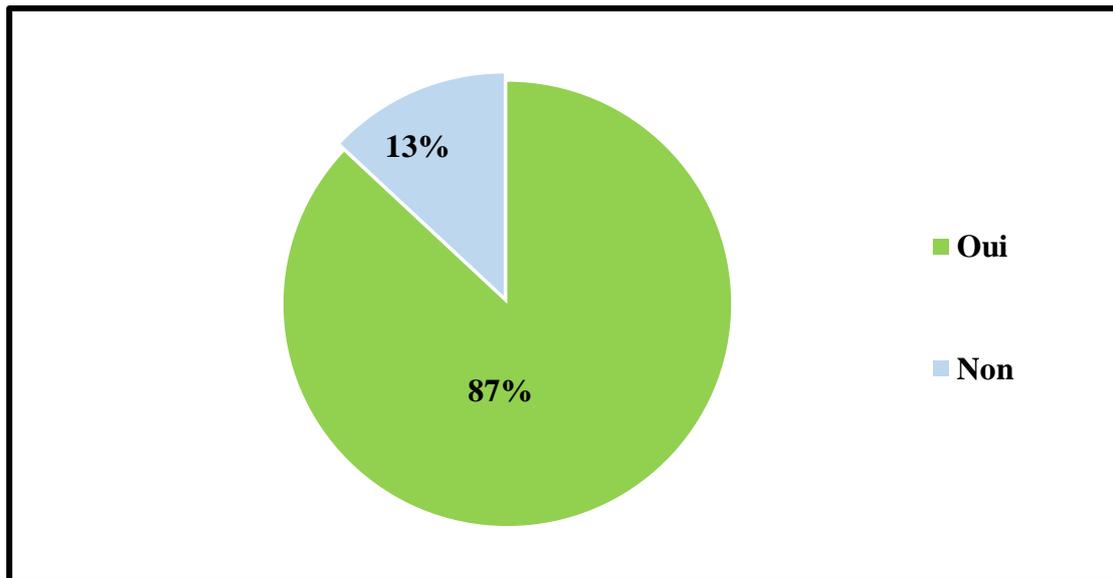


Figure 107 : Répartition des mères conductrices selon le sentiment de culpabilité

VII- Traitement à domicile :

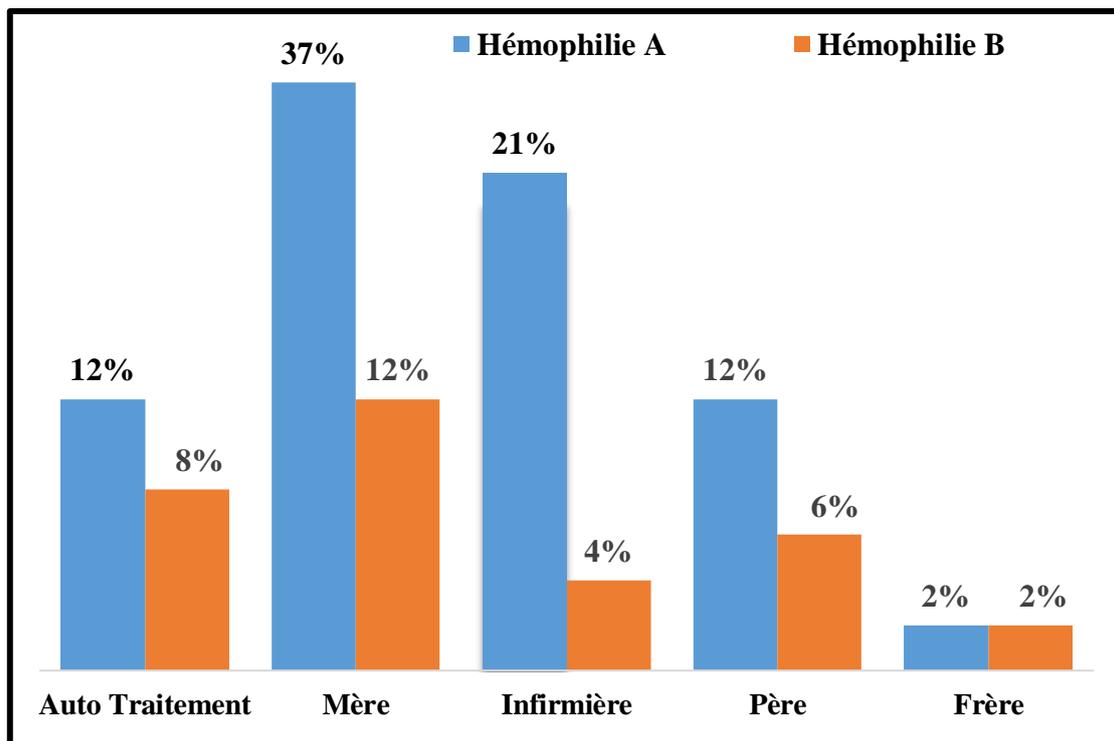


Figure 108 : Répartition des cas d'hémophilie sous prophylaxie selon la personne qui assure le traitement à domicile.

VIII- Evaluation clinique :

1-Nombre de saignement annuel : ABR

Tableau 81 : Répartition des cas d'hémophilie A selon la moyenne de saignement annuel et le degré de sévérité en 2021 : ABR

	Hémophilie A			P < 10 ⁻³
	Moyenne	N	ESM	
Sévère	2,91	66	0,424	
Modérée	0,20	05	0,332	
Mineure	00	10	00	

Tableau 82 : Répartition des cas d'hémophilie B selon la moyenne de saignement annuel et le degré de sévérité en 2021 : ABR

	Hémophilie B			P value
	Moyenne	N	ESM	
Sévère	1,11	18	0,501	P > 10 ⁻³
Modérée	00	00	00	
Mineure	00	02	00	

Tableau 83 : Comparaison des cas d'hémophilie A/B selon le nombre de saignement annuel : ABR

	ABR			P value
	Moyenne	N	ESM	
Hémophilie A	2,91	66	0,424	P < 10 ⁻³
Hémophilie B	1,11	18	0,332	

Tableau 84 : Comparaison ABR et niveau d'instruction des parents.

Niveau	ABR		P value
	N	Moyenne	
Analphabète	05	4,20	P > 10 ⁻³
Primaire	23	3,04	
Moyen	34	2,50	
Secondaire	21	1,57	
Total	84	2,52	

2-Nombre de saignement artriculaire annuel : ABJR

Tableau 85 : Répartition des cas d'hémophilie A selon la moyenne de l'ABJR

	Hémophilie A			P value
	Moyenne	N	ESM	
Sévère	2,91	66	0,424	P>10⁻³
Modérée	0,20	05	0,332	
Mineure	00	13	00	

Tableau 86 : Répartition des cas d'hémophilie B selon la moyenne d'ABJR

	Hémophilie B			Pvalue
	Moyenne	N	ESM	
Sévère	1,11	18	0,332	P>10⁻³
Modérée	00	00	00	
Mineure	00	02	00	

Tableau 87 : Comparaison des cas d'hémophilie A/B selon l'ABJR

	ABJR			P value
	Moyenne	N	ESM	
Hémophilie A	0,64	66	1,39	P< 10⁻³
Hémophilie B	0,06	18	0,23	

3-Siège de l'ABJR :

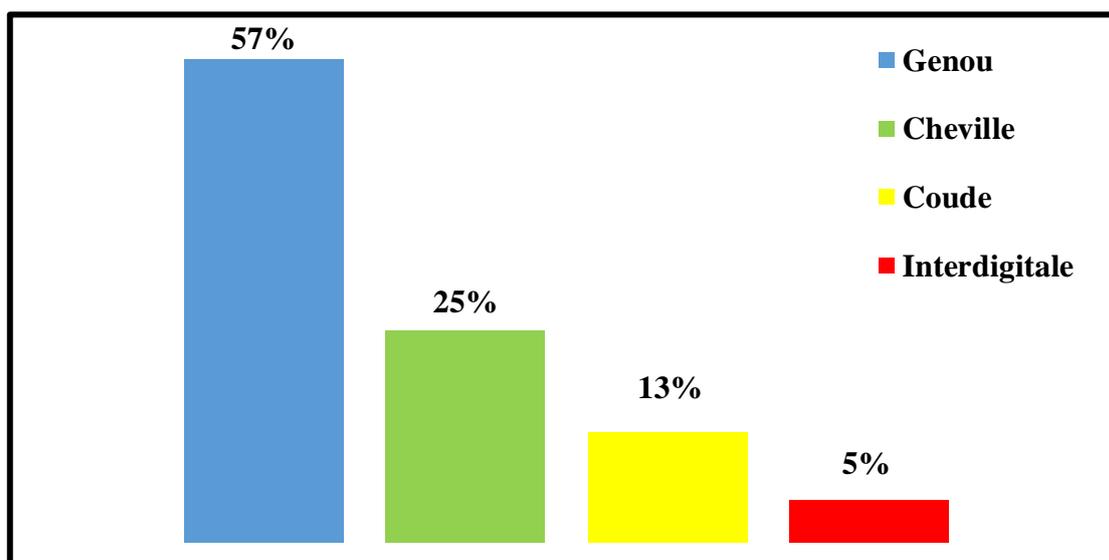


Figure 109 : Répartition des cas d'hémophilie A /B selon le siège de l'ABJR.

4- Nombre d'hématome annuel :

Tableau 88 : Répartition des cas d'hémophilie A selon le nombre d'hématome annuel.

N= (66)	HA			P-value
	Sévère N (%)	Modérée N (%)	Mineure N (%)	
< 2	40 (65,15%)	05 (7,57%)	12(6,66%)	
2- 5	5 (27,27%)	0 (0%)	0 (0%)	P>10⁻³
5-10	02 (6,06%)	0 (0%)	01(3,03%)	
10-12	01 (1,15%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tableau 89 : Répartition des cas d'hémophilie B selon le nombre d'hématome annuel.

N (18)	HB			P-value
	Sévère N (%)	Modérée N (%)	Mineure N (%)	
< 2	12 (66,66%)	0 (0%)	02(11,11%)	
2- 5	4 (22,22%)	0 (0%)	0 (0%)	P>10⁻³
5-10	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
10-12	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tableau 90 : Comparaison des cas d'hémophilie A/B selon le nombre d'hématome annuel.

	Hématome			P < 10 ⁻³
	Moyenne	N	ESM	
Hémophilie A	0,68	66	1,39	
Hémophilie B	0,08	18	0,23	

5-Siège des hématomes :

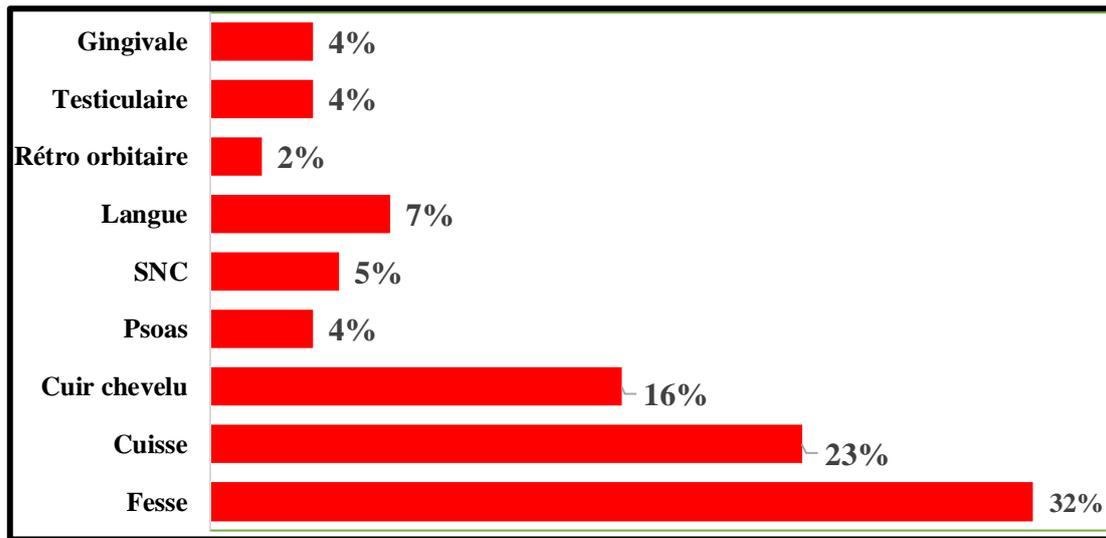


Figure 110 : Répartition des cas d'hémophilie selon le siège des hématomes.

6-Hémorragie du système nerveux central :

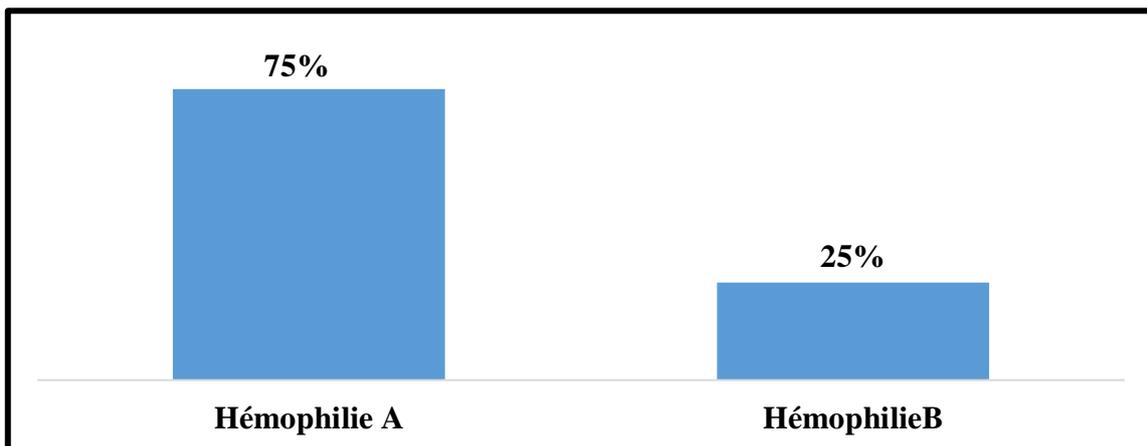


Figure 111 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'hémorragie du SNC.

7- Saignements muqueux :

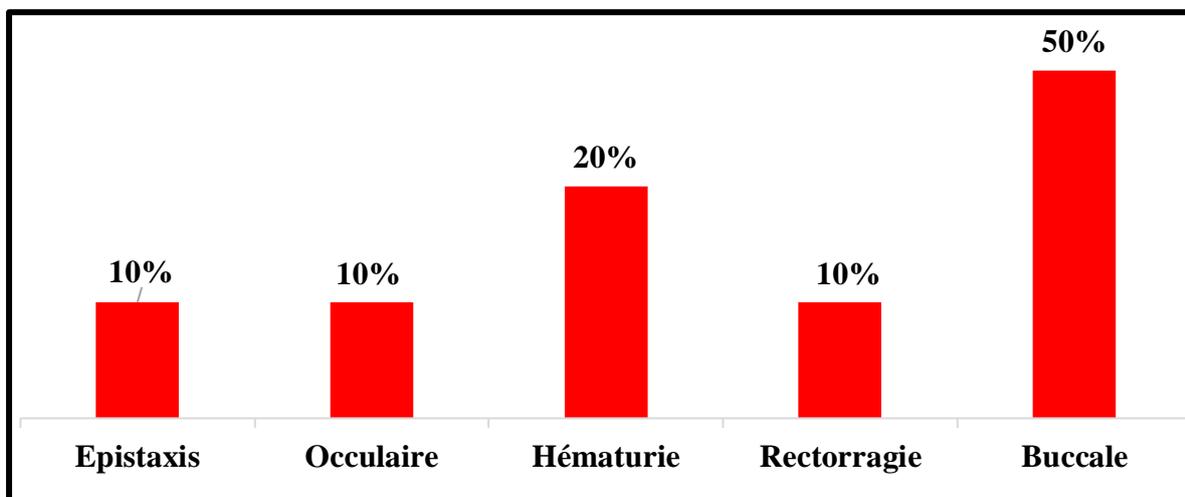


Figure 112: Répartition des cas d'hémophilie selon le type de saignements muqueux.

IX. Evaluation des cas compliqués : 2^{ème} groupe

IX .1-Evaluation clinique :

1-ABR :

Tableau 91 : Répartition du nombre de saignements annuels chez la population d'étude.

	ABR											
	2016		2017		2018		2019		2020		2021	
	Hme	ABJR	Hme	ABJR	Hme	ABJR	Hme	ABJR	Hme	ABJR	Hme	ABJR
L.I	03	05	01	04	01	02	02	00	01	00	01	00
G.S	03	04	01	05	02	03	01	06	01	07	02	06
O.H	/	/	05	03	06	05	04	06	04	05	04	06
B.A	/	/	02	03	02	03	01	03	03	02	01	01
S.Y	/	/	04	03	07	03	05	04	06	04	05	03
Total	6	9	13	18	18	16	13	19	15	18	13	16
Moyenne	3	4,5	2,6	3,6	3,6	3,2	2,6	3,8	3	3,6	2,6	3,2

Tableau 92 : Moyenne du nombre de saignements annuels chez les groupes de la population d'étude.

	Moyenne		
	Hématome	Hémarthrose	ABR
1er groupe	1,58	3,50	2,54
2ème groupe	3,91	3,56	3,73

2-Articulation cible :

Tableau 93 : Répartition des cas d'hémophilie selon la présence d'articulation cible au début de l'étude.

Articulation cible 2016	N	%
Absente	40	95,23%
Présente	02	4,76%
Total	42	100%

Tableau 94 : Evolution de la présence d'articulation cible durant l'étude.

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Hémophilie A	02	05	04	04	04	03
Hémophilie B	00	00	00	00	00	00
Total	02	05	04	04	04	03

Tableau 95 : Evolution du nombre d'articulation cible durant l'étude.

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Hémophilie A	02	05	05	05	06	05
Hémophilie B	00	00	00	00	00	00
Total	02	05	05	05	06	05

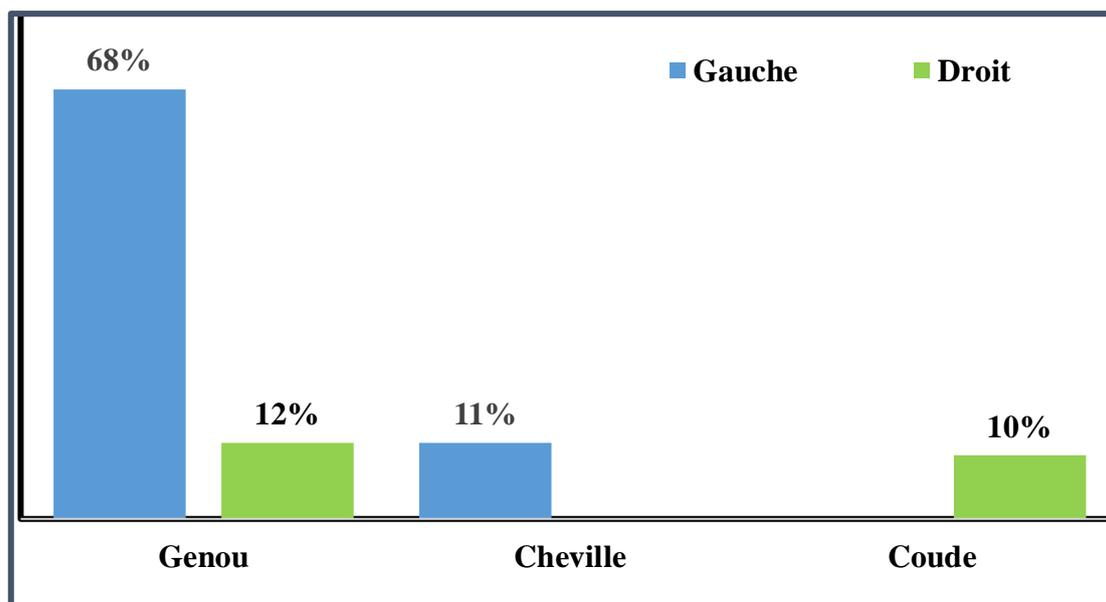


Figure 113 : Répartition des cas d'hémophilie selon le siège de l'articulation cible.

3-Score HJSH v 2.1

Tableau 96 : Répartition des cas d'hémophile avec score HJSH v 2.1.

	O.H	L.I	G.S	S.Y	B.A
Score HJHS marche globale	2/4	1/4	2/4	1/4	1/4
Score HJHS 2Genoux	16/40	11/40	08/40	07/40	06/40
Score HJHS Genou Gauche	09/20	11/20	08/20	00/20	06/20
Score HJSH Genou Droit	07/20	00/20	00/20	07/20	00/20
Score HJHS Coude Droit	00/20	00/20	07/20	00/20	00/20
Score HJHS Coude Gauche	00/20	00/20	00/20	00/20	00/20
Score HJHS 2 coudes	00/20	00/20	07/40	00/40	00/40
Score HJHS Cheville Droit	00/20	00/20	00/20	00/20	00/20
Score HJHS Cheville Gauche	00/20	00/20	00/20	00/20	00/20
Score HJHS 2 Chevilles	00/40	00/40	00/40	00/40	00/40
Score HJHS Global	18/124	12/124	17/124	08/124	07/124

Tableau 97 : Evolution du score HJSH v 2.1 durant la période d'étude.

Score HJSH v 2.1 global							
	Durée	HJSH	à 1	à 2	à 3	à 4	à 5
	suiviAn	Initial	An	Ans	Ans	Ans	Ans
	nées	2016	2017	2018	2019	2020	2021
O.H	4	/	04/124	06/124	09 /124	11/124	18/124
G.S	5	10/124	11//124	13/124	12/124	13/124	14/124
L.I	5	14/124	16//124	18/124	12/124	12/124	12/124
B.A	4	/	07//124	07/124	07/124	07/124	07/124
S.Y	4	/	00//124	00/124	04/124	06/124	08/124
Total		24/372	38 /620	44/620	44/620	49/450	59/450

Tableau 98 : Répartition des cas selon le score HJSH global et le statut immunitaire.

	Hémophilie avec inhibiteurs N=3	Hémophilie sans inhibiteurs N=2	Value
Score de la marche globale	M=1,33	M=1,5	P < 10⁻³
Minimum	1/4	1/4	
Maximum	2/4	2/4	
Score HJHS 2Genoux	M=9,6	M=9,5	
Minimum	6/40	8/40	
Maximum	16/40	11/40	
Score HJHS Genou Droit	M=4,6	M=0	
Minimum	00/20	0/20	
Maximum	07/20	0/20	
Score HJHS Genou Gauche	M=5	M=9,5	
Minimum	0/20	8/20	
Maximum	09/20	11/20	
Score HJHS Cheville Droite	00	M=0	
Minimum	0/20	0/20	
Maximum	0/20	0/20	
Score HJHS Cheville Gauche	00	M=0	
Minimum	0/20	0/20	
Maximum	0/20	0/20	
Score HJHS Coude Droit	M=00	M=3,5	
Minimum	0/20	0/20	
Maximum	0/20	7/20	
Score HJHS Coude Gauche	00	00	
Minimum	0/20	0/20	
Maximum	0/20	0/20	
Score HJHS Global	M=14,5	M=11	
Minimum	07/124	12/124	
Maximum	18/124	17/124	

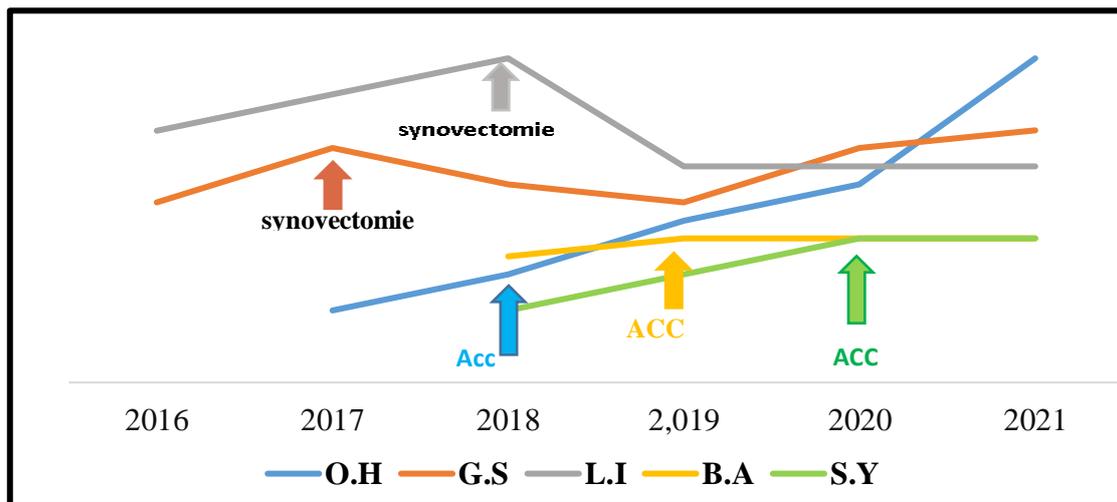


Figure 114 : Evolution du HJSH total pathologique.

4-Evaluation de la douleur EVA :

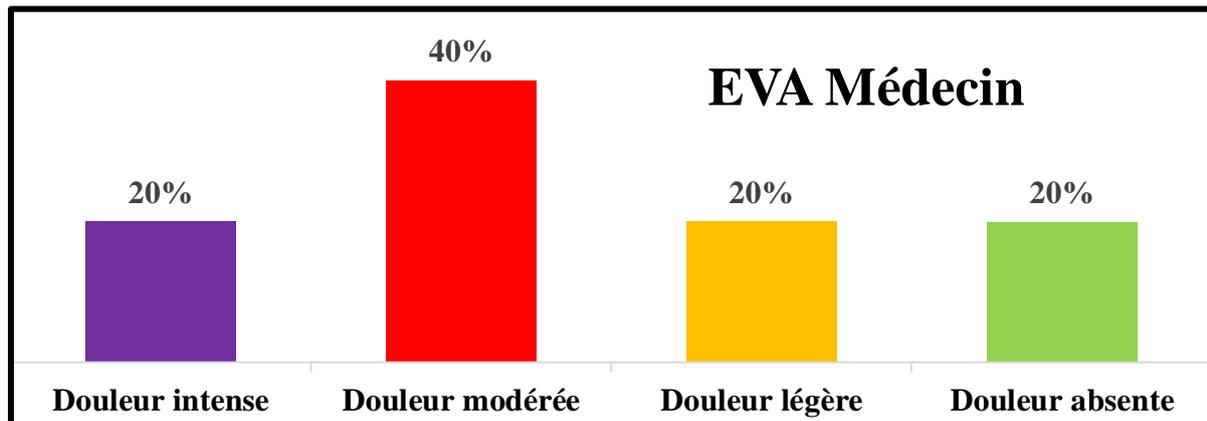


Figure 115 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'échelle visuelle de la douleur EVA médecin.

5-Evaluation de l'activité et la participation FISH :

Tableau 99 : Répartition des cas d'hémophilie selon le score FISH.

Score FISH			
	Durée suivi Années	FISH Initial 2016	FISH Final 2021
L.I	5	23/32	24/32
G.S	5	23/32	21/32
M		23/32	22,5/32

Tableau 100 : Répartition des cas d'hémophilie explorée selon les caractéristiques des différents items du score FISH.

Caractéristiques	Valeurs
Score de FISH : Soins personnels	M=11
Minimum	10/12
Maximum	12/12
Score de FISH : Le Transfert	M=4
Minimum	04/8
Maximum	04/8
Score de FISH : La Locomotion	M=7
Minimum	07/12
Maximum	07/12
Score de FISH global	M=22
Minimum	21/32
Maximum	24/32

IX.2-Explorations radiologiques

1-Score radiologique de Petterson :

Tableau 101 : Répartition des cas d'hémophilie selon le **score de Petterson**/malade

Hémophiles	Durée de suivi (mois)	Score Petterson 2021
L.I	60	07/65
G.S	60	08 /65
O.H	48	11/52
S.Y	48	03/52
B.A	48	04/52

2-Siège de l'anomalie articulaire :

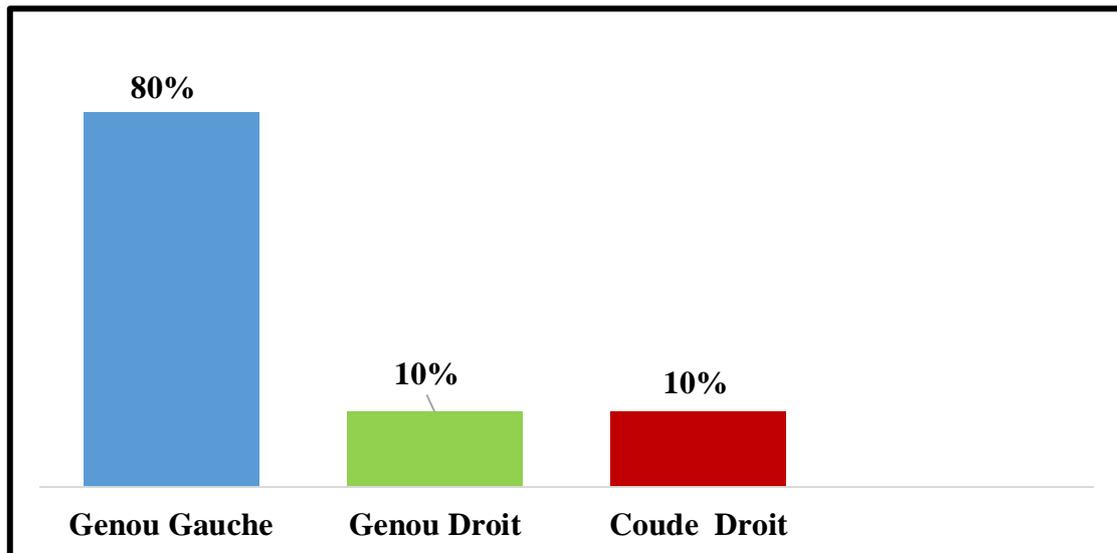


Figure 116 : Répartition des cas d'hémophilie selon le siège de l'atteinte articulaire.

Tableau 102 : Répartition des cas d'hémophilie selon le score de Petterson/articulation

Caractéristiques	Valeurs
Score de Petterson Toutes les articulations (n=30)	M= 1,10
Minimum	00/13
Maximum	07/13
Score de Petterson Genou Gauche (n=5)	M= 4,6
Minimum	00/13
Maximum	07/13
Score de Petterson Genou Droit (n=05)	M=0,6
Minimum	00/13
Maximum	03/13
Score de Petterson Coude droit	M=0,4
Minimum	00/13
Maximum	02/13
Score de Petterson Coude gauche	M= 00
Score de Petterson Cheville droite (n=5)	M= 00
Score de Petterson Cheville Droite (n=5)	M= 00

Tableau 103 : Répartition des cas d'hémophilie selon le score Pettersson par malade et /articulation.

	Score Pettersson				
	L.I	O.H	G.S	S.Y	B.A
Genou Gauche	07/65	6/52	6/65	0/52	4/52
Genou Droit	00/65	5/52	00/65	3/52	0/52
Coude Droit	00/65	0/52	2/65	0/52	0/52
Total	7 /195	11/156	6/195	3/156	4/156

Tableau 104 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'évolution du score de Pettersson et le statut immunitaire.

Hémophiles	Score Pettersson initial
Avec inhibiteurs	M=1
Sans inhibiteurs	M=1,25

3-Score échographique HEAD -US :

Tableau 105 : Répartition des cas d'hémophilie selon le score échographique HEAD -US

HEAD -US	N	%
<2/8	02	29%
2-4/8	02	29%
4-8/8	03	42%
Total	07	100%

4- Échelle d'évaluation IRM de l'arthropathie hémophilique l'IPS :

Tableau 106 : Répartition des cas d'hémophilie selon le score IRM IPS.

IPS Genou	N	%
3/17	03	60%
4/17	01	20%
5/17	00	00%
6/17	01	20%
Total	05	100%

X. Prise en charge des complications :

1-Prise en charge des complications orthopédiques :

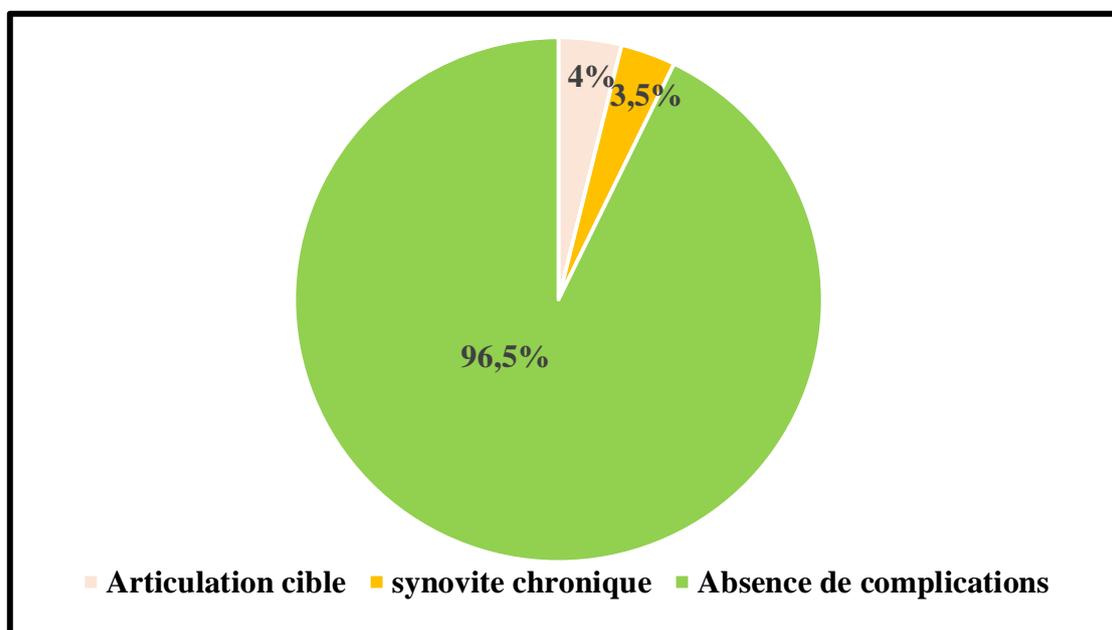


Figure 117 : Répartition des cas d'hémophilie selon les complications orthopédiques.

Tableau 107 : Caractéristiques des cas d'hémophilie avec des complications orthopédiques.

	Articulation cible	synovite chronique
Prophylaxie :		
Iaire : N=3	03 (40%)	0 (0%)
IIaire : N=2	00(20%)	02 (40%)
Distance domicile :		
5-10kms : N=01	01 (20%)	0 (0%)
80kms : N=05	02 (40%)	02 (40%)
Statut immunologique :		
Présence d'inhibiteurs : N=03	03(60%)	0 (0%)
Absence d'inhibiteurs : N=2	0(0%)	02(40%)
Statut virale :		
Présence d'Hépatite :N=01	1 (20%)	0 (0%)
Absence d'Hépatite : N=04	2 (40%)	2 (40%)

Tableau 108 : Répartition des cas selon le traitement des complications orthopédiques.

Traitement orthopédique	Hémophiles =05 N (%)					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Rééducation fonctionnelle (RF)	02 (40%)	03 (50%)	4 (80%)	5 (100%)	5 (100%)	5 100%
Attelle de repos et de fonction	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
Synovectomie chirurgicale A ciel ouvert	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Synovectomie chirurgicale Arthroscopie	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Synoviorthèse chimique	02 articulations		1 enfant 1 (20%)		0 (0%)	(0%)
	02 enfants (40%)					

Tableau 109 : Répartition des cas d'hémophilie selon le coût de la kinésithérapie mensuelle.

Coût en DA	Kinésithérapie				
	inhibiteurs N= 3			Sans inhibiteurs N=2	
	S.Y	B.A	O.H	G.S	L.I
Coût FVIII				1440405	1678060
Coût Feiba	1330307	1270305			
Coût Novoseven	1596543		1846392		

Tableau 110 : Répartition des cas d'hémophilie selon le coût des synoviorthèses chimiques.

Coût en DA	Synoviorthèse		
	Avec inhibiteurs N=1		Sans inhibiteurs N=2
	O.H	L.I	G.S
Coût FVIII		4986544	3419344
Coût Novoseven	29681810		

Tableau 111 : Comparaison de la quantité du FVIII consommée après synovectomie chirurgicale à ciel ouvert/arthroscopie.

Synovectomie	Coût FVIII DA
A ciel ouvert	1747337
Arthroscopie	3615180
Total	5362516,96
Différence	1867844,31

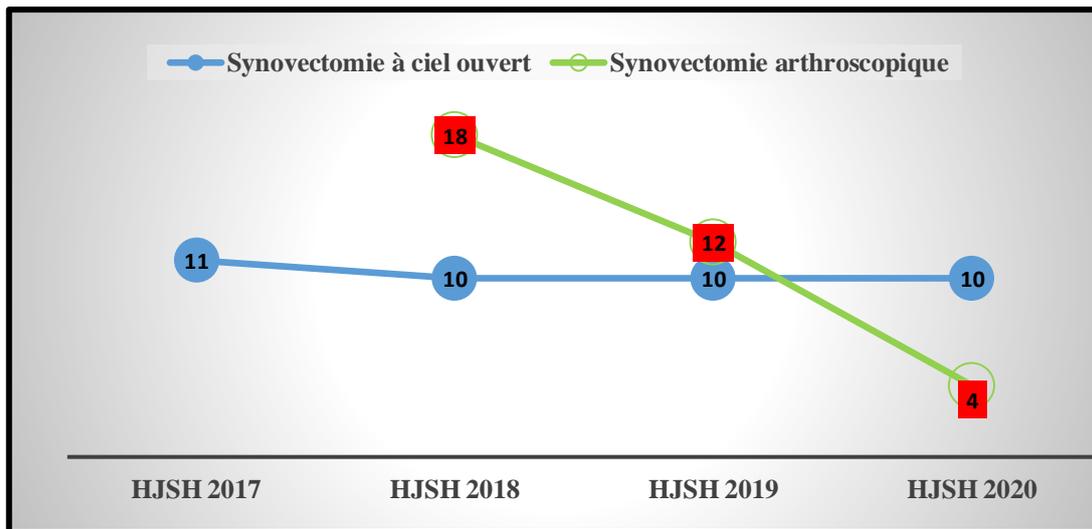


Figure 118 : Comparaison de l'évolution de l'HJSH après synovectomie chirurgicale à ciel ouvert/arthroscopie.

2-Prise en charge des complications immunologiques : Inhibiteurs anti facteur VIII :

2-1-Nombre de cas avec inhibiteurs :

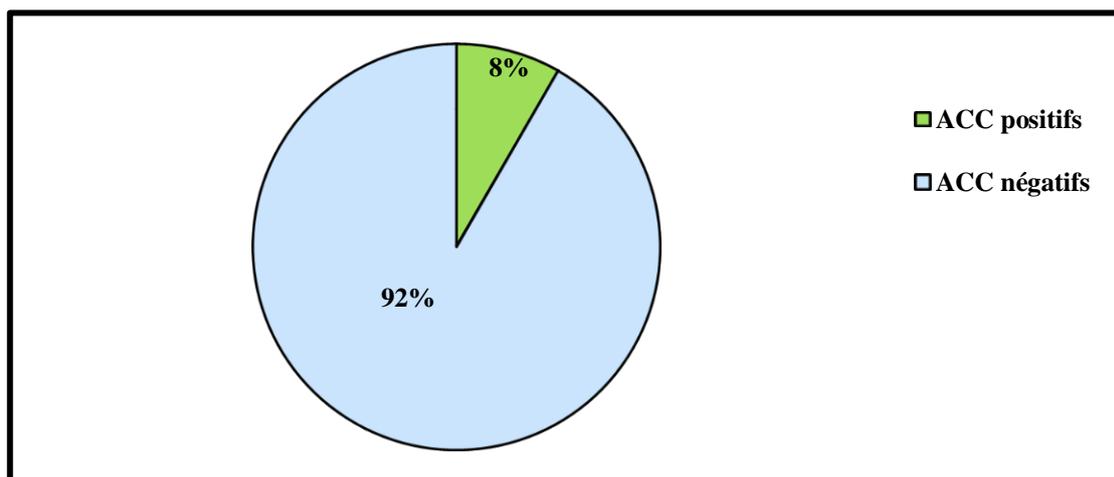


Figure 119 : Répartition des cas d'hémophilie selon la présence des inhibiteurs.

2-2-Origin géographique :

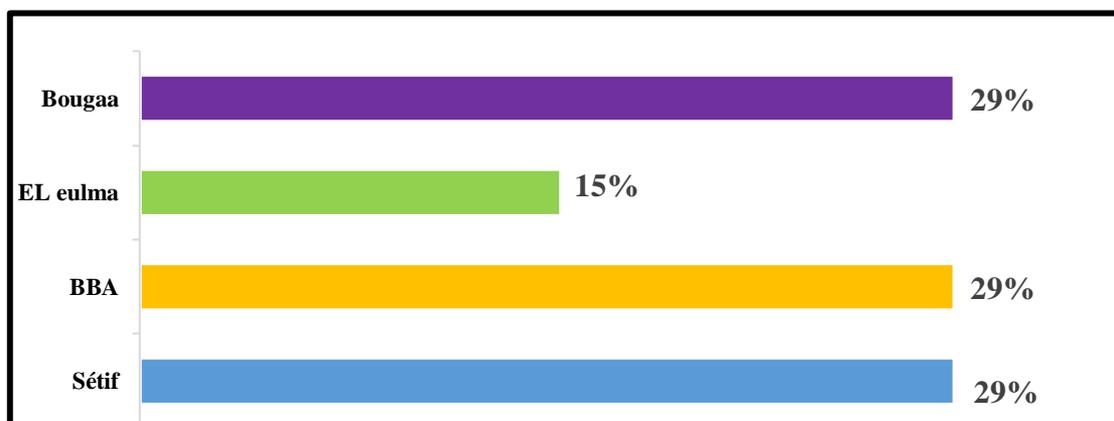


Figure 120 : Répartition des cas selon l'origine géographique

2-3-Age au diagnostic des inhibiteurs :

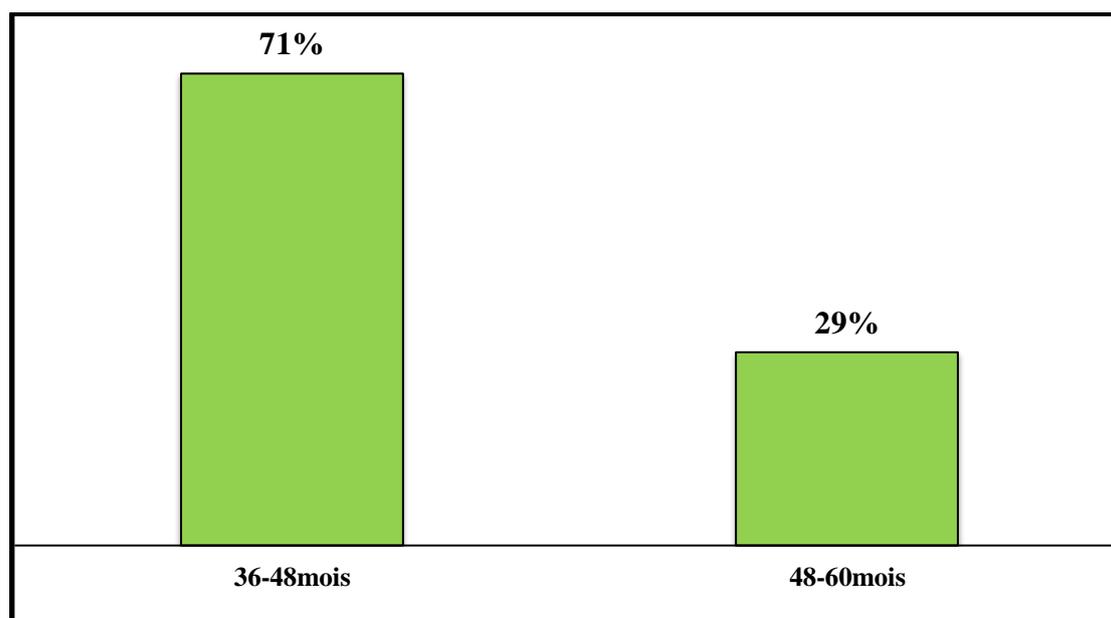


Figure 121 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'âge au diagnostic des inhibiteurs.

Tableau 112 : Répartition des cas d'hémophilie avec inhibiteurs selon le type d'hémophilie.

Inhibiteurs	Hémophiles N=84		P-value
	Hémophilie A	Hémophilie B	
Présents	07 (11%)	00 (0%)	P>10⁻³
Absents	59 (89%)	18 (100%)	
Total	66(100%)	18 (100%)	

Tableau 113 : Répartition des cas d'hémophilie A avec inhibiteurs selon le degré de sévérité.

Inhibiteurs	Hémophilie A N=66			P-value
	Sévère	Modérée	Mineure	
	N =66	N =5	N =13	
Inhibiteurs positifs	05 (8%)	00 (00%)	02 (3%)	P<10⁻³
Inhibiteurs négatifs	61 (92%)	05 (100%)	11 (87%)	

2-4-Titre des inhibiteurs :

Tableau 114 : Répartition des cas d'hémophilie selon le titre des inhibiteurs en unité Bethesda.

Titre des inhibiteurs UBéthesda	Hémophiles avec Inhibiteurs positifs N=7			P-value
	Sévère N (%)	Modérée N (%)	Mineure N (%)	
Fort répondeur	5(71,42%)	0 (00%)	02 (28,57%)	
Faible répondeur	0 (00%)	0 (00%)	0 (00%)	P< 10⁻³

2-5- Circonstances de découverte des inhibiteurs :

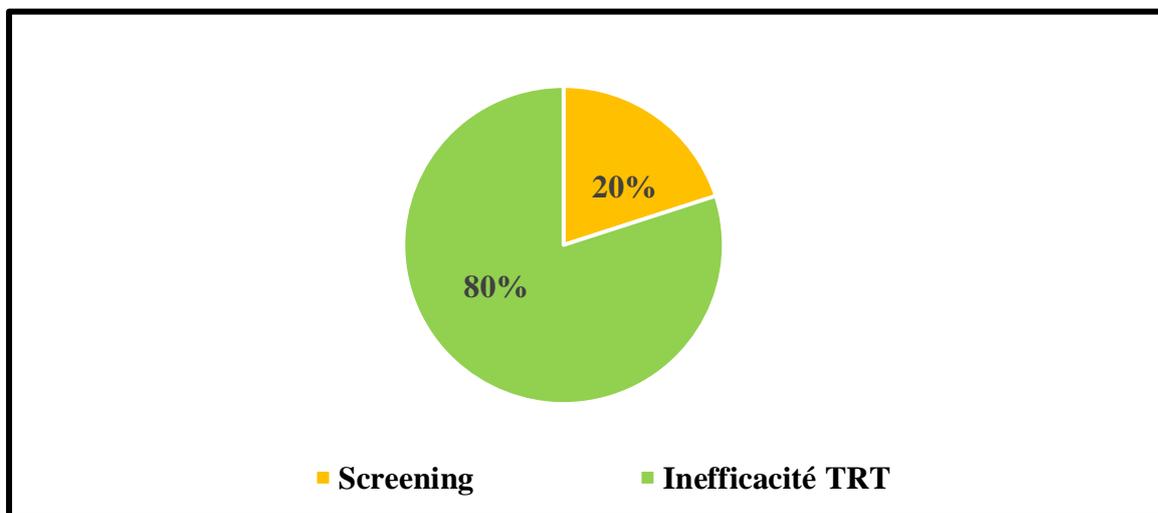


Figure 122 : Répartition des cas selon les circonstances de découverte des inhibiteurs.

2-6-Facteurs de risque d'apparition des inhibiteurs :

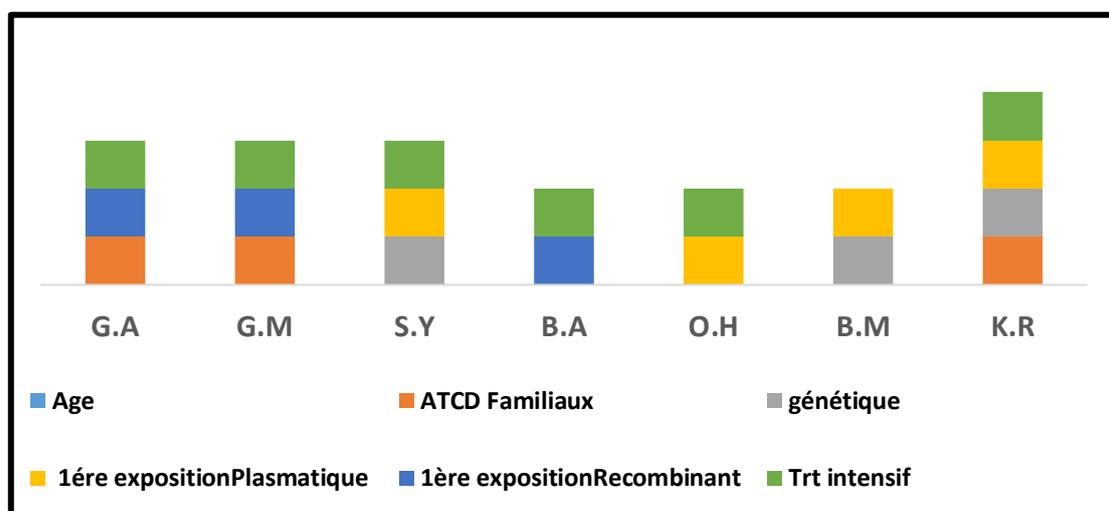


Figure 123 : Facteurs de risque des inhibiteurs

Tableau 115 : Répartition des cas d'hémophilie selon l'allaitement maternel et l'apparition des inhibiteurs.

Hémophiles N= (84)	Allaitement maternel		P-value
	exclusif		
	OUI N (%)	Non N (%)	
Inhibiteurs positifs N=7	07 (9%)	0(00%)	P< 10⁻³
Inhibiteurs négatif N=77	50 (59%)	27 (32%)	

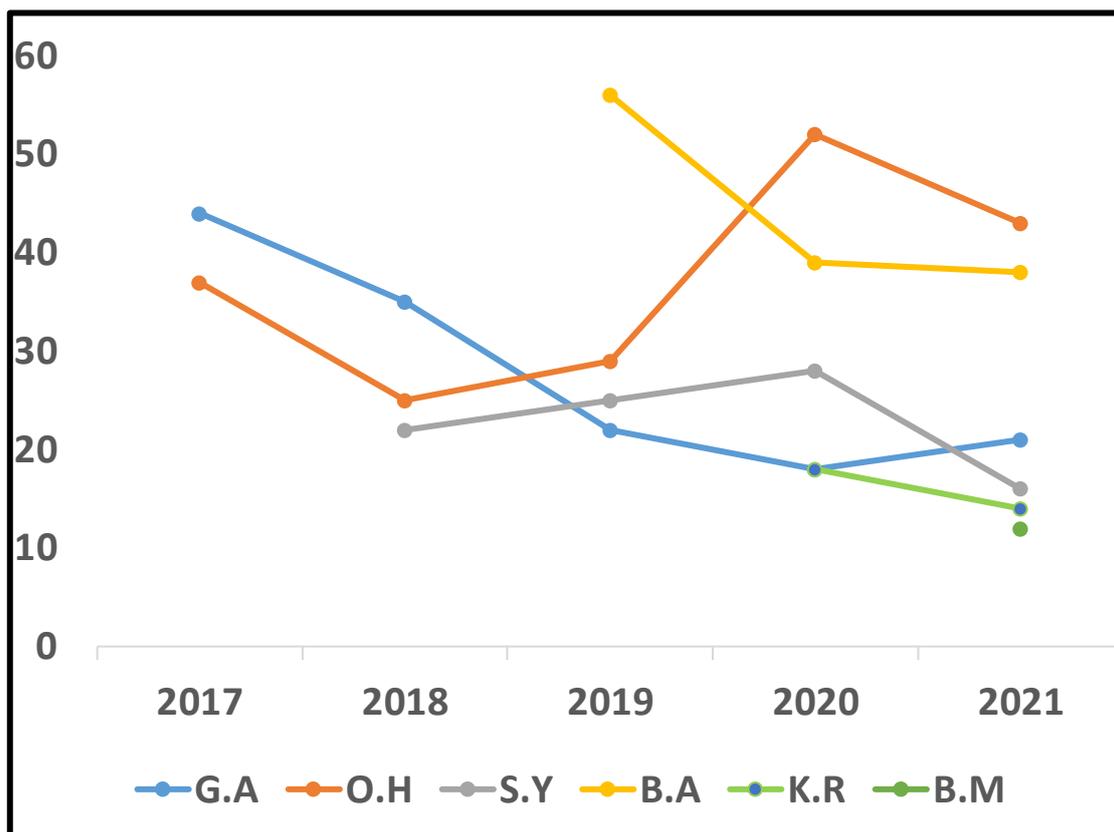


Figure 124 : Évolution annuelle du titre des inhibiteurs en unité Bethesda spécifique à 6 hémophiles.

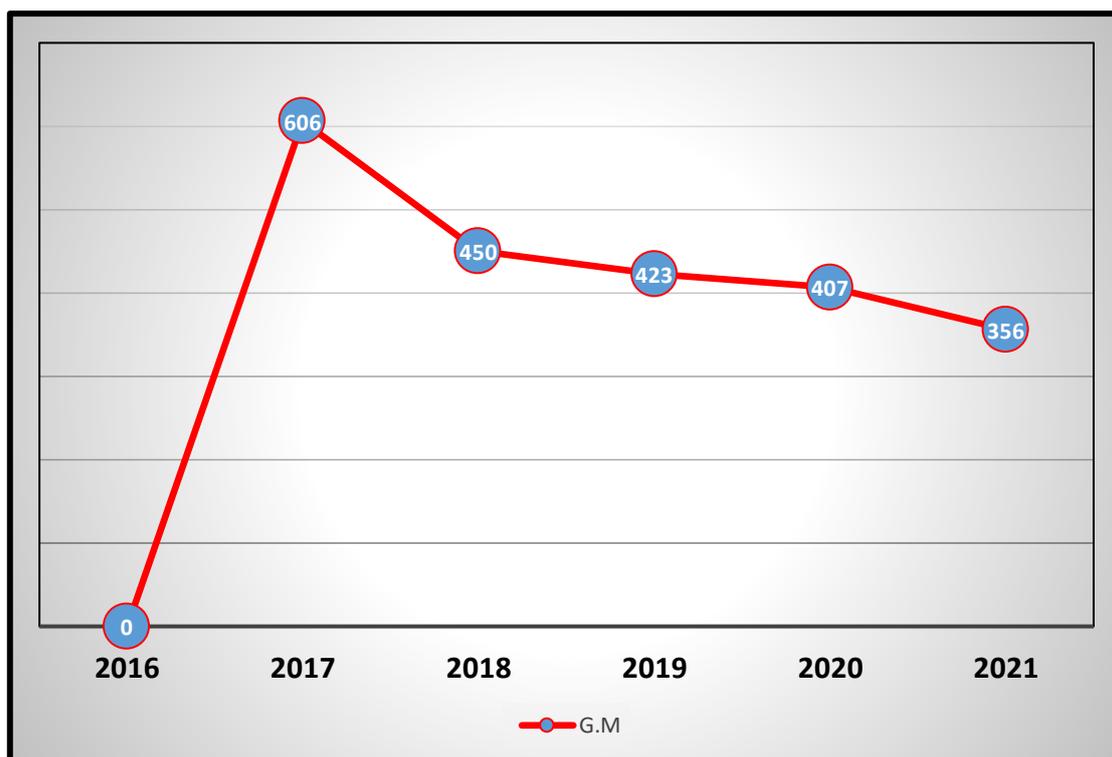


Figure 125 : Évolution annuelle du titre des inhibiteurs en unité Bethesda spécifique à 1 hémophile.

2-7- Type d'anomalie moléculaire du gène F8 :

Tableau 116 : Répartition des cas d'hémophilie A avec inhibiteurs selon la présence d'anomalie moléculaire du gène F8 :

Anomalie moléculaire	N	%
Présente	3	60
Absente	2	40

Tableau 117 : Répartition des cas d'hémophilie A avec inhibiteurs selon l'anomalie moléculaire du gène F8 :

Anomalie moléculaire	N	%
Microinversion de l'intron 21	2	50
Mutation Faux sensx	1	25

2-8- Traitement :

Tableau 118 : Répartition des avec inhibiteurs selon la stratégie thérapeutique .

Traitement	Hémophilie avec inhibiteurs positifs	
	Sévère N=5 (%)	Mineure N=2 (%)
Prophylaxie By passant	05 (100%)	02 (100%)
ITI	1(14,28%)	00 (0%)

Tableau 119 : Evolution du cas d'hémophilie avec inhibiteurs sous ITI.

ITI	Hémophile N=1
Titre avant initiation	12UB
Durée ITI	12mois
Intervalle entre initiation/début	14mois
Résultat	Succès
Titre après ITI	<0,6 UB
Demi-vie	>79%
ABR	02

3-Traitement des complications infectieuses :

Tableau 120 : Répartition des cas avec complications infectieuses.

Complications infectieuses	Hémophiles N =84	
	Hémophilie A N=66	Hémophilie B N=16
HBS	0 00%	0 00%
HBC	01 1,51%	0 00%
HIV	0 00%	0 00%

Tableau 121 : Impact de l'infection virale sur l'ABR,

Sérologie virale HBC	ABR	P value
HBC Positive : N =1	10	DNS
HBC Négative : N=83	2,5± 2,58	

	HBC positive		P value
	Avec inhibiteurs N=1	Sans inhibiteurs N=6	
ABR	10	8,58± 3,2	DS

XI- Évaluation de la qualité de vie par le QUAL HEMO :

Tableau 122 : Nombre de cas d'hémophiles ayant participé au questionnaire **QUAL HEMO :**

Participants	2016	2021
Adolescents 12-17ans	01 3%	33 46%
Enfants 8-12ans	13 34%	15 21%
Parents 2-12ans	22 62%	24 33%
Total	36 100%	72 100%

Tableau 123 : Evaluation du questionnaire QUAL HEMO (**version parents**) des enfants âgés de 2 ans à 12 ans(2016).

Item	Score maximal	Score minimal	Score malades
Activité de l'enfant	440	88	225
Sentiments éprouvés par l'enfant	330	66	66
Ressenti des parents	990	198	680
Relation famille	330	66	112
Relation amis	440	88	88
Ecole	440	88	95
Accidents hémorragiques	330	66	180
Traitement	880	176	448

Tableau 124 : Evaluation du questionnaire QUAL HEMO **version enfants de 8-12ans** . (2016).

Item	Score maximal	Score minimal	Score malades
Sentiments éprouvés par l'enfant	234	78	78
Relation amis	234	78	78
Relation famille	78	26	35
Traitement	39	13	29

Tableau 125 : Evaluation du questionnaire QUAL HEMO version **adolescent 12-16** ans (2016).

Item	Score maximal	Score minimal	Score malade
Sentiment éprouvés par l'adolescent	55	11	22
Relation amis	15	3	3
Relation famille	35	7	10
Traitement	55	11	34
Gestion du quotidien	20	4	11
Loisirs	10	2	2
Ecole	5	1	2
Avenir	20	4	11
Informations sur l'hémophilie	20	4	9
Sport	20	4	13
Accident hémorragique	5	1	3

Tableau 126 : Evaluation du questionnaire QUAL HEMO (**version parents**) des enfants âgés de 2 ans à 12 ans(2021).

Item	Score maximal	Score minimal	Score malade
Activité de l'enfant	480	96	130
Sentiments éprouvés par l'enfant	360	72	78
Ressenti des parents	1080	216	590
Relation famille	360	72	176
Relation amis	480	96	96
Ecole	480	96	112
Accidents hémorragiques	360	72	100
Traitement	960	192	207

Tableau 127 : Evaluation du questionnaire QUAL HEMO version enfants de **8-12ans**. (2021)

Item	Score maximal	Score minimal	Score malade
Sentiments éprouvés par l'enfant	135	45	72
Relation amis	135	45	72
Relation famille	90	30	64
Traitement	45	15	24

Tableau 128 : Evaluation du questionnaire QUAL HEMO version adolescent 12-16 ans (2021).

Item	Score maximal	Score minimal	Score malade
Sentiments éprouvés par l'adolescent	1815	363	405
Relation amis	495	99	99
Relation famille	1155	231	250
Traitement	1815	363	390
Gestion du quotidien	660	132	211
Loisirs	330	66	84
Ecole	165	33	54
Avenir	660	132	132
Informations sur l'hémophilie	660	132	132
Sport	660	132	255
Accident hémorragique	165	33	38

Tableau 129 : Evolution des moyennes de score QUAL HEMO 2016-2021

QUAL HEMO	Score 2016	Score 2021
Version parents	55,82%	37,3%
Version enfants 8-12ans	35,79%	28,8%
Version adolescents	73%	39,8%

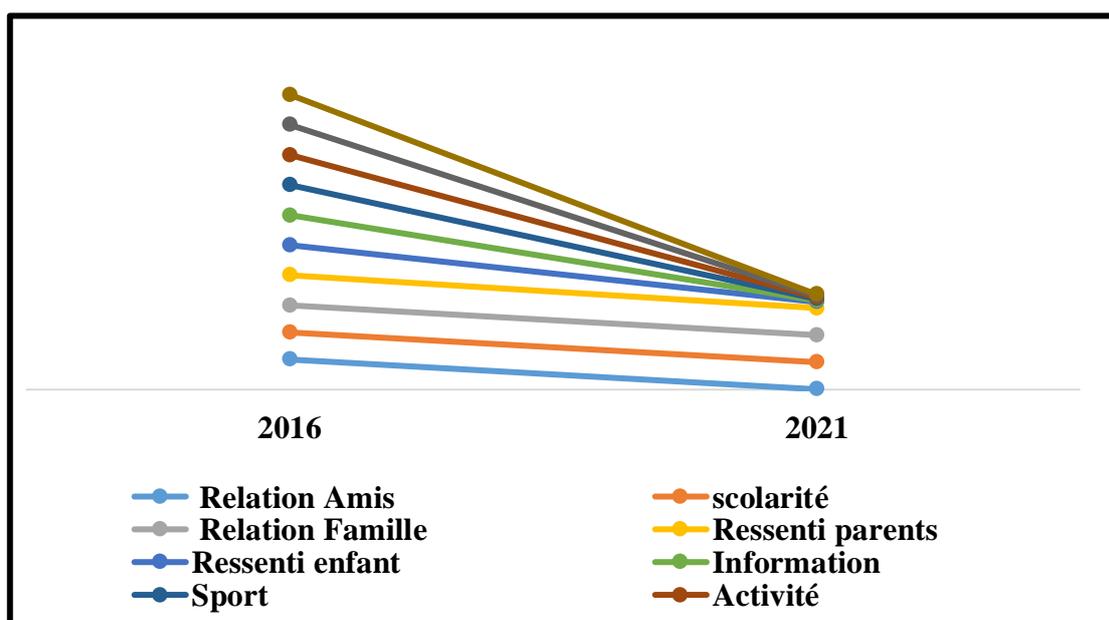


Figure 126 : Evolution du score de la qualité de vie QUAL HEMO selon les items.

XII -Décès :

Tableau 130 : Nombre de cas décédés.

Nombre	Origine	Age	Type	Sévérité	Cause	Px	Statut immunologique
01	Sétif	9ans	A	Sévère	Hémorragie du SNC	Ila ire 2eme Palier	ACC négatifs

XIII Statistiques bivariées :

1/Comparaison ABR et niveau socio économique

Tableau 131 : Comparaison ABR et niveau socio économique .

Niveau socio économique	ABR		
	N	Moyenne	P-value
Bon	31	1,13	P< 10 ⁻³
Moyen	32	2,63	
Mauvais	21	4,43	
Total	84	2,11	

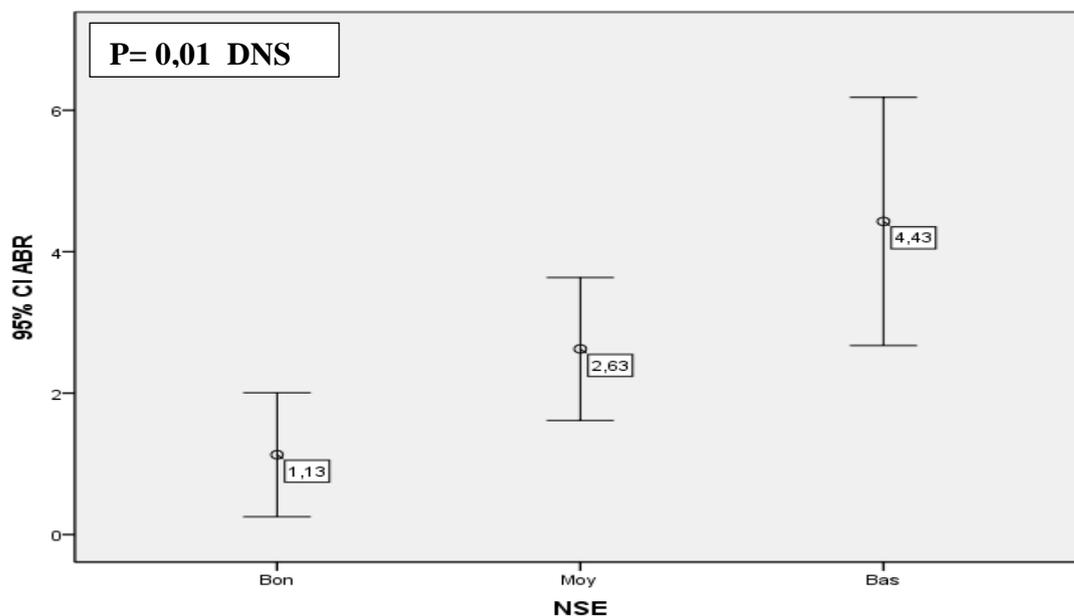


Figure 127 : Comparaison ABR et niveau socio économique.

2/ Comparaison de moyennes ABR et anémie.

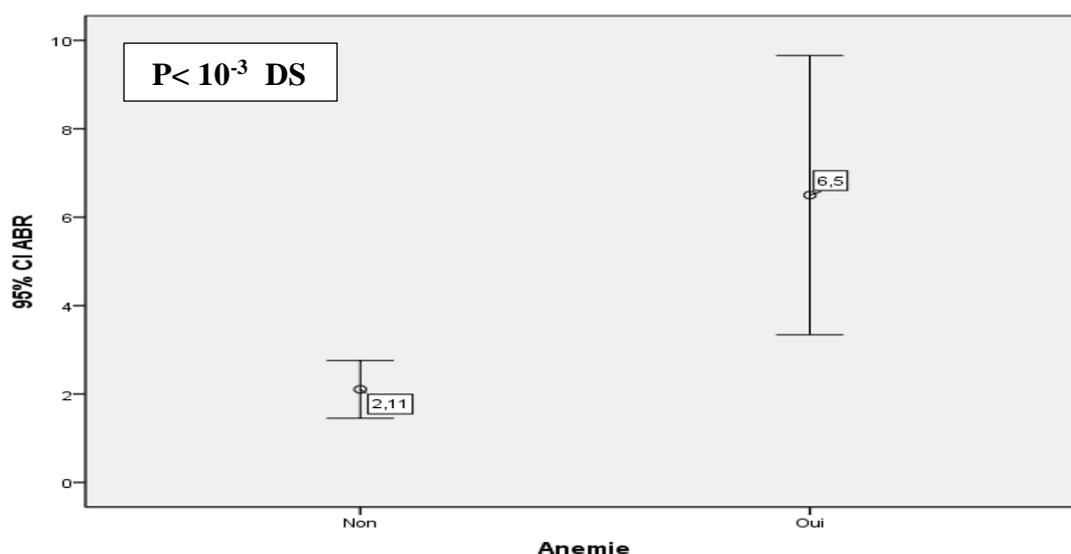


Figure 128 : Comparaison de moyennes ABR et anémie.

3/ Comparaison ABR et niveau d’instruction des parents

Tableau 132 : Comparaison ABR et niveau d’instruction des parents.

Niveau parents	ABR		
	N=	Moyenne	P value
Analphabète	05	4,20	P>10⁻³
Primaire	23	3,04	
Moyen	34	2,50	
Secondaire	21	1,57	
Total	84	2,52	

4/ Impact des inhibiteurs sur l’ABR, ABRJ, HJSH, score de Petterson

Tableau 133 : Impact des inhibiteurs sur l’ABR, ABRJ, HJSH, score de Petterson.

	Inhibiteurs		P value
	Positifs N=7	Négatifs N=77	
ABR	8,57	1,97	P< 10⁻³
ABJR	2,00	0,38	
HJSH	4,43	0,48	
Petterson	6,00	0,26	

5/ Corrélation ABRJ/HJSH :

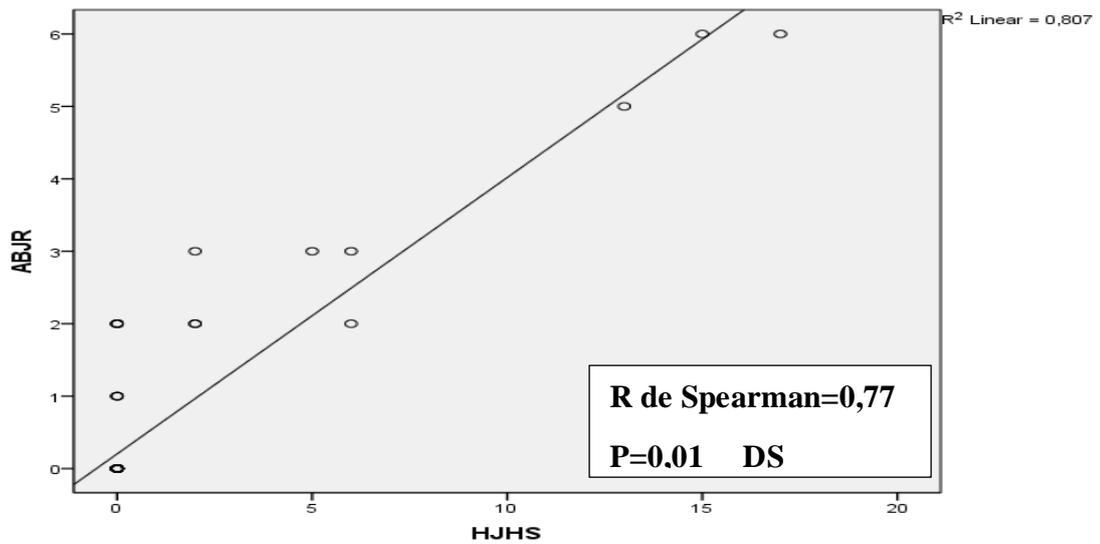


Figure 129 : Corrélation entre ABRJ et le score clinique HJSH

6/ Corrélation entre l'ABRJ et le score radiologique Petterson :

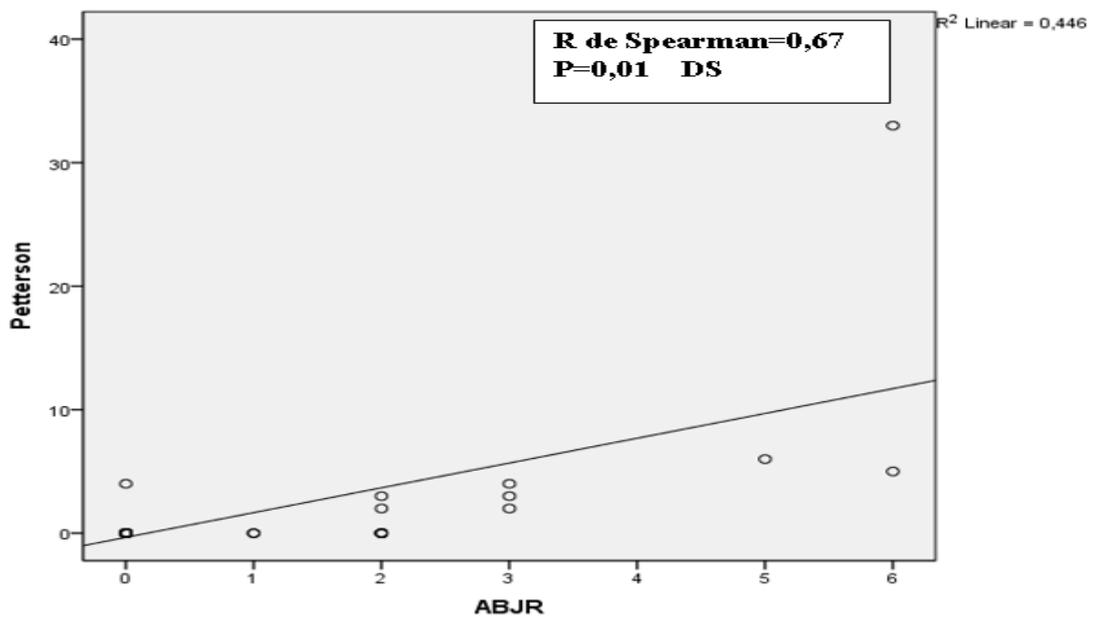


Figure 130 : Corrélation entre l'ABRJ et le score radiologique Petterson.

7/ Corrélation entre le HJSH et le score de Petterson :

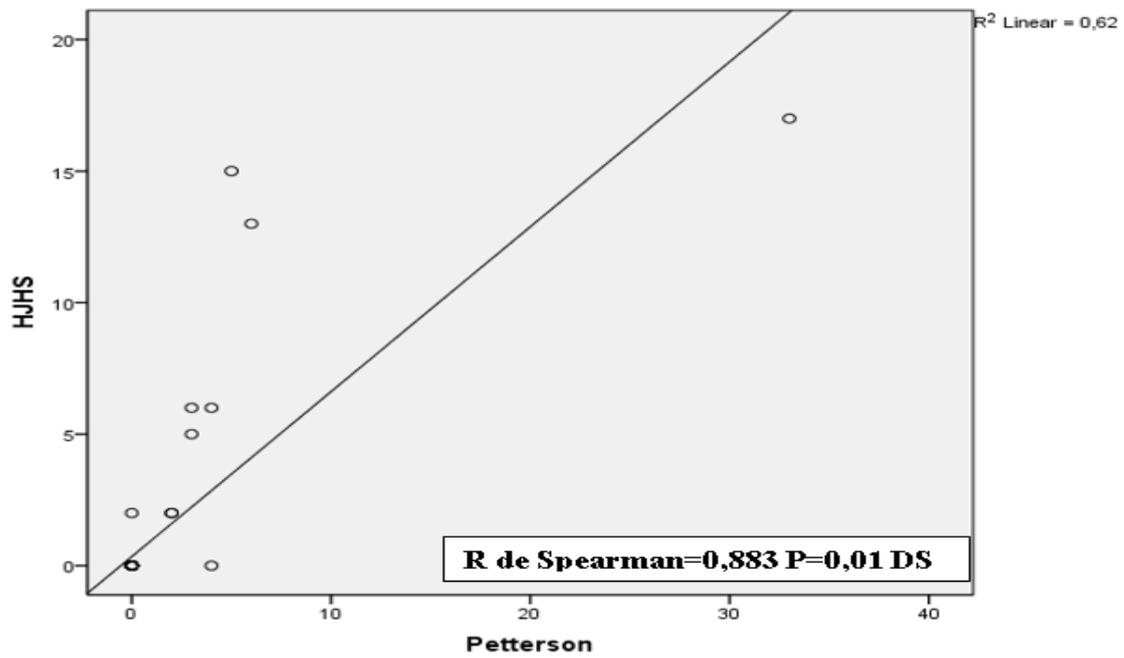


Figure 131 : Corrélation HJSH et le score de Petterson

DISCUSSION

MÉTHODOLOGIE

I- Notre étude : Prise en charge de l'hémophilie de l'enfant Sétif , a porté sur un échantillon de **84** garçons. Notre enquête réalisée en face à face, nous permet d'éviter les biais des enquêtes reposant sur un questionnaire auto-administré ou réalisées par téléphone. Ainsi, les informations recueillies par mesure directe sur les individus, nous permettent une analyse plus précise reflétant les valeurs réelles. Au terme de notre travail nous estimons avoir atteints tous les objectifs que nous nous sommes fixés à savoir :

- Proposer un modèle de prise en charge de l'hémophilie chez l'enfant adapté aux moyens disponibles dans notre pays.
- En décrire le profil épidémiologique, clinique, para clinique, thérapeutique et évolutif
- Prouver l'intérêt de la prophylaxie individualisée chez l'enfant hémophile.
- Évaluer la qualité de vie chez les hémophiles.
- Rechercher la relation entre le développement des inhibiteurs et le type de mutation du gène F8.

II-Les points forts de l'étude :

- **L'originalité du travail :**

- Notre étude est la première étude algérienne faite par un pédiatre sur l'hémophilie.
- Dans la littérature, aucune étude Algérienne traitant la prise en charge de l'hémophile dans sa globalité n'a été publiée dans des revues indexées, notre étude a abordé l'hémophilie dans ses différents aspects.
- Il est intéressant de noter également que notre étude fera l'ébauche d'un registre local de l'hémophilie chez l'enfant à Sétif.

- **Représentativité de l'étude :**

L'effectif de notre série nous paraît représentatif du moment où il s'agit d'une maladie rare et comparativement aux études nationales et maghrébines publiées.

- **La fiabilité :**

Tous nos patients ont fait l'objet d'un examen clinique et paraclinique selon le protocole d'étude. Pour une qualité optimale des résultats, le recueil et le traitement des données ont été réalisés par l'auteur.

III-Les points faibles de l'étude :

La difficulté du calcul de la prévalence de l'hémophilie car il y a aussi un phénomène d'échappement, puisque certains patients par méconnaissance de la pathologie, sont d'emblée orientés vers les services d'hématologie adulte.

IV- Caractéristiques épidémiologiques et sociodémographiques :

1-Prévalence et prévalence à la naissance de l'hémophilie : L'hémophilie est le désordre hémorragique rare le plus fréquent et le mieux rapporté. [19] **Figure 132**

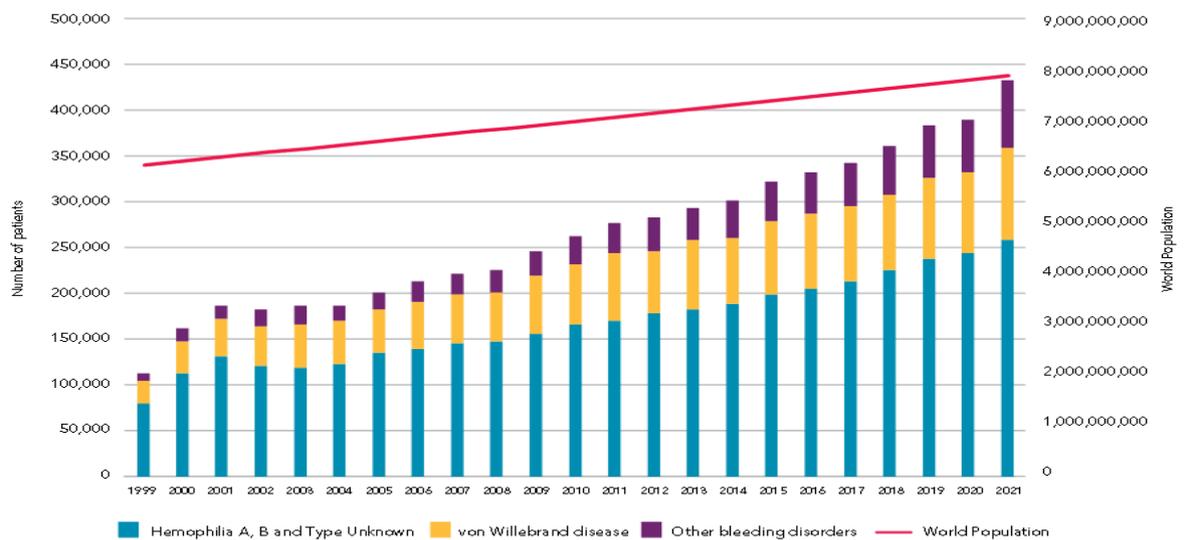


Figure 132: Patients identifiés au fil du temps avec des troubles hémorragiques.[22]

1-1 Prévalence : Dans notre étude, nous avons trouvé un taux moyen de prévalence de l'hémophilie à Sétif de **11,25 /100 000** garçons de moins de 18 ans .Cette prévalence ne reflète pas celle de la maladie dans une population générale mais plutôt dans une consultation hebdomadaire spécialisée en hématologie pédiatrique durant la période du 01 Janvier 2016 au 31 Décembre 2021.

L'hémophilie est une maladie ubiquitaire. On estime qu'il naît un hémophile toutes les 10 000 naissances dans toutes les populations du globe. L'inégalité apparaît dès les premiers jours de vie : 80 % des 400 000 hémophiles dans le monde ne reçoivent aucun traitement.

À ce jour, des données précises sur l'épidémiologie de l'hémophilie sont difficiles à obtenir et proviennent seulement de pays dotés de registres nationaux[190],la prévalence de l'hémophilie déclarée varie [8]considérablement d'un pays à l'autre[26],d'ailleurs plusieurs facteurs peuvent avoir contribué à ce manque de données,en effet, la prévalence de l'hémophilie est déterminée par l'accès au traitement et l'espérance de vie :

1/L'accès au traitement : Il dépend de :

1-1/ Revenues nationaux :La prévalence de l'hémophilie varie considérablement même parmi les pays les plus riches,la prévalence /100 000 hommes pour les pays à revenu élevé était de $12,8 \pm 6,0$ (moyenne \pm ET) alors qu'elle était de $6,6 \pm 4,8$ pour le reste du monde [2].

1-2/ Stratégie sanitaire nationale : La prévalence moyenne augmente avec l'augmentation de la capacité économique selon les enquêtes annuelles de la FMH , et avec une croissance au fil du temps pour près de 80 % des pays .Le type de système de santé influence cette qualité des données : Un pays avec des soins de santé universels de pointe identifie plus de patients hémophiles même s'ils n'ont pas besoin de traitement tandis que les pays à faibles revenus concentrent leurs ressources limitées sur les troubles aigus qui ont un plus grand impact sur la santé publique, par conséquent, l'hémophilie n'est pas considérée comme une priorité de santé comme l'Afrique qui avec 18 % de la population mondiale, ne représente que 8 % des patients identifiés comme atteints d'hémophilie. [191].

2/Espérance de vie : L'espérance de vie d'un patient hémophile n'excédait pas 30 ans avant l'arrivée des facteurs de coagulation qui l'a augmenté jusqu'à 60 ans. Cependant, cette évolution favorable a été ralentie dans les années 1970-80 par l'émergence des infections virales (VIH, VHC et VHB). Bien qu'il manque des données actualisées, les progrès médicaux ont permis de changer le profil de l'hémophile, qui est désormais considérée comme une maladie chronique et n'engage plus systématiquement le pronostic vital des patients. De ce fait l'espérance de vie des patients hémophiles, même si elle reste diminuée, se rapproche nettement de celle de la population.[192]

Nos chiffres de prévalence sont très supérieurs aux chiffres nationaux et retrouvés à Constantine [17] pour l'hémophilie A (6,71/100000 habitants) et à Tlemcen 4,69/100000 habitants [298]

En Algérie , on compte **1134** hémophiles selon le premier résultat recueillis entre le 1er juillet 2018 et le 24 avril 2022 du baromètre établi par le ministère de la santé mis en place en 2017 et **2569** hémophiles selon la dernière étude nationale, incluant tous les services menés en 2017. [288]

Dans les **pays du Moyen-Orient** qui constituent un groupe diversifié d'ethnies, de milieux socio-économiques et de conditions climatiques, l'hémophilie est très répandue surtout en méditerranée orientale 26% [22] mais les chiffres de prévalences en Algérie sont mieux estimés par rapport au pays Maghrebins comme le Maroc où la prévalence de l'hémophilie n'est pas éternisée et certains pays Arabes comme l'Egypte où elle est sous-estimée. **Tableau 134, Figure 133**

Tableau 134 : Nombre et prévalence de l'hémophilie dans les pays du nord Afrique . [22]

Pays	Population	Nombre d'hémophiles/2021	Prévalence/100000 hommes
Algérie	44 616 626	2 634	10,03

Maroc	37 344 787	1 229	N.D
Tunisie	11 935 764	613	5,2
Egypte	104 258 327	6 505	10,5

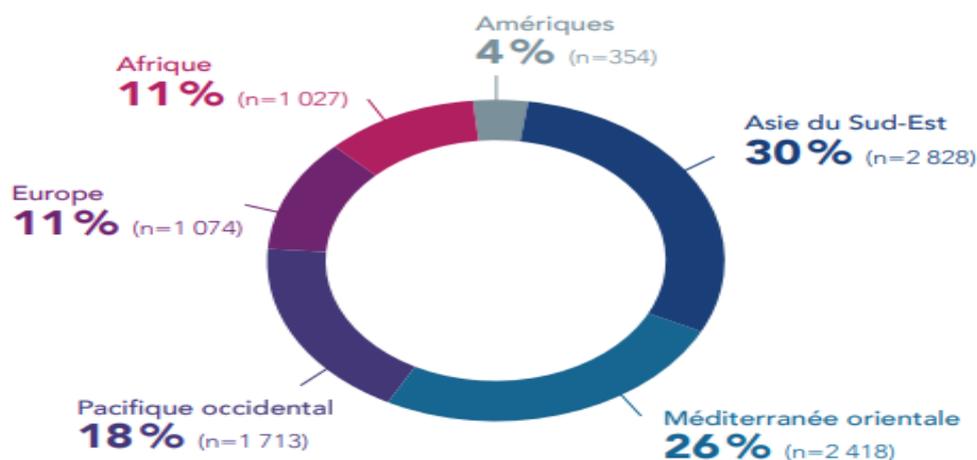


Figure 133 : Répartition mondiale de l'hémophilie selon les régions. [22]

Cependant ,nos chiffres sont dans la fourchette des chiffres internationaux ,puisque dans le monde,on estime environ **1 125 000** cas d'hémophilie, [2] avec une prévalence estimée à de **21 cas pour 100 000** ou **1 sur 5 000** hommes pour l'hémophilie A et B combinée répartis de façon similaire dans le monde [22] . Cette prévalence mondiale a été calculée par des analyses comparatives des données de registre les plus récentes et les plus fiables disponibles pour le Canada, la France et le Royaume-Uni combinés. **Tableau 135**

Bien que ces estimations sont supérieures à celles historiquement citées mais elles caractérisent toujours l'hémophilie comme une maladie rare sur la base des définitions utilisées aux États-Unis (<200 000 cas) et dans l'Union européenne (<5 cas pour 10 000 personnes) [20] .

Tableau 135 : Prévalence de l'hémophilie dans des pays d'Europe et le Canada. [22]

Pays	Population	Nombre d'hémophiles/2021	Prévalence/100000 hommes
Algérie	44 616 626	2 634	10,03
Iran		10 605	8,26
France	67 499 343	9 464	29,2
Canada	38 246 108	4 050	23
Royaume unis	67 326 569	8 671	29,8
Italie	59 554 023	4 991	16,9
Suède	10 415 34	811	8,8

En utilisant cette prévalence, **800 000** hémophiles sont attendus, mais le sondage annuel de la global survey de la WFH 2020 estime que seulement 30% sont identifiés .**Figure 134**



Figure 134 : Répartition mondiale des cas d'hémophilie identifiés et escomptés 2021.[22]

Chez l'enfant, la proportion de l'hémophilie au niveau de la population de la wilaya de Sétif représente **16,5%** de la population hémophilique pédiatrique totale en Algérie, selon la dernière enquête nationale en **2022** ayant fait participer 20 centres ,13 service d'hématologie et 7 service de pédiatrie et dont les résultats ont été présentés au cours du XVIII congrès national d'hématologie, a estimé que le nombre des hémophiles est de **2,634** hémophiles avec **1533** hémophiles recensés en **2022** dont **520** enfants (**34%**) [288]. Cette proportion pédiatrique se rapproche des données mondiales publiées par le rapport annuel du registre mondial des troubles de la coagulation 2021 qui déclare un nombre observé d'hommes hémophiles entre le mois de janvier 2018 et le 31 décembre 2021 de **9 414** hémophiles dont **4061 enfants (43%)** élevant le chiffre global des hémophiles dans le monde à **386 966** hémophiles [21] mais compte tenue des données de l'OMS, qui considère qu'un **enfant sur 10 000** est atteint d'hémophilie, il doit y avoir **3 000 enfants Algériens** qui présentent cette pathologie, pour cela ,un projet de registre national en Algérie sur l'hémophilie est en cours d'étude au niveau du ministère.

En Italie, le Registre national des coagulopathies congénitales (NRCC) a estimé la prévalence globale de de **16,9/100 000** hommes avec une **représentation pédiatrique de 22,3%** du nombre total de patients enregistré, dans une étude réalisée en 2017. [310]

En suède, le taux annuel moyen de la prévalence de l'hémophilie a été estimé à 12,8/100 000 chez **les moins de 16 ans** avec une incidence annuelle la plus élevée par âge observée à l'âge **de 2 ans** où elle atteint **36/100 000** [312] [205] .

1-2 Prévalence à la naissance : « Incidence » :

Une maladie congénitale non transmissible comme l'hémophilie n'a pas d'incidence, elle représente la proportion de cas de maladie dans la population de naissances vivantes de sexe masculin sur une période donnée et. Dans notre étude, nous avons trouvé un taux moyen de prévalence à la naissance de l'hémophilie à Sétif de 23,98 /100 000 naissances masculines de 2016- 2021 **Tableau 136**

Tableau 136 : Prévalence à la naissance de l'hémophilie /100000 naissances masculines de 2016-2021 à Sétif.

Prévalence à la naissance	2016	2017	2018	2019	2020	2021	M
Hémophilie	23,71	24,50	36,38	20,02	16,82	22,50	23,98

Ce résultat est très loin des chiffres rapportés par l'étude nationale, avec une prévalence de **9,8/100000** naissances masculines pour une population **de 44,616,626** millions habitants selon l'office national des statistiques [193] où on s'attendrait à un nombre entre **1500** et **3790** hémophiles, expliqué probablement par le sous diagnostic de la maladie dans le sud de notre pays qui en occupe 60% de la superficie. Par contre, nos chiffres sont dans la fourchette des résultats internationaux surtout pour l'hémophilie B car à l'échelle mondiale, la prévalence à la naissance de l'hémophilie est estimée à **24,6 cas /100 000** hommes pour toutes les formes d'hémophilie A et à **5 cas /100 000** hommes pour toutes les formes d'hémophilie B [2] En utilisant ces nouvelles estimations de la prévalence à la naissance et de la population actuelle de naissances vivantes dans le monde de l'UNICEF (au moins **130 millions de bébés** naissent chaque année), environ **20 000** personnes atteintes d'hémophilie naissent dans le monde chaque année. [194]

2- Type de l'hémophilie: Sur un total de 84 enfants hémophiles dans notre série, 66 avaient une hémophilie A (79 %) et 18 une hémophilie B (21%). Le ratio de l'hémophilie A à B était de 4,7 , avec un taux de prévalence à la naissance de **18,52/100000** naissances masculines pour l'hémophilie A et **de 5,64/100000** naissances masculines pour l'hémophilie B, ces résultats sont inférieures à ceux de l'étude nationale avec un ratio de 3,7 mais similaires aux résultats mondiaux comme en Iran, en Palestine ,en Egypte en Chine et en Italie compte tenu que

l'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B, représentant 84 % de la population hémophile totale avec une prévalence estimée à **17,1 cas pour 100 000** cas pour l'hémophilie A et à **3,8 / 100 000** cas pour l'hémophilie B[7] :**Tableau 137**

Tableau 137 : Prévalence à la naissance de l'hémophilie /100000 naissances masculines de 2016-2021 à Sétif.

Prévalence à la naissance	2016	2017	2018	2019	2020	2021	M
Hémophilie A	15,81	20,42	28,30	16,02	12,60	18	18,52
Hémophilie B	7,90	4,08	8,08	4	4,22	4,50	5,46

Tableau 138 : Répartition des hémophiles selon le type d'hémophilie et le ratio A/B dans certains pays du monde. [22]

Pays du Maghreb	Nombre d'hémophiles/2021	Type A	Type B	Ratio A/B
Algérie	2 634	2 079	555	3,7 :1
Notre série	84	66	18	4,7 :1
Maroc	1 229	1 077	151	7,3 :1
Tunisie	613	479	134	3,5 :1
Iran	10,605	5 498	1 162	4,7 :1
Egypte	6 505	5 295	1 210	4,3 :1
Palestine	352	292	60	4,8 :1
France	9 464	7 623	1 841	4,1 :1
Royaume uni	8 671	7 064	1 607	4,3 :1
Italie	4 991	4 109	882	4,6 :1
Canada	4 050	3 323	727	4,5 :1
Chine	21 561	17 779	3 782	4,7 :1

3- Sévérité de l'hémophilie :

3-1 Forme sévère : Dans notre échantillon , 64/84 cas (76%) avaient une hémophilie sévère : (72%) pour l'hémophilie A et (89%) pour l'hémophilie B, cette répartition des patients est proche de celle retrouvée dans la série de Constantine [17] n'analysant que l'hémophilie A où la forme sévère, présentait 81,04%, mais nettement supérieure à celle retrouvée dans l'étude nationale [288] qui présentait (65,94%) ou au Maroc dans la série de Rkaine avec [207] 26.2% ou dans la région de la méditerranée orientale ou l'Afrique. **Tableau 139**

Tableau 139 : Répartition mondiale de l'hémophilie selon la forme sévère. [22]

Répartition des PAH par région†, n (%)		
Afrique	1 027	487 (47%)
Amériques	354	249 (70%)
Méditerranée orientale	2 418	1 291 (53%)
Europe	1 074	426 (40%)
Asie du Sud-Est	2 828	1 141 (40%)
Pacifique occidentale	1 713	1 092 (64%)

En 2019, une approche méta-analytique utilisant les registres nationaux combinés (**Canada, France et États-Unis**) ont estimé, **séparément** la prévalence à la naissance et la prévalence pour les patients **sévères** et tous les patients, les estimations de la forme sévère sont de 40 % et 30% pour l'hémophilie A et B respectivement . **Tableau 140**

Les mêmes proportions sont retrouvées dans le Rapport annuel 2018 de l'Européen Haemophilia registre de surveillance de la sécurité (EUHASS) avec une proportion d'hémophilie A sévère de 40,5 % et de 32,2 % pour l'hémophilie B. [296]

Tableau 140 : Prévalence à la naissance de l'hémophilie A et B(1991-2015).[22]

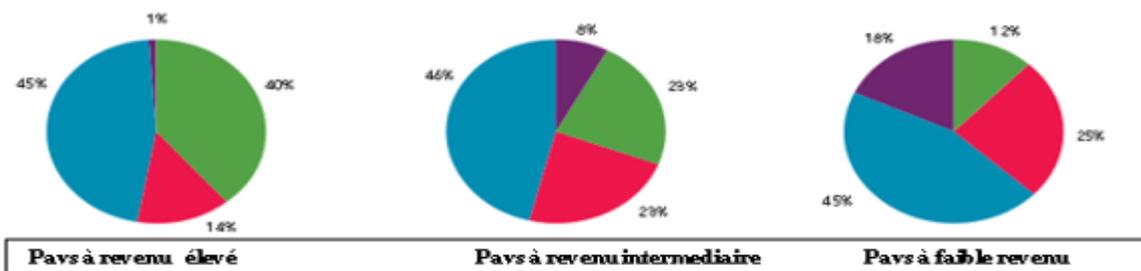
Prévalence /100,000 naissances masculines			
Hemophilie A		Hemophilie B	
Toute sévérité	Sévère	Toute sévérité	Sévère
24,6	9,5 40%	5,0	1,5 30%

Chez l'enfant, en 2017,dans une étude pédiatrique Italienne a dénombré 542 enfants hémophiles la forme sévère représentait 55,6% et 44,9% pour l'HA et l'HB, respectivement[310].

3-2Forme modérée/Légère :Dans notre série, la forme modérée de la maladie qui n'est retrouvée que dans l'hémophilie A, représente **7%**, alors qu'elle était de**16%** dans la série de Constantine et **15%** dans l'étude nationale de **2022**, tandis que la forme légère représente **15%** et **17%** pour l'hémophilie A et B respectivement contre **13%** et **10%** dans l'étude nationale ,ce qui contraste avec la proportion plus élevée des formes modérées (**23%**) et la forme légère dans l'HA(**29%**) dans les pays à revenu intermédiaire publiée dans le rapport annuel de la WFH alors quelle est plus faible pour la forme légère (**8,6%**) pour l'HB.**Figure 135**

Cependant ,notre résultat est très proche des données publiées par Le Hemophilia Treatment Center Collaboration Network of China (HTCCNC) ne retrouvant que 13,2 % de forme légère pour l'HA [196].

Hémophilie A



Hémophilie B

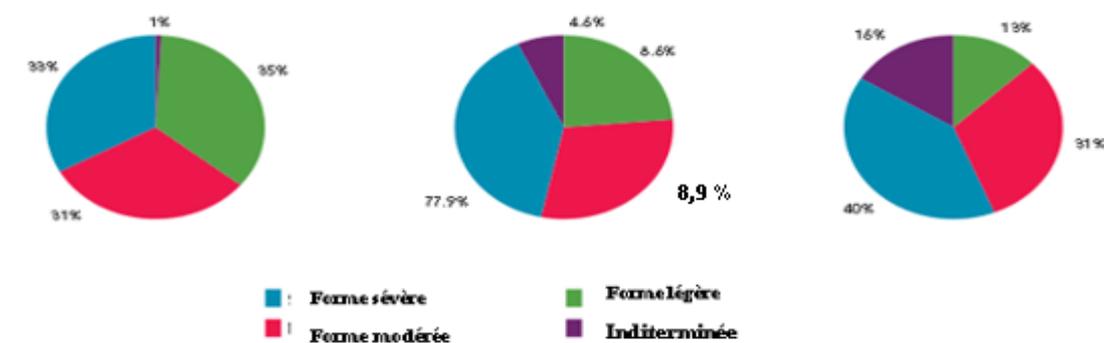


Figure 135 : Répartition mondiale de l'hémophilie selon le degré de sévérité. [22]

4-Origine géographique : La majorité des hémophiles de notre série soit 70,2% était de la Wilaya de Sétif et le reste des autres Wilayas limitrophes à savoir : BBA, M'sila, Batna. Ceci peut être expliqué par le fait que le CHU de Sétif soit à vocation régionale, et reçoit des malades venant de tout l'Est Algérien où il y a peu ou pas de médecins spécialistes en hématologie pédiatrique.

5- Antécédents familiaux d'hémophilie :

5-1- Consanguinité : La consanguinité parentale n'était présente que chez 24 enfants de notre série, soit 28,6%, dépassant ainsi le taux rapporté de consanguinité dans la population générale en Algérie qui est en moyenne de 20,3% ; et qui est variable en fonction des régions selon une enquête du Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière (enquête par grappes à indicateurs multiples : MICS 2019). La consanguinité dans le cas de l'hémophilie augmente cette prévalence notamment dans les pays où les mariages consanguins sont fréquents ,comme dans les pays du Maghreb tel la Tunisie avec un taux de consanguinité à 38,02% [197] , le Maroc 19,87% [198] ou dans les pays du Moyen Orient comme l'Egypte avec un taux de 31,79% [199] ,le Kuwait 54,20% [200] et l'Arabie Saoudite avec 54,30% [201] au point que

les déficits héréditaires de la coagulation représentent un problème de santé publique dans ces pays [201].

Par conséquent nos résultats sont inférieurs à ceux rapportés au Maroc avec un taux de 58,73% [207] [206] en Egypte ou en Arabie Saoudite d'après une étude faite dans le centre national de recherche et des hôpitaux Sausan Mubarek et le King Abdulaziz Hospital avec un taux de 55,8% [200][213].

5-2Antécédents familiaux d'hémophilie :De l'ensemble de nos patients 56,97% ont des antécédents familiaux d'hémophilie, notamment des frères hémophiles dans 30,95%,le même pourcentage a été rapporté dans l'étude de Constantine 52,38 %[17] et Tlemcen 50% [298] également au Maroc 33,4% [207] en Egypte et en Arabie Saoudite (60,5%) [200] ou en Iran 42.1%[203] .Cela peut s'expliquer d'une part du fait que la transmission de l'hémophilie obéit à la loi de l'hérédité récessive liée au chromosome X et par la constitution démographique des familles dans notre société ainsi que notre culture d'une autre part, cependant, l'absence d'antécédents connu par la famille est une situation fréquente lors du diagnostic d'un nouveau cas d'hémophilie, ces cas isolés dit sporadiques représentant 43% dans notre série sont majoritaires dans la cohorte française (55%) [204] et dans la série Suédoise (57 %) [205] ,cette diminution relative des formes familiales dans ces pays peut être expliquée par le diagnostic prénatal, en particulier dans l'hémophilie sévère et qui fait défaut dans notre pays.

V-Le profil clinique de la population d'étude :

1-Médecin d'orientation :

Dans notre série, les enfants ont été orientés dans 53,6% par un pédiatre, 22,6% par un hématologue, dans 9,5% par un médecin généraliste, dans 7 % des cas par un chirurgien infantile,dans 5% par un dentiste et dans 3% par un chirurgien orthopédiste soulevant l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire.

2-Age au diagnostic :L'âge médian au diagnostic était de 21mois, l'hémophilie a été diagnostiquée plus tôt dans les formes sévères où la moyenne diagnostic était de 18 mois alors que dans l'hémophilie familiale, qui représentait 30,95% des cas, la moyenne était de 11 mois et de 0,9 mois en cas d'antécédents dans la fratrie contre 22 mois dans les cas sporadiques.

Dans les formes modérées et mineures, l'âge au diagnostic dans notre série était très variable : **21 mois** et **34 mois** respectivement, cette différence dans l'âge au moment du diagnostic est liée à l'hétérogénéité de l'hémophilie.

Concernant le type d'hémophilie, nous n'avons pas trouvé une différence significative entre l'hémophilie A et B pour la précocité diagnostic .Nous avons comparés nos résultats avec des études similaires nationales ,Maghrébines et Arabes et nous avons conclu que nos moyennes

d'âge diagnostic sont dans la fourchette des résultats obtenus sauf pour le Maroc [207] et l'Égypte [213] où il y a un retard diagnostic flagrant rattaché à une consultation tardive des patients provenant d'un milieu rural en comparaison avec ceux urbains [206], [207] car en effet, l'âge médian au diagnostic est influencé par plusieurs paramètres comme la sévérité et la présence d'antécédents familiaux, particulièrement la fratrie, par contre, dans les pays développés le diagnostic d'hémophilie n'est pas toujours fait dès la connaissance d'une histoire familiale d'hémophilie mais d'autant plus précocement que l'hémophilie est plus sévère, c'est la conclusion d'une large cohorte Française qui rapporte un âge médian au diagnostic de 7,7 mois, avec des différences significatives selon la sévérité : 5,8 mois dans les formes sévères, 9 mois dans les formes modérées et 28,6 mois dans les formes légères, [204] le même constat dans une série Suédoise de 140 cas, les âges moyens respectifs au diagnostic étaient de 9 mois (forme sévère), 20 mois (forme modérée) et 24 mois (forme légère). [205]

Tableau 141 : Répartition de l'âge diagnostic selon les données de la littérature.

Etude	Année d'étude	Taille de l'échantillon	Age diagnostic Mois
Haji Oujda [207]	2016-2018	30	47
Gouider et al Tunis [208]	2010-2019	46	12
Rkaine Rabat [206]	1981-2006	262	43
Owaidah et al Riyadh [209]	2008-2011	202	13
Akretche Alger [210]	2016-20017	43	9
Mokhtar et al Caire [213]	1994-2009	158	33
Borhany et al Pakistan [211]	2007-2009	173	25
Chombost France [204]	1980-1994	599	7,7
Kulkarni Atlanta [212]	2004	634	5,3
Kang et al Chine [196]	2010-2017	2453	9
Etude Nationale [288]	2022	1533	40
Notre série	2016-2021	84	21

3-Circonstances de découverte : Une symptomatologie hémorragique était la raison principale du diagnostic d'hémophilie dans les deux premières années de vie dans notre série, retrouvée chez 70% des cas, qu'il s'agisse d'une forme familiale (31%) ou d'une forme sporadique (69%), ces chiffres sont similaires à ceux retrouvés dans les différentes cohortes de la littérature, au Maroc : (58,73%) [207] en Égypte (70,8%) pour l'hémophilie A et (61,6%) pour l'hémophilie B [213], cette proportion est aussi rapportée dans les pays développés comme la France (59,9%) [204], la Suède (58%) [205] ou les États Unis (81%) [212].

Toutefois, cette forte prévalence des diagnostics posés sur la base d'épisodes hémorragiques suggère qu'il y a place à une amélioration du diagnostic de l'hémophilie familiale qui

représente(31%) des cas de notre série indépendamment de la présence ou de l'absence de saignement justifié par le constat d' une tendance à ne pas divulguer la maladie chez les parents des enfants de notre série.

Fortuitement, était parfois le mode diagnostic d'hémophilie dans notre série mais le moins fréquent avec 8,3% essentiellement dans les formes mineures (87%), il s'agit le plus souvent d'un bilan d'hémostase prés opératoire pour une cryptorchidie et une hernie hiatale ou avant une circoncision. Dans une large cohorte réalisée entre 2003-2011 par Kulkarni incluant 547 nourrissons moins de 2ans suivis dans le centre du traitement de l'hémophilie (HTC) des États-Unis la découverte est fortuite était de 34.92% des cas étudiés,justifiant le bilan pré circoncision obligatoire dans ces pays.

3.1 Type de saignement :

3.1.1.Saignement néo natal:La symptomatologie hémorragique révélatrice de l'hémophile apparaît dès la naissance dans (6,77%) dans notre série ,surtout dans les formes sévères; sous forme d'un saignement après ponction veineuse dans 2% .Le saignement ombilical était retrouvé dans 2% dans notre série similaire à la série de Kulkarni (2%) des cas[212] et de Borhany (2.5%) [211] Cependant, malgré que le crâne est le site de saignement le plus courant chez les nouveau-nés atteints d'hémophilie, aucun cas n'a été observé dans notre série hormis une hémorragie extra cérébrale (Céphalématome) contrastant avec une incidence en période néonatale de 18% et de 21%entre 0- 1 mois dans les séries Françaises [204] qui rapporte un taux de 52%[204] ,Italienne avec 68% des cas [215] mais aussi dans une étude Américaine avec 66 % des cas[214] ,cela peut être expliqué par le fait qu'on pense plutôt aux troubles acquis de la coagulation dans cette période que les formes congénitales de déficit en facteurs de coagulation dans notre pratique,

3.1.2. Circoncision: La circoncision, cet acte chirurgical largement effectué dans les communautés musulmanes présentait le mode de révélation le plus fréquent dans notre série , retrouvé dans (35,59%),il est fait à domicile dans 23,80% des cas, réalisé par un médecin généraliste dans 38,09% des cas et dans 14,28% par un infirmier et malheureusement sans TCK préalable dans 100% des cas.

Nos résultats sont très proches de ceux obtenus dans différentes études effectuées dans les pays musulmans comme le Maroc dans une série à Oujda[207], l'Égypte dans la série de Mokhtar au Caire [213] ou en Perse comme l'Iran dans la série de Mahmoodi [203]où la circoncision était le mode de révélation de l'hémophilie dans plus de la moitié des cas (53,3%), (51.4%) et 50% des cas respectivement .Dans la série de Gouider en Tunisie ,cette circonstance

est retrouvée dans (45,6%) [208] . Aux USA ,Kulkarni a rapporté que la circoncision était le site de saignement de révélation le plus courant chez le nouveau-né dans (20%) des cas. [212]

3.1.3 Hématome :

Durant notre étude, au fur et à mesure que les hémophiles grandissaient,l'hémophilie se révélait principalement sous forme d'hématomes dans (40%) des cas , avec comme siège de prédelection le muscle fessier et la cuisse dans (72%) . Bien que les hématomes représentent la deuxième manifestation hémorragique en terme de fréquence chez les patients hémophiles dans la littérature avec 10 à 20 % [87] et dans la série de Mokhtar en Egypte (26,4%) [213] ,de Rkain au Maroc 10.7 % [206] ou de Kulkarni aux USA (22 %)[212] ,nos résultats sont nettement supérieurs à ces résultats mais concordent avec ceux de la série Pakistanaise avec (37,7%) [203] et de la série de Benajiba faite dans un service de pédiatrie dans la région de l'oriental du Maroc avec 40% des cas se rapprochent de nos résultats.[207]

3.1.4 Hémarthrose: Les hémarthroses observés le plus souvent lors de l'apprentissage de la marche, sont survenues de manière spontanée chez (24%) de nos patients exclusivement dans les formes sévères ,résultats obtenus par Kulkarni avec 28 % [212], mais inférieurs à ceux retrouvés dans la série de Mohkhtar au Caire avec (43.4%) [213] et de Bohtany au Pakistan (43.3%)[203] et la série de Benajiba avec 60% [207] qui contraste avec celle de de Rkain (11,1%),[206] faite pourtant dans le même pays (Maroc). Cette disparité des résultats avec nos chiffres peut être expliqué par la précocité de consultation des parents de notre série dès l'apparition des premiers symptômes comme les hématomes superficiels justifiant ce classement .Quand au siège de l'hémarthrose, dans notre série ,les hémarthroses siégeaient préférentiellement au niveau du genou dans 90% ,suivi de la cheville 10%, cette proportion s'accorde avec les résultats d'autres études où le genou est suivi par la cheville,comme dans l'étude de Rkain(89%) pour le genou et(14%) pour la cheville et dans la cohorte Française[204]et celle de Onwuzurike et de Conway aux USA[214] qui ont rapporté des proportions de(60%-40 %) pour le genou et (30%- 20-%) pour la cheville respectivement .

Hémarthrose initiale :Dans notre étude, l'hémarthrose initiale est survenue avant l'âge de 2 ans chez **59%** de nos patients, ce chiffre est proche de l'étude de Akretche avec un âge moyen de la première hémarthrose à 2 ans et demi. [210]

3.1.5 Hémorragie du système nerveux central : Retrouvée chez près de 9 % des cas dans notre série,spontanée dans 90% des cas et associée à des séquelles dans 50 % ,la localisation des hémorragies dans le système nerveux central comme mode révélateur va en augmentant avec l'âge, constat rapporté par une cohorte Française [216] et une étude Américaine avec près

de 20 % des cas .[212] . Mohkhtar au Caire rapporte un résultat proche du notre dans sa série avec un taux de (5 %) [213].

3.1.6 Hémorragies exteriorisées:Elles révèlent l'hémophilie dans 24% des cas de notre série sous forme de gingivorragie dans 93% des cas des hémorragies des muqueuses ,particulièrement dans les formes mineures après des extraction dentaires retoées dans 83% des cas de notre étude.L'hémorragie digestive basse dans le cadre d'une occlusion néo natale a été le mode révélateur chez un cas de notre série. Les mêmes résultats sont trouvés dans l'étude Egyptienne de Mohkhtar au Caire avec un taux des gingivorragies à (13.5%),[231] l'étude Marocaine de Benajiba 20%[207] et l'Américaine de Kulkarni (21 %) [212].

VI- Méthode de dosage des facteurs anti hémophiliques :

Dans notre série, le dosage du FVIII et du FIX était réalisé selon la méthode chronométrique en un seul temps qui repose sur la mesure d'un TCA au niveau du laboratoire centrale du CHU puis refais dans un laboratoire privé ,à la lumière des deux examens ;nous avons pu observé des discordances dans les formes modérées et mineures d'hémophilie A (25 % des cas : 15% dans les formes modérées et 10% dans les formes mineures) non corrélés aux phénotypes hémorragiques des patients, cette différence est décrite dans la littérature [218] et suggère un dosage chromogénique pour l'hémophilie A .

Toutefois, une proportion d'hémophiles (6%)avait un TCA normal malgré la symptomatologie fort évocatrice d'hémophilie, bien que la sensibilité du TCA au dépistage de l'hémophilie est très variable selon la méthode utilisée ,un TCA normal n'exclut pas le diagnostic [218] ce qui nous a poussé à doser les taux de facteurs VIII, IX même en l'absence d'histoire familiale ou d'un allongement du TCA mais en présence de contexte clinique.

VII-Prise en charge de l'hémophilie :

L'hémophilie est une maladie hémorragique, son traitement fait appel à la combinaison d'interventions pharmacologiques, de physiothérapie, à la chirurgie et à divers gestes plus ou moins invasifs. Chez l'enfant, l'objectif primaire de la prise en charge multidisciplinaire de l'hémophilie vise soit à arrêter le saignement lors d'un accident hémorragique, soit à le prévenir, en particulier le saignement intra-articulaire, ainsi que le maintien d'une croissance normale. [6] [111] [304]

Notre étude a été menée entre 2016-2021, nous avons adopté les lignes directrices de la WFH 2008-2012-2020[7] [18],les recommandations nationales de 2018 [140],les recommandations Européennes de 2008 qui définissent les 10 principes de soins de l'hémophilie[219],le protocole d'escalade thérapeutique Canadien [220]et les recommandations françaises de la COMETH de 2006 [229] [23] [231]adaptées à nos moyens.

VII-1-Prophylaxie :

1-Prophylaxie standard : Dans notre série ,le traitement prophylactique a été instauré chez 67 (80%) hémophiles, 49 parmi 66 des hémophiles A recrutés(70%) et 16 parmi 18 des hémophiles B recrutés (89%),il s'agit de formes sévères dans 95% conformément aux directives nationales qui soulignent que la prophylaxie est obligatoire pour les hémophiles sévères .Nos chiffres sont dans la fourchette des résultats nationaux (71% sous prophylaxie dont 90% sévères) ,et Maghrébines comme la Tunisie mais nettement supérieurs au Maroc et certains pays Arabes comme l’Egypte et le Liban et l’Arabie Saoudite. A l’échelle international, nos résultats sont très proches des résultats obtenus dans les pays à revenu élevé comme la France ou le Royaume uni, un tel constat confirme le pas géant franchi par la prophylaxie en Algérie : De 51 hémophiles en 2013 à 400 hémophiles en 2018 et à 793 en 2022 .**Tableau 142**

Tableau 142 : Pourcentage des enfants hémophiles sous prophylaxie dans différents pays du monde.[22]

PROPHYLAXIE chez l'enfant< 18ANS 2020		
Maghreb/Pays Arabes	Afrique	Reste du monde
Algérie :71 %	Mali :95% Aide humanitaires	Allemagne : 100%
Notre série : 80%	Nigeria:98% Aide humanitaires	France : 80%
Maroc :25%	Afrique du Sud :40%	Suède : 95%
Tunisie :78%	Sénégal: 19%	Royaume uni : 92%
Egypte :5%	Ghana: 60%	Canada :91%
Kuwait : 90%		Grèce :93%
Irak : 100%		Inde : 9 %
Arabie Saoudite: 30%		Russie :90%
Quatar :80%		Brésil :87%
Liban : 32%		

1-1 La prophylaxie primaire : Dans notre série, elle a concerné 52 enfants (**77,61%**): 39 HA (37 sévères, 2modérés) et 13 HB (tous sévères) répondant aux critères d'inclusion suivants:

- Hémophilie sévère.
- Hémophilie modérée avec un phénotype hémorragique sévère.
- L'âge < 3ans.
- Avoir des articulations saines selon le score clinique HJSH.

-Dès l'apparition de la 1^{ère} hémarthrose, ou si syndrome hémorragique grave (hématome compressif ou une hémorragie du SNC).

- Chez les hémophiles sévères en absence de tout syndrome hémorragique : avant l'âge de 03 ans, au plus tard 2,5 ans.

Critères d'exclusion :

-Antécédents de 02 hémarthroses, ou plus.

-Présence d'inhibiteurs (ACC) $\geq 0,6$ UB.

-H habitat loin du centre ou non-observance du traitement.

1-2 Prophylaxie secondaire : Elle a concerné 10 cas (16%) :7 HA (6sévères et 1 modérée) et 3(HB) sévères qui répondent aux critères suivants :

-Hémophilie sévère ou modérée avec un phénotype hémorragique sévère qui ne répondent pas aux critères d'inclusion de la prophylaxie primaire.

-Dans notre étude, à l'arrivée du traitement prophylactique en 2009 dans notre service, 3 HA sévères avaient déjà présenté au moins deux hémarthroses, et 1 hémophile avait 2 articulations cibles.

Nous avons comparé nos chiffres de prophylaxie avec ceux observés dans des services de pédiatrie s'occupant de l'hémophilie dans notre pays les résultats sont représentés.

Tableau 143 : Type de prophylaxie standard dans les services de pédiatrie d'Annaba-Bejaia-Constantine et Oran. [288]

	Nombre d'hémophiles	%Prophylaxie	Px Iaire	Px IIaire
Annaba	18	100%	78%	22%
Bejaia	16	81%	70%	30%
Constantine	86	70%	60%	40%
Oran	64	85%	83%	17%
Notre série	84	80%	77%	23%

1.3. Age d'initiation : Dans notre série , la moyenne d' âge d' d'initiation de la prophylaxie était de 19,15 +/- 4 mois mois .La prophylaxie primaire était commencée avant l'âge de 2 ans dans 67% des cas et dans 19% après 2ans mais avant 3 ans,pour les 16% (13)sous prophylaxie secondaire ,7 ont bénéficié de la prophylaxie tardivemnet vers l'âge de5- 6ans dès l'arrivée du traitement anti hémophilique dans notre service en 2008,2 enfants non suivi dans notre service ,un d' Égypte et l'autre de Djelfa (parents nomades) ,pour les 4 sous restants, il s'agit de 3 cas modérés avec un phénotype sévère et un cas sévères avec un profil hémorragique très peu prononcé.Nos résultats sont similaire à l'étude de Salhi à Constantine avec une

moyenne du début de la prophylaxie à 1,89 pour la prophylaxie primaire et de 6 ans pour la prophylaxie secondaire.

mais inférieur aux différents résultats observés dans les services de pédiatrie participants à l'enquête nationale de 2022 où l'âge moyen d'initiation de la prophylaxie était de 3 ans à Constantine ,Béjaïa, Oran et Annaba Annaba ,mais aussi à l'échelle maghrébin,dans la série de Gouider où l'âge moyen était de 5,32 ans [208]

Notre conduite s'inspire d'une part des déclarations conjointe de l'OMS et la FMH qui préconisent que l'initiation d'un traitement prophylactique à un âge précoce est considérée comme la forme optimale de traitement de l'hémophilie sévère et que la prophylaxie primaire chez l'enfant et , à un âge précoce constitue l'étalon-or de la prise en charge dans des pays avec ressources adéquates comme notre pays[138] et d'autre part , vu qu'il n'y a pas d'accord universel sur la définition de la prophylaxie primaire qui est un traitement continu débutant après **le premier saignement articulaire** et avant **l'âge de 3 ans** puisque alternativement, elle peut être commencé avant l'âge de 3 ans chez un patient sans aucun antécédent de saignement articulaire (c'est-à-dire initié uniquement en fonction de l'âge) comme c'était le cas de notre attitude thérapeutique dans notre série .

Notre attitude que nous jugeons prudente de l'initiation de la prophylaxie avant les saignements articulaires a été démontrée dans l'expérience suédoise :Une fois l'arthropathie hémophilique commencée, elle peut progresser malgré une thérapie adéquate.[221] [222] et consolidée par l'étude d'Oldenburg utilisant l'IRM qui a étudié le statut articulaire chez 34 jeunes enfants sous prophylaxie au niveau du centre de Malmo et a montré l'impact très positif d'un démarrage précoce de la prophylaxie[223]contrebalançant l'école néerlandaise qui a défendu le schéma Utrechien dans quoi la prophylaxie est engagée après la survenue de la première hémarthrose [224]

Dans notre série, la deuxième contrainte liée à l'âge du début de la prophylaxie été la problématique de l'accès veineux et la survenue des inhibiteurs[108],l'initiation très précoce avant l'âge de 12 mois a concerné 4 hémophiles qui ont fait des hémorragies spontanées du système nerveux central .

Cependant, nous justifions notre conduite de prophylaxie secondaire en absence d'accident hémorragique chez un hémophile sévère par l'attitude de plusieurs équipes (Royaume Uni,Italie,Canada) qui attendent au moins le premier épisode hémorragique pour débiter une prophylaxie ,sans prendre en compte l'âge de l'enfant, et en acceptant de sortir des critères internationaux de prophylaxie primaire[225] sachant qu'environ 10 à 15 % des hémophiles sévères ont un phénotype moins sévère avec une faible fréquence de saignements articulaires,

2- Facteurs anti hémophiliques :

2-1 Facteurs anti hémophiliques disponibles : Dans notre série nous avons utilisé le facteur VIII d'origine plasmatique et le recombinant de 3ème génération après 100 jours d'exposition en revanche tous les cas d'hémophilie B reçoivent du facteur IX plasmatique.

En 2021 La consommation du facteur VIII était de 2149450 UI/an, alors qu'elle était de 483 000UI/an pour le facteur IX.

Le niveau de traitement n'est pas toujours proportionnel à la richesse du pays, un des moyens de l'apprécier est d'estimer la consommation de facteur par habitant (per capita), puisque la prévalence de l'hémophilie est la même dans tous les pays. Les disparités apparaissent alors entre les pays à haut niveau de soins (Europe de l'Ouest, USA, Canada, etc.) qui ont une consommation supérieure à 4UI per capita, supérieure même à 6 dans les pays scandinaves ; dans d'autres pays la consommation se situe entre 2 UI et 4 UI per capita au Moyen-Orient alors qu'elle est inférieure à 1UIpercapita dans la plupart des pays en Afrique et en Asie. La WFH a mis en place des programmes d'aide auprès de ces pays. **Tableau 144**

Tableau 144 : Traitement utilisé dans certains pays du monde dans l'hémophilie A 2020

	Nombre total Consommée UI	FVIII Pla	FVIII Reco	FVIII LA	Aide Humanitaire Standard	Aide Humanitaire LA	Consom PER CAPITA
Algérie	100 115 000	64	36	00	00	00	2,283
Notre série	2149450	23	78	00			
Tunisie	18 028 250	58	42	00	00	00	1,525
Maroc	27 817 311	54	46			1 050 000	0,754
Egypte	100 654 500	87	13		7 400 000	5 700 000	0,984
Arabie Saoudite	148 120 000	60	38	2			4,255
Quatar	18 500 000		78	22			6,421
Iran	89 054 250	54	46				1,06
Mali	2 150 000				1 500 000	650 000	0,106
Nigeria	3 956 500				3 956 500	1 611 000	0,019
Afrique du sud	73 213 600	97	3				1,234

	Nombre total Consommée UI	FVIII Pla	FVIII Reco	FVIII LA	Aide Humanitaire Standard	Aide Humanitaire LA	Consom PER CAPITA
Algérie	100 115 000	64	36	00	00	00	2,283
Allemagne	65042 701	28	72				7,821
France	453274750	8	46	46			6,726
Canada	293 465 240	11	61	28			7,722
USA	2 150 000 000	7	67	26			6,525
Royaume-Uni	488 434 104	1	80	19			7,267
Italie	492 000 000						8,261
Suède	100 406 750		56	44			9,698
Portugal	58 033 000	41	40	20			5,631
Russie	881 760 000	60	40				6,119

Tableau 145 : Traitement utilisé dans certains pays du monde dans l'hémophilie B.2020

	Nombre total Consommée UI	% FIX Plasmatique	% FIX Recom %	Aide Humanitaire	Consommation PER CAPITA
Algérie	16 440 000	100	00	00	0,375
Notre série	483000	100	00		
Tunisie	2 760 750	100		00	0,234
Maroc	3 495 620	61	39	37 500	0,095
Egypte	2 562 500			2 562 500	0,025
Arabie SAOUDITE	19 800 000	58	33		0,569
Qatar	5 500 000	64			1 ,909
Iran	11 435 000	100			0,136
Mali	182 000			182 000	0,009
Nigeria	2 345 500			2 345 500	0,01
Afrique du sud	10 774 500	100			0,182
France	78 365 250	7	20	73	1 ,163
Canada	50 345 309	7	63	30	1 ,325
USA	622 000 000	7	41	51	1,888
Suède	16 798 400	13	32	54	1,622
Russie	136 578 000	75	25		0,948

l'Algérie est parmi les pays qui assure un approvisionnement gratuit et permanent en facteurs anti hémophilique, malgré inférieur à celui assuré par les pays du Golf mais reste le chef de file des pays du Maghreb et Africains qui dépendent des aides humanitaires de la WFH , grâce à une meilleure disponibilité des facteurs dans notre pays, qui est passé de 0,7 U PerCapita en 2007 à 2,28 U PerCapita en 2020 avec un budget multiplié par 30.(Revue Algérienne d'Hématologie, édition spéciale 18^{ème} congrès national) [305] . **Figure 136-137**

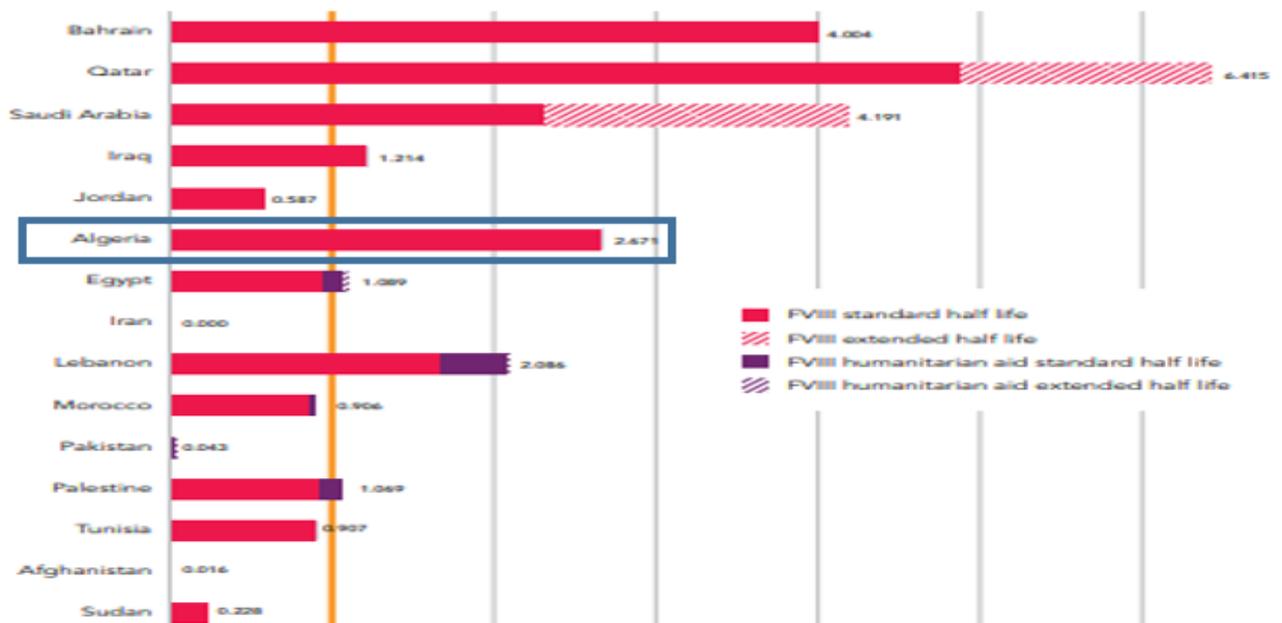


Figure 136 : Utilisation moyenne de facteur VIII par habitant en 2021 en Méditerranée orientale [22]



Figure 137 : Utilisation moyenne de facteur IX par habitant en 2021 en Méditerranée orientale. [22]

Avec une consommation moyenne mondiale de facteur VIII de 1.049 UI et une consommation moyenne mondiale de facteur XI de 0.184 UI, la consommation nationale de 2,283 et 0,375 pour le facteur VIII et IX respectivement, ainsi, l'Algérie se positionne parmi les pays à consommation moyenne mais est nettement supérieure à la consommation maghrébine comme la Tunisie et le Maroc ou l'Égypte, néanmoins elle reste loin des moyennes des pays développés. **Figure 138**

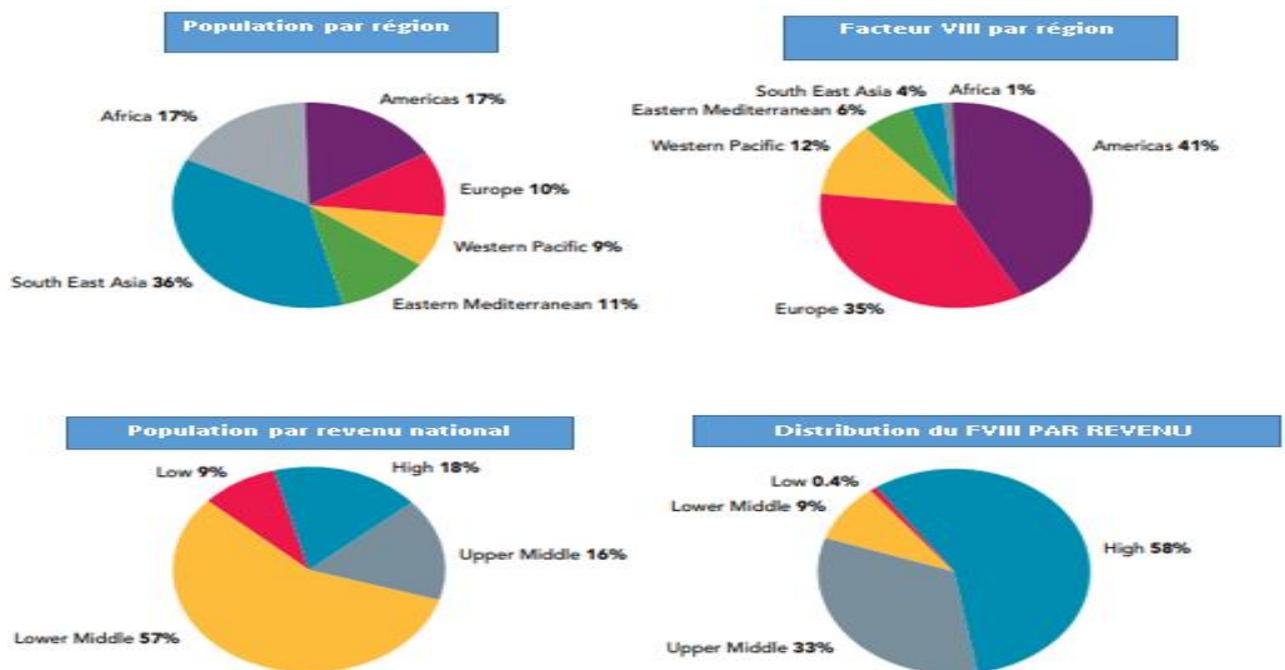


Figure 138: Répartition mondiale de l'utilisation du facteur VIII .[22]

2-2 Choix du facteur pour l'initiation de la prophylaxie :

Au début de notre étude en 2016, le facteur VIII d'origine plasmatique a été utilisé pour commencer la prophylaxie, puis un switch a été effectué vers un facteur VIII recombinant de 2^{ème} génération après 100 jours d'exposition mais à partir de 2017 ; nous avons switcher 95% des hémophiles A vers un facteur VIII recombinant de 3^{ème} génération, les 5% restants ont soulevé un problème de céphalée lié à l'injection du nouveau produit et sont restés sous facteur VIII recombinant de 2^{ème} génération.

En revanche tous les cas d'hémophilie B recevaient du facteur IX plasmatique.

Bien que le FVIII recombinant s'est imposé comme un traitement de premier choix pour le traitement de l'hémophilie A, le développement d'inhibiteurs représente la complication la plus sévère et la plus redoutée du traitement substitutif de l'hémophilie A. [309] [111] justifiant notre

choix, cette attitude est adoptée par l'équipe de Gouider en Tunisie [226], car depuis de nombreuses années, le débat fait rage concernant l'immunogénicité respective des concentrés de FVIII plasmatiques et recombinants, mais des études récentes de large envergure démontrent une immunogénicité moindre du FVIII plasmatique par rapport au FVIII recombinant [227], [308] [311] [303] [291] pour cette raison, il nous a semblé légitime de débiter le traitement de substitution chez les enfants de notre série par un facteur FVIII plasmatique puis réaliser après 50 à 100 jours d'exposition, un switch vers un produit recombinant. **Tableau 146**

Tableau 146 : Immunogénicité du FVIII chez les (PUPs) : Résumé des principaux études [111].

Blood 2006	Goudemand et al; Multivariate analysis to compare 62 patients treated with same brand of pFVIII and 86 patients treated with full-length recombinant pFVIII = Factane®	RR de développement d'INH suite au traitement par FVIII-rec versus FVIII plasmatique - 2.4 (tous les INH > 0.6BU), IC 32.3 vs 10.3 - 2.6 (INH titre élevé), IC 15.0 vs 5.2
N Engl J Med 2016	The SIPPET study reported that "recombinant factor VIII was associated with an 87% higher incidence than plasma-derived [VWF containing-] factor VIII" N=251 patients 43 patients treated with Factane®	(HR, 1.87; 95% CI, 1.17 to 2.96) Incidence cumulée de développement d'INH FVIII plasmatique: 26.8% (95% IC, 18.4 to 35.2) FVIII recombinant: 44.5% (95% IC, 34.7 to 54.3) Incidence cumulée d'INH de titre élevé FVIII plasmatique : 18.6% (95% IC, 11.2 to 26.0) FVIII recombinant : 28.4% (95% IC, 19.6 to 37.2)
Haematologica 2017	FranceCoag data	L'incidence d'INH à titre élevé significativement associée au type de concentré de FVIII (P=0.005): Incidence cumulée à 75 jours d'exposition • 12.7% - Factane, • 20.4% - Advate, • 31.6% - Kogenate n = 395 patients jamais traités (PUPs)

2-3-Procuration du facteur : Les facteurs anti hémophiliques A et B sont délivrés mensuellement par la pharmacie de notre service ans 53% des cas, pour la moitié restante, le traitement est délivré au niveau des structures sanitaires de résidence.

3-Le protocole thérapeutique adopté :

Dans notre série, le régime optimal était toujours multifactoriel, adapté pour chaque enfant en fonction de son âge, de son accès veineux, de son phénotype hémorragique, de son activité, de son habitat et ses conditions socio économiques et la disponibilité du traitement dans la résidence de l'enfant.

Toutefois, pour les très jeunes enfants de notre série en prophylaxie primaire, en absence de données biologiques des valeurs résiduelles de FVIII ou de FIX ,nous avons commencé la prophylaxie par une injection hebdomadaire de 50UI/kg de FVIII et 70 UI/kg de FIX en se fixant un objectif clinique (absence d'hémarthrose),puis en fonction de l'accès veineux et du saignement , nous avons intensifié le schéma par une escalade de fréquence progressive avec un ajustement au flaconnage le plus proche , ainsi le traitement est augmenté au palier suivant et ainsi de suite, avec consignes d'anticipation des contrôles en cas d'hémarthrose , ce qui a permis d'une part une meilleure acceptabilité initiale de la prophylaxie par l'enfant et sa famille et une limitation des problématiques d'accès veineux . car la mise en place d'une prophylaxie à régime plein justifie souvent la mise en place d'un cathéter central dans les pays développés ce qui n'est pas non dénuée du risque de complications (infections, hématomes, thromboses,..) [108],[228]D'autre part , le fait d'initier une prophylaxie à faible dose , notamment le facteur VIII , présente un avantage à savoir la réduction de la survenue d'inhibiteurs d'après Gouw dans la célèbre étude **RODIN** [108],autre avantage constaté également dans notre série , était la bonne adhésion thérapeutique à 95%.

L'escalade pour l'HA était comme suit :

Palier 1: 50 UI/kg 01 fois hebdomadaire.

Palier 2: 30 UI/kg 02 fois hebdomadaires.

Palier 3 :25 UI/kg 1j /2 avec une augmentation de 5 UI /kg en cas de besoin.

L'escalade pour l'HB était :

Palier 1: 70 UI/kg 01 fois hebdomadaire.

Palier 2: 50 UI/kg 02 fois hebdomadaires.

Dans notre série ,80% de nos enfants hémophiles A sont au 2^{ème} (30%) et 3^{ème} (50%) palier respectivement, tandis que 70% des hémophiles B sont au 2^{ème} palier, le premier palier 8% ne concerne que les nourrissons chez qui le traitement vient d'être initié.

Notre protocole est similaire à celui adopté par l'équipe de Constantine[17] ,de Tlemcen[298]et dans la majorité des centres de référence nationaux [290]où le protocole à faible dose voire intermédiaire 20 à 25 unité/ kg est utilisé, avec des escalades thérapeutiques, par contre, la prophylaxie secondaire et tertiaire restent les plus fréquentes d'après l'étude nationale 2022[290],mais aussi en Tunisie où la prophylaxie à faible dose est adoptée dans une étude de Gouider auprès de 55 enfants hémophiles avec une dose médiane hebdomadaire de 30 UI kg administrée une, deux ou trois fois par semaine avec des résultats satisfaisants sur l'ABR, les scores HJHS,FISH et Haemo-QOL et préconisée dans les pays aux ressources limitées.[226]

A l'échelle mondiale, plusieurs protocoles de prophylaxie ont été développés, avec des visions et des objectifs différents, ils sont fixes ou non individualisés « universels » dans lesquels la dose et l'intervalle posologique dépendent de l'objectif du traitement, des ressources économiques disponibles et de l'accès veineux .

En 2016, au début de notre étude ,le protocole de Malmö nous a paru un protocole lourd et contraignant à appliquer dans notre service , en plus de son cout élevé et qu'il nécessite plusieurs injections intraveineuses de FVIII/FIX 25-40 IU/kg par dose administrée 3 fois par semaine pour l'HA et 2 fois par semaine pour ceux atteints d'HB par semaine.

Par contre ,nous avons trouvé le protocole Canadien «Hemophilia Dose Escalation Prophylaxis Trial » [229] plus proche à nos moyens puisqu'il est fondé sur sur des critères cliniques comme c'était le cas de notre série et le régime ajusté, avec intensification progressive des doses selon les besoins individuels des patients et en fonction des saignements observés sous traitement prophylactique.

En France, depuis les recommandations de la COMETH ,mais également en Italie, le choix a privilégié une prophylaxie progressivement intensifiée selon le modèle Canadien dans les deux pays [229] [231] [230]

En plus, cette stratégie a montré que seuls 16 % de patients avaient besoin d'un régime lourd, nécessitant plusieurs injections hebdomadaires, alors que 40 % des patients recevaient une seule injection par semaine, résultat concordant avec l'étude de Fisher aux USA qui a démontré qu'avec une demi vie de 12 h pour le FVIII, et de 24 h pour le FIX, le contrôle optimal des saignements nécessite au moins 39 perfusions par semaine pour l'hémophilie A et 29 perfusions par semaine pour l'hémophilie B, chez les enfants moins de 6 ans, la demi-vie du FVIII/IX est plus courte (6–8 h pour le FVIII et 16 h pour le FIX) mais les taux de saignement rapportés sont plus faibles ,ce qui suggère que des schémas thérapeutiques à fréquence plus faible peuvent être suffisants chez les jeunes enfants. [228]

Cependant l'efficacité du protocole Canadien a été sujette à interrogation, 40 % des patients ayant développé une articulation cible lors des cinq premières années de suivi [231]

Paradoxalement ,Feldmann a publié en 2018 les résultats d'une cohorte longitudinale de 16 ans sur la prophylaxie primaire à fréquence augmentée et adaptée pour l'hémophilie A ,comme résultat ,il y a très peu d'arthropathie.[227]

En 2020,les lignes directives de la WFH dans sa dernière édition 2020 en soulignant les avantages et les inconvénients de chaque régime nous ont permis de voir plus clair : Dès lors nous avons adopté le régime qui correspondait le plus à nos moyens locaux : le protocole à

dose intermédiaire 15- 25 UI FVIII/kg/ 3 fois par semaine pour l’HA et 20- 40 UI FIX/kg/2 fois par semaine pour l’HB mais toujours de façon progressive Tableau 147

Tableau 147 : Avantages et inconvénients des protocoles fixes ou « universels » [7]

Protocole	Avantages	Inconvénients
Dose/fréquence fortes	<ul style="list-style-type: none"> En moyenne, taux de facteur VIII/IX quantifiables (> 1 UI/dl [1 %]) à tout moment chez les patients atteints d’hémophilie Traitement suffisant pour presque tous les patients afin de prévenir la quasi-totalité des saignements Faible taux de saignements articulaires annualisés et meilleurs résultats articulaires à long terme Atouts pour les personnes très actives 	<ul style="list-style-type: none"> Problèmes éventuels d’adhésion thérapeutique et de commodité pour le patient en raison des exigences accrues liées aux injections Utilisation de facteurs la plus élevée et, par conséquent, coût le plus élevé Recours accru au dispositif d’accès veineux central et à la fistule artérioveineuse Traitement excessif possible chez les patients au phénotype plus léger, avec une incidence négative possible sur l’adhésion thérapeutique Pas adapté aux pays à ressources limitées
Dose/fréquence intermédiaires	<ul style="list-style-type: none"> Réduction de 90 % environ du taux de saignements articulaires annualisés à < 1 par an Moins coûteux que la prophylaxie à forte dose et, par conséquent, abordable pour un plus grand nombre de pays Taux de participation aux activités et qualité de vie comparables à la prophylaxie à forte dose Peut-être plus adapté aux adolescents et aux adultes 	<ul style="list-style-type: none"> Traitement éventuellement insuffisant chez certains patients Résultats musculo-squelettiques légèrement moins satisfaisants
Dose/fréquence faibles	<ul style="list-style-type: none"> Le moins onéreux des protocoles et, par conséquent, abordable pour un plus grand nombre de pays Réduction d’au moins 80 % de l’incidence des saignements par rapport à un traitement ponctuel et réduction potentielle du taux de saignements articulaires annualisés autour de < 3 par an²⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> Effets à long terme inconnus sur la santé musculo-squelettique, probablement moins satisfaisants qu’avec un protocole à dose forte ou intermédiaire

2- Prophylaxie personnalisée en hémophilie A :

En 2018, 20/46 hémophiles A ont bénéficiée d’une personnalisation de la prophylaxie ,18 sévères, 2modérés, les critères de sélection étaient le phénotype hémorragique, le niveau d’activité physique de l’enfant (hyperactif) et le désir de faire une activité sportive.

2-1 Réalisation :

Après 72h sans traitement prophylactique (wash out) les enfants de notre série étaient convoqués sur 2 jours successifs ,le premier jour pour recevoir 50UI/ kg de facteur VIII (Advate) puis , un prélèvement à h 2 pour une première estimation de la demi-vie du facteur VIII ,le lendemain ,un 2° prélèvement a été effectué à h 27,les résultats ont été ensuite introduits dans le dispositif MyPKfit qui a déterminé sur une estimation bayésienne la demi-vie du facteur VIII et un profil PK pour chaque enfant et a permis donc de personnaliser le traitement avec prophylaxique.

2-2 Résultats My pkfit : La demi-vie du facteur VIII variait de 5,4-13,1 heures (médiane 7,2 heures) engendrant 11/20 ajustements de dose dans notre série ,avec une augmentation de dose dans 30%, une augmentation de fréquence dans 15% ,une augmentation de dose et de fréquence dans 10% et la possibilité d’une activité sportive type foot ball chez un patient (Scoot) .

Des résultats proches ont été obtenus par le centre d’hémophilie de Beni Messous incluant 20 enfant avec les mêmes critères de sélections de notre série ,des ajustements de dose ont été effectuées avec augmentation de doses chez 2 patients ,une augmentation de la fréquence chez 4 patients,une diminution de la dose chez 2 patients et la possibilité d’une activité sportive foot chez un patient [299] [291].

Dans le monde ,les données des études prospectives démontrent clairement l'efficacité du traitement prophylactique de l'hémophilie dans la réduction des saignements menaçant les articulations ou le pronostic vital et les conséquences associées sur la qualité de vie ,cependant 50% des hémophiles continuent de saigner sous prophylaxie et n'atteignent pas zéro saignement et nécessitent un traitement plus protecteur[233], Un autre concept averti par Manco-Johnson et al c'est le risque de microhémorragies [139]subcliniques et que certains patients ,qui n'avaient jamais signalé de saignement articulaire, présentaient des modifications à l'IRM après la période de 5 ans, au contraire, certains patients ayant eu plusieurs saignements articulaires n'ont pas présenté d'arthropathie significative, cela suggère qu'il existe un sous-groupe de patients qui sont plus sensibles à la synovite et à l'arthropathie progressive [139] l'âge de la première hémarthrose prédit le phénotype hémorragique ultérieur permettant ainsi de cibler cette catégorie. [310]

Le débat demeure cependant quant à la mise en œuvre optimale de la prophylaxie par une approche personnalisée chez les hémophiles inhérente au phénotype hémorragique, à l'âge, à l'accès veineux de l'hémophile, au rapport coût-efficacité mais essentiellement à la pharmacocinétique (PK). [299] [234]

2-3 Facteurs influençant le PK :

2-3-1 Variabilité de la demi-vie individuelle du FVIII « pharmacocinétique » individuelle :

Dans notre série nous avons constaté une différence de la demi-vie individuelle du FVIII chez des hémophiles ayant le même âge et sous le même régime de prophylaxie, étonnamment l'estimation PK de 2 frères jumeaux homozygotes hémophiles frère jumeau homozygote a révélé une différence de PK de 1,8heure, le premier avec un PK à 10,7H et le deuxième à 8,9H, concordant avec leur différence phénotypique hémorragique .**Figure 139**

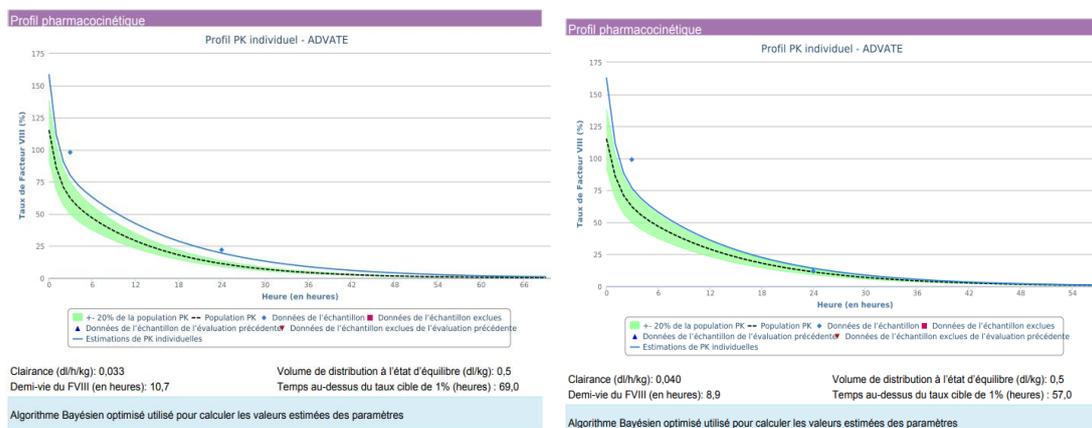


Figure 139: Différence de PK entre 2jumeaux homozygotes selon le logiciel MyPKfit.

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature , puisque il a été démontré qu'il existe une variation inter- et intra-individuelles considérables de la demi-vie du FVIII, rapportée par l'équipe de Collins et al chez 44 hémophiles A sévère âgés de 1 à 6 ans sous prophylaxie par un FVIII recombinant recevant le même dosage et la même fréquence de perfusion, l'analyse des données pharmacocinétiques montre une réponse très variable au FVIII [235].

Cette variabilité individuelle, dépend de plusieurs paramètres, comme l'âge et le poids,

2-3-2 Poids : Le poids moyen de notre série de personnalisation était de **21+/-3 kgs**, nous n'avons pas obtenu de différence liée avec la demi vie ni liée à l'âge avec un âge moyen 6,42+/-2 ans **Figure 84**

L'équipe de Collins et al a rapportée cette relation et a constaté qu'après l'administration de 30 UI/Kg de FVIII aux enfants de 1 à 6 ans, le temps nécessaire pour atteindre un niveau minimal de < 1 % était de 44 heures si la demi-vie individuelle est au 5e percentile, contre 78,1 h si elle est dans le 95e percentile, soit une différence de 34,1 heures. Cette différence était encore plus prononcée chez les adolescents et les adultes. [235] Une adaptation par rapport au poids pourrait être également intéressante chez les patients obèses. [236]

2-3-3 Age : Collins a décrit aussi que les enfants ont besoin de doses de FVIII plus importantes que les adultes car la clairance du FVIII diminue avec l'âge et que sa demi-vie augmente ainsi progressivement (cette évolution de l'élimination n'est pas observée pour le FIX)

Cette conclusion était fondée sur le fait qu'après l'administration de 30 UI/Kg de FVIII, le temps passé sous le seuil critique de 1 UI/dL était de 19 heures dans le groupe des enfants tandis que dans le groupe de patients adultes, le temps passé sous le seuil critique de 1 UI/dL était de 16,5 heures. [235]

2.4 Impact sur l'ABR: 3ans Après la personnalisation de la prophylaxie chez nos 11 malades, nous avons observé une nette régression de l'ABR avec un passage d'une moyenne de 2,2/an à 0,9 /an et une régression linéaire et un coefficient de corrélation de Pearson au carré très significatif **Figure 86**

Nos résultats confirment les données de l'étude de Collins qui estime que pour chaque supplément heure passée sous le seuil critique de 1 UI/dL, le taux de saignement annuel augmentait de 2,2 % [235]

2.5 Impact sur l'ABJR /HJSH et l'activité sportive : Dans notre série, les résultats étaient très significatifs avec une nette régression de l'ABJR qui est passé d'une moyenne de 0,89 à 0 avec un score HJSH devenu nul et une activité sportive pratiquée avec plus d'assurance, après personnalisation de la prophylaxie.

2-6 Impact sur les articulations cibles : Aucun enfant n'a développé une nouvelle articulation cible après personnalisation de la prophylaxie dans notre série, ce qui confirme les résultats rapportés par une étude de thérapie génique, confirmant l'importance d'intégrer l'état articulaire parmi les critères de personnalisation et démontrant la nécessité d'un taux résiduel plus élevé en cas d'articulations cibles. [237]

2-7 Impact économique de la prophylaxie personnalisée : Dans notre série, un paramètre très important a été constaté qui était le coût, avec une diminution de la consommation du facteur VIII moins de 33% . **Figure 87-88**

Une étude de Van der berg aux pays bas colligeant 70 enfants avec une moyenne d'âge de 4,1 ans rapporte que le régime prophylactique individualisé a un moindre coût par rapport au traitement intensif. [239]

Une étude Suédoise randomisée révélant une réduction des coûts de 30 % lors de l'administration d'injections quotidiennes de FVIII a confirmé cette hypothèse.[238] Une telle approche peut s'avérer particulièrement utile chez les patients jeunes et actifs sans problèmes d'accès veineux. [301]

En résumé, l'étude PK était certes un outil précieux dans la prise en charge de notre série, mais elle n'a pas permis de prendre en compte toutes les variables qui influencent le risque hémorragique, puisque 9/20 de nos enfants sont restés sans ajustement ,toutes ces données suggèrent fortement qu'il n'y a pas de seuil résiduel « universel » et que la prophylaxie doit être personnalisée, avec des seuils « individuels » déterminés selon les caractéristiques cliniques et environnementales de chaque patient ainsi que des propriétés du concentré de facteur utilisé, l'état articulaire infra clinique et radiologique : score de Pettersson et la pharmacodynamie, [306] sont des paramètres majeurs aussi qui doivent être pris en considération en se basant sur l'étude de Van der berg qui a démontré que la prophylaxie personnalisée prévient l'arthropathie et son efficacité est déterminée par le score de Pettersson après 15ans de suivi .[239]

3-Traitement à domicile:

3-1 Auto traitement :La prophylaxie est effectuée chez 87% des cas de notre série à domicile grâce à l'instauration du programme du traitement à domicile depuis 2017, s'intégrant dans le projet national du traitement à domicile qui a intéressé 68,38% des cas de l'étude nationale de 2022.L'objectif d'un tel programme est l'auto traitement ,dans notre série, 20% de nos enfants s'auto injectent et 75% reçoivent la prophylaxie soit par la mère soit par un des membres de la famille,seulement 25% des enfants hémophiles sont injectés par l'infirmière mais toujours à leur domicile .Nos résultats sont similaires à ceux de la série de Salhi :23% des enfants âgés

de 10 ans à 18 ans s'auto injectaient et 82,60% des parents d'hémophiles âgés de moins de 10 ans assuraient le traitement à domicile de leurs enfants.

L'étude nationale rapporte un taux supérieur à nos chiffres de 46,01% pour l'auto traitement. [290].

3-2 Jour et heure de l'injection : Ils sont choisis en fonction des pics d'activité : 67% de nos enfants préfèrent inclure le weekend dans le calendrier prophylactique, et 73% des enfants sous prophylaxie notamment scolarisés, reçoivent leur prophylaxie le matin, afin que la couverture de la journée soit optimale, les 25% restants restent condamnés par le retour du père du travail ou de l'infirmière chargée du traitement à domicile, dans ce cas de figure, la cause est soit la peur maternelle d'instaurer le traitement à leur enfant, soit un réseau veineux difficile de l'enfant.

3-3 Voie d'abord et sites d'injection : La voie périphérique est exclusive pour tous nos patients et les sites d'injection sont inchangés à chaque injection afin d'avoir une cicatrice fibreuse moins douloureuse, néanmoins, des problèmes d'administration liée au réseau veineux surtout chez les nourrissons sont rencontrés chez 25% des cas de notre série.

Le premier choix devrait être une veine périphérique chez les jeunes enfants et dans la plupart des cas, cependant si l'accès veineux est très difficile, voire impossible, il peut être nécessaire d'envisager une voie veineuse centrale mais jamais utilisée dans notre série. Plusieurs rapports ont décrit divers effets indésirables associés à l'utilisation de cathéters veineux centraux et les infections étaient la complication la plus fréquente [178].

VII-2-Traitement ponctuel à la demande » des épisodes hémorragiques :

1- Traitement précoce : Dans notre série, la prise en charge des accidents hémorragiques commençait à domicile par l'administration du traitement anti hémophilique chez 71% des cas avant les 2h succédant l'accident hémorragique, il s'agit principalement des hémophiles ayant acquis l'auto traitement et participant assidûment aux séances d'éducation thérapeutique.

2-Hémarthrose : Grâce à la prophylaxie et à l'éducation thérapeutique, cet accident hémorragique est devenu moins fréquent avec une moyenne annuelle pour l'hémophilie A de 0,64 hémarthrose /malade /an et de 0,06/malade /an pour l'hémophilie B, chez les patients de notre série la prise en charge de l'hémarthrose était double, d'abord préventive par la mise en place de protège genoux et de protège coudes qui offrent une meilleure protection articulaire particulièrement chez les nourrissons, et curative, en plus de la précocité du traitement substitutif, les mesures générales étaient de règles devant l'hémarthrose :

2.1 RICE : Cette approche thérapeutique était appliquée chez 100% de nos enfants, résultat de la bonne assimilation des gestes d'urgence au cours des séances d'éducation thérapeutique régulière.

2.2-Antalgiques :

Le paracétamol par voie orale était utilisé dans 100% dans notre série pour gérer la douleur liée à l'hémarthrose préconisé lors des séances d'ETP, mais en réalité, il n'existe pas de protocole bien défini pour la prise en charge de la douleur spécifique à l'hémophilie, c'est ce que rapporte une large cohorte de 1678 patients dans 22 centres de traitement de l'hémophilie en France, qui a montré que seuls 8 CTH utilisaient un protocole antalgique spécifique, seuls 2 centres adressaient les patients à des algologues puisque 25 % des hémophiles gèrent seuls la douleur, ainsi, la commission européenne pour la standardisation du traitement de l'hémophilie (European Hemophilia Therapy Standardisation Board — AHTSB) a publié des recommandations destinées aux soignants pour mieux gérer la douleur chez l'hémophile [240]

2.3- Rééducation fonctionnelle :

Dans notre série, (38%) des hémophiles A ont bénéficié d'une rééducation fonctionnelle versus 100% chez les hémophiles B. Exercée par le rééducateur faisant partie de l'équipe multidisciplinaire, seulement les hémophiles originaires de Sétif en bénéficiaient pendant et après leur hospitalisation et plus de la moitié (62%) chez qui la prise en charge était dans l'EHS de BBA, M'sila ou les EPH de Sétif ne disposaient pas de kinésithérapeutes et étaient orientés au privé, mais devant les difficultés rencontrées la kinésithérapie a toujours été interrompue et ne dépassait pas 2 fois. Toutefois, nous signalons aussi les difficultés suivantes :

- Les séances de kinésithérapie se font malheureusement en ambulatoire sans couverture sociale ; ce qui implique une mauvaise observance du traitement et des résultats attendus.
- Les kinésithérapeutes de ville sont en général peu informés sur cette maladie rare et parfois réticente à intervenir surtout chez les enfants.

2-4 Durée d'hospitalisation :

74% des cas de notre série séjournaient entre 3-7 jours à l'hôpital pour une hémarthrose aiguë, c'est supérieur aux moyennes proposées par les directives de la WFH (1-2 jours) mais dans notre cas, c'est l'initiation de la kinésithérapie en milieu hospitalier, ainsi qu'une meilleure décharge de l'articulation qui prolongeait cette durée.

3- Hémorragie du système nerveux central et hémorragie intracrânienne :

Dans notre série, elle a été retrouvée chez 4 hémophiles (5%) : 2 hémophiles sévères, (1 avec inhibiteurs positifs) et 2 hémophiles B sévères, avec un âge moyen de 6 ± 3 ans et dans

50 % après un traumatisme, malheureusement, cet accident était fatal pour un hémophile A sévère.

3-1 L'imagerie :

Une tomodensitométrie cérébrale était effectuée dans les plus brefs délais dans 100% des cas, mais après substitution chez (60%) de nos hémophiles, cela suggère une meilleure formation continue sur l'hémophilie et sur la prise en charge des accidents hémorragiques dans le différent secteur sanitaire dans la région de Sétif.

3-2 Durée d'hospitalisation :

Dans notre série, sur les 4 enfants ayant fait un accident hémorragique cérébral, 80% ont nécessité une intervention chirurgicale de drainage justifiant une hospitalisation de 21 jour, la présence d'inhibiteurs a prolongé le séjour à 25 jours chez 1 hémophile.

4- Circoncision :

Depuis 2016 et en collaboration avec les chirurgiens pédiatres faisant partie de l'équipe pluridisciplinaire, 58 enfants hémophiles ont été circoncis soit 69% de l'ensemble des enfants suivis dans notre unité ramenant le chiffre total des enfants circoncis dans notre série à 90,47 % en 2021.

La totalité des enfants circoncis quelque soit leur origine étaient circoncis dans notre CHU.

4-1 L'âge :

L'âge moyen de la circoncision dans notre série était de 3,66 ans, 88% des enfants circoncis étaient âgés de 3 ans à 4 ans, et 7,5% avaient plus de 5 ans, dans la série de Salhi, l'âge moyen de la circoncision était de 7,75 ans, 60% des enfants circoncis étaient âgés de 5 ans à 10 ans, et 25% avaient plus de 10 ans, par contre, nos résultats se rapprochent d'une étude monocentrique de Houti [295] au CHU de Tlemcen chez 107 hémophiles de 1989 à 2022 qui rapporte que l'âge optimal de la circoncision se situait entre 2 à 5 ans.

L'étude multi centrique de Berkouk [146] présentée lors du congrès national d'hématologie à Tlemcen rapporte les mêmes résultats de notre série et propose un consensus national et à concernant l'âge de la circoncision entre 3 et 5 ans.

La circoncision néonatale est l'opération la plus courante réalisée aux États-Unis (plus de 60%), Canada (48 %) et Royaume-Uni (24 %) pour les bénéficiaires rattachés à l'absence de sensation de douleur et l'hémostase qui ne présente pas un problème en raison de très petits vaisseaux péniens [241], autre avantage est celui du coût de la circoncision, une étude menée par Kearney en 2015 analysant la circoncision néonatale chez les patients atteints d'hémophilie sévère auprès d'hématologues pédiatriques de centres de traitement de l'hémophilie (HTC) à

travers les États-Unis, 38% ont déclaré qu'ils autoriseraient cette procédure pendant la période néonatale puisque 22% n'ont utilisé qu'une dose de facteur de remplacement .[242]

4-2 Déroulement de la circoncision : Un staff mensuel était programmé avec l'équipe de chirurgie infantile, la réanimation infantile et la pharmacienne pour discuter chaque circoncision, le dossier comportait un bilan préopératoire avec un groupe sanguin, un hémogramme, un temps de quick, la recherche d'inhibiteurs anti FVIII et les sérologies virales, l'enfant était confié au médecin anesthésiste qui programmait l'acte opératoire en concertation avec le chirurgien.

L'anesthésie générale a été utilisée dans 100% chez nos enfants, choisie par nos chirurgiens, afin de mieux assurer localement l'hémostase. L'intervention était réalisée après substitution du patient 1 heure au préalable.

4-3 Le protocole adopté

Le protocole adopté dans notre série était celui d'une intervention à risque intermédiaires :

Hémophilie A :

J1 : 50 UI/kg 1 heure avant l'acte puis 8 heures après la 1^{ère} injection.

J2 : 30 UI/kg chaque 8h.

J3 : 20 UI/Kg chaque 8h.

J4 et J5 : 10 UI/Kg chaque 8h.

À partir de J5, reprise de la prophylaxie pour les patients qui le sont.

Hémophilie B :

J1 : 80 UI/kg 1 heure avant l'acte puis 12 heures après la 1^{ère} injection.

J2 : 60 UI/kg chaque 12h.

J3 : 30 UI/Kg chaque 12h.

J4 et J5 : 20 UI/Kg chaque 12h.

À partir de J5, reprise de la prophylaxie pour les patients qui le sont.

C'est le même schéma de substitution adoptée par l'équipe de Houti , Salhi et de Berkouk , qui reste en conformité avec les recommandations de la WFH dans sa troisième édition 2020 pour la gestion de la circoncision qui suggère que la procédure doit être réalisée par un chirurgien expérimenté un taux de facteur plasmatique porté entre 80 - 100 UI/dl juste avant la procédure puis adapté en fonction du déroulement clinique de la procédure puis maintenir les taux de facteur au-dessus de 50 UI/dl les 3 premiers jours, puis au-dessus de 30 UI/dl pendant les 4-8 jours suivants. La WFH suggère aussi l'utilisation de colle de fibrine en topique comme

traitement complémentaire ,fondée sur plusieurs série d'études[150] [149]malheureusement non disponible dans notre pays.

Pour les hémophiles A avec inhibiteurs, le schéma était le suivant :

Feiba :

J1 :110 UI/kg 1heure avant l'acte puis 80 UI/kg chaque 8h jusqu'à cicatrisation.

Novoseven :

J1 :120 µg/kg 1heure avant l'acte puis 90 µg /kg chaque 3h puis /4H -/6H -/12H jusqu'à cicatrisation.

4-3 Durée d'hospitalisation : La durée d'hospitalisation variait de 3 jours à 10 jours avec une moyenne de 5 jours, tandis que pour les hémophiles avec inhibiteur positifs elle peut aller jusqu'à 10 jours.

Nos résultats concordent avec ceux de l'étude nationale de Berkouk et proche de la série de Houti où la durée d'hospitalisation était en moyenne de 3 jours mais inférieure à la série de Salhi avec une moyenne de 7,8 jours.

4-4 Évolution :

L'évolution était favorable chez la majorité de nos enfants (85%) marquée par l'absence de syndrome hémorragique jusqu'à cicatrisation de la plaie, la chute des escarres prévue entre J8et J10 a exigé un control médical chez tous nos hémophiles.

Les complications hémorragiques post circoncision ont été observés chez 17% de nos enfants, c'était des saignements post traumatiques, 2cas de lâchage de point de suture et 4 surinfections.Ces complications post circoncision ont été aussi rencontrées, avec 4 saignements, un hématome scrotal ,un syndrome hémorragique sévère à J5 de la circoncision suite au développement d'inhibiteurs anti facteur VIII , 18% de saignement et 2 cas de lâchage de point de suture ,dans la série de Salhi,Houti respectivement.

Dans une étude réalisée au Maroc , la fréquence des hémorragies postopératoires était de 40 % [243]En revanche, elle était de 6 % seulement dans la série de Yilmaz en Turquie [244] où la colle de fibrine a été utilisée appuyant les études qui ont montré que l'application de la colle de fibrine est une méthode sûre et efficace pour le traitement des hémorragies chez les hémophiles survenant lors des interventions chirurgicales comme la circoncision.[150]

Le risque de saignement était de 34 % et 17 % des problèmes liés à l'accès vasculaire chez le nouveau-né dans la série de Kearney .[242]

Une autres complication redoutable après un traitement intensif comme la circoncision était rencontrée chez 2 hémophiles A mineure (4%) de notre série, il s'agissait des inhibiteurs à titre élevé.Une étude Egyptienne sur le risque de saignement et de développement d'inhibiteurs

après la circoncision incluant 61 enfants atteints d'hémophilie A sévère a retrouvé des inhibiteurs à titre élevé développés chez 7 patients (12 %) contre 4 patients (11,1 %) dans le groupe non circoncis. [148] Le même résultat obtenu par l'équipe de Kearney analysant la circoncision néonatale où le développement des inhibiteurs était de 39%. [242]

Nous avons comparé nos résultats avec les résultats nationaux, maghrébins et internationaux illustrés dans le **Tableau 148**

Tableau 148 : Gestion de la circoncision selon différentes études de la littérature.

	N	Age (Ans)	Protocole	Acc	Hos	Trt adjuvant	Complication
Berkouk	162	<5 43%	Même dose : 16%	7	5		Saignement
Etudenationale		5-15	Dose↓↓ :35%				25%
[146]		48%	Faible dose : 49%				Infection 2%
Salhi Constantine	20	7,7	Dose↓↓		7		Saignement
[17]							25%
Haghpana Iran	170	1-20	Faible dose /30UI/kg	3	5-7	Exacyl Per Os	Saignement
[145]							45%
Yilmiz Izmir	50	9 :1-16	Dose↓↓		3-9	Exacyl Per Os	Saignement 6%
[244]						Colle fibrine	
Moussa al Dakar	26	9,6	Faible dose 30UI/kg	4	3,68	ExacylPer Os	Saignement
[149]						Local	19%
Nafil Marrakech[243]	12	2-21	40UI/kgJ1-J4J10			ExacylPer Os	Saignement40%
Mohcen Egypte [148]	61		25U/kg H1-J7			Eponge gélatine	Saignement 2%
Notre série	58	3,6	Dose↓↓			Exacyl per os	Saignement17%
							Infection 7%

5- Prise en charge des pathologies bucco-dentaires :

Durant notre étude, nous consultions un chirurgien dentiste expérimenté de l'institut de chirurgie dentaire, de la faculté de médecine de Sétif pour la prise en charge des enfants hémophiles de notre série qui présentaient des pathologies buccodentaires ou 18 enfants ont bénéficié d'une extraction dentaire :chez 15 enfants il s'agissait de dents de lait ,et chez 3 adolescents ,les dents étaient irrécupérables,ils présentaient tous tous la forme sévère de la maladie .

Notre démarche thérapeutique était l'administration du facteur anti hémophilique à raison de 30UI/kg 1h avant l'extraction ou le geste opératoire, associé à des mesures locales. Le recours à d'autres doses de facteur anti hémophilique a été indispensable chez 1 enfant qui a subi une suture de la langue suite à une blessure par une galette, hospitalisé pendant 5 jours et

1 autre nourrisson après suture de sa gencive suite à un traumatisme buccale ayant reçu la même conduite

Le recours à une 2^{ème} dose de By passant à raison de 90 µg /kg a été indispensable chez 1e patient avec inhibiteur qui a bénéficié d'une extraction dentaire,

Acide tranexamique : L'acide tranexamique a été utilisé dans notre série en cas d'hémorragie des muqueuses par voie locale : épistaxis 10% et buccale 50% et en post chirurgie buccodentaire dans 100% des cas, cela a permis d'éviter le recours à la substitution selon les recommandations de la WFH ORAL care[141] et comme démontré dans plusieurs études de la littérature Anglaises qui décris l'avantage qu'offre l'acide tranexamique en matière de saignement muqueux comme l'épistaxis et les gingivorragies [132]et Françaises en cas d'avulsion dentaire [142]également dans une large série Japonaise de 376 hémophiles qui a utilisé avec succès l'acide tranexamique dans 67.2% des cas lors des procédures dentaires.[220]

VII-3-Education thérapeutique du patient: (ETP)

1-L'ETP : faisait partie intégrante de la prise en charge durant notre étude, elle interessait 85% des cas de notre série.

Qu'elle soit individuelle réalisée au cours des séances de contrôle de la maladie soit collective organisée par groupe d'âge ;l' ETP était destinée dans 60% des cas aux hémophiles originaires de Sétif, suivis par les patients originaires de BBA qui représentaient 28% des cas.

Un programme d'éducation thérapeutique a été élaboré par l'équipe multidisciplinaire inspiré du diagnostic éducatif, des attentes des parents et des enfants dans la gestion de leur quotidien :**Annexe 15**

54% de l'ensemble de notre série suivaient tri mensuellement des séances d'ETP collectives, dispensées par le personnel soignant, l'autre moitié, bénéficiait d'ETP individuelle afin d'identifier les objectifs propres à chaque enfant visant à lui assurer une vie quotidienne paisible, car chaque enfant était unique dans ses attentes.

Notre programme d'éducation thérapeutique s'étalait sur 6 séances pour chaque groupe, ses objectifs sont identiques dans l'étude de Salhi qui s'étalait sur 8 ateliers.

Nos chiffres se rapprochent de la série Constantinoise de Salhi,qui rapporte que 84,61% des enfants hémophiles bénéficient de l'ETP et de l'étude nationale [294] avec un taux de 83,16% .

L'ETP était évaluée périodiquement ,100% des cas de notre série ont atteint l'objectif éducatif pour le thème « compréhension de la maladie » qui abordait la définition de la maladie avec ses types le degré de sévérité ,sa transmission .

Pour le volet thérapeutique, les gestes contre-indiqués ont été assimilés à 100%, la reconnaissance des accidents hémorragiques qui a été ignorée par 81% des cas a été acquise dans 83% des cas.

C'est le groupe des adolescents qui a obtenu les meilleurs résultats pour «la gestion de la maladie au quotidien» surtout pour l'hygiène buccodentaire dans 100%.

Le pourcentage du brossage des dents a vu une augmentation au sein des 2 autres groupes avec 52% et 50% respectivement .

Bien que la kinésithérapie était souhaitée par tous les parents et le groupe des adolescents, les conditions socio-économiques empêchaient sa réalisation.

2- Prise en charge psychologique et sociale :

2-1 Annonce diagnostic :

L'annonce du diagnostic était réalisée au cours d'une ou plusieurs consultations, afin d'apporter progressivement et de répéter l'ensemble des informations relatives à la compréhension de la maladie et à sa prise en charge tantôt en réunissant les 2 parents dès l'entretien initial tantôt en séparant les parents après analyse de la situation sociale . Les réactions étaient divergentes, entre le sentiment de tristesse qui était prédominant chez la majorité des parents dans 62%, le déni et la surprise dans 24% et aucun sentiment n'a été affiché chez 14% des cas .

2-2 Psychothérapie :

Dans notre série, la prise en charge psychologique fait défaut, intéressant 13% seulement de l'ensemble des cas de notre série, toutefois, 15% des mères ont reçu un support psychologique et éprouvent dans leur quasi-totalité un sentiment de culpabilité dans 87%.

VIII Evaluation :

Lors des consultations, l'examen attentif du carnet des hémophiles nous a permis l'évaluation de l'efficacité du traitement établi dans notre étude ,sa tolérance ,la croissance staturo-pondérale des enfants de notre série et leur adhésion thérapeutique au traitement prophylactique ,aux fins d'adaptation de la prescription,elle a permis aussi le dépistage et le suivi de complications liés à la maladie ou au traitement .

VIII.1 Evaluation clinique :

Dans notre étude, deux évaluations ont été effectuées, primaire à court terme destinée à toute la population d'étude et secondaire ciblant les cas avec complications ostéo articulaires :

VIII.1.1 Évaluation à court terme:

Elle a été faite lors des contrôles médicaux , d'abord mensuelle, puis trimestrielle, elle porte sur:

- Le nombre, le type, la localisation et le caractère spontané ou provoqué des saignements signalés par les parents sur le carnet de l'hémophile :ABR
- L'observance thérapeutique de la prophylaxie et l'auto traitement.
- Les paramètres anthropométriques pour l'ajustement des doses de la prophylaxie .
- La tolérance du traitement et sa traçabilité en comparant le nombre réel d'injections reçues par rapport au nombre prescrit, et le nombre d'injections non faites en précisant le motif de cette abstention.

1-Nombre de saignement annuel « ABR » :

Dans notre série, la moyenne d'ABR sur 6ans était de 2,01/malade/an avec un taux d'hématome de 0,76hématomes/malade/an et 0,55 saignements muqueux /malade/an

L'étude de Salhi à Constantine, incluant 4enfants sous prophylaxie primaire et 19 sous prophylaxie secondaire , a retrouvé un nombre moyen de saignement de 0 /malade/an et 3,11 saignements /malade /an respectivement dont 0,69hématomes/malade/an et 0,28 saignements/malade/an, cela est expliqué par la taille de l'échantillon.

Nos chiffres sont donc plus proches des résultats de l'étude nationale avec 2,91 pour les hémophiles sous prophylaxie versus 3,89 sous traitement ponctuel dont 0,82 hématome/malade/an .

En revanche, nous avons remarqué qu'il existe une différence phénotypique entre l'hémophilie A et B avec un taux médian de saignements annualisé de 2,91/malade/an pour l'HA et de 1,11/malade/an pour l'HB ,d' hématome (0,68/malade/an pour l'HA et de 0,08/malade/an pour l'HB),le profil phénotypique de l'hémophilie A est donc plus sévère : $P < 1\%$ DS, cette différence a été signalée aussi dans l'étude nationale et évoquée dans les lignes directrices de la WFH mais sans preuve scientifique. **Tableau 83**

Bien que le traitement prophylactique standard et personnalisé aient permis de réduire considérablement la fréquence des saignements annuels, nos résultats confirment que l'objectif zéro saignement, même s'il n'est pas encore atteint, est réalisable notamment chez les hémophiles B :les résultats présentés en 2018 par une large étude menée dans le monde, en Europe (Italie,Espagne,Allemagne,Pays Bas et Danemark), en Amérique du Nord (USA,Canada) en Russie et au Japan par l'équipe d'Oahara auprès de 2091 cas incluant 19 études de 20 publications dont (84 %) enfants avec un suivi médian de 5 à 19 ans appuient notre hypothèse que la prophylaxie réduit l'ABR mais ne l'annule pas : la moyonne d'ABR des cas sous prophylaxie était de 2,1 à 4 versus 12 à 15,6 sans prophylaxie.[245]

L'étude de cohorte mondiale prospective à long terme (AHEAD) après 3 années d'observation colligeant 522 patients dans 21 pays avec un suivi global de 811 années-patients, a estimé ,aussi un taux de saignement annuels médians (ABR) de 1,7 dans le groupe prophylaxie versus 8,9 dans le groupe à la demande en soulignant que jusqu'à un tiers seulement des formes sévères ou modérés n'a rapporté aucun saignement pendant une année de suivi .[246]

Dans notre série,la localisation la plus fréquente des hématomes était les fesses et les cuisses dans 55% avec des localisations plus ou moins dangereuses : Dans 7% la langue, dans la région rétro orbitaire ,gingivale,testiculaire et au niveau du psoas dans la même proportion 4%.

l'hémorragie cérébro méningée retrouvée chez 4 hémophiles(5%): 2hémophiles sévères , (1 avec inhibiteurs positifs) et 2 hémophiles B sévères , avec un âge moyen de 6 ± 3 ans et dans 50 % spontannés, sans séquelles psychoneurologiques mais avec un taux de mortalité à 25 % nous positionne dans la fourchette des séries mondiales où elle est rencontrée chez 1,9 a` 15,6 % des patients hémophiles A et B sans aucune différence dans cette large étude de Tezanos en Argentine rapportant 156 épisodes d'hémorragie du système nerveux central documentés chez 106 patients d'une population totale de 1 410 hémophiles (7,5 %) avec un âge moyen de $9+/-5$ ans. Les saignements spontanés du SNC étaient prédominants dans l'hémophilie sévère (85,2 %)et plus de 50 % des patients avaient des séquelles psychoneurologiques avec un taux de mortalité global de 29,2 %. [65].

Ljung en Suède [216]Stieltjes et al en France ont publié les même chiffres avec un taux allant de 3 à 10 % de la population hémophile principalement les patients jeunes avec un taux de mortalité à 20 % [216]Tableau 149

Tableau 149 :Répartition par âge de l'HIC en France(1991–2001) [216]

Age group	Proportion of ICH (%)
0–1 months	8.1
1–24 months	17.9
2–15 years	21.1

- **Le niveau socioéconomique /ABR** :Le niveau socioéconomique semble avoir un impact sur la survenue de saignement, statistiquement significative ($p=0,001$) dans notre série **Figure 122 Tableau 130**

- **Anémie ferriprive/ ABR** : Un autre constat,c'est l'effet diercet des saignements sur l'installation de l'anémie ferriprive , statistiquement significative ($p=0,01$). **Figure 123**

• **Niveau d'instruction des parents/ ABR :** Le niveau d'instruction des parents ne semble avoir aucun impact sur l'ABR même si statistiquement la différence n'était pas significative ($p=0,08$), cela pourrait s'expliquer par la taille de l'échantillon de notre étude. **Tableau 131**

2 -ABJR :

Dans notre série, le taux médian annualisé était de 0,70 hémarthroses /patient / an (0,64 pour l'HA et de 0,06 pour l'HB), aucun patient n'a développé une articulation cible dans cette population d'étude.

proche des résultats de l'étude de Salhi 0,50 hémarthrose/malade/an (versus 4,95 hémarthroses /patient / an sans prophylaxie) mais bien inférieur à ceux de l'étude nationale qui était de 2,81 (versus 3,89 sans prophylaxie) .

Le siège de prédilection était dans plus de la moitié des cas le genou suivi de la cheville avec 25% suivi du coude dans 13% des cas.

L'objectif optimal dans notre pris en charge était la prévention des saignements mais notre hantise était l'atteinte articulaire, ce qui explique nos résultats : 37,5% des hémophiles A et 90% des hémophiles B avaient un taux de saignement articulaire annuel nul .

Cette conclusion concorde avec les résultats de cette célèbre étude de Manco et Johnson qui affirment que environ 42 % des patients sous prophylaxie contre 12 % des patients sous traitement à la demande avaient un taux de saignement articulaire annuel nul (AJBR)[139].

Aucun patient n'a développé une articulation cible au cours de l'étude.

VIII.1.2-Évaluation à moyen et long terme :

Elle a intéressé la 2^{ème} population d'étude présentée par 5 malades et les résultats étaient évaluées en fonction de la durée de suivi, de ce fait 2 groupes étaient individualisés :

Le 1^{er} groupe : Il regroupe 2 hémophiles A sévère répondant aux critères de la prophylaxie secondaire, dont la durée de suivi est de 6ans .

L'âge des 2 enfants était de 12ans et 14 ans .

Le 2^{ème} groupe : Il regroupe 3 hémophiles A sévère avec inhibiteurs forts répondeurs dont la durée d'évolution était de 5ans .

L'âge moyen des 3 enfants était de 3,4 ans .

1-ABR/ABJR : La moyenne d'ABR était de 2,54/malade/an avec un taux d'hamatome de 1,58hématomes/malade/an et 3,50hémarthroses/malade/an pour le 1^{er} groupe.

La moyenne d'ABR était de 3,73saignement /malade/an avec un taux d'hamatome de 3,91hématomes/malade/an et 3,56hémarthroses/malade/an pour le 2^{ème} groupe .

2-Articulation cible :

Au début de notre série ,2 hémophiles soit 4,76% des cas avaient une articulation cible évolutive c'était le genou gauche chez qui un traitement chirurgical s'est imposé.

Le 2^{ème} enfant résidant à BBA,continuait à saigner dans son articulation cible initiale et a développé une autre articulation cible :le coude, malgré une prophylaxie personnalisée et un traitement chirurgical .

Au cours de l'étude, 3 hémophiles ont développés des articulations cibles suite à l'apparition des inhibiteurs dans ce groupe, il s'agissait du genou également.

Dans ce groupe, un enfant a développé une autre articulation cible c'était son deuxième genou habitant à plus de 80 km de notre service, dans un habitat rural, le traitement prophylactique n'était pas suivi et les séances de kinésithérapie non plus avec une mauvaise adhésion des parents au traitement ce qui justifie son état.

Le 2e enfant de ce groupe a été diagnostiqué hémophile après une synovectomie d'urgence au service d'orthopédie, un traitement intensif instauré à l'occasion de l'acte chirurgical à l'occasionnée l'apparition des inhibiteurs chez lui, ce qui a compliqué la prise en charge et a occasionné le développement d' une articulation cible sur le genou opéré .

Par contre, aucun hémophile B n'a développé une articulation cible au cours de l'étude.

Dans la série d'Akretche [210] étudiant l'apport de la kinésithérapie pour le traitement de l'arthropathie hémophilique une diminution significative du nombre d'articulations cibles après rééducation a été notée, ce qui justifie nos résultats en absence d'une kinésithérapie fonctionnelle adaptée surtout chez les hémophiles avec inhibiteurs. **Tableau 150**

Tableau 150 : Nombre d'articulation cible avant et après kinésithérapie fonctionnelle. [210]

Avant Rééducation		Après Rééducation	
	N	N	P
Genou D	13	6	0,006
Genou G	17	12	0,0164
Cheville D	4	1	0,0831
Cheville G	1	0	0,323
Coude D	6	1	0,0235
Coude G	7	2	0,0235

3-HJSH : La surveillance et l'évaluation clinique de l'état articulaire ont été effectuées en collaboration avec le kinésithérapeute de l'équipe pluridisciplinaire par le score clinique HJHS chez la deuxième population de l'étude représentée par les hémophiles qui présentaient des complications ostéo articulaires au début ou en cours de l'étude, enfin

Il était évaluable chez les 05 patients, la moyenne du score global final était de 12,4/124 et de 1,4/4 pour la marche globale.

Au début de l'étude, la moyenne du score global était de 12 dans le premier groupe, il passe à 15,5 après 48 mois, qui s'explique par l'apparition d'une nouvelle articulation cible : le coude chez l'enfant de 13ans, en revanche, la synovectomie chez les 2enfants de ce groupe ramène le score à 12, mais la pandémie du COVID a contribué à l'obtention d'un score final à 13.

Pour le 2ème groupe, le score initial étant nul chez 2 enfants passe à 13 après 60 mois sous l'effet combiné de plusieurs facteurs : la pandémie du COVID et l'apparition des inhibiteurs chez un hémophile, aux mêmes circonstances s'ajoute le conflit parental et l'apparition de l'hépatite C chez l'autre hémophile.

Pour le 3ème enfant le score initial était à 7 après la synovectomie et reste stable malgré l'apparition des inhibiteurs.

Le genou gauche était l'articulation la plus atteinte cliniquement avec un score moyen par patient de 6,8/40 suivi du coude droit et du genou droit avec un score de 1,4 pour les deux articulations.

Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans l'étude nationale avec une moyenne de 15,73 et dans la série de Akretche[210] un score moyen de 10,28.

Le genou gauche était aussi l'articulation la plus atteinte dans la série d'Akretche avec un score moyen de patient de 8,51 avant la rééducation puis de 4,83 après la rééducation.

En tenant compte du statut immunologique, dans notre étude les 3 enfants avec inhibiteurs positifs du 2ème groupe avaient un score moyen HJHS global final à 14,5 versus 11 pour les hémophiles avec inhibiteur négatifs à l'instar des résultats de l'étude HAEMO care de 2019[247], une étude épidémiologique internationale mesurant le fardeau de l'hémophilie dans les pays en développement menée en Algérie, en Inde, au Maroc, à Oman et en Afrique du Sud, qui a évalué l'état clinique et fonctionnel orthopédique lié à l'hémophilie, le score HJHS moyen était de 10,9 chez les enfants sans inhibiteurs versus 15,2 chez les enfants avec inhibiteurs donc similaire à nos résultats.

4-EVA : Dans notre étude, la douleur était multifactorielle, soit aiguë liée aux accidents hémorragiques et aux injections du traitement soit chronique liées aux complications ostéoarticulaires, notre première priorité était toujours d'exclure les saignements comme cause de douleur, la prochaine étape était l'évaluation de la douleur et son mécanisme prédominant. Pour la douleur chronique, nous n'avons analysé que l'EVA-douleur appréciée par le médecin, vu sa plus grande objectivité par rapport à l'EVA –douleur malade ou parent.

2 enfants (40%) présentaient une douleur modérée, il s'agit des enfants du groupe 1, 1 enfant présentait une douleur intense, il s'agit de l'enfant du groupe 2 avec double articulations cibles, tandis que les 2 autres, la douleur était légère pour l'un et absente pour l'autre.

L'EVA douleur moyenne-médecin dans notre série était de 3,6 appuyant l'hypothèse qui qualifie l'hémophilie comme une des maladies les plus douloureuses, et se rapprochant des résultats obtenus dans la série de Akretche : 37,83% avaient un EVA entre 2-3 et 5,4% avaient un EVA entre 6-8 [210]

5- Capacité fonctionnelle Score FISH :

Dans notre série, seulement les 2 hémophiles du 1er groupe avaient un âge supérieur à 5 ans leur permettant l'évaluation par le score FISH au début de l'étude, un score maximum était à 21 et un score minimum était de 24 cottaient un score moyen FISH à 22/ 32/ patient.

Au début de notre étude, le premier malade avait un score à 23, il passe à 24 à la fin de l'étude, l'activité la plus touchée chez lui était la marche, la montée des escaliers et l'accroupissement, pour le 2ème malade, le score initial était à 23 aussi mais son score est tombé à 21 en fin de l'étude puisqu'il a développé une articulation cible du coude droit, limitant ses activités quotidiennes comme le manger, la toilette et l'habitude de s'habiller seul. Cependant vu l'étroitesse de notre échantillon, nous n'avons pas pu comparer ce paramètre avec les autres études comme la série d'Akretche évoluant 46 hémophiles ou le score maximum était de 32 chez 8 patients et un score minimum de 19 chez 1 patient et une moyenne de 29,26/ patient ou une étude mexicaine réalisée par Tlacuilo et al analysant 90 enfants d'âge moyen de 10 +/- 3,4 ans, le score moyen était de 25,8 +/- 3,6 et les activités les plus touchées étaient la marche, l'accroupissement et la montée d'escalier. [249]

VIII.2 Evaluation radiologique :

1-Evaluation du score orthopédique radiologique de Pettersson

Il était évaluable chez 02 patients qui ont atteint la durée d'évolution après 05 ans (60 mois) et après 48 mois de suivi vu le nombre restreint des patients qui ont atteint la durée d'évolution initialement fixée (03 patients). Cette évaluation concernait alors 05 patients.

Le score radiologique de Pettersson moyen était de 1,10 avec un minimum de toutes les articulations avec une 0 et de 7 maximum pour moyenne de 4,6 pour le genou gauche, 0,6 pour le genou droit et de 0,4 pour le coude droit.

Une moyenne du score de Pettersson était à 1,25 chez les enfants sans inhibiteurs et de 1 chez les enfants avec inhibiteurs.

Dans la série d'Akretche, le score radiologique par patient avait une moyenne de 1,67 pour

le genou droit, 1,90 pour le genou gauche, ,27 pour la cheville droite et 0,14 pour la cheville gauche, 0,21 pour le coude droit et 0,35 pour le coude gauche[210]

Dans l'étude nationale, le score radiologique de Pettersson moyen était de 8,30 (n=93) [289]

L'étude Haemo care a rapporté une moyenne du score de Pettersson à 12.3chez les enfants sans inhibiteurs et de 14.2 chez les enfants avec inhibiteurs. [247]

2- Corrélations ABRJ/HJSH/Score de Pettersson :

2-1-Corrélation ABRJ/HJSH : Dans notre étude, il existe une relation proportionnelle entre l'ABRJet HJSH avec un test de Spearman $R = 0,77$ statistiquement significative ($P=0.01$)dans l'étude nationale cette relation était modérément proportionnelle avec R de Spearman= 0,61 . **Figure 124**

2-2-Corrélation ABRJ/ score de Pettersson : Une bonne corrélation entre ABRJ et le score de Peterson a été observée dans notre étude avec R de Spearman=0,67 statistiquement significative $P=0,01$,proche du résultat de l' l'étude nationale avec un test de Spearman égale à 0,53. **Figure 125**

2-3-Corrélation HJSH/Score de Pettersson : Une bonne corrélation également entre les scores HJSH et le score de Pettersson a été observée dans notre étude avec R de Spearman à 0,883 statistiquement significative avec $P=0,01$,proche du résultat de l'étude nationale avec un test de Spearman égale à 0,815. **Figure 126**

3-Score échographique Head–US/ScoreIPS«IRM»:

Dans notre série, la notation par le score Head US était relativement subjective car elle n'était pas effectuée par un radiologue spécialisé en hémophilie, l'évaluation du cartilage ,de l'hypertrophie synoviale et l'atteinte articulaire étaient vraiment imprécises à savoir ,un amincissement , une irrégularité du cartilage ou des ostéophytes et des érosions sous-chondrales , avec un taux moyen du score HEADUS à 1 ,54 et chez 3 enfants de notre série, 42% avait un score entre 4-8 . Devant ce constat,la nécessité d'avoir un POC-US devient impérative car l'échographie, permet de détecter les premiers signes d'une maladie articulaire, et d'une maladie articulaire subclinique ,ce role de dépistage précoce a été prouvé par une étude Espagnole faite par l'équipe de Rodriguez qui a démontré que le score échographique HEAD-US est meilleur que les enregistrements d'hémarthrose et l'échelle HJHS pour détecter les premiers signes de lésions articulaires chez les hémophiles [250]

Une autre étude aux pays bas faite par Foppen analysant 96 articulations (Genoux et chevilles)chez 24 patients hémophiles âgés de 18 à 34 ans par le POC-US et l'IRM a conclue que l'échographie évalue avec précision l'hypertrophie synoviale, les irrégularités de la surface

osseuse et les anomalies du cartilage par conséquent ,pourrait etre une alternative précise à l'IRM pour la détection des changements articulaires précoces.[251]

L'équipe de Nguyen aux USA a démontré les avantages de l'échographie par rapport à l'IRM dans la détection rapide des hémarthroses. [252]

Les 5enfants ont bénéficiés d' une IRM généculaire, révélant une synovite chronique stade I chez un hémophile, une synovite chronique stade I I avec hypertrophie épiphysaire plus sévère avec irrégularités des surfaces articulaires (microgéodes) et léger pincement de l'interligne chez les 2 enfants du groupe 1, cependant, elle était normale (sans atteinte ostéo cartilagineuse) chez 2hémophiles du 2ème groupe, cela a mené à une cotation selon le score IPS à 3/17 chez 60% des cas , à 4/17 chez 20% et à 6/17 chez 20% des cas .

VIII.3 -Evaluation de la qualité de vie: Score QUAL HEMO:

Lorsque l'on fait référence à la qualité de vie, la définition communément citée est celle publiée par l'OMS en 1993 : « La qualité de vie est définie comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est donc un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement »

Enfants :En 2016,c'est avec les scores des enfants qu'on a eu les meilleurs résultats 35,79%, largement inférieurs aux scores parents et très proches des scores minimaux,ce qui reflète une bonne qualité de vie jugée par les enfants eux-mêmes puisque 10/13enfants 77% trouvent que leur état de santé est excellente et 2patients soit 15% la trouvent très bonne et 1enfant 8 % la trouve mauvaise, c'est celui qui souffre d'une synovite sub aigue du genou cependant la majeure partie des enfants hémophiles évoquent leur mécontentement face aux accidents hémorragiques et expriment leur peur vis-à-vis des jours de la prophylaxie qui implique le traitement intra veineux à l'hôpital .Le domaine du sport et l'école affichent un score élevé aussi, lié à l'interdiction de l'enfant hémophile à pratiquer des activités sportives à l'école.

Parents : Les scores de la version parent sont moyens 55,82% justifié par la surprotection des enfants hémophiles particulièrement par la mère, ce qui influe sur leur activité quotidienne et condamne leur participation à certains jeux. Le score moyen le plus proche des scores maximaux était celui des sentiments éprouvés vers leurs enfants, l'anxiété parentale était très palpable à travers les réponses concernant l'avenir de leur enfants .

Adolescents : Pour l'adolescent qui représentait le groupe 12-17ans ,autant le score global était alarmant, autant certaines dimensions du questionnaire étaient particulièrement

encourageantes, il s'agit des domaines de « La famille », « la vie scolaire », « les amis » et « les loisirs », cependant les dimensions « perception du future et vision d'autrui », « traitement » étaient majoritairement altérées, spécialement la dimension « sport » qui est fortement recommandé dans l'objectif de prévenir les complications musculo-articulaire, l'adolescent se retrouvait dans un cercle vicieux où la douleur entraînait une baisse de son activité physique qui engendrait des complications musculo-articulaire, qui elles-mêmes entraînaient une sédentarité.

En 2021, tous les scores ont baissé, ce qui reflète une amélioration de la qualité de vie au fil des années jugée par les enfants eux-mêmes et leurs parents dans les différents groupes : dans le groupe parents le score est passé de 55,82% à 37,3%, celui des enfants, il est passé de 35,79% à 28,8% et c'est le groupe des adolescent qui a affiché un fléchissement spectaculaire de 73% à 39,8% .

Les meilleures items ayant affiché une baisse significative avec un score moyen très proche des scores minimaux étaient ceux du « traitement » avec un score de 21,48% des « accidents hémorragiques » avec un score de 23,03% de « l' activité physique » avec un score de 27,08% et « le sport » avec un score de 38,63%, ces résultats reflètent probablement l'impact positif de la disponibilité et la régularité du traitement prophylactique, du traitement à domicile, des séances d'éducation, de la personnalisation du traitement chez les hémophiles A et la sensibilisation des établissements scolaires sur l'hémophilie.

Chez les parents, nous avons constaté aussi que l'angoisse initiale qui les hantait, s'est dissipée au fil du temps laissant place à plus de confiance et d'espérance.

En Algérie, seule l'étude de Salhi a adopté un instrument spécifique à la maladie de l'hémophilie le questionnaire Haem-a-Qol pour évaluer la qualité de vie liée à la santé des patients hémophiles. Par ailleurs la revue de littérature ne dispose pas d'une étude maghrébine ayant utilisé le questionnaire QUAL HEMO, limitant ainsi le champs de comparaison.

Salhi a rapporté des scores moyens sensiblement similaires à notre étude avec des scores enfants 4-7ans bas pour presque tous les items, en faveur d'une bonne qualité de vie néo moins, les parents affichaient une crainte majeure d'une éventuelle pénurie des facteurs anti hémophiliques et par conséquent l'interruption de la prophylaxie. Les scores les plus élevés qui reflètent la mauvaise qualité de vie concernaient le soutien que l'hémophile reçoit d'autrui et qui est pratiquement inexistant d'après l'étude de Salhi [17]

, ainsi que le domaine du sport et l'école dont ce score était élevé très proche de nos résultats.

Dans l'étude Haemo care, la plupart des problèmes signalés étaient dans les dimensions douleur/inconfort dans 65,2 % et la mobilité dans 56,4 %). [247]

Ainsi il est judicieux de conclure que les enfants hémophiles de notre étude ne souffrent pas de la maladie mais plutôt leurs parents ,ceci rejoint le score élevé 68% de la dimension « Future» reflétant les préoccupations négatives qu'éprouvent les parents de notre étude concernant l'avenir et vie future de leur enfant hémophiles,devant ce constat, nous devons axer la prise en charge psychologique plutôt sur les parents que leurs enfants.

IX -Prise en charge des complications :

IX -1-Prise en charge des complications de l'appareil locomoteur :

1- Synoviorthèse :

1-1-Synoviorthèse chimiques à l'héxacétonide de triamcinolone :

Depuis 2017, sept synoviorthèses chimiques à l'héxatrione ont été réalisées chez 3 hémophiles : les 2 hémophiles du premier groupe avec une moyenne de 3synoviorthèses pour la même articulation, et 1hémophile avec inhibiteur du 2ème groupe chez qui 1synoviorthèse a été effectuée.

Les articulations traitées étaient les genoux dans 100% .

Evolution : Dans notre série, la synoviorthèse à l'héxacétonide de triamcinolone a donné des resultats transitoires,pendant six mois seulement ,certe elle a permis une réduction de la douleur à 63%, ainsi qu'une amélioration du score clinique orthopédique mais après une année d'évolution une régression de ce score a été observée liée à l'arrêt de la kinésithérapie fonctionnelle ,en revanche 2 enfants avec inhibiteurs positif ont échappé à la synovirthèse et seule la kinésithérapie fonctionnelle était leur alternative thérapeutique et qui était plus prudente et plus longue.

1-2 La synoviorthèse radioactive à l'Yttrium 90 qui a une indication pédiatrique et permet une une réduction significative de la douleur articulaire due à la synovite était non disponible dans notre région.

Fernandez Fernandez Pallazi et al ont montré en 2001, que la synoviorthèse radioactive avec l'Yttrium 90 permet une diminution de plus de 75% des hémarthroses, une diminution de la douleur, et une conservation de la mobilité de 75 à 95% avec un recul de 6 à 40 mois.[254] Par ailleurs Rodriguez-Merchan et al en 2014 montrent le bénéfice de cette technique avec une diminution de 64% des hémarthroses et une diminution de 70% de la douleur [255]

2- Synovectomie : Après échec de la synoviorthèse chez les 2hémophiles du 1er groupe d'étude ,2 synovectomies ont été réalisées :

2-1 Une Synovectomie à ciel ouvert en 2017: Chez l' enfant de 13ans , l'indication était posée au cours de la consultation orthopédique spécialisée à Ben Aknoun puis l'enfant était orienté au service de chirurgir orthopédique du C.H.U de Sétif où il a séjourné pendant 15jours

et a été pris en charge par le service de rééducation fonctionnelle de Ras ELma en bénéficiant de plusieurs séances de kinésithérapie sous couverture de FVIII .

2-2 Une Synovectomie arthroscopique en 2018: Il s'agit de l'adolescent de 16ans , sa prise en charge était par l'équipe de Ben Aknoun avec un séjour de 10 jours en chirurgie puis pendant 20jours pour des séances de kinésithérapie sous couverture de FVIII .

Evolution :

Dans notre série, la synovectomie par voie arthroscopique, en plus de la durée d'hospitalisation écourtée , a donné de meilleurs résultats fonctionnels, elle a permis une amélioration du score HJSH de 63% contre 43% pour la synovectomie à ciel ouvert, ces résultats concordent avec ceux publiés par une étude de Vulpen en 2020 qui rapporte la supériorité de l'arthroscopie par rapport à la vois classique, cette dernière étant plus invasive ,avec des conséquence majeures de perte de mouvement ,de plus, la nécessité de grandes quantités de remplacement du facteur de coagulation , un séjour prolongé à l'hôpital et les complications consécutives infectieuses et la raideur. Par contre, l'avantage de la synovectomie arthroscopique a été tant sur une amélioration plus favorable de l'amplitude de mouvement que sur le plan financier ,toutefois elle doit être initiée dès le plus jeune âge.[253]

Coût :

Synoviorthèse : Dans notre étude, le coût direct des synoviorthèses chez nos malades a été estimée à **8405888** DA en absence d'inhibiteur et **29681810**DA en présence de l'inhibiteur qui est donc **3,5** plus coûteuse.

Synovectomie :Le coût direct de la pris en charge de la synovectomie a été estimée à 1747337DA pour la synovectomie à ciel ouvert et de 3615180DA par voie arthroscopique ,ce qui fait un total de 5362516,96DA avec une différence de, 1867844,31 DA ,ainsi,le coût de la synovectomie par chirurgie classique est double, alourdissant le fardeau de la prise en charge ,déjà très lourd de la pathologie elle-même et ce malgré la gratuité des soins dans notre système de santé.

En 2021 ,une étude transversale multicentrique sur le coût de l'hémophilie a été menée dans 6centres à travers l'Algérie :4 centres adultes et 2 centres pédiatriques , dont notre service, collégeant 534 patients, ce qui représentait 30% du total des patients atteints d'hémophilie A, a analysé les données sociodémographiques, cliniques ainsi que les données d'utilisation des ressources. Les coûts directs des soins de santé et le manque de productivité pour le patient ont été évalués pour l'ensemble de la population et comparés entre les groupes, classés par âge, poids et développement d'inhibiteurs. Le coût total estimé par an en Algérie était de 69 millions d'euros avec un coût moyen par patient traité et par an de 94 699 €. De plus, les coûts observés

par patient sont généralement 8 fois plus élevés pour les patients avec inhibiteurs (449 000 €) vs sans inhibiteurs (54 130 €), c'est le constat de notre étude aussi avec un rapport de 3,5. Le principal facteur de coût était le coût des médicaments (95 % des coûts totaux), de plus, avec un seul centre de référence national capable de réaliser des chirurgies orthopédiques, le temps d'attente est augmenté, entraînant des incapacités plus lourdes. [256] [301]

L'étude HAEMOcare, confirme nos résultats, les coûts totaux de l'hémophilie étaient statistiquement significativement plus élevés chez les patients avec inhibiteurs par rapport aux patients sans inhibiteurs, avec un coût total annualisé moyen combiné de 19 513 \$ US, mais les résultats étaient hétérogènes, en Algérie, tous les patients, quel que soit leur âge ou leur statut inhibiteur, ont bénéficié d'un remboursement intégral des frais de traitement, les coûts directs sont prédominants donc dans notre pays, à Oman, tous les patients pédiatriques, sans ou avec inhibiteurs, et seuls les patients adultes avec inhibiteurs ont bénéficié d'un remboursement intégral des frais de traitement par contre aucun remboursement n'était disponible pour les patients de l'Inde et du Maroc. [247]

3- Kinésithérapie : Depuis le début de notre étude en 2016, les 5 enfants hémophiles ont bénéficié de rééducation fonctionnelle avec pause d'une attelle de repos et de fonction chez 2 hémophiles .

De 2016-2021, les 2 enfants du 1^{er} groupe et seulement un enfant du 2^{ème} groupe ont été malheureusement pris en charge au service de réadaptation fonctionnelle à Beb Eloued, vu les résultats décevants obtenus en ambulatoire à Sétif mais depuis 2021, les kinésithérapeutes de l'équipe multidisciplinaire ont bénéficié d'une formation dans un centre référent de rééducation à Alger, et depuis la kinésithérapie est plus facile d'accès à nos hémophiles.

IX-2-Prise en charge des complications infectieuses : Hépatite C :

Un seul cas d'hépatite C a été diagnostiqué dans notre série, c'est un hémophile A sévère avec inhibiteurs positifs diagnostiqué après une transfusion sanguine faite pendant le drainage d'un hématome extra dural réalisé en 2017, depuis, l'enfant est régulièrement suivi en consultation des maladies infectieuses CHU Sétif .

a-Impact de l'infection virale sur l'ABR :

Chez notre malade avec HBC positif, nous avons observé qu'il présente un nombre de saignement annuel (10) nettement supérieur à la moyenne d'ABR(2,5) même si statistiquement non significatif, ce taux est justifié par la présence d'inhibiteurs. **Tableaux 151-152**

Tableau 151 : Impact de l'infection virale sur l'ABR .

Sérologie virale HBC	ABR	P value
HBC Positive : N=1	10	DNS
HBC Négative : N=83	2,5+/-2,58	

Tableau 152 : Impact de l'infection virale sur l'ABR chez les hémophiles avec inhibiteurs

	HBC positive		P value
	Avec inhibiteurs N=1	Sans inhibiteurs N=6	DS
ABR	10	8,58+/-3,2	

b-Evolution : Aucun traitement (ribavérine) n'a été indiqué , vu l'âge de l'enfant (inférieur à 6 ans) mais l'évolution était favorable avec une charge virale décroissante au terme de notre étude.L'étude nationale 2022 a rapporté que les infections virales par l'HBS,HBC qui représentaient 4,82% des cas, s'accompagnent d'un taux plus élevé d'ABR ,avec une moyenne de 5,3 et de 4,28 respectivement, par rapport à la moyenne d'ABR chez les hémophiles non infectés de 3,15.

IX.3- Prise en charge des complications immunologiques :

1-Résultats : Durant notre étude, les inhibiteurs ont été diagnostiqué chez 7/84 hémophiles soit 8,3% de l'ensemble des cas de la série.

2-Type et sévérité : Les inhibiteurs se étaient développés exclusivement chez les hémophiles A soit 11% de l'ensemble des cas de l'HA,chez 5 sévères et 2 mineurs.

3-Résidence : Seulement 29% des cas avec inhibiteur résidaient à Sétif, les 71% restant habitaient dans des villes loin de Sétif entre 60 et 80 kms.

4-Age de découverte : L'âge médian de développement d'un inhibiteur dans notre série était de 4,64 ans.

5-Titre des inhibiteurs : 100% de nos hémophiles avec inhibiteurs étaient des forts répondeurs, avec un titre minimal d'inhibiteur à 12 unités Bethesda et un titre maximal d'inhibiteur à 606 unités Bethesda.

6- Circonstances de découverte des inhibiteurs : Les circonstances de découverte des inhibiteurs était l'inefficacité thérapeutique chez 5/7 enfants hémophiles sévères (72%) et lors de screening chez 2/7 enfants hémophiles mineurs.(28%)

Nos résultats sont dans la fourchette des résultats nationaux, maghrébines et certains pays Arabes **Tableau 153**

Mais restent très inférieurs à ceux décrits dans les différentes séries de la littérature où la prévalence des inhibiteurs a été estimée entre 15% et 33% [208] [104] . **Tableau 154**

L'âge médian de développement d'un inhibiteur dans notre est inférieur à de celui décrit dans les pays développés qui est moins de 3 ans. [209] [91] [257], cela pourrait être expliqué par le sous diagnostic de cette complication redoutable dans notre pays.

Le risque d'inhibiteur en fonction de la sévérité concorde avec les données de la littérature, il est environ quatre fois plus faible en cas d'hémophilie A modérée ou mineure comparée à l'hémophilie sévère 3 à 13 % [258] [104] [108] .

Tableau 153 : Nombre de cas d'inhibiteurs dans l'hémophilie A et Bau Maghreb, en Afrique et pays Arabes 2020

	Hémophilie A	Hémophilie B	Taux %
Algérie	195	10	12 ,8%
Notre série	7	0	8,3%
Tunisie	29	06	17 ,5%
Maroc	158	28	6,6%
Egypte	703	02	9,2%
Arabie Saoudite	127	02	8,7%
Iraq	206	10	11,8%
Quatar	05		24%
Iran	362	37	26, 5%
Camroune	16		20,1%
Mali	06		27, 5%
Liban	12	02	17,5%
Afrique du sud	66	05	34,07%

Tableau 154 : Nombre de cas d'inhibiteurs dans l'hémophilie A en Europe, Asie et Amérique.

	Hémophilie A	Hémophilie B	Taux %
Algérie	195	10	12 ,8%
Allemagne	105	1	42,9%
France	238	16	37,2%
Canada	63	1	63,2%
USA	817	73	20,5%
Royaume-Uni	252	17	32,2%
Japan	95	17	61,6%
Suède	23	3	39,7%
Brazil	388	21	32,6%
Inde	564	24	43,6%
Mexique	288	17	13,2%

7- Facteurs de risque : Les facteurs influençant le risque d'inhibiteur chez un hémophile étaient intrinsèques et extrinsèques dans notre étude :

7-1 Le jeune âge au début du traitement par le FVIII : Dans notre série, la moyenne d'âge de l'initiation de la prophylaxie pour les 5 hémophiles sévères était de 2,13 ans, loin du cercle de risque publié par Goudemand en France en 2006 qui a rapporté que les enfants traités pour la première fois après l'âge de 12 mois avaient 0,3 fois moins d'inhibiteurs que chez les enfants traités avant l'âge de 6 mois [110].

Dans une série Espagnole, Lorenzo et al ont rapporté aussi une incidence cumulée d'inhibiteur à 3 ans de 41% (IC 95% : 22-67%) chez ceux traités pour la première fois avant l'âge de 6 mois, cette incidence est plus faible, 29% (IC 95% : 13-57%), si le premier traitement a été administré entre 6 et 12 mois de vie et diminue à 12% (IC95% : 4-34%) si la 1ère injection de FVIII a été réalisée après l'âge de 12 mois. D'après cette étude, le jeune âge au premier traitement semble constituer un facteur de risque d'inhibiteur, mais les réserves suivantes doivent être émises : les enfants traités plus précocement sont peut-être ceux atteints le plus sévèrement et porteurs des mutations les plus délétères (absence complète de FVIII) .

Il est frappant d'observer dans l'étude prospective menée avec Kogenate FS® [259] une proportion de nouveaux cas d'inhibiteurs de 15% (contrastant avec la fréquence de 28% préalablement observée avec Kogenate®), avec une proportion importante d'enfants traités en prophylaxie (70% en fin d'étude). On peut donc émettre l'hypothèse que l'institution précoce d'une prophylaxie chez l'enfant lors des premières expositions pourrait exercer un effet comparable à celui d'une tolérance immune à faibles doses et induire la disparition d'un inhibiteur apparu précocement et demeuré inaperçu.

En 2007, la CANAL study (Action concertée sur les anticorps neutralisants dans l'hémophilie sévère A) qui était une étude observationnelle rétrospective (n = 366), où le taux de risque était de 0,5 (95 % IC 0.2–0.9) pour l'inhibiteur dans le groupe prophylactique qui prouve un effet protecteur de la prophylaxie [106].

Un autre aspect à discuter lors du début du traitement de l'hémophilie A est l'évitement des « signaux de danger immunologiques » tels que l'inflammation/l'infection/la vaccination, un traitement vigoureux avec des doses élevées sur des jours consécutifs ou des interventions chirurgicales. Deux centres allemands ont signalé une fréquence étonnamment faible d'inhibiteurs après avoir commencé la prophylaxie à un jeune âge avant l'apparition des saignements et en évitant les « signaux de danger immunologiques » [260]

7.2 Les hémophiles noires : 100% de nos enfants sont de race blanche, les hémophiles de couleur noire sont deux fois plus susceptibles que les patients blancs de produire des inhibiteurs dans la littérature [100] [283]

7.3 La sévérité : Pour la sévérité, prévalence retrouvée dans notre série a été de 75% parmi les hémophiles A sévères et de 15% chez les hémophiles A mineures, cette prévalence est supérieure aux résultats mondiaux :20 à 30 % pour l'hémophilie A sévère et d'environ 5 à 10 % dans le cas de l'hémophilie modérée ou légère [262] [104], lié probablement à l'étroitesse de notre échantillon. Il est important de souligner que dans le cas de l'hémophilie sévère, les inhibiteurs ne changent pas le site, la fréquence, ni la gravité des saignements or dans l'hémophilie légère ou modérée, l'inhibiteur peut neutraliser de manière endogène le facteur VIII synthétisé, ce qui convertit en fait le phénotype du patient à sévère. [263] [261] [126] [110]

7.4 Les antécédents familiaux : Des antécédents familiaux étaient retrouvés dans 14,8% ,il s'agissait de l'oncle maternel et dans (28%) des cas dans la fratrie. Une large étude Suédoise ,l'étude internationale sur les frères de Malmo (MIBS) a prouvé fortement ce risque en rapportant que (69,9 %) des frères avec inhibiteurs participants dans l'étude avaient des antécédents d'inhibiteurs. [264]

7.5 Le traitement intensif : Un traitement intensif a été retrouvé dans 86% des cas ,après une synovectomie d'hémostase, une avulsion dentaire, une hémarthrose et une intervention chirurgicale d'un hématome extra dural ,ce qui confirme l'association de ce facteur aux développement des inhibiteurs ,rapporté par l'étude EUHASS[265] ,un système international de pharmaco surveillance multicentrique couvrant 68 centres d'hémophilie qui de 2008 à 2012 a analysé des données sur 489 PUPs sévère et 20 503 années de traitement chez des PTP sévère et a évalué le développement d'inhibiteurs en fonction de la concentration de facteur chez les hémophilies A et B . L'incidence cumulée des inhibiteurs chez les PUPs atteints d'hémophilie A sévère était de 25,9 % et de 6,9 % chez les PUP atteints d'hémophilie B sévère. Les taux d'inhibiteurs chez les PTPs atteints d'hémophilie A sévère étaient de 0,15/100 années de traitement et 0,04/100 années de traitement pour l'hémophilie B sévère.

L'étude RODIN[108] évoque qu'un traitement à fortes doses (30 à 50 unités/kg) pendant 3 à 5 à 10 jours consécutifs au cours des 20 premiers jours d'exposition augmente le risque d'inhibiteur d'un facteur de 2 à 3. [261] [268] [126] [266] [111]

Cette notion a été remise en question par l'étude RODIN (Research Of Determinants of INhibitor Development among previous untreatment patients (PUPs) with haemophilia) menée par Gouw et al en 2013, qui est une étude observationnelle prospective (n = 574), n'a pas montré de différence dans le taux d'inhibiteurs pendant les 20 premiers jours d'exposition entre la prophylaxie et le traitement à la demande. Cependant, après les 20 premiers jours d'exposition, la prophylaxie était associée à un rapport de risque de 0,68 (IC à 95 % 0,47–0,99), c'est-à-dire

un effet protecteur et les inhibiteurs qui se développaient étaient principalement de faible titre.
[111] [108]

7.6 Le type du facteur : Dans notre série , 57% des ont reçu comme première exposition du FVIII plasmatique contre 43% du recombinant. Le rôle de VIII recombinant comme facteur de risque pour le développement d'inhibiteur fait l'objet d'intenses débats depuis longtemps, deux explications possibles pour un risque plus faible de développement d'inhibiteurs avec le pF VIII utilisé ont été rapportés dans la littérature, à savoir la présence d'activité immunomodulatrice corporifiée avec le FVIII et la présence du facteur von Willebrand (VWF) associée au facteur de croissance transformant (TGF)[110] [267]

En 2015 à Milan, une étude portant le nom de "SIPPET" [258] menée dans 42 centres de 14 pays des 5 continents, a apporté une réponse incontestable, pour la première fois par le biais de l'approche scientifique et rigoureuse d'une étude clinique randomisée, à la question de savoir si l'origine du Facteur VIII de substitution influe sur l'incidence d'anticorps inhibiteurs chez les (PUPs), les résultats de l'étude SIPPET concluent que le traitement de l'hémophilie A sévère par un facteur VIII recombinant (rFVIII) est associé à une incidence plus élevée de 87% de développement d'inhibiteurs que le traitement par un Facteur VIII plasmatique.[109] [227]

7.7 Anomalies génétiques: Ce chapitre sera plus détaillé ci-dessous.

7.8 Allaitement maternel : Dans notre série les 7 hémophiles avec inhibiteurs faisaient partie des 44% des cas exclusivement allaités au sein pendant 6 mois, , notre objectif était de tester l'hypothèse selon laquelle l'allaitement pourrait réduire le développement d'inhibiteurs en induisant une tolérance immunitaire orale au facteur VIII cependant, une enquête épidémiologique Suédoise, pays où l'allaitement maternel est largement répandu, réalisée sur 100 hémophiles A sévère, 19 avec des inhibiteurs de 1980–99 n'a montré aucun effet protecteur de l'allaitement.[268]

8. Prise en charge :

8.1-Prophylaxie : 71% enfants sont sous prophylaxie par des agents by passants, de type complexe pro thrombinique activé (Feiba) à raison de 85UI/Kg /3 semaine chez 60% ou bien Octotog alpha (Novoseven) à raison de 90µg/kg 1 jour sur 2.

8.2-Traitement des accidents hémorragiques : Un hémophile était traité à la demande seulement en cas de syndrome hémorragique par un agent by passant de type Octotog alpha (Novoseven) à raison de 90µg/kg chaque 2 à 3 heures selon l'importance du syndrome hémorragique.

En cas de syndrome hémorragique interrécurent, les autres hémophiles sous prophylaxie étaient traités soit par le complexe pro thrombinique activé (Feiba) à raison de 80UI/Kg chaque

8 heures, ou bien Octotog alpha (Novoseven) à raison de 90µg/kg chaque 2 à 3 heures ,selon l'importance du syndrome hémorragique et la réponse individuelle de chaque hémophile à l'un ou l'autre by passant.

8.3-L'induction de la tolérance immune :Elle a été effectuée chez un 1 seul hémophile sévère ayant réunis les critères prédictifs de réussite, utilisant le régime low doses :Facteur VIII recombinant 50UI/kg/3fois/semaine pendant 12mois, le titre avant l'ITI était à 12UI Bethesda, l'intervalle entre la détection des inhibiteurs et l'ITI était de 13 mois .

Un traitement prophylactique à base de Feiba 85U/kg/3fois/semaine a été aussi instauré pendant l'ITI .

- **Résultat** :Un ABR pendant l'ITI à 2, avec un taux .de réussite à 100%, une demi vie de récupération du FVIII supérieure à 66% avec deux titres des inhibiteurs négatifs à 1mois d'intervalle.La prophylaxie avec le FVIII a été reprise avec succès.

Ainsi,nos résultats sont plus ou moins proches des résultats obtenus par l'étude nationale avec 15,44% de patients ayant développé des inhibiteurs dont 89% de forme sévère ,chez 70%des cas à un âge moins de 15 ans, dans 38% à un âge moins de 10 ans et dans 37,5% un âge moins de 5 ans .Les circonstances de découverte était systématique dans 63,41% et en cas de non-réponse à une substitution dans 36,58 % de cas , il s'agit de forts répondeur dans 84% des cas , le titre maximal moyen d'inhibiteur avant l'ITI était de 28 unités Bethesda. Pour les antécédents familiaux , ils sont retrouvés chez 16% des cas dans la fratrie .Sur le plan thérapeutique 25, 57% on bénéficié d'une induction de tolérance immune (10enfants) avec une durée moyenne de 10 mois dans le taux de réponse complète et de 37% , une réponse partielle obtenue chez un patient ,un arrêt chez 3 patients vu que les parents étaient non complains et chez un enfant avec plusieurs épisodes d'infection sur chambre implantable . Chez 2(33%) patients il y a eu échec, 23% patients avec inhibiteurs sans ITI sont sous prophylaxie par des agents bypassant.

Nous avons comparé nos résultats à des séries qui se rapprochent de notre étude , les résultats sont présentés dans le **Tableau 155**

Tableau 155 : Circonstances de découverte et pris en charge des inhibiteurs dans des série de la littérature .

	N	Sévérité	Age dgc ACC (Ans)	CDD	%	Titre	Type FVIII	TRT	
Gouider	7	Sévère	3	Trt inefficace	42%	15,2	0,6 -45	Plas 100%	ITI
Tunis		26%		Bilan pré op	22%				(100%)
[208]				Fortuite	46%				
Bouyadmar	22	Sévère	12	Trt inefficace	63%	18,3	0,6– 84	Reco 18,2%	ITI
Rabat		45%		Bilan pré op	23%			Plas 26 %	(9%)
[252]									
Owaideh	43	Sévère	3	Recherche		29,3	58,33	Reco 30,8%	
Arabie		81%		Systématique				Plas 61,2%	
Saoudite		Mineur							
[209]		9%							
Lorenzo	15	100%	3	Recherche		24	5-135.5	Reco	
Espagne		Sévère		Systématique				Plas	
[104]									
Notre série	7	75%S 15%Min	4 ,64	Trt inefficace Screening		8	12-606	Plas 57% Reco 43%	ITI14% Px BY passant (76%)

X- Anomalies génétiques et développement d'inhibiteurs :

Dans notre série, une étude génétique a été faite chez 4 parmi les 7 hémophiles étudiés : 57% , il s'agissait des hémophiles sévères, les 2 frères mineurs n'ont pas bénéficié de cette étude vu son prix onéreux .

Une microinversion de l'intron 22 a été retrouvée chez 2 enfants (50%) , une mutation faux sens chez un enfant (25%) et une étude génétique négative chez le 4^{ème}.

Nos chiffres se rapprochent d'une étude originale de Abdi [270] faite dans la région de l'ouest Algérien en 2014 , analysant la contribution de l'étude moléculaire de l'hémophilie A dans la population Algérienne chez 27 patients appartenant à 21 familles non apparentées, les inhibiteurs ont été retrouvés chez 7/27 patients hémophiles (29,16%) dont 6 (85,71%) atteints de forme sévère de la maladie, les anomalies moléculaires responsables de l'HA ont été identifiées chez 20 patients du groupe étudié. Une hétérogénéité significative dans la distribution de ces mutations dans le groupe de patients développant des inhibiteurs a été mise en évidence avec une fréquence des mutations dites délétères (71,42%.) type microinversion de l'intron 22 chez 4/7, une mutation non-sens dans 1/7, toutefois pour les deux patients restants, aucune mutation génétique n'a été détectée.

Ainsi parmi le groupe de patients développant des inhibiteurs, la fréquence très élevée des mutations fortement délétères: micro-inversion de l'intron 22 et mutation non-sens comme dans notre série a été préalablement rapporté et expliqué par Astermark et al [101], en effet, ces mutations conduisent à une rupture de tolérance pour les antigènes du FVIII chez ces patients, cette dernière sera responsable de l'installation d'une réponse immunitaire contre le FVIII thérapeutique une fois administré à ces patients.

Une méta-analyse Allemande a confirmé l'implication des mutations fortement délétères du gène F8 dans le développement des inhibiteurs [271] par contre, cette place de l'inversion de l'intron 22 est controversée, dans une étude Tunisienne, 28 patients atteints d'hémophilie A provenant de 22 familles non apparentées ont été examinés, les auteurs rapportent 23 mutations différentes avec une prévalence faible de l'inversion de l'intron 22 : 5/23, le seul cas ayant présenté des inhibiteurs avait une large délétion. [263] Certaines études effectuées sur des effectifs limités avaient évoqué même un rôle protecteur de la mutation au regard du risque d'inhibiteur [272].

L'étude internationale sur les frères de Malmö (MIBS) a évalué le taux de concordance dépendant du type de mutation de la formation d'inhibiteurs chez les frères et sœurs dans 113 familles : Le taux de la micro inversion à intron 22 était de 63,5 % [264].

En revanche, le résultat négatif de l'étude génétique effectué chez le 4^{ème} hémophile obtenu dans notre série a été rapporté par la littérature : les tests génétiques ne permettent pas toujours d'identifier la variante sous-jacente associée au phénotype de l'hémophilie (0,6 % des HA sévère et 2,9 % de HA modérée ou mineure, 1,1 % HB modérée ou mineure) [273].

Pour les formes mineures dans notre étude, l'étude INSIGHT a rapporté cette association entre la mutation F8 et le développement d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A non sévère. Cette analyse a inclus 1112 patients atteints d'hémophilie A non sévère de 14 centres en Europe et en Australie qui avaient génotypé au moins 70 % de leurs patients. Le risque d'inhibiteur a été calculé avec le nombre cumulé de jours d'exposition comme variable temporelle. Pendant 44 800 jours d'exposition, 59 / 1112 patients ont développé un inhibiteur ; et sur un total de 214 mutations faux-sens F8, 19 étaient associées au développement d'inhibiteurs. Ces résultats soulignent l'importance du génotypage F8 dans l'hémophilie A non sévère. [274]

Bien que les inhibiteurs soient une complication peu fréquente de l'hémophilie légère ils peuvent être associés à des hémorragies graves, potentiellement mortelles d'après une étude de l'UKHCDO United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organization (UKHCDO), à l'aide d'un questionnaire standard où 41% cent des membres de familles d'hémophiles légères et

modérés traités avaient des antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII, suggérant une prédisposition familiale à développer des inhibiteurs ont été suivis , 16 patients de 11 familles ont été génotypés. Sept mutations faux-sens ont été détectés et 5 patients de 3 familles avaient une mutation provoquant une substitution de Trp2229 par Cys dans le domaine C2 qui semble prédisposer à la formation d'inhibiteurs.[275]

Tableau 156 : Fréquences des micro-inversions de l'intron 22 rapportée dans différentes populations.

Population étudiée	Fréquence de la micro-inversion de l'intron 22	Références
Afrique/ Pays Arabes		
Notre série	50%	
Algérie	57%	Abdi et al [270]
Tunisie	22,72%	Elmahmoudi et al [263]
Egypte	23,3%	Abou-Elew et al[276]
Liban	29%	Djambas Khayat et al[277]
Arabie Saoudite	50%	Owaidah et al[209]
Jordanie	52%	Awidi et al[278]
Europe		
Allemagne	45,5%	Oldenburg & Pavlova[89]
Espagne	52,5%	Casana et al [279]
France	47%	Repesse et al [280]
Italie	52%	Margaglione et al [281]
Angleterre	38,9%	Green et al[282]
Amérique		
Etats unis d'Amérique	32,2%	Miller et al [283]
Asie		
Inde	50,5%	Jayandharan et al [284]
Iran	39%	Boekhorst et al[285]
Chine	51,3%	Xue et al [286]

Cette hétérogénéité des résultats dans le monde, représentée dans le tableau, pourrait être expliquée par l'interférence d'autres facteurs de risque de développement des inhibiteurs.

XI-Décès :

Nous déplorons par ailleurs le décès d'un hémophile A sévère, âgé de 9ans, le cause de décès était un hématome intra cérébral suite à un traumatisme crânien suite à un accident de la route, après un séjour de 8jours en réanimation, l'enfant a malheureusement succombé à ses blessures.

Organisation de la prise en charge

La prise en charge de l'hémophilie à l'âge pédiatrique est une tâche multidisciplinaire qui nécessite une stratégie adaptée à chaque type d'hémophilie et une action concertée dans une structure sanitaire spécialisée entre le pédiatre, le chirurgien, l'orthopédiste, le chirurgien-dentiste, l'infirmière, le kinésithérapeute, le psychologue et le pharmacien qui prodiguent des soins de manière coordonnée. Ce réseau de soins permet une prise en charge optimale à chaque patient et ambitionne à établir une liaison avec la famille et l'enfant fondée sur la confiance, la fiabilité et la bonne communication. Fixer cette base à l'âge pédiatrique peut avoir un impact sur l'issue de la maladie plus tard.

L'objectif optimal de la prise en charge de l'enfant hémophile de la région de Sétif suivi au niveau du service de pédiatrie CHU de Sétif est de l'accompagner depuis son diagnostic jusqu'à l'âge adulte en aussi bonne santé que possible et d'éviter les complications particulièrement articulaires.

Les principaux axes de notre prise en charge s'organisent comme suit:

1-Enregistrement des nouveaux cas dans un dossier électronique.

2- Dans les formes familiales, l'équipe obstétricale doit être avertie et toutes procédures invasives doivent être évitées jusqu'à ce que le diagnostic puisse être confirmé ou exclu par un dosage du taux de FVIII et de FIX, ces tests sont physiologiquement prolongés en période néonatale. Une échographie trans fontanelle après la naissance doit dépister la présence précoce d'une hémorragie intra cérébrale.

3-En dehors de la période néonatale et d'antécédents familiaux, le diagnostic d'hémophilie doit être recherché en cas d'ecchymoses/saignements anormaux ou inhabituels après des procédures invasives, par exemple une amygdalectomie ou une circoncision.

4-Annonce diagnostic : Elle doit être progressive au cours de plusieurs consultations, associée idéalement au psychologue et assistante sociale en réunissant les deux parents :le choc, le déni, la colère et la dépression sont des troubles émotionnels courants.

5- Etablissement de l'arbre généalogique pour permettre le diagnostic des autres hémophiles potentiels et des femmes conductrices dans la famille.

6- Assurer un suivi médical régulier portant sur la croissance, le développement psychomoteur et la puberté.

7-Vaccination: Un enfant hémophile peut et doit être vacciné comme les autres enfants; administrés par voie sous-cutanée, certains vaccins nécessitent la voie intramusculaire, une dose de facteur, un sac de glace placé sur le site d'injection 5 min avant l'injection, une aiguille de petit calibre et une pression appliquée le site d'injection pendant 5 minutes permettent leur réalisation en toute sécurité.

8-Traitement : Pour l'hémophilie le traitement est en une prévision d'un saignement ou pour le prévenir :

-Le traitement ponctuel: La substitution doit être précoce notamment en cas d'hémarthrose avec application des mesures générales et traitement de la douleur, en cas de localisations dangereuses, les explorations paracliniques doivent être différées.

-La prophylaxie primaire : Initiée à l'âge de 12 à 18 mois avant l'apparition de la première hémarthrose et selon un schéma progressivement intensifié avec une dose initiale entre 20 - 50 UI/kg une seule fois par semaine , prenant en compte le réseau veineux et le phénotype hémorragique de l'enfant notamment le nombre annuel de saignements, dans un but d'une personnalisation dynamique ultérieure en utilisant la pharmacocinétique comme guide pour une modification adaptée en fonction des besoins réels de chaque patient .

9- Traitement à domicile : Le traitement à domicile instauré aux enfants hémophiles leur a permis de rester en famille, d'être normalement scolarisés et l'auto traitement.

10- Education thérapeutique : « ETP » La sensibilisation des patients à travers les séances d'éducation thérapeutique leur a permis de mieux connaître et gérer la maladie dès qu'il commence à comprendre ce qui se passe autour de lui et une meilleure adhésion au traitement ,pour les parents, les objectifs de l'éducation thérapeutique sont de leur permettre d'exprimer leur ressenti, leurs réactions face à la maladie, de proposer une aide psychologique si nécessaire et de développer leur capacité à accompagner l'enfant hémophilie à tous les âges de sa vie.

11-Scolarité : L'entrée à l'école doit être programmée en concertation avec le directeur d'établissement, les parents, le médecin scolaire de l'établissement et le pédiatre avec mise en place d'un projet d'accueil individualisé qui précise les modalités particulières de prise en charge de l'enfant dans la vie quotidienne au sein de l'école notamment en cas d'accidents avec respect du secret médical.

12-Prise en charge Psychologique : Elle aide surtout les mères à s'adapter à la maladie et faire face aux difficultés causées par sa chronicité ; aux sentiments d'anxiété, de culpabilité et d'inquiétude face à l'état de leur enfant, mais aussi à l'impact de douleur pendant la perfusion dans la mesure où les facteurs psychosociaux et culturels leurs exercent une influence négative qui altère directement qualité de vie de leur enfants.

13-Evaluation clinique et radiologique : Une évaluation périodique continue et régulière à travers des consultations trimestrielles assurée par l'équipe pluridisciplinaire de l'état articulaire permet d'identifier les lésions articulaires précoces et de prévenir le développement d'une arthropathie. Outre l'examen clinique, l'examen échographique s'est avéré capable de détecter et de surveiller précocement l'hypertrophie synoviale et les changements

ostéochondraux aidant ainsi à identifier les articulations qui doivent être étudiées avec un examen de deuxième niveau tel que l'IRM.

Le dépistage et le traitement adéquat des complications immunologiques reste un défi clinique important, avec des options thérapeutiques limitées qui fait appel aux agents by passants ou à l'ITI selon la disponibilité du traitement.

Le dépistage et le traitement des complications infectieuses l'hépatite c.

14-Gestion de la circoncision : L'accompagnement des enfants hémophiles lors des actes chirurgicaux tel que la circoncision par la concertation avec les chirurgiens ; les médecins réanimateurs ainsi que le pharmacien et la programmation méticuleuse sont seuls garants de bonnes suites post opératoires.

15-Sport : Le sport doit être encouragé car il a contribué à améliorer la qualité de vie des enfants ;le choix des activités doit refléter leurs préférences, leurs capacités et les ressources des familles ;les sports sans contact comme la natation, le vélo et la marche doivent toujours être privilégiés, le jour de la prophylaxie préférentiellement mais il est plus prudent de participer à des programmes sportifs organisés sous la supervision d'un adulte avec des équipements de sécurité comme les orthèses et des protèges genoux et coudes.

16-Rééducation fonctionnelle : Elle est, préventive quotidienne et passive en dehors de tout accident hémorragique et curative en cas d'hémarthrose ou il est préférable de faire la séance de kinésithérapie le jour de l'injection de prophylaxie .

17-Hygiène bucco dentaire : Les enfants hémophiles doivent être éduqués à une hygiène bucco-dentaire correcte, ciblée par un double brossage quotidien avec une brosse à dents à poils de texture moyenne et un dentifrice au fluor adapté à l'âge. Le traitement peut être effectué en toute sécurité sous anesthésie locale pour les procédures qui nécessitent une augmentation des niveaux de facteur et des anti fibrinolytiques comme l'acide tranexamique, peuvent être utilisés en toute sécurité .

18- Adolescence/ Transition vers le service d'hématologie adulte :La prise en charge devient plus critique à la prépuberté et à l'adolescence avec l'abandon du traitement et la rébellion des adolescents ;de plus, la transition des soins vers le centre pour adultes peut représenter une phase frustrante pour eux ;elle doit inclure une réunion conjointe avec l'équipe pédiatrique et adulte et faite moment opportun choisi exclusivement par l'hémophile ; les séances de psychothérapie pendant cette période doivent être intensifiées.

19-Conseil génétique : Le conseil génétique doit inclure :la délivrance d'informations sur le mode de transmission, le risque pour les parents d'avoir un autre garçon atteint, et le risque pour les sœurs du patient d'avoir des enfants atteints .

20- Rôle de l'association de patients: Le rôle associatif est primordial car il propose une série d'accompagnement pour faire face au quotidien de la vie des enfants hémophiles :Rencontrer, échanger, apprendre ensemble constituent des aides concrètes à des besoins exprimés lors des ateliers d'accompagnement des parents (week-end) et des journées d'informations participatives sur les nouveaux traitements et sur des problématiques spécifiques comme les arthropathies ou la kinésithérapie.

Le modèle de prise en charge sont illustrés dans **l'annexe 17**.

PROPOSITIONS

Les besoins en matière de diagnostic et de prise en charge des enfants hémophiles dans notre pays restent insatisfaits malgré l'élaboration et la mise en ligne en 2008 du guide national sur la prise en charge de l'hémophilie et les lignes directives de la prophylaxie chez l'enfant en 2018.

Au terme de ce travail, et dans la perspective d'aider les pédiatres à mieux s'orienter en cas de suspicion d'hémophilie, de mieux définir le parcours de soins des enfants hémophiles et d'établir un modèle de prise en charge adapté aux moyens disponibles dans notre pays, nous tenons à suggérer les propositions suivantes :

1-Plaidoyer pour un registre hospitalier électronique à défaut d'un registre national, permettant la collecte des données des malades atteints d'hémophilie et le suivi de leurs besoins, seul garant de lutte contre la sous-déclaration de l'hémophilie.

2-Pour lutter contre le retard diagnostique de la maladie, il est souhaitable de promouvoir :

- La formation médicale initiale pour les étudiants en graduation avec l'augmentation du volume horaire destiné à cette pathologie et l'acquisition de connaissances adéquates.
- La programmation de cycles de formation continue au profit du personnel de santé s'occupant des enfants hémophiles avec l'apprentissage des différentes techniques de prise en charge de la maladie notamment l'échographie ostéoarticulaire.

3-Un modèle de prise en charge adapté aux moyens disponibles dans notre pays est décliné dans l'**Annexe 17**.

4-Une équipe multidisciplinaire faite d'hémo-pédiatre ou pédiatre spécialisé en hématologie pédiatrique ,kinésithérapeute,orthopédiste,chirurgieninfantile,radiologue,dentiste, psychologue ; devrait être mise en place pour l'élaboration de plans de soins individuels pour chaque patient et établir des programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP).

5-Créer une société d'hématologie pédiatrique qui aura pour mission l'élaboration de recommandations nationales de prise en charge de l'hémophilie chez l'enfant.

6-Il est primordial de mettre en place des centres de référence régionaux et des plans de prise en charge où la disponibilité des traitements anti hémophiliques doit être une priorité.

7-Création d'un questionnaire de qualité de vie spécifique à nos coutumes et culture sociales.

8-Fournir un support psychosocial continu et encourager les patients et leurs familles à rechercher un appui auprès des instances de soutien social en fonction de leurs besoins individuels.

9-Organiser la transition des soins de la pédiatrie à l'hématologie adulte, la transition doit être un phénomène actif tant pour le patient que pour les soignants.

10-Promouvoir la formation continue des kinésithérapeutes par la mise en place d'un plan d'entraînement régulier dans des centres référents.

11-Organiser des jumelages nationaux et internationaux réguliers entre les services de pédiatrie pour partage d'expérience.

CONCLUSION

Conclusion

L'hémophilie est une affection rare de la coagulation mais la plus courante des troubles hémorragiques graves qui a été considérée comme une entité uniforme pendant plusieurs siècles son traitement est le plus efficace et le plus sûr parmi les troubles monogéniques les plus répandus. Si elle n'est pas correctement prise en charge depuis la petite enfance, elle est l'une des principales causes d'invalidité à vie .

Nous avons fixé comme objectif principal, la proposition d'un modèle de prise en charge de l'hémophilie adapté à nos moyens. Notre étude a concerné trois populations ,la première descriptive transversale a concerné 84 enfants atteints d'hémophilie, la deuxième et la troisième prospectives et ont concerné les hémophiles avec des complications ostéo articulaire et les complications liées au traitement anti hémophilique avec un suivi longitudinal où les enfants sont recrutés dans le service de suivi de l'hémophilie à Sétif et suivis durant une période de 6 ans (2016-2021) .

Notre travail constate un sous diagnostique de la maladie et un faible recours à la kinésithérapie fonctionnelle ,mais fait ressortir l'avancée escomptée de la prise en charge de l'hémophilie chez l'enfant, depuis le rôle de l'équipe multidisciplinaire, la personnalisation de la prophylaxie primaire et son impact économique percutant ,au traitement à domicile à l'éducation thérapeutique jusqu'à la prise en charge des complications de l'appareil locomoteur et de celles liées au traitement comme le développement des inhibiteurs ou les infections virales.

Nous souhaitons que le modèle de prise en charge proposé dans notre étude soit discuté par les sociétés savantes comme la Société Algérienne de Pédiatrie et la société Algérienne d'hématologie et de transfusion sanguine, afin d'être enrichi et proposé aux praticiens s'occupant des enfants atteints d'hémophilie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Référence bibliographiques

- [1] P. H. Bolton-Maggs et K. J. Pasi, « Haemophilias A and B », *The Lancet*, vol. 361, n° 9371, p. 1801-1809, mai 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)13405-8.
- [2] A. Iorio *et al.*, « Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries », *Ann. Intern. Med.*, vol. 171, n° 8, p. 540, oct. 2019, doi: 10.7326/M19-1208.
- [3] G. R. Jayandharan et A. Srivastava, « Hemophilia: Disease, Diagnosis and Treatment », *J. Genet. Syndr. Gene Ther.*, vol. 01, n° S1, 2012, doi: 10.4172/2157-7412.S1-005.
- [4] M. Leuer *et al.*, « Somatic Mosaicism in Hemophilia A: A Fairly Common Event », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 69, n° 1, p. 75-87, juill. 2001, doi: 10.1086/321285.
- [5] « Rodak BF (ed): Diagnostic Hematology. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 626–631. Thomas LC, Sochynsky CL. Multiple measuring modes of coagulation instruments. *Clin Hemost Rev* 1999; 13:8.».
- [6] J.-F. Schved, « Traitements de l'hémophilie », *EMC - Hématologie*, vol. 4, n° 1, p. 1-11, janv. 2009, doi: 10.1016/S1155-1984(09)50360-3.
- [7] « Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26(Suppl 6):1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046> ».
- [8] M. Pai *et al.*, « NHF-McMaster Guideline on Care Models for Haemophilia Management », *Haemophilia*, vol. 22, p. 6-16, juill. 2016, doi: 10.1111/hae.13008.
- [9] V. S. Blanchette *et al.*, « Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 12, n° 11, p. 1935-1939, nov. 2014, doi: 10.1111/jth.12672.
- [10] H. Kizilocak et G. Young, « Diagnosis and Treatment of Hemophilia », p. 8.
- [11] E. C. Rodriguez-Merchan, « Musculoskeletal Complications of Hemophilia », *HSS J.*, vol. 6, n° 1, p. 37-42, févr. 2010, doi: 10.1007/s11420-009-9140-9.
- [12] G. I. C. Ingram, « The history of haemophilia », p. 12.
- [13] A. J. Patek et F. H. L. Taylor, « HEMOPHILIA. II. SOME PROPERTIES OF A SUBSTANCE OBTAINED FROM NORMAL HUMAN PLASMA EFFECTIVE IN ACCELERATING THE COAGULATION OF HEMOPHILIC BLOOD », *J. Clin. Invest.*, vol. 16, n° 1, p. 113-124, janv. 1937, doi: 10.1172/JCI100829.
- [14] « *Judith Ethel Graham Pool, Edward J. Hershgold, NATURE, 1964, vol 203 p312* ».
- [15] « KECHNAOUI, THESE DOCTORAT EN MEDECINE, Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie dans la région de Marrakech, 2019 N° 259 ».
- [16] W. Schramm, « The history of haemophilia – a short review », *Thromb. Res.*, vol. 134, p. S4-S9, nov. 2014, doi: 10.1016/j.thromres.2013.10.020.

- [17] SALHI, Organisation de la prise en charge, prophylaxie primaire et traitement à la demande par du facteur VIII recombinant et plasmatique de patients atteints d'hémophilie A sévère de la région de Constantine, 2016 .
- [18] Srivastava, K. Brewer, P. Mauser-Bunschoten, S. Key, Steve Kitchen, Adolfo Llinas, Johnny N. Mahlangu, la revue scientifique *Haemophilia* ; Epub 6 JUL 2012. DOI : 10.1111/j.1365-2516,2012.02909.
- [19] M. W. Skinner, « Treatment for all: a vision for the future », *Haemophilia*, vol. 12, n° s3, p. 169-173, juill. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01280.x.
- [20] World Population Prospects 2017, Data Booklet .
- [21] A. Iorio, J. S. Stonebraker, M. Brooker, J. M. Soucie, et the Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia, « Measuring the quality of haemophilia care across different settings: a set of performance indicators derived from demographics data », *Haemophilia*, vol. 23, n° 1, p. e1-e7, janv. 2017, doi: 10.1111/hae.13127.
- [22] World Federation of Hemophilia Report on the ANNUAL GLOBAL SURVEY 2020 <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1574.pdf>. Consulté en novembre 2022..
- [23] M. Napolitano *et al.*, « Replacement therapy in inherited factor VII deficiency: occurrence of adverse events and relation with surgery », *Haemophilia*, vol. 21, n° 6, p. e513-e517, nov. 2015, doi: 10.1111/hae.12782.
- [24] C. Davidson *et al.*, « Molecular evolution of the vertebrate blood coagulation network », *Thromb. Haemost.*, vol. 89, n° 03, p. 420-428, 2003, doi: 10.1055/s-0037-1613369.
- [25] S. E. Antonarakis, H. H. Kazazian, et E. G. D. Tuddenham, « Molecular etiology of factor VIII deficiency in hemophilia A », *Hum. Mutat.*, vol. 5, n° 1, p. 1-22, 1995, doi: 10.1002/humu.1380050102.
- [26] J. S. Stonebraker, P. H. B. Bolton-Maggs, J. Michael Soucie, I. Walker, et M. Brooker, « A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world: A STUDY OF REPORTED HAEMOPHILIA B PREVALENCE », *Haemophilia*, vol. 18, n° 3, p. e91-e94, mai 2012, doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02588.x.
- [27] S. C. Darby *et al.*, « The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99: Inhibitors and mortality in hemophilia », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 2, n° 7, p. 1047-1054, mars 2004, doi: 10.1046/j.1538-7836.2004.00710.x.
- [28] A. Turpie et C. Esmon, « Venous and arterial thrombosis – pathogenesis and the rationale for anticoagulation », *Thromb. Haemost.*, vol. 105, n° 04, p. 586-596, 2011, doi: 10.1160/TH10-10-0683.
- [29] M. Hoffman et D. Monroe, « A Cell-based Model of Hemostasis », *Thromb. Haemost.*, vol. 85, n° 06, p. 958-965, 2001, doi: 10.1055/s-0037-1615947.

- [30] F. Pérez-Gómez et R. Bover, « La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia », *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 60, n° 12, p. 1217-1219, déc. 2007, doi: 10.1157/13113924.
- [31] M. Andrew, P. Vegh, M. Johnston, J. Bowker, F. Ofofu, et L. Mitchell, « Maturation of the hemostatic system during childhood », *Blood*, vol. 80, n° 8, p. 1998-2005, oct. 1992, doi: 10.1182/blood.V80.8.1998.1998.
- [32] I. M. Appel, B. Grimminck, J. Geerts, R. Stigter, M. H. Cnossen, et A. Beishuizen, « Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty: *Pediatric reference levels of coagulation parameters* », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 10, n° 11, p. 2254-2263, nov. 2012, doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04905.x.
- [33] P. Toulon *et al.*, « Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations: Results of a multicentre study aimed at defining the age-specific reference ranges », *Thromb. Haemost.*, vol. 116, n° 07, p. 9-16, janv. 2016, doi: 10.1160/TH15-12-0964.
- [34] Y. Gruel, « Particularités de l'hémostase chez le nouveau-né et implications en pathologie », *Arch. Pédiatrie*, vol. 17, p. S93-S100, sept. 2010, doi: 10.1016/S0929-693X(10)70907-6.
- [35] M. Berruyer, « Praticabilité des tests d'hémostase en pédiatrie: limites et nécessités », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2012, n° 443, p. 47-53, juin 2012, doi: 10.1016/S1773-035X(12)71501-0.
- [36] J. C. K. Ngo, M. Huang, D. A. Roth, B. C. Furie, et B. Furie, « Crystal Structure of Human Factor VIII: Implications for the Formation of the Factor IXa-Factor VIIIa Complex », *Structure*, vol. 16, n° 4, p. 597-606, avr. 2008, doi: 10.1016/j.str.2008.03.001.
- [37] H. Wakabayashi et P. J. Fay, « Identification of Residues Contributing to A2 Domain-dependent Structural Stability in Factor VIII and Factor VIIIa », *J. Biol. Chem.*, vol. 283, n° 17, p. 11645-11651, avr. 2008, doi: 10.1074/jbc.M710252200.
- [38] J.-F. Schved, « Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires », *EMC - Hématologie*, vol. 3, n° 2, p. 1-14, janv. 2008, doi: 10.1016/S1155-1984(08)40043-2.
- [39] G. Castaldo *et al.*, « Haemophilia A: molecular insights », *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 45, n° 4, janv. 2007, doi: 10.1515/CCLM.2007.093.
- [40] N. Lannoy et C. Hermans, « Principles of genetic variations and molecular diseases: applications in hemophilia A », *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 104, p. 1-8, août 2016, doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.04.005.
- [41] G. Jayandharan, A. Srivastava, et A. Srivastava, « Role of Molecular Genetics in Hemophilia: From Diagnosis to Therapy », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 38, n° 01, p. 64-78, févr. 2012, doi: 10.1055/s-0031-1300953.
- [42] B. A. Konkle, J. M. Johnsen, M. Wheeler, C. Watson, M. Skinner, et G. F. Pierce, « Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: Approaches from the My Life Our Future haemophilia project », p. 8.

- [43] « Delia Lakich, H. Kazazian, E. Antonarakis, J. Gitschier, NATURE GENETICS , Vol 5, 1993 disponible sur : <http://www.nature.com/naturegenetics> ».
- [44] A. Brinke, « Two chimaeric transcription units result from an inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene and a region reportedly affected by reciprocal translocations in T-cell leukaemia », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 5, n° 12, p. 1945-1951, déc. 1996, doi: 10.1093/hmg/5.12.1945.
- [45] R. D. Bagnall, N. Waseem, P. M. Green, et F. Giannelli, « Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A », *Blood*, vol. 99, n° 1, p. 168-174, janv. 2002, doi: 10.1182/blood.V99.1.168.
- [46] G. Tagariello *et al.*, « Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders », *Blood*, vol. 114, n° 4, p. 779-784, juill. 2009, doi: 10.1182/blood-2009-01-195313.
- [47] A. B. Payne, C. H. Miller, F. M. Kelly, J. Michael Soucie, et W. Craig Hooper, « The CDC Hemophilia A Mutation Project (CHAMP) Mutation List: A New Online Resource », *Hum. Mutat.*, vol. 34, n° 2, p. E2382-E2392, févr. 2013, doi: 10.1002/humu.22247.
- [48] S. P. Leytus, D. C. Foster, et K. Kurachi, « Gene for Human Factor X: A Blood Coagulation Factor Whose Gene Organization Is Essentially Identical with That of Factor IX and Protein C_t », p. 5.
- [49] C. Hildyard et D. Keeling, « Effect of age on factor IX levels in symptomatic carriers of Haemophilia B Leyden », *Br. J. Haematol.*, vol. 169, n° 3, p. 448-449, mai 2015, doi: 10.1111/bjh.13223.
- [50] N. Gigarel *et al.*, « Single cell quantification of the 8993T>G NARP mitochondrial DNA mutation by fluorescent PCR », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 84, n° 3, p. 289-292, mars 2005, doi: 10.1016/j.ymgme.2004.10.008.
- [51] G. White, F. Rosendaal, L. Aledort, J. Lusher, C. Rothschild, et J. Ingerslev, « Definitions in Hemophilia: Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis », *Thromb. Haemost.*, vol. 85, n° 03, p. 560-560, 2001, doi: 10.1055/s-0037-1615621.
- [52] F. Rodeghiero *et al.*, « ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders: ISTH/SSC bleeding assessment tool », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 8, n° 9, p. 2063-2065, sept. 2010, doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x.
- [53] M. Borhany, N. Fatima, M. Abid, T. Shamsi, et M. Othman, « Application of the ISTH bleeding score in hemophilia », *Transfus. Apher. Sci.*, vol. 57, n° 4, p. 556-560, août 2018, doi: 10.1016/j.transci.2018.06.003.
- [54] E. A Chalmers, « Haemophilia and the newborn », *Blood Rev.*, vol. 18, n° 2, p. 85-92, juin 2004, doi: 10.1016/S0268-960X(03)00062-6.

- [55] R. Bhat et W. Cabey, « Evaluation and Management of Congenital Bleeding Disorders », *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 31, n° 6, p. 1105-1122, déc. 2017, doi: 10.1016/j.hoc.2017.08.011.
- [56] J. L. Liu, J. E. Michaud, W. W. Ludwig, et J. P. Gearhart, « Diagnosis of hemophilia in newborn circumcision: A case presentation », *Urol. Case Rep.*, vol. 23, p. 101-102, mars 2019, doi: 10.1016/j.eucr.2019.01.017.
- [57] N. E. Terry et W. C. Boswell, « Nonoperative management of delayed splenic rupture in a patient with hemophilia B », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 41, n° 9, p. 1607-1609, sept. 2006, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.05.061.
- [58] M. Hamilton, W. French, N. Rhymes, et P. Collins, « Liver haemorrhage in haemophilia - a case report and review of the literature », *Haemophilia*, vol. 12, n° 4, p. 441-443, juill. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01291.x.
- [59] A. Aronstam, S. G. Rainsford, et M. J. Painter, « Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. », *BMJ*, vol. 1, n° 6161, p. 469-470, févr. 1979, doi: 10.1136/bmj.1.6161.469.
- [60] « R. MESSAOUDI, K. LAYADI, Y. RAHAL, A. CHERIF HOSNI, D. SAIDI, H. TOUHAMI, La synoviorthèse dans l'arthropathie hémophilique du genou, Revue EL HAKIM, N° 40 | Vol. VII | 2022 ».
- [61] L. A. Valentino, « Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy: Blood-induced joint disease », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 8, n° 9, p. 1895-1902, sept. 2010, doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03962.x.
- [62] S. Donadel-Claeyssens et EUROPEAN PAEDIATRIC NETWORK FOR HAEMOPHILIA MANAGEMENT, « Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management) », *Haemophilia*, vol. 12, n° 2, p. 124-127, mars 2006, doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01202.x.
- [63] S. Rakita, P. Messing, et S.- Laurent, « CRÉATION ET DÉVELOPPEMENT TECHNIQUE », p. 94.
- [64] M. Alcalay et G. Durand, « Manifestations musculaires, articulaires et osseuses de l'hémophilie », *EMC - Appar. Locomoteur*, vol. 3, n° 1, p. 1-15, janv. 2008, doi: 10.1016/S0246-0521(08)41695-9.
- [65] M. de Tezanos Pinto, J. Fernandez, et P. R. Perez Bianco, « Update of 156 Episodes of Central Nervous System Bleeding in Hemophiliacs », *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, vol. 22, n° 5, p. 259-267, 1992, doi: 10.1159/000216333.
- [66] D. V. Quon et B. A. Konkle, « How we treat: Haematuria in adults with haemophilia », *Haemophilia*, déc. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02171.x.
- [67] J. Goudemand, « Urgences hémorragiques chez l'hémophile », p. 20, 2009.
- [68] M. E. Eyster, S. M. Asaad, B. D. Gold, S. E. Cohn, J. J. Goedert, et THE SECOND MULTICENTER HEMOPHILIA STUDY GROUP, « Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs », *Haemophilia*, vol. 13, n° 3, p. 279-286, mai 2007, doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01453.x.

- [69] V. Kiley, J. J. Stuart, et C. A. Johnson, « Coagulation studies in children with isolated recurrent epistaxis », *J. Pediatr.*, vol. 100, n° 4, p. 579-581, avr. 1982, doi: 10.1016/S0022-3476(82)80757-9.
- [70] C. Cayzac *et al.*, « Mécanismes cellulaires de la réponse immune anti-FVIII chez les patients hémophiles A », *Hématologie*, vol. 16, n° 5, p. 372-381, sept. 2010, doi: 10.1684/hma.2010.0503.
- [71] O. Espitia et M. Fouassier, « Le test de génération de thrombine », *Rev. Médecine Interne*, vol. 36, n° 10, p. 690-693, oct. 2015, doi: 10.1016/j.revmed.2015.04.013.
- [72] D. Bossard *et al.*, « Management of haemophilic arthropathy », *Haemophilia*, vol. 14, n° s4, p. 11-19, juill. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01734.x.
- [73] E. Mackie *et al.*, « Protease-activated receptors in the musculoskeletal system », *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 40, n° 6-7, p. 1169-1184, juin 2008, doi: 10.1016/j.biocel.2007.12.003.
- [74] M. Escobar et S. Sallah, « Hemophilia A and hemophilia B: focus on arthropathy and variables affecting bleeding severity and prophylaxis », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 11, n° 8, p. 1449-1453, août 2013, doi: 10.1111/jth.12317.
- [75] EMC Hématologie version 2019 Chapitre 8.
- [76] S. Lobet, C. Hermans, et C. Lambert, « Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas », *J. Blood Med.*, p. 207, oct. 2014, doi: 10.2147/JBM.S50644.
- [77] S. C. Gouw *et al.*, « Measurement of joint health in persons with haemophilia: A systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments », *Haemophilia*, vol. 25, n° 1, p. e1-e10, janv. 2019, doi: 10.1111/hae.13631.
- [78] M. J. Manco-Johnson, R. Nuss, S. Funk, et J. Murphy, « Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia: JOINT EVALUATION FOR HAEMOPHILIA », *Haemophilia*, vol. 6, n° 6, p. 649-657, nov. 2000, doi: 10.1046/j.1365-2516.2000.00439.x.
- [79] P. Hilliard *et al.*, « Hemophilia joint health score reliability study », *Haemophilia*, vol. 12, n° 5, p. 518-525, sept. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01312.x.
- [80] J. St-Louis *et al.*, « The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study », *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, vol. 6, n° 2, févr. 2022, doi: 10.1002/rth2.12690.
- [81] K. Fischer *et al.*, « Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective », *Haemophilia*, vol. 23, n° 1, p. 11-24, janv. 2017, doi: 10.1111/hae.13088.
- [82] F. Boehlen, L. Graf, et E. Berntorp, « Outcome measures in haemophilia: a systematic review », *Eur. J. Haematol.*, vol. 93, p. 2-15, août 2014, doi: 10.1111/ejh.12369.
- [83] M. Silva *et al.*, « Inter- and intra-observer reliability of radiographic scores commonly used for the evaluation of haemophilic arthropathy », *Haemophilia*, vol. 14, n° 3, p. 504-512, mai 2008, doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01630.x.

- [84] B. Lundin, H. Pettersson, et R. Ljung, « A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy », *Haemophilia*, vol. 10, n° 4, p. 383-389, juill. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.00902.x.
- [85] B. Lundin *et al.*, « Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy », *Haemophilia*, vol. 11, n° 2, p. 109-115, mars 2005, doi: 10.1111/j.1365-2516.2005.01049.x.
- [86] L. G. Suter, L. Fraenkel, et R. S. Braithwaite, « Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis », *Arthritis Care Res.*, vol. 63, n° 5, p. 675-688, mai 2011, doi: 10.1002/acr.20409.
- [87] A. Srivastava *et al.*, « Guidelines for the management of hemophilia », *Haemophilia*, vol. 19, n° 1, p. e1-e47, janv. 2013, doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.
- [88] A. Gringeri, L. G. Mantovani, L. Scalone, P. M. Mannucci, et the COCIS Study Group, « Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group », *Blood*, vol. 102, n° 7, p. 2358-2363, oct. 2003, doi: 10.1182/blood-2003-03-0941.
- [89] J. Oldenburg et A. Pavlova, « Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX », *Haemophilia*, vol. 12, n° s6, p. 15-22, déc. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01361.x.
- [90] H. M. van den Berg *et al.*, « Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A », *Blood*, vol. 134, n° 3, p. 317-320, juill. 2019, doi: 10.1182/blood.2019000658.
- [91] C. L. Eckhardt *et al.*, « Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593→Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 7, n° 6, p. 930-937, juin 2009, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03357.x.
- [92] C. L. Kempton *et al.*, « In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study: Inhibitors in mild and moderate hemophilia A », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 8, n° 10, p. 2224-2231, oct. 2010, doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04013.x.
- [93] Carol A. Fulcher, Sytske de Graaf Mahoney, and Theodore S. Zimmerman, FVHI Inhibitor IgG Subclass and FVIII Polypeptide A p r i l 2 0 2 0.
- [94] S. F. J. Whelan *et al.*, « Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients », *Blood*, vol. 121, n° 6, p. 1039-1048, févr. 2013, doi: 10.1182/blood-2012-07-444877.
- [95] J. D. Dimitrov *et al.*, « A human FVIII inhibitor modulates FVIII surface electrostatics at a VWF-binding site distant from its epitope: Electrostatic perturbations on FVIII induced by a FVIII inhibitor », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 8, n° 7, p. 1524-1531, mars 2010, doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03878.x.

- [96] J.-M. R. Saint-Remy, S. Lacroix-Desmazes, et J. Oldenburg, « Inhibitors in haemophilia: pathophysiology », *Haemophilia*, vol. 10, n° s4, p. 146-151, oct. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.01009.x.
- [97] S. Lacroix-Desmazes *et al.*, « The Prevalence of Proteolytic Antibodies against Factor VIII in Hemophilia A », *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, n° 9, p. 662-667, févr. 2002, doi: 10.1056/NEJMoa011979.
- [98] S. André *et al.*, « A Cellular Viewpoint of Anti-FVIII Immune Response in Hemophilia A », *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 37, n° 2, p. 105-113, oct. 2009, doi: 10.1007/s12016-009-8117-2.
- [99] J. Astermark, « Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia », *Haemophilia*, vol. 12, n° s3, p. 52-60, juill. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01261.x.
- [100] K. R. Viel *et al.*, « Inhibitors of Factor VIII in Black Patients with Hemophilia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, n° 16, p. 1618-1627, avr. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa075760.
- [101] J. Astermark, X. Wang, J. Oldenburg, E. Berntorp, A.-K. Lefvert, et THE MIBS STUDY GROUP, « Polymorphisms in the CTLA-4 gene and inhibitor development in patients with severe hemophilia A », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 5, n° 2, p. 263-265, févr. 2007, doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02290.x.
- [102] P. Pinto, K. Ghosh, et S. Shetty, « Immune regulatory gene polymorphisms as predisposing risk factors for the development of factor VIII inhibitors in Indian severe haemophilia A patients », *Haemophilia*, vol. 18, n° 5, p. 794-797, sept. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02845.x.
- [103] A. Pavlova *et al.*, « Impact of polymorphisms of the major histocompatibility complex class II, interleukin-10, tumor necrosis factor- β and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 genes on inhibitor development in severe hemophilia A », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 7, n° 12, p. 2006-2015, déc. 2009, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03636.x.
- [104] J. I. Lorenzo, A. López, C. Altisent, et J. A. Aznar, « Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age: Incidence of FVIII Inhibitors in Haemophilia », *Br. J. Haematol.*, vol. 113, n° 3, p. 600-603, juin 2001, doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02828.x.
- [105] E. A. Chalmers *et al.*, « Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A », *Haemophilia*, vol. 13, n° 2, p. 149-155, mars 2007, doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01418.x.
- [106] S. C. Gouw, J. G. van der Bom, et H. Marijke van den Berg, « Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study », *Blood*, vol. 109, n° 11, p. 4648-4654, juin 2007, doi: 10.1182/blood-2006-11-056291.
- [107] E. Santagostino *et al.*, « Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study », *Br. J. Haematol.*, vol. 130, n° 3, p. 422-427, août 2005, doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05605.x.

- [108] S. C. Gouw *et al.*, « Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study », *Blood*, vol. 121, n° 20, p. 4046-4055, mai 2013, doi: 10.1182/blood-2012-09-457036.
- [109] M. Carcao, W. Re, et B. Ewenstein, « The role of previously untreated patient studies in understanding the development of FVIII inhibitors », *Haemophilia*, vol. 22, n° 1, p. 22-31, janv. 2016, doi: 10.1111/hae.12790.
- [110] J. Goudemand *et al.*, « Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A », *Blood*, vol. 107, n° 1, p. 46-51, janv. 2006, doi: 10.1182/blood-2005-04-1371.
- [111] A. Persu *et al.*, Facteurs de risque de l'apparition des inhibiteurs chez l'hémophile, REVUE de médecine sexuelle 2018.
- [112] C. Santoro *et al.*, « Inhibitors in Hemophilia B », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 44, n° 06, p. 578-589, sept. 2018, doi: 10.1055/s-0038-1660817.
- [113] C. Male *et al.*, « Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study », *Haematologica*, vol. 106, n° 1, p. 123-129, janv. 2020, doi: 10.3324/haematol.2019.239160.
- [114] E. P. Mauser-Bunschoten, D. Posthouwer, K. Fischer, et H. M. Van Den Berg, « Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up », *Haemophilia*, vol. 13, n° 6, p. 697-700, nov. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01554.x.
- [115] M. L. Tapper, « Emerging viral diseases and infectious disease risks », *Haemophilia*, vol. 12, n° s1, p. 3-7, mars 2006, doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01194.x.
- [116] P. Norja, R. Lassila, et M. Makris, « Parvovirus transmission by blood products - a cause for concern? », *Br. J. Haematol.*, vol. 159, n° 4, p. 385-393, nov. 2012, doi: 10.1111/bjh.12060.
- [117] R. Knight, S. Stanley, M. Wong, et G. Dolan, « Hemophilia Therapy and Blood-Borne Pathogen Risk », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 32, n° S 2, p. 003-009, juin 2006, doi: 10.1055/s-2006-946908.
- [118] A. Lienhart et V. Chamouard, « Evolution de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie », p. 62.
- [119] L. Thim *et al.*, « Purification and characterization of a new recombinant factor VIII (N8): A NEW RECOMBINANT FACTOR VIII », *Haemophilia*, vol. 16, n° 2, p. 349-359, mars 2010, doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02135.x.
- [120] « Cédric Hermans, INNOVATIONS 2019 EN HÉMOSTASE, Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 97-105».
- [121] L. Covid, « INNOVATIONS 2020 EN HÉMOSTASE-THROMBOSE », p. 11, 2020.
- [122] K. J. Pasi *et al.*, « Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 1, p. 29-40, janv. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1908490.

- [123] PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) HEMOPHILIE, 2019, Version n° 3 disponible sur : www.has-sante.fr ».
- [124] K. Holstein *et al.*, « Pain management in patients with haemophilia: a European survey: PAIN MANAGEMENT IN HAEMOPHILIA », *Haemophilia*, vol. 18, n° 5, p. 743-752, sept. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02808.x.
- [125] Dominique Lasne Marie-Françoise Hurtaud, Particularités de l'hémostase du nouveau-né, 10.1016/S1773-035X(18)30397-6 ».
- [126] J. N. Stinson, T. Kavanagh, J. Yamada, N. Gill, et B. Stevens, « Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents », *Pain*, vol. 125, n° 1, p. 143-157, nov. 2006, doi: 10.1016/j.pain.2006.05.006.
- [127] M. González-Fernández, N. Ghosh, T. Ellison, J. C. McLeod, C. A. Pelletier, et K. Williams, « Moving Beyond the Limitations of the Visual Analog Scale for Measuring Pain: Novel Use of the General Labeled Magnitude Scale in a Clinical Setting », *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 93, n° 1, p. 75-81, janv. 2014, doi: 10.1097/PHM.0b013e31829e76f7.
- [128] C. L. Hicks, I. van Korlaar, et B. Goodenough, « The Faces Pain Scale ± Revised: toward a common metric in pediatric pain measurementq », p. 11, 2001.
- [129] « Benoit Polack, Thierry Calvez, Herve Chambost, Chantal Rothschild, Jenny Goudemand, Segolene Claeysens, Annie Borel-Derlon, Isabelle Bardoulat, Frederique Maurel, and Marie-Christine Woronoff-Lemsi,9 for the EQOFIX Study Group, TRANSFUSION 2015;55;1787–1797».
- [130] B. Sørensen *et al.*, « Management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia in an evidence-poor world: MUSCLE HAEMATOMA MANAGEMENT IN HAEMOPHILIA », *Haemophilia*, vol. 18, n° 4, p. 598-606, juill. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02720.x.
- [131] N. G. Andersson *et al.*, « Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment », *Br. J. Haematol.*, vol. 179, n° 2, p. 298-307, oct. 2017, doi: 10.1111/bjh.14844.
- [132] Y. Kamhieh et H. Fox, « Tranexamic acid in epistaxis: a systematic review », *Clin. Otolaryngol.*, vol. 41, n° 6, p. 771-776, déc. 2016, doi: 10.1111/coa.12645.
- [133] J. Mahlangu *et al.*, « 7 TREATMENT OF SPECIFIC HEMORRHAGES », p. 11.
- [134] E. Berntorp, « History of prophylaxis », *Haemophilia*, vol. 19, n° 2, p. 163-165, mars 2013, doi: 10.1111/hae.12100.
- [135] M. Carcao *et al.*, « The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab », *Haemophilia*, vol. 25, n° 4, p. 676-684, juill. 2019, doi: 10.1111/hae.13762.
- [136] J. Mahlangu *et al.*, « Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors », *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, n° 9, p. 811-822, août 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1803550.

- [137] K. Fischer *et al.*, « The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia », *Blood*, vol. 99, n° 7, p. 2337-2341, avr. 2002, doi: 10.1182/blood.V99.7.2337.
- [138] J. Astermark, P. Petrini, L. Tengborn, S. Schulman, R. Ljung, et E. Berntorp, « Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized: Prophylaxis in Haemophilia », *Br. J. Haematol.*, vol. 105, n° 4, p. 1109-1113, juin 1999, doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01463.x.
- [139] M. J. Manco-Johnson *et al.*, « Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia », *N Engl J Med*, p. 10, 2007.
- [140] « PROPHYLAXIE CHEZ L'ENFANT HÉMOPHILE Directives Nationales 2018 ».
- [141] Crispian Scully, Pedro Diz Dios, Paul Giangrande, ORAL CARE FOR PEOPLE WITH HEMOPHILIA OR A HEREDITARY BLEEDING TENDENCY. TREATMENT OF HEMOPHILIA APRIL 2008 • NO 27 ».
- [142] N. Ait Mouffok(1), Y. ZitouNi(1), R. LAttAfi(1), M. BeNsAdok(2), NekkAL, Revue EL HAKIM , L'avulsion dentaire chez l'hémophile N° 17 | Vol. IV | Janvier 2019 ».
- [143] CLINICAL PRACTICE GUIDELINES, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, V 38 / NO 6 16/17».
- [144] A. Dougall, O. Apperley, G. Smith, L. Madden, L. Parkinson, et B. Daly, « Safety of buccal infiltration local anaesthesia for dental procedures », *Haemophilia*, vol. 25, n° 2, p. 270-275, mars 2019, doi: 10.1111/hae.13695.
- [145] S. Haghpanah, R. Ardeshiri, Z. Zahedi, M. H. Golzadeh, S. Silavizadeh, et M. Karimi, « Attitudes and practices with regard to circumcision in haemophilia patients in Southern Iran », *Haemophilia*, vol. 19, n° 3, p. e177-e178, mai 2013, doi: 10.1111/hae.12120.
- [146] Berkouk Redjimi Y, La gestion de la circoncision chez l'hémophile en Algerie. Etude multicentrique. ».
- [147] C. Hermans *et al.*, « Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations », *Haemophilia*, vol. 15, n° 3, p. 639-658, mai 2009, doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01950.x.
- [148] M. S. Elalfy, N. S. Elbarbary, M. S. Eldebeiky, et A. S. El Danasoury, « Risk of Bleeding and Inhibitor Development After Circumcision of Previously Untreated or Minimally Treated Severe Hemophilia A Children », *Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 29, n° 5, p. 485-493, août 2012, doi: 10.3109/08880018.2012.704624.
- [149] M. Seck *et al.*, « Circumcision in hemophilia using low quantity of factor concentrates: experience from Dakar, Senegal », *BMC Hematol.*, vol. 17, n° 1, p. 8, déc. 2017, doi: 10.1186/s12878-017-0080-1.
- [150] A. Avanoglu *et al.*, « Safer circumcision in patients with haemophilia: the use of fibrin glue for local haemostasis: CIRCUMCISION IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA », *BJU Int.*, vol. 83, n° 1, p. 91-94, juin 2008, doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00909.x.

- [151] R. Kulkarni et J. Lusher, « Perinatal management of newborns with haemophilia: Review », *Br. J. Haematol.*, vol. 112, n° 2, p. 264-274, févr. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02362.x.
- [152] Bouyadmar « Hémophilie: état des lieux dans un service de pédiatrie RABAT Maroc », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 18, 2014, doi: 10.18704/pamj.2016.18.126.4007.
- [153] M. Steele *et al.*, « Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders », *Haemophilia*, vol. 15, n° 2, p. 437-447, mars 2009, doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01954.x.
- [154] H. Platokouki *et al.*, « Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A », *Haemophilia*, vol. 24, n° 2, p. 283-290, mars 2018, doi: 10.1111/hae.13387.
- [155] F. R. Genderen *et al.*, « Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List », *Haemophilia*, vol. 12, n° 1, p. 36-46, janv. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01186.x.
- [156] Z.-Y. Zhou *et al.*, « Haemophilia Utilization Group Study - Part Va (HUGS Va): design, methods and baseline data: HUGS Va: DESIGN, METHODS AND BASELINE DATA », *Haemophilia*, p. no-no, juill. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02595.x.
- [157] T. W. Buckner *et al.*, « Management of US men, women, and children with hemophilia and methods and demographics of the Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities into Solutions (B-HERO-S) study », *Eur. J. Haematol.*, vol. 98, p. 5-17, avr. 2017, doi: 10.1111/ejh.12854.
- [158] M. L. Witkop, J. M. McLaughlin, T. L. Anderson, J. E. Munn, A. Lambing, et B. Tortella, « Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder », *Haemophilia*, vol. 22, n° 4, p. e245-e250, juill. 2016, doi: 10.1111/hae.12951.
- [159] P. F. Limperg *et al.*, « Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties », *Haemophilia*, vol. 23, n° 4, p. 497-510, juill. 2017, doi: 10.1111/hae.13197.
- [160] Y. Kim, « The association between elderly people's sedentary behaviors and their health-related quality of life: focusing on comparing the young-old and the old-old », p. 9, 2019.
- [161] N. L. Young *et al.*, « Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes - Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT) », *Haemophilia*, vol. 10, n° s1, p. 34-43, mars 2004, doi: 10.1111/j.1355-0691.2004.00877.x.
- [162] C. S. Bradley, M. Bullinger, P. J. Mccusker, C. D. Wakefield, V. S. Blanchette, et N. L. Young, « Comparing two measures of quality of life for children with haemophilia: the CHO-KLAT and the Haemo-QoL », *Haemophilia*, vol. 12, n° 6, p. 643-653, nov. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01346.x.

- [163] M. Manco-Johnson, G. Morrissey-Harding, B. Edelman-Lewis, G. Oster, et P. Larson, « Development and validation of a measure of disease-specific quality of life in young children with haemophilia: QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH HAEMOPHILIA », *Haemophilia*, vol. 10, n° 1, p. 34-41, janv. 2004, doi: 10.1046/j.1365-2516.2003.00842.x.
- [164] M. Carcao *et al.*, « Measuring the impact of changing from standard half-life (SHL) to extended half-life (EHL) FVIII prophylaxis on health-related quality of life (HRQoL) in boys with moderate/severe haemophilia A: Lessons learned with the CHO-KLAT tool », *Haemophilia*, vol. 26, n° 1, p. 73-78, janv. 2020, doi: 10.1111/hae.13905.
- [165] M. Alabek, R. Mohan, et M. H. Raia, « Genetic Counselling for Hemophilia », p. 20.
- [166] A. Gillham *et al.*, « Uptake of Genetic Counseling, Knowledge of Bleeding risks and Psychosocial Impact in a South African Cohort of Female Relatives of People with Hemophilia », *J. Genet. Couns.*, vol. 24, n° 6, p. 978-986, déc. 2015, doi: 10.1007/s10897-015-9834-8.
- [167] E. C. Rodriguez-Merchan, « Therapeutic options in the management of articular contractures in haemophiliacs », *Haemophilia*, vol. 5, p. 5-9, mars 1999, doi: 10.1046/j.1365-2516.1999.0050s1005.x.
- [168] H. I. Balci, M. Kocaoglu, L. Eralp, et F. E. Bilen, « Knee flexion contracture in haemophilia: treatment with circular external fixator », *Haemophilia*, vol. 20, n° 6, p. 879-883, nov. 2014, doi: 10.1111/hae.12478.
- [169] K. Strike, K. Mulder, et R. Michael, « Exercise for haemophilia », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2016, n° 12, déc. 2016, doi: 10.1002/14651858.CD011180.pub2.
- [170] A. I. D'Young, « Conservative physiotherapeutic management of chronic haematomata and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management », *Haemophilia*, vol. 15, n° 1, p. 253-260, janv. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01855.x.
- [171] Sylvie Lacroix, Nora Schwetz, Andrea Pritchard, Kathy Mulder, Nichan Zourikian, La Société canadienne de l'hémophilie (SCH), ISBN N° 0-920967-57-4».
- [172] C. R. M. Hay, S. Brown, P. W. Collins, D. M. Keeling, et R. Liesner, « The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation », *Br. J. Haematol.*, vol. 133, n° 6, p. 591-605, juin 2006, doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06087.x.
- [173] J. Teitel *et al.*, « A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors », *Haemophilia*, vol. 13, n° 3, p. 256-263, mai 2007, doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01449.x.
- [174] C. L. Kempton et G. C. White, « How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor », *Blood*, vol. 113, n° 1, p. 11-17, janv. 2009, doi: 10.1182/blood-2008-06-160432.
- [175] J. Astermark *et al.*, « A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study », *Blood*, vol. 109, n° 2, p. 546-551, janv. 2007, doi: 10.1182/blood-2006-04-017988.

management and transitional care program for youth with haemophilia », *Haemophilia*, vol. 20, n° 6, p. 784-793, nov. 2014, doi: 10.1111/hae.12488.

[189] G. Lee Mortensen, A. M. Strand, et L. Almén, « Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: A qualitative review », *Haemophilia*, vol. 24, n° 6, p. 862-872, nov. 2018, doi: 10.1111/hae.13621.

[190] S. A. Larsson, « Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831–1980 », *Br. J. Haematol.*, vol. 59, n° 4, p. 593-602, avr. 1985, doi: 10.1111/j.1365-2141.1985.tb07353.x.

[191] D. N. Mbanaya, S. Diop, A. N. Ndoumba Mintya, et M. El Kiaby, « Hemophilia care in Africa: Status and challenges », *Transfus. Clin. Biol.*, vol. 28, n° 2, p. 158-162, mai 2021, doi: 10.1016/j.tracli.2021.01.008.

[192] I. Plug *et al.*, « Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study1 », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 4, n° 3, p. 510-516, mars 2006, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01808.x.

[193] Office national des statistiques consulté en décembre 2022.

[194] J. S. Stonebraker, P. H. B. Bolton-Maggs, J. Michael Soucie, I. Walker, et M. Brooker, « A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world », *Haemophilia*, vol. 16, n° 1, p. 20-32, janv. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02127.x.

[195] Young N. L. Bradley C. S., Blanchette V., Wakefield C. D., Barnard D., Wu J. K. M., McCusker P. J., Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes - Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT), 10.1111/j.1355-0691.2004.00877.x».

[196] P. Kang *et al.*, « Analysis of haemophilia case information of Shandong Province in China: Data from 2010 to 2017 », *Haemophilia*, vol. 25, n° 3, mai 2019, doi: 10.1111/hae.13724.

[197] L. B. M'Rad, « Milieu de résidence origine des conjoints et consanguinité en Tunisie ».

[198] J. Talbi, A. Khadmaoui, A. Soulaymani, et A. Chafik, « Caractérisation de l'évolution de la consanguinité dans la population des Doukkala (Maroc) ».

[199] S.A. Temtamy, N.Abdel Meguid, I. Mazen, S.R. Ismail, N.S. Kassem. A genetic epidemiological study of malformations at birth in Egypt, *La Revue de Sante de la Méditerranée orientale*, vol. 4, No. 2 , 1998».

[200] S. A. Al-Awadi, K. K. Naguib, M. A. Moussa, T. I. Farag, A. S. Teebi, et M. Y. El-Khalifa, « The effect of consanguineous marriages on reproductive wastage », *Clin. Genet.*, vol. 29, n° 5, p. 384-388, avr. 2008, doi: 10.1111/j.1399-0004.1986.tb00509.x.

[201] S. Saedi-Wong et A. R. Al-Frayh, « Effects of Consanguineous Matings on Anthropometric Measurements of Saudi Newborn Infants », *Fam. Pract.*, vol. 6, n° 3, p. 217-220, 1989, doi: 10.1093/fampra/6.3.217.

- [202] E. A. EL-Bostany, N. Omer, E. E. Salama, E. A. El-Ghoroury, et S. K. Al-Jaouni, « The spectrum of inherited bleeding disorders in pediatrics », *Blood Coagul. Fibrinolysis*, vol. 19, n° 8, p. 771-775, déc. 2008, doi: 10.1097/MBC.0b013e32830f1b99.
- [203] M. Mahmoodi, F. Peyvandi, A. Afrasiabi, F. Ghaffarpassand, et M. Karimi, « Bleeding symptoms in heterozygous carriers of inherited coagulation disorders in southern Iran », *Blood Coagul. Fibrinolysis*, vol. 22, n° 5, p. 396-401, juill. 2011, doi: 10.1097/MBC.0b013e328345f566.
- [204] H. Chambost, V. Gaboulaud, B. Coatmélec, A. Rafowicz, P. Schneider, et T. Calvez, « What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort », *J. Pediatr.*, vol. 141, n° 4, p. 548-552, oct. 2002, doi: 10.1067/mpd.2002.128115.
- [205] R. Ljung, P. Petrini, et I. M. Nilsson, « Diagnostic Symptoms of Severe and Moderate Haemophilia A and B A Survey of 140 Cases », *Acta Paediatr.*, vol. 79, n° 2, p. 196-200, févr. 1990, doi: 10.1111/j.1651-2227.1990.tb11438.x.
- [206] Rkaine, L'HEMOPHILIE AU MAROC .
- [207] N. Benajiba, Y. E. Boussaadni, M. Aljabri, Y. Bentata, R. Amrani, et M. Rkain, « Hémophilie: état des lieux dans un service de pédiatrie dans la région de l'oriental du Maroc », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 18, 2014, doi: 10.11604/pamj.2014.18.126.4007.
- [208] O. Ghali *et al.*, « Prevalence des inhibiteurs anti-fviii chez les enfants hemophiles a : experience d'un centre d'hemophilie et revue de la litterature prevalence of anti-fviii inhibitors in children with hemophilia a : experience of a hemophilia center and literature review ».
- [209] T. Owaidah *et al.*, « The prevalence of factor VIII and IX inhibitors among Saudi patients with hemophilia: Results from the Saudi national hemophilia screening program », *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, n° 2, p. e5456, janv. 2017, doi: 10.1097/MD.0000000000005456.
- [210] Akretche N. Thèse de doctorat en Sciences médicales, PLACE DE LA REEDUCATION DANS LA PREVENTION ET LA PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS ORTHOPEDIQUES DE L'ENFANT HEMOPHILE, 2016».
- [211] M. Borhany *et al.*, « Congenital Bleeding Disorders in Karachi, Pakistan », *Clin. Appl. Thromb.*, vol. 17, n° 6, p. E131-E137, nov. 2011, doi: 10.1177/1076029610391650.
- [212] R. Kulkarni *et al.*, « Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project », *Haemophilia*, vol. 15, n° 6, p. 1281-1290, nov. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02074.x.
- [213] G. M. Mokhtar, A. A. G. Tantawy, A. A. M. Adly, M. A. S. Telbany, S. E. E. Arab, et M. Ismail, « A longitudinal prospective study of bleeding diathesis in Egyptian pediatric patients: single-center experience », *Blood Coagul. Fibrinolysis*, vol. 23, n° 5, p. 411-418, juill. 2012, doi: 10.1097/MBC.0b013e3283540bf8.

- [214] J. H. Conway, « Initial Presentations of Pediatric Hemophiliacs », *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 148, n° 6, p. 589, juin 1994, doi: 10.1001/archpedi.1994.02170060043007.
- [215] M. Bertamino, F. Riccardi, L. Banov, J. Svahn, et A. Molinari, « Hemophilia Care in the Pediatric Age », *J. Clin. Med.*, vol. 6, n° 5, p. 54, mai 2017, doi: 10.3390/jcm6050054.
- [216] R. C. R. Ljung, « Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B », *Br. J. Haematol.*, vol. 140, n° 4, p. 378-384, févr. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06949.x.
- [217] P. D. James *et al.*, « Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study », *Haemophilia*, vol. 22, n° 6, p. 912-918, nov. 2016, doi: 10.1111/hae.13089.
- [218] A. Bowyer *et al.*, « The investigation of a prolonged APTT with specific clotting factor assays is unnecessary if an APTT with Actin FS is normal: THE INVESTIGATION OF A PROLONGED APTT », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 33, n° 2, p. 212-218, avr. 2011, doi: 10.1111/j.1751-553X.2010.01266.x.
- [219] P. Giangrande et G. Calizzani, « The European standards of Haemophilia Centres », *Blood Transfus.*, 2014, doi: 10.2450/2014.0056-14s.
- [220] K. Fischer *et al.*, « Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome: DISCONTINUING PROPHYLAXIS:INCIDENCE AND EFFECTS ON OUTCOME », *Haemophilia*, vol. 7, n° 6, p. 544-550, nov. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2516.2001.00560.x.
- [221] R. Ljung et N. Gretenkort Andersson, « The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia », *Br. J. Haematol.*, vol. 169, n° 6, p. 777-786, juin 2015, doi: 10.1111/bjh.13365.
- [222] T. Löfqvist, I. M. Nilsson, E. Berntorp, et H. Pettersson, « Haemophilia prophylaxis in young patients—a long-term follow-up », *J. Intern. Med.*, vol. 241, n° 5, p. 395-400, janv. 1997, doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.130135000.x.
- [223] J. Oldenburg, « Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens », *Blood*, vol. 125, n° 13, p. 2038-2044, mars 2015, doi: 10.1182/blood-2015-01-528414.
- [224] Y. Dargaud, « Personalized treatment for haemophilia », *Hématologie*, vol. 26, n° 3, p. 162-172, juin 2020, doi: 10.1684/hma.2020.1567.
- [225] L. M. Aledort, R. H. Haschmeyer, H. Pettersson, et THE ORTHOPAEDIC OUTCOME STUDY GROUP, « A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs », *J. Intern. Med.*, vol. 236, n° 4, p. 391-399, oct. 1994, doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb00815.x.
- [226] E. Gouider *et al.*, « Low dose prophylaxis in Tunisian children with haemophilia », *Haemophilia*, vol. 23, n° 1, p. 77-81, janv. 2017, doi: 10.1111/hae.13048.
- [227] A. Lebreton, S. Castet, C. Falaise, L. Rugeri, J.-F. Schved, et B. Wibaut, « After the SIPPET study: Position paper of the CoMETH, the French society of haemophilia », *Haemophilia*, vol. 24, n° 2, p. e55-e57, mars 2018, doi: 10.1111/hae.13400.

- [228] K. Fischer, P. W. Collins, M. C. Ozelo, A. Srivastava, G. Young, et V. S. Blanchette, « When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 14, n° 5, p. 1105-1109, mai 2016, doi: 10.1111/jth.13298.
- [229] Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles a et b sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique », *Arch. Pédiatrie*, vol. 16, n° 12, p. 1571-1578, déc. 2009, doi: 10.1016/j.arcped.2009.08.010.
- [230] A. Rocino et A. Coppola, « Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy », *Blood Transfus.*, 2014, doi: 10.2450/2014.0223-14.
- [231] M. D. Carcao, L. M. Aledort, et THE ROUND TABLE GROUP, « Prophylaxis in the haemophilia population-optimizing therapy », *Haemophilia*, vol. 13, n° 3, p. 227-232, mai 2007, doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01457.x.
- [232] B. M. Feldman *et al.*, « Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 4, n° 6, p. 1228-1236, juin 2006, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01953.x.
- [233] R. Kruse-Jarres *et al.*, « Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting », *Haemophilia*, vol. 25, n° 2, p. 213-220, mars 2019, doi: 10.1111/hae.13655.
- [234] R. Ljung *et al.*, « Novel coagulation factor concentrates: Issues relating to their clinical implementation and pharmacokinetic assessment for optimal prophylaxis in haemophilia patients », *Haemophilia*, vol. 19, n° 4, p. 481-486, juill. 2013, doi: 10.1111/hae.12094.
- [235] P. W. Collins *et al.*, « Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 7, n° 3, p. 413-420, mars 2009, doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03270.x.
- [236] S. Björkman *et al.*, « Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight », *Blood*, vol. 119, n° 2, p. 612-618, janv. 2012, doi: 10.1182/blood-2011-07-360594.
- [237] F. Peyvandi, I. Garagiola, et G. Young, « The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications », *The Lancet*, vol. 388, n° 10040, p. 187-197, juill. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01123-X.
- [238] M. Carlsson, E. Berntorp, S. Bjorkman, S. Lethagen, et R. Ljung, « Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A », *Haemophilia*, vol. 3, n° 2, p. 96-101, avr. 1997, doi: 10.1046/j.1365-2516.1997.00091.x.
- [239] H. M. Van Den Berg *et al.*, « Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia: Long-term outcome of prophylaxis in haemophilia », *Br. J. Haematol.*, vol. 112, n° 3, p. 561-565, mars 2001, doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02580.x.

- [240] I. Nègre, « Rôle des équipes douleur dans la prise en charge des patients hémophiles », *Douleurs Éval. - Diagn. - Trait.*, vol. 19, n° 2, p. 63-70, avr. 2018, doi: 10.1016/j.douler.2018.02.003.
- [241] Kavalki et Aledort, « Circumcision and Haemophilia: a perspective », *Haemophilia*, vol. 4, n° 1, p. 1-3, janv. 1998, doi: 10.1046/j.1365-2516.1998.00155.x.
- [242] S. Kearney *et al.*, « Neonatal circumcision in severe haemophilia: a survey of paediatric haematologists at United States Hemophilia Treatment Centers », *Haemophilia*, vol. 21, n° 1, p. 52-57, janv. 2015, doi: 10.1111/hae.12528.
- [243] H. Nafil, I. Tazi, et L. Mahmal, « Circumcision in patients with hemophilia A in the Marrakech region (Morocco) », *Médecine Santé Trop.*, vol. 23, n° 1, p. 111-112, janv. 2013, doi: 10.1684/mst.2013.0152.
- [244] D. Yilmaz *et al.*, « A single centre experience in circumcision of haemophilia patients: Izmir protocol: CIRCUMCISION IN HAEMOPHILIA », *Haemophilia*, vol. 16, n° 6, p. 888-891, nov. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02324.x.
- [245] J. O'Hara, C. S. Sima, J. Frimpter, F. Paliargues, P. Chu, et I. Presch, « Long-term outcomes from prophylactic or episodic treatment of haemophilia A: A systematic review », *Haemophilia*, vol. 24, n° 5, p. e301-e311, sept. 2018, doi: 10.1111/hae.13546.
- [246] K. Khair *et al.*, « Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study », *Haemophilia*, vol. 24, n° 1, p. 85-96, janv. 2018, doi: 10.1111/hae.13361.
- [247] N. Gupta *et al.*, « HAEMOcare: The First International Epidemiological Study Measuring Burden of Hemophilia in Developing Countries », *TH Open*, vol. 03, n° 02, p. e190-e199, avr. 2019, doi: 10.1055/s-0039-1688414.
- [248] N. A. Roussel, « Gaining insight into the complexity of pain in patients with haemophilia: State-of-the-art review on pain processing », *Haemophilia*, vol. 24, p. 3-8, mai 2018, doi: 10.1111/hae.13509.
- [249] A. Tlacuilo-Parra, J. Villela-Rodriguez, R. Garibaldi-Covarrubias, J. Soto-Padilla, et J. Orozco-Alcala, « Functional independence score in hemophilia: A cross-sectional study assessment of Mexican children », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 54, n° 3, p. 394-397, mars 2010, doi: 10.1002/pbc.22291.
- [250] H. De la Corte-Rodriguez, E. C. Rodriguez-Merchan, M. T. Alvarez-Roman, M. Martin-Salces, C. Martinoli, et V. Jimenez-Yuste, « The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia », *Expert Rev. Hematol.*, vol. 11, n° 3, p. 253-261, mars 2018, doi: 10.1080/17474086.2018.1435269.
- [251] S. Nguyen, X. Lu, Y. Ma, J. Du, E. Y. Chang, et A. von Drygalski, « Musculoskeletal ultrasound for intra-articular bleed detection: a highly sensitive imaging modality compared with conventional magnetic resonance imaging », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 16, n° 3, p. 490-499, mars 2018, doi: 10.1111/jth.13930.
- [252] W. Foppen, I. C. van der Schaaf, F. J. A. Beek, W. P. T. M. Mali, et K. Fischer, « Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for evaluation of early blood-induced joint

changes: Comparison with MRI », *Haemophilia*, vol. 24, n° 6, p. 971-979, nov. 2018, doi: 10.1111/hae.13524.

[253] L. F. D. Vulpen, S. Thomas, S. A. Keny, et S. S. Mohanty, « Synovitis and synovectomy in haemophilia », *Haemophilia*, vol. 27, n° S3, p. 96-102, févr. 2021, doi: 10.1111/hae.14025.

[254] F. Fernandez-palazzi et H. Caviglia, « On the safety of synoviorthesis in haemophilia », *Haemophilia*, vol. 7, p. 50-53, juill. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2516.2001.00110.x.

[255] E. C. Rodriguez-Merchan, H. De la Corte-Rodriguez, et V. Jimenez-Yuste, « Radiosynovectomy in haemophilia: Long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period », *Thromb. Res.*, vol. 134, n° 5, p. 985-990, nov. 2014, doi: 10.1016/j.thromres.2014.08.023.

[256] Khedim H., THE COSTS OF HEMOPHILIA A: A CROSS-SECTIONAL, MULTICENTER COST-OF-ILLNESS STUDY IN ALGERIA ».

[257] J. Wight et S. Paisley, « The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review: EPIDEMIOLOGY OF INHIBITORS IN HAEMOPHILIA », *Haemophilia*, vol. 9, n° 4, p. 418-435, juill. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2516.2003.00780.x.

[258] F. Peyvandi *et al.*, « A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A », *N. Engl. J. Med.*, vol. 374, n° 21, p. 2054-2064, mai 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1516437.

[259] W. Kreuz *et al.*, « Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: Results of an international clinical investigation », *Thromb. Haemost.*, vol. 93, n° 03, p. 457-467, 2005, doi: 10.1160/TH03-10-0643.

[260] G. Young *et al.*, « PRO-PACT: Retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors », *Thromb. Res.*, vol. 130, n° 6, p. 864-870, déc. 2012, doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.305.

[261] M. V. Ragni *et al.*, « Risk factors for inhibitor formation in haemophilia: a prevalent case-control study », *Haemophilia*, vol. 15, n° 5, p. 1074-1082, sept. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02058.x.

[262] Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante ».

[263] H. Elmahmoudi *et al.*, « First report of molecular diagnosis of Tunisian hemophiliacs A: Identification of 8 novel causative mutations », *Diagn. Pathol.*, vol. 7, n° 1, p. 93, déc. 2012, doi: 10.1186/1746-1596-7-93.

[264] J. Astermark, J. Oldenburg, M. Escobar, G. C. W. Li, et E. Berntorp, « The Malmö International Brother Study (MIBS). Genetic defects and inhibitor development in siblings with severe hemophilia A ».

- [265] K. Fischer *et al.*, « Inhibitor development in haemophilia according to concentrate: Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project », *Thromb. Haemost.*, vol. 113, n° 05, p. 968-975, sept. 2015, doi: 10.1160/TH14-10-0826.
- [266] M. Chitlur, I. Warriar, M. Rajpurkar, et J. M. Lusher, « Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006) », *Haemophilia*, vol. 15, n° 5, p. 1027-1031, sept. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02039.x.
- [267] G. Hodge et P. Han, « Effect of intermediate-purity factor VIII (FVIII) concentrate on lymphocyte proliferation and apoptosis: transforming growth factor- β is a significant immunomodulatory component of FVIII: Effect of FVIII Concentrate on Lymphocyte Proliferation and Apoptosis », *Br. J. Haematol.*, vol. 115, n° 2, p. 376-381, nov. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03124.x.
- [268] K. E. Knobe, L. I. Tengborn, P. Petrini, et R. C. R. Ljung, « Breastfeeding does not influence the development of inhibitors in haemophilia: BREASTFEEDING AND INHIBITORS IN HAEMOPHILIA », *Haemophilia*, vol. 8, n° 5, p. 657-659, sept. 2002, doi: 10.1046/j.1365-2516.2002.00655.x.
- [269] Rapport annuel 2018 de l'European Heemophilia registre de surveillance de la sécurité (EUHASS)
- [270] M. Abdi *et al.*, « First Molecular Analysis of F8 Gene in Algeria: Identification of two Novel Mutations », *Clin. Appl. Thromb.*, vol. 20, n° 7, p. 741-748, oct. 2014, doi: 10.1177/1076029613513321.
- [271] S. C. Gouw *et al.*, « F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis », *Blood*, vol. 119, n° 12, p. 2922-2934, mars 2012, doi: 10.1182/blood-2011-09-379453.
- [272] A. C. Goodeve, F. E. Preston, et I. R. Peake, « Factor VIII gene rearrangements in patients with severe haemophilia A », *The Lancet*, vol. 343, n° 8893, p. 329-330, févr. 1994, doi: 10.1016/S0140-6736(94)91165-7.
- [273] S. S. Fakharzadeh et H. H. Kazazian, Jr., « Correlation between Factor VIII Genotype and Inhibitor Development in Hemophilia A », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. Volume 26, n° Number 02, p. 167-172, 2000, doi: 10.1055/s-2000-9819.
- [274] C. L. Eckhardt *et al.*, « Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A », *Blood*, vol. 122, n° 11, p. 1954-1962, sept. 2013, doi: 10.1182/blood-2013-02-483263.
- [275] C. R. M. Hay *et al.*, « Factor VIII Inhibitors in Mild and Moderate-severity Haemophilia A », *Thromb Haemost.*
- [276] H. Abou-Elew *et al.*, « Genotyping of intron 22-related rearrangements of F8 by inverse-shifting PCR in Egyptian hemophilia A patients », *Ann. Hematol.*, vol. 90, n° 5, p. 579-584, mai 2011, doi: 10.1007/s00277-010-1115-x.
- [277] C. Djambas Khayat *et al.*, « Molecular analysis of F8 in Lebanese haemophilia A patients: novel mutations and phenotypegenotype correlation », *Haemophilia*, vol. 14, n° 4, p. 709-716, juill. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01760.x.

- [278] A. Awidi *et al.*, « Study of mutations in Jordanian patients with haemophilia A: identification of five novel mutations », *Haemophilia*, vol. 16, n° 1, p. 136-142, janv. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02081.x.
- [279] Pilar Casaña, Noelia Cabrera, Ana Rosa Cid, Saturnino Haya, Magdalena Beneyto, Carmen Espinós, Vicente Cortina, Maria Angeles Dasí, Severe and moderate hemophilia A: identification of 38 new genetic alterations, *Haematologica* 2008; 93:1091-1094. doi: 10.3324/haematol.12344 ».
- [280] Y. Repessé *et al.*, « Factor VIII (FVIII) gene mutations in 120 patients with hemophilia A: detection of 26 novel mutations and correlation with FVIII inhibitor development », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 5, n° 7, p. 1469-1476, juill. 2007, doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02591.x.
- [281] M. Margaglione *et al.*, « The Italian AICE-Genetics hemophilia A database: results and correlation with clinical phenotype », *Haematologica*, vol. 93, n° 5, p. 722-728, mai 2008, doi: 10.3324/haematol.12427.
- [282] P. M. Green, R. D. Bagnall, N. H. Waseem, et F. Giannelli, « Haemophilia A mutations in the UK: results of screening one-third of the population », *Br. J. Haematol.*, vol. 143, n° 1, p. 115-128, oct. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07310.x.
- [283] C. H. Miller *et al.*, « F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity: F8 AND F9 MUTATIONS IN US HAEMOPHILIA PATIENTS », *Haemophilia*, vol. 18, n° 3, p. 375-382, mai 2012, doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02700.x.
- [284] G. R. Jayandharan et A. Srivastava, « Hemophilia: Genetics, Diagnosis and Treatment », p. 12, 2011.
- [285] A. B. Payne, C. J. Bean, W. C. Hooper, et C. H. Miller, « Utility of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for hemophilia mutation screening: Letter to the Editor », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 10, n° 9, p. 1951-1954, sept. 2012, doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04843.x.
- [286] F. Xue *et al.*, « Factor VIII gene mutations profile in 148 Chinese hemophilia A subjects: Factor VIII gene mutations profile », *Eur. J. Haematol.*, vol. 85, n° 3, p. 264-272, sept. 2010, doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01481.x.
- [287] C. Négrier, Chirurgie chez l'hémophile optique de l'hématologue, communication orale Haemophilia school novembre 2015
- [288] Salhi, XVIII ème congrès national d'hématologie, Etude épidémiologique au niveau des centres pédiatriques et hématologiques de suivi des hémophilies en Algérie étude multicentrique nationale de l'hémophilie en Algérie. Le Point en 2022, Revue algérienne d'hématologie, Octobre 2022 :11
- [289] Messaoudi, XVIII ème congrès national d'hématologie, état des lieux en 2022 des complications articulaires et musculaires au niveau des centres pédiatriques et hématologiques de suivi des hémophilies en Algérie étude multicentrique nationale, Revue algérienne d'hématologie, Octobre 2022 :11-12
- [290] Nekkal, XVIII ème congrès national d'hématologie, la prophylaxie chez les hémophiles en Algérie état des lieux en 2022, Revue algérienne d'hématologie, Octobre 2022 :13

- [291] Bensadok, XVIII ème congrès national d'hématologie , Prophylaxie des patients hémophiles, intérêt de la pharmacocinétique et de la de la prophylaxie personnalisée, Revue algérienne d'hématologie , Octobre 2022 : 13-14
- [292] Djenouni, XVIII ème congrès national d'hématologie , Hémophilie constitutionnelle et inhibiteurs études nationales multicentrique , Revue algérienne d'hématologie Revue algérienne d'hématologie , Octobre 2022 : 14
- [293] Ferrouj , XVIII ème congrès national d'hématologie , induction d'une tolérance immune chez les hémophiles à sévères avec inhibiteur Revue algérienne d'hématologie Revue algérienne d'hématologie , Octobre 2022 : 15
- [294] Bezzou, XVIII ème congrès national d'hématologie , ETP chez l'hémophile Revue algérienne d'hématologie , Octobre 2022 : 17
- [295] Houti, XVIII ème congrès national d'hématologie , Circoncision chez l'hémophile Revue algérienne d'hématologie , Octobre 2022 : 16
- [296] C Negrier, M Shima, M Hoffman - The central role of thrombin in bleeding disorders 2019 – Elsevier
- [297] A .Benbouzid, Chirurgie chez l'hémophile optique de l'orthopédiste, communication orale Haemophilia school , novembre 2015
- [298] Mesli.N, Bezzou.H, Taouli K, et al. Résultats préliminaires d'un protocole de prophylaxie secondaire chez des hémophiles sévères à Tlemcen. Revue algérienne d'hématologie: mars 2010:30-34.
- [299] Traitement personnalisé dans l'hémophilie Yesim Dargaud, Unité d'hémostase clinique, hôpital cardiologique Louis Pradel, Lyon; EA4609, université Claude Bernard Lyon 1, Lyon
- [300] Oldenburg.J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood, 26 March 2015; Vol 125; number 3.
- [301] THE COSTS OF HAEMOPHILIA : A cross sectional multicenter cost of illness study in Algeria
- [302] Erik Berntorp, Kathelijjn Fischer, Maria Elisa Mancuso, David Stephensen, Amy D. Shapiro and Victor Blanchette, Haemophilia DISeASe Primer S : (2021)7:45 Primer 0123456
- [303] Cedric Hermans, Traitement de l'hémophilie A : quelle place pour le Facteur VIII plasmatique en 2018
- [304] Makris M, Hermans C . A golden age for Haemophilia treatment? Haemophilia . 2018; 24(2):175-176 .
- [305] Franchini M, Mannucci PM . Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update . Blood Transfus . 2018;1-5 .
- [306] Cardinal M, Kantaridis C, Zhu T, Sun P, Pittman DD, Murphy JE et al . A first-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-06741086, an anti-tissue factor pathway inhibitor mAb, in healthy volunteers . J Thromb Haemost . 2018P
- [307] Lebreton A, Castet S, Falaise C, Rugeri L, Schved JF, Wibaut B . After the SIPPET study: Position paper of the CoMETH, the French society of haemophilia . Haemophilia . 2018; 24(2):e55-e57 .

[308] Calvez T, Chambost H, d'Oiron R, Dalibard V, Demiguel V, Doncarli A et al. Analyses of the FranceCoag cohort support differences in immunogenicity among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A . *Haematologica* . 2018; 103(1):179-189 .

[309] Ranchini M, Santoro C, Coppola A . Inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia B: a systematic literature review . *Thromb Haemost* . 2016; 116(1):201-203 .

[310] Francesca Abbonizio¹, Epidemiological data and treatment strategies in children with severe haemophilia in Italy Haemophilia Centres Epidemiological data and treatment strategies in children with severe haemophilia in Milan , *Ann Ist Super Sanità* 2020 | Vol. 56, No. 4: 437-443 DOI: 10.4415/ANN_20_04_05

[311] Hermans C . Recombinant factor VIII: past, present and future of treatment of hemophilia A . *Drugs Today (Barc)* . 2018; 54(4):269-281 .

[312] Nordic Hemophilia Guidelines, Nordic Hemophilia Council guideline working group

ANNEXES

ANNEXE 1

Score Orthopédique Pédiatrique de l'European Paediatric Network for Haemophilia
PEDNET [62]

Type de modification	Degré d'atteinte	Score
Articulation cible	non	0
	oui	1
Synovite chronique	non	0
	oui	1
Douleur	absente	0
	légère	1
	modérée	2
	sévère	3
Démarche	marche, course, sauts normaux	0
	marche normale, course ou saut anormaux	1
	marche normale + 1 ou 2 anomalies	2
	marche normale + 3 ou plus anomalies	3
Force	toute amplitude avec résistance maximale	0
	toute amplitude avec résistance minime	1
	toute amplitude sans résistance	2
	incapacité à bouger dans toute amplitude	3
Atrophie musculaire	aucune	0
	mineure	1
	sévère	2
Tuméfaction	absente	0
	mineure	1
	modérée ou sévère	2
Amplitude	non limitée	0
	limitation $\leq 10^\circ$	1
	limitation $> 10^\circ$	2
Rétraction	absente	0
	limitation $\leq 10^\circ$	1
	limitation $> 10^\circ$	2
Craquement	absent	0
	mineur	1
	sévère	2

ANNEXE 2

Hemophilia Joint Health Score [18]



	Coude gauche	Coude droit	Genou gauche	Genou droit	Cheville gauche	Cheville droit
Gonflement	<input type="checkbox"/> NE					
Durée (gonflement)	<input type="checkbox"/> NE					
Atrophie musculaire	<input type="checkbox"/> NE					
Craquement articulaire	<input type="checkbox"/> NE					
Perte de flexion	<input type="checkbox"/> NE					
Perte d'extension	<input type="checkbox"/> NE					
Douleur articulaire	<input type="checkbox"/> NE					
Force	<input type="checkbox"/> NE					
Total articulaire						

Somme du total articulaire et du score de la marche +

NE = Non-évaluable

Score total HJHS =

NE dans les items relatifs à la marche

Gonflement
0 = Aucun gonflement
1 = Mineur
2 = Modéré/modérée
3 = Sévère

Craquement articulaire
0 = Aucun
1 = Mineur
2 = Sévère

Force (avec l'échelle de Daniels & Worthingham)
Dans la limite de l'amplitude de mouvement disponible
0 = Maintien de la position de test contre la gravité avec une résistance maximale (gr.5)
1 = Maintien de la position de test contre la gravité avec une résistance (mais n'est pas en mesure de la faire avec une résistance maximale) (gr.4)
2 = Maintien de la position de test contre la gravité avec une résistance minimale (gr.3+)
3 = Capable d'effectuer partiellement l'amplitude de mouvement contre la gravité (gr.3-/2+), ou capable de se mouvoir dans la limite de l'amplitude de mouvement sans gravité (gr.2), ou dans la limite partielle de l'amplitude de mouvement sans gravité (gr.2-)
4 = Résidu (gr.1) ou aucune contraction musculaire (gr.0)
NE = Non évaluable

Durée
0 = Aucun gonflement ou < 6 mois
1 = > 6 mois

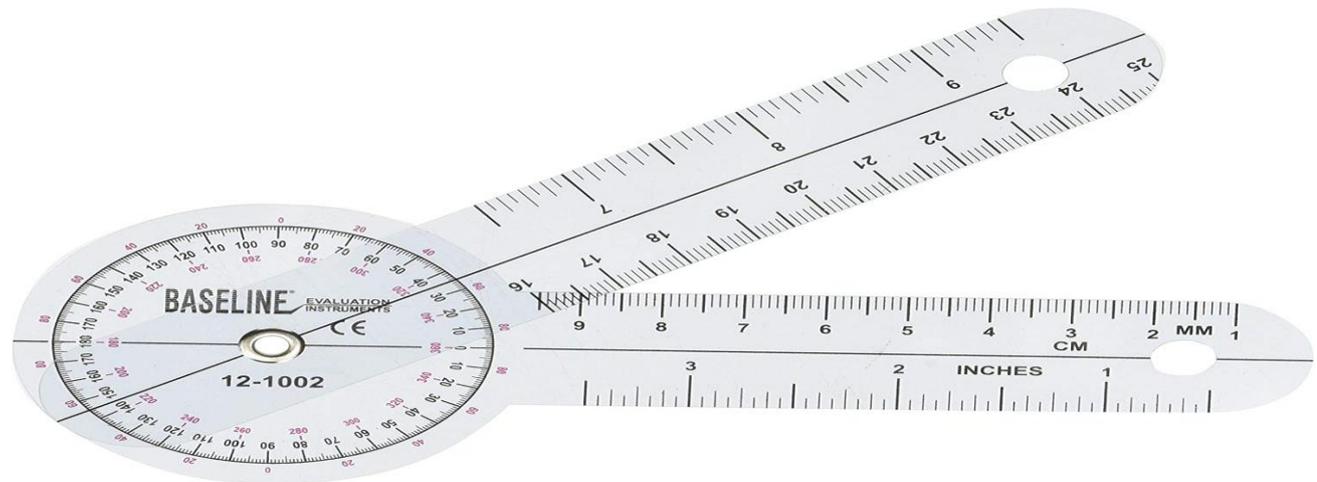
Perte de flexion
Controlatérale : Tableaux normatifs :
0 = < 5°
1 = 5° - 10°
2 = 11° - 20°
3 = > 20°
0 = dans la norme
1 = 1° - 4°
2 = 5° - 10°
3 = > 10°

Atrophie musculaire
0 = Aucune
1 = Mineure
2 = Sévère

Perte d'extension
Controlatérale : Tableaux normatifs :
0 = < 5°
1 = 5° - 10°
2 = 11° - 20°
3 = > 20°
0 = dans la norme
1 = 1° - 4°
2 = 5° - 10°
3 = > 10°

Marche globale (marche, escaliers, course, saut sur 1 jambe)
0 = Toutes les compétences sont dans les limites normales
1 = Une des compétences n'est pas dans les limites normales
2 = Deux des compétences ne sont pas dans les limites normales
3 = Trois des compétences ne sont pas dans les limites normales
4 = Aucune
NE = Non évaluable

Douleur articulaire
0 = Pas de douleur dans les limites de l'amplitude active de mouvement compétence dans les limites normales
1 = Pas de douleur dans les limites de l'amplitude active de mouvement ; douleur uniquement en cas de légère compression ou palpation
2 = Douleur dans les limites de l'amplitude active de mouvement



ANNEXE 3

Échelle visuelle analogique (EVA) douleur [126]

Définition

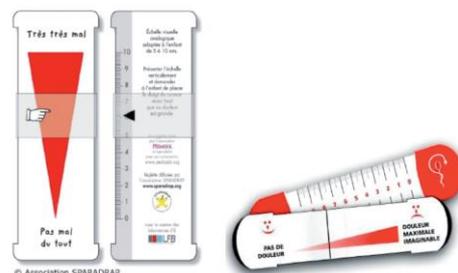
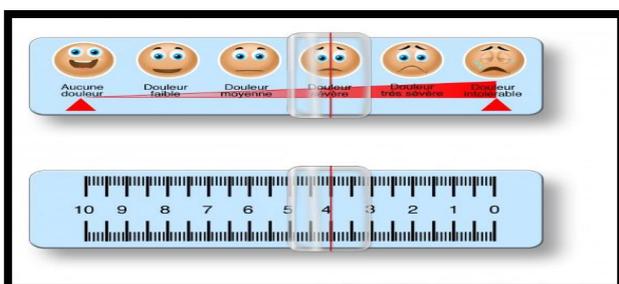
- C'est une échelle unidimensionnelle d'auto-évaluation de l'intensité de la douleur.
- A utiliser en première intention auprès des patients communicants, à partir de 5 ans (enfants/adultes).
- C'est une échelle simple, rapide qui permet des mesures répétées et rapprochées.
- Elle permet de dépister la douleur du patient, de la quantifier et de suivre son évolution.

Conditions d'utilisation

- Vérifier l'acuité visuelle (appareillage si besoin).
- Vérifier la compréhension de l'utilisation de l'échelle.
- En cas de mauvaise compréhension de l'EVA, proposer l'Echelle Numérique, puis l'Echelle Verbale Simple.
- Pour les enfants, ne pas hésiter à faire un test en prenant l'exemple d'un événement douloureux que l'enfant a déjà expérimenté.

Modalités d'utilisation

- Présenter horizontalement la réglette EVA en montrant la face non chiffrée et en expliquant : « Ceci est une échelle pour évaluer l'intensité de votre douleur » ou « Ceci est une échelle qui va m'aider à comprendre combien vous avez mal. Nous avons besoin de votre aide pour mieux soigner votre douleur ».
- Bouger le curseur sur la partie gauche de l'échelle : « Cette partie est celle où vous placez le curseur si vous n'avez pas de douleur ».
- Bouger le curseur sur la partie droite de l'échelle : « Cette partie est celle où vous placez le curseur si votre douleur est la pire imaginable ».
- « Je vous laisse placer le curseur au niveau qui correspond à la douleur que vous ressentez maintenant ». Le patient bouge lui-même le curseur.
- Repérer la valeur chiffrée indiquée au dos de la réglette correspondant au niveau du curseur.
- Pour la retranscription sur le dossier du patient, arrondir au chiffre rond supérieur si $\geq 0,5$ et au chiffre inférieur si $< 0,5$.



ANNEXE 4

Functional Independence Score in Hemophilia [8]

Patient Name:	Patient Code:
	Today (dd/mm/yyyy): ___ / ___ / ___.
A. Self Care	
1. Eating and grooming	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
2. Bathing	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
3. Dressing	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
B. Transfers	
4. Chair	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
5. Squatting	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
C. Locomotion	
6. Walking	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
7. Stairs (12 - 14 steps)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
8. Running	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
Total Score	

Liste des activités testées

Soins personnels	Transferts	Locomotion
------------------	------------	------------

Manger	S'asseoir/se lever	Marcher
--------	--------------------	---------

Faire sa toilette	S'accroupir	Monter les escaliers
-------------------	-------------	----------------------

Prendre un bain	Courir	
-----------------	--------	--

S'habiller		
------------	--	--

ANNEXE 5

Score radiologique de Pettersson [8]

Radiologic change	Finding	Score ^a (points)
Osteoporosis	Absent	0
	Present	1
Enlargement of epiphysis	Absent	0
	Present	1
Irregularity of subchondral surface	Absent	0
	Slight	1
	Pronounced	2
Narrowing of joint space	Absent	0
	<50%	1
	>50%	2
Subchondral cyst formation	Absent	0
	1 cyst	1
	>1 cyst	2
Erosions at joint margin	Absent	0
	Present	1
Incongruence between joint surfaces	Absent	0
	Slight	1
	Pronounced	2
Deformity (angulation and/or displacement of articulating bones)	Absent	0
	Slight	1
	Pronounced	2

ANNEXE 6

Score HEAD-US = Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound [8]

Activité de la maladie (synovite)	Échelle
Synovie hypertrophique	
0. Absence/minimale	0
1. Mineure/modérée	1
2. Sévère	2
Lésions dues à la maladie (surfaces articulaires)	
Cartilage	
0. Normal	0
1. Anomalies d'échotexture, perte focale d'épaisseur partielle/complète du cartilage impliquant < 25 % de la surface cible ^a	1
2. Perte d'épaisseur partielle/complète du cartilage impliquant ≤ 50 % de la surface cible ^a	2
3. Perte d'épaisseur partielle/complète du cartilage impliquant > 50 % de la surface cible ^a	3
4. Irrégularités de l'os sous-chondral avec/sans érosions et présence d'ostéophytes proéminents autour de l'articulation	4
Os	
1. Normal	0
2. Légères irrégularités de l'os sous-chondral avec/sans ostéophytes initiaux autour de l'articulation	1
3. Irrégularités de l'os sous-chondral avec/sans érosions et présence d'ostéophytes proéminents autour de l'articulation	2

Abréviations : HEAD-US, Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (détection précoce de l'arthropathie hémophilique par échographie).

^aCoude, aspect antérieur de l'épiphyse humérale distale; genou, trochlée fémorale; cheville, aspect antérieur du dôme talien.

ANNEXE 8 – QUAL HEMO ©

Questionnaire QUAL HEMO©

Evaluation de la Qualité de Vie des Hémophiles

Version parent d'enfant(s) hémophiles(s) âgé(s) entre 2 et 12 ans

Ce questionnaire a pour but de mieux comprendre en quoi l'hémophilie et son traitement affecte la vie quotidienne de votre enfant. Ainsi, une meilleure compréhension du vécu de l'hémophilie permettra d'améliorer la prise en charge de la qualité des soins et services offerts aux patients.

Nous vous remercions de remplir ce questionnaire si possible seul et dans un endroit calme. Prenez tous le temps qui vous sera nécessaire.

- ▶ Avant de commencer à remplir le questionnaire, merci d'inscrire la date d'aujourd'hui :

/// // // // //

Jour Mois Année

- ▶ Veuillez préciser qui répond à ce questionnaire en cochant la case correspondante :

Père Mère Tuteur

Pour répondre aux questions suivantes, cochez la réponse qui correspond le mieux à votre opinion. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse, seul votre avis nous intéresse.

1. Comment décririez-vous l'état de santé de votre enfant ?

Mauvais	Médiocre	Bon	Très bon	Excellent
<input type="checkbox"/>				

2. A cause de l'hémophilie, votre enfant a-t-il des difficultés à réaliser certaines activités quotidiennes (jouer, s'habiller...) ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

3. A cause de l'hémophilie, votre enfant a-t-il des difficultés à porter son cartable ou sac-a-dos ?

Mon enfant n'est pas scolarisé	Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. A cause de l'hémophilie, votre enfant a-t-il des difficultés pour marcher ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

5. A cause de l'hémophilie, votre enfant a-t-il des difficultés pour monter ou descendre des escaliers ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

6. A cause de l'hémophilie, votre enfant a-t-il des difficultés pour bien suivre en classe ?

Mon enfant n'est pas scolarisé	Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. A cause de l'hémophilie, votre enfant a-t-il des difficultés à participer aux activités de l'école ? (Classes vertes, sorties organisées par l'école...) ?

Mon enfant n'est pas scolarisé	Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Malgré l'hémophilie, pensez-vous que votre enfant se comporte comme les autres enfants son âge ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

9. Avez-vous l'impression que l'hémophilie gâche la vie de votre enfant ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

10. A cause de l'hémophilie, certains jeux sont-ils interdits à votre enfant ?

Jamais	En général non	Parfois	En général oui	Toujours
<input type="checkbox"/>				

11. A cause de l'hémophilie, votre enfant choisit-il des jeux plus calmes ?

Jamais	En général non	Parfois	En général oui	Toujours
<input type="checkbox"/>				

12. A cause de l'hémophilie, pensez-vous que votre enfant se sente traité différemment par ses instituteurs ?

Mon enfant n'est pas scolarisé	Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. A cause de l'hémophilie, pensez-vous que votre enfant se sente traité différemment par ses camarades de classe ?

Mon enfant n'est pas scolarisé	Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. A cause de l'hémophilie, avez-vous l'impression que votre enfant soit plus prudent ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

15. Pensez-vous que votre enfant hémophile se sente traité différemment par vous par rapport à ses autres frères ou sœurs ?

Mon enfant n'a ni frère ni sœur	Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16. Trouvez-vous que votre enfant profile de l'hémophilie pour obtenir ou faire ce qu'il veut ?

Jamais	En général non	Parfois	En général oui	Toujours
<input type="checkbox"/>				

17. A cause de l'hémophilie, pensez-vous que votre enfant a des difficultés à aller vers les autres ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

18. A cause de l'hémophilie, votre enfant pense-t-il qu'il est considéré fragile par les autres ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

19. A cause de l'hémophilie, pensez-vous que votre enfant se sent plus fragile que les autres enfants de son âge ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

20. Votre enfant se met-il en colère lorsque vient le moment de faire une injection ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

21. Votre enfant pleure-t-il lorsqu'on on lui fait une injection ?

Jamais	En général non	Parfois	En général oui	Toujours
<input type="checkbox"/>				

22. Votre enfant accepte-t-il volontiers qu'on lui fasse sa piqure ?

Jamais	En général non	Parfois	En général oui	Toujours
<input type="checkbox"/>				

23. Lorsque l'on fait une injection à votre enfant, veut-il s'isoler ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

24. Si vous avez répondu < rarement, de temps a temps, souvent, très souvent> a la question précédente, au moment de l'injection, votre enfant s'isole parce que : (plusieurs réponses possibles)

- a) Il pense que faire l'injection devant les autres peut les impressionner.
- b) Il trouve que cela ne regarde que lui.
- c) Il a besoin de se concentrer sûr qu'il fait.
- d) Il a besoin d'intimité pour faire son injection.
- e) Autre, précisez :

25. Est-ce que cela est un problème pour votre enfant d'être piqué en intraveineux ?

Pas un problème de tout	Un petit problème	Un problème moyen	Un gros problème	Un très gros problème
<input type="checkbox"/>				

26. Est-ce que cela est un problème pour votre enfant d'être dérangé dans ses jeux ou activités afin de recevoir son injection ?

Pas un problème de tout	Un petit problème	Un problème moyen	Un gros problème	Un très gros problème
<input type="checkbox"/>				

27. Est-ce que cela représente un problème pur votre enfant de recevoir fréquemment une piqure ?

Pas un problème de tout	Un petit problème	Un problème moyen	Un gros problème	Un très gros problème
<input type="checkbox"/>				

28. Pensez-vous que votre enfant est conscient d'être hémophile ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

29. Dans la vie de tous les jours, pensez-vous que votre enfant parvient à oublier l'hémophilie ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

30. Pensez-vous que votre enfant se sente mal à l'aise lorsque vous parlez l'hémophilie avec d'autres personnes ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

31. Pensez-vous que l'hémophilie soit ressentie comme une injustice par votre enfant ?

Je ne peux pas répondre à cette question	Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

32. Votre enfant vous pose-t-il des questions sur l'hémophilie ?

Jamais	En général non	Parfois	En général oui	Toujours
<input type="checkbox"/>				

33. Votre enfant exprime-t-il des peurs ou des craintes face à l'avenir

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

34. Arrive-t-il à votre enfant de vous désobéir afin de faire ses propres expériences (Jeu, sports...) ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

35. Arrive-t-il à votre enfant de ne pas tenir compte des conseils du médecin afin de faire ses propres expériences (jeu, sports...) ?

Je ne peux pas répondre à cette question	Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

36. Pensez-vous qu'il arrive à votre enfant de vous cacher ses accidents hémorragiques ou ses douleurs articulaires afin de ne pas vous inquiéter ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

37. Pensez-vous qu'il arrive à votre enfant de vous cacher ses accidents hémorragiques ou ses douleurs articulaires afin d'éviter une piqure ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

38. Pensez-vous qu'il arrive à votre enfant de vous cacher ses accidents hémorragiques ou ses douleurs articulaires afin que vous ne l'empêchez pas de faire certains jeux ou activités ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

Questionnaire QUAL HEMO[®]

Evaluation de la Qualité de Vie des Hémophiles

Version enfant âgé entre 8 et 12 ans

Ce questionnaire a pour but de mieux comprendre en quoi l'hémophile et son traitement affecte ta vie de tous les jours. Nos espérons ainsi améliorer la prise en charge et la qualité des soins et services offerts aux enfants hémophiles.

Nous te remercions de remplir ce questionnaire **sans l'aide de tes parents** et dans un endroit calme. Prends tous le temps qui te sera nécessaire.

Si tu ne connais pas le sens d'un mot, demande à quelqu'un de te l'expliquer, mais réponds toujours aux questions toi-même. Ce qui nous intéresse, c'est ce que tu penses **toi**.

► Avant de commencer à remplir le questionnaire, merci d'inscrire la date d'aujourd'hui :

/ / / / / / / / / /

Jour Mois Année

INSTRUCTIONS

Réponds aux questions d'une des manières suivantes :

→ Soit en coloriant des visages :

Par exemple : As-tu peur du noir ?

Le

premier est un visage content. Le second visage n'est pas très content et le troisième visage n'est pas content du tous.



Je n'ai pas peur



J'ai peu peur



J'ai très peur

Ici, puisque j'ai un peu peur du noir, j'ai colorié le deuxième visage.

→ Soit en coloriant la réponse que tu as choisie dans une case :

Par exemple : Est-ce que tu vas à l'école à pied ?

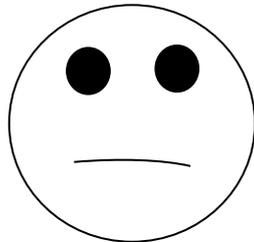
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jamais	Parfois	Toujours

Ici, puisque je ne vais jamais à l'école à pied, j'ai colorié la première case.

1. Es-tu triste de ne pas faire tout ce que font tes copains et copines ?



Je ne suis pas triste



Je suis un peu triste

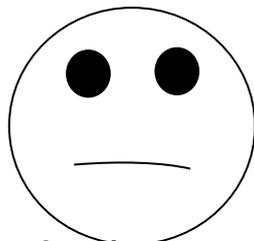


Je suis très triste

2. Es-tu embêté lorsque tes parents parlent de l'hémophilie avec d'autres personnes ?



Je ne suis pas embêté

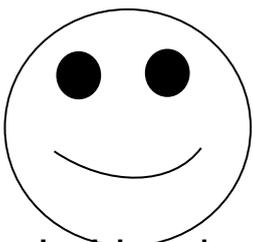


Je suis un peu embêté

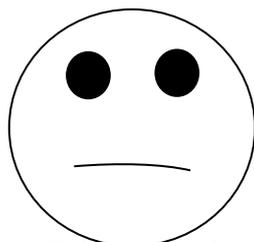


Je suis très embêté

3. As-tu des difficultés à parler de l'hémophilie a tes copains et copines ?



Je n'ai pas de difficultés



J'ai un peu de difficultés

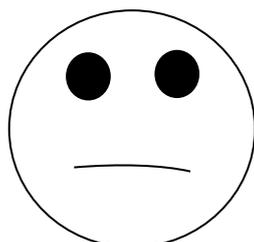


J'ai beaucoup de difficultés

4. Tu sens-tu différent des autres parce que tu es hémophile ?



Je ne me sens pas différent



Je me sens un peu différent



Je me sens très différent

5. Es-tu inquiet de ton hémophile ?



Je ne suis pas inquiet

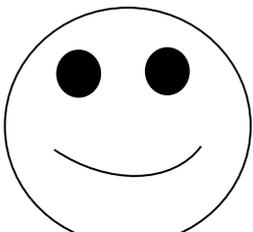


Je suis un peu inquiet

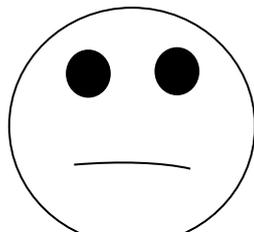


Je suis très inquiet

6. As-tu peur de te cogner, de tomber ?



Je n'ai pas peur

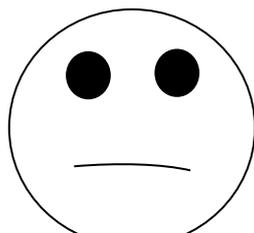
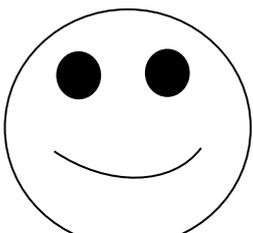


J'ai un peu peur



J'ai très peur

7. Est-ce que cela t'embête d'avoir une pique dans la veine ?



8. As-tu déjà désobéi à tes parents pour faire ce que tu voulais (Sports, sorties...) ?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jamais	Parfois	Très souvent

9. As-tu déjà caché à tes parents que tu avais des bleus ou que tu avais mal au genou, au coude, à la cheville ?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jamais	Parfois	Très souvent

Questionnaire QUAL HEMO©

Evaluation de la Qualité de Vie des Hémophiles

Version adolescent âgé entre 12 et 16 ans

Ce questionnaire a pour but de mieux comprendre en quoi l'hémophilie et son traitement affecte la vie de tous les jours. Ainsi, une meilleure compréhension du vécu de l'hémophile permettra d'améliorer la prise en charge du patient et la qualité des soins et services offerts.

Nous te remercions de remplir ce questionnaire sans l'aide de tes parents et dans un endroit calme. Prends tout le temps qui te sera nécessaire.

Tes réponses resteront strictement confidentielles et anonymes (Elles ne seront lues ni par ton médecin, ni tes parents)

► Avant de commencer à remplir le questionnaire, merci d'inscrire la date d'aujourd'hui :

/// // // // //

Jour Mois Année

Pour répondre aux questions suivantes, coche d'une croix (X) la réponse qui correspond le mieux à ton cas. Si tu ne sais pas très bien comment répondre, choisis la réponse la plus proche de ta situation. Il n'y a pas de réponse « juste » ou « fausse ».

1. Trouves-tu que ton état de santé est :

Mauvais	Médiocre	Bon	Très bon	Excellent
<input type="checkbox"/>				

2. Est-ce que l'hémophile t'inquiète ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

3. Est-ce que l'hémophilie te gêne dans ta vie quotidienne ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

4. Dans ta vie quotidienne, arrives-tu à oublier l'hémophile ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

5. Fais-tu toi-même des piqures ?

Jamais	En général non	Parfois	En général oui	Toujours
<input type="checkbox"/>				

6. Les piqures sont-elles douloureuses ?

Jamais	En général non	Parfois	En général oui	Toujours
<input type="checkbox"/>				

7. As-tu l'impression de bien savoir faire les injections ?

Je ne fais pas mes injections moi-même	Jamais	En général non	Parfois	En général oui	Toujours
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Trouves-tu que ton traitement pour l'hémophilie soit une contrainte ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

9. Au moment d'injection, est-ce que tu l'isoles ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

10. Si vous avez répondu < rarement, de temps en temps, souvent, très souvent > a la question d'avant, au moment de l'injection, tu t'isole parce que : (plusieurs réponses possibles)

- a) Tu penses que faire l'injection devant les autres peut les impressionner.
- b) Tu trouves que cela ne regarde que lui.
- c) Tu as besoin de te concentrer sûr qu'il fait.
- d) Tu as besoin d'intimité pour faire son injection.
- e) Autre, précisez :

11. As-tu été suffisamment bien informé par le médecin ou l'équipe soignante sur l'hémophilie et son traitement ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

12. L'information que tu as reçue sur l'hémophilie et son traitement est-elle facile a comprendre ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
--------------------	---------------------	--------------------	-----------------	-------------------

<input type="checkbox"/>				
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

13. L'information que tu as reçue sur l'hémophilie et son traitement est-elle adaptée a les besoins ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

Pour chaque phrase, indique si c'est un problème pour toi :	Pas un problème de tout	Un petit problème	Un problème moyen	Un gros problème	Un très gros problème
14. De trouver le lieu approprié en dehors de chez toi pour faire une injection ?					
15. De penser à emporter avec toi le produit et le matériel pour faire une injection ?					
16. D'avoir une pique en intraveineux ?					
17. D'avoir a prendre un traitement pour l'hémophilie pendant toute ta vie ?					

18. As-tu l'impression que l'hémophilie te gêne la vie ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

19. T'arrive-t-il de modifier les activités de la journée à cause de l'hémophilie ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

20. Dois-tu planifier d'avance tes activités en fonction de l'hémophilie ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

21. A cause de l'hémophilie, as-tu des difficultés pour réaliser tes activités quotidiennes (jouer, t'habiller, ranger ta chambre, débarrasser la table...) ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

22. A cause de l'hémophilie, dois-tu renoncer a certains modes de transport (vélo, moto...) ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

23. Est-tu inquiet a l'idée qu'un accident hémorragique puisse arriver n'importe quand ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

24. Penses-tu que les bonnes personnes dans ton école, collège ou lycée sont courant de ton hémophile ?

Jamais	En général non	Parfois	En général oui	Toujours
<input type="checkbox"/>				

25. A cause de l'hémophilie, te sens tu limite dans le choix du métier que tu voudrais exercer plus tard ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

26. Est-ce que l'hémophilie te gêne lorsque tu fais du sport ?

Je ne fais pas du sport	Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>					

<input type="checkbox"/>					
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

27. A cause de l'hémophilie, dois-tu renoncer à certains sports ?

Pas de tout	Un petit peu	Plus ou moins	Presque complètement	Complètement
<input type="checkbox"/>				

28. A cause de l'hémophilie, certains sports te sont-ils déconseillés par ton médecin ?

Pas de tout	Un petit peu	Plus ou moins	Presque complètement	Complètement
<input type="checkbox"/>				

29. A cause de l'hémophilie, as-tu le sentiment de prendre des risques lorsque tu fais du sport ?

Je ne fais pas du sport	Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>					

30. A cause de l'hémophilie, dois-tu renoncer à certains loisirs ou sorties ?

Pas de tout	Un petit peu	Plus ou moins	Presque complètement	Complètement
<input type="checkbox"/>				

31. T'est-il arrivé d'annuler une sortie ou un voyage à cause d'un accident hémorragique ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

32. T'est-il arrivé de désobéir à tes parents afin de faire tes propres expériences (sorties, sports...) ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

33. T'est-il arrivé de ne pas tenir compte des conseils de ton médecin afin de faire tes propres expériences (sorties, sports...) ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

34. Les petits incidents tels que se cogner, trébucher, se faire bousculer t'inquiètent-ils ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

35. A cause de l'hémophilie, es-tu plus prudent afin d'éviter de te faire mal ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

36. A cause de l'hémophilie, te sens-tu traité différemment par les parents par rapport à tes frères ou sœurs ?

Je n'ai pas de frère ou sœur	Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

37. A cause de l'hémophilie, tes frères et sœurs te reprochent-ils d'être le « chouchou », « le préféré » de tes parents ?

Je n'ai pas de frère ou sœur	Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

38. A cause de l'hémophilie, tu sens-tu surprotégé par tes parents ou par tes frères et sœurs ?

Je n'ai pas de frère ou sœur	Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

39. T'est-il arrivé de cacher tes accidents hémorragiques ou tes douleurs articulaires à ton entourage pour ne pas l'inquiéter ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

40. T'est-il arrive de cacher tes accidents hémorragiques ou tes douleurs articulaires pour ne pas te faire gronder par tes parents ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

41. A cause de l'hémophilie, as-tu l'impression que ta famille s'inquiète pour ton avenir ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

42. A cause de l'hémophilie, le travail de ton père et / ou de ta mère a-t-il été perturbé ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

43. Te sens-tu mal a l'aise lorsque tes parents parlent de l'hémophilie avec d'autres personnes ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

44. As-tu l'impression que l'hémophilie est bien comprise par les gens en général ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

45. As-tu des difficultés à parler de l'hémophilie à tes amis ou a tes camarades de classe ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

46. Le regard des autres change-t-il lorsque tu leur dis que tu es hémophile ?

Jamais	En général non	Parfois	En général oui	Toujours
<input type="checkbox"/>				

47. A cause de l'hémophilie, penses-tu que les autres te considèrent comme fragile ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

48. Ressens-tu le fait d'être hémophile comme une injustice ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

49. A cause de l'hémophilie, la peur de mourir est-elle plus présente dans ton esprit ?

Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
<input type="checkbox"/>				

50. Ton moral est-il affecté par l'hémophilie ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

51. A cause de l'hémophilie, es-tu plus combatif ?

Pas de tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/>				

52. Es-tu optimiste pour l'avenir ?

Jamais	En général non	Parfois	En général oui	Toujours
<input type="checkbox"/>				

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire

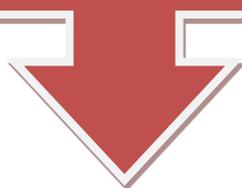
ANNEXE 9

Score hémorragique ISTH BATH [123]

Symptom	Score					
	-1	0	1	2	3	4
Epistaxis	-	No or trivial (less than 5)	> 5 or more than 10'	Consultation only	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Cutaneous	-	No or trivial (<1 cm)	> 1 cm and no trauma	Consultation only		
Bleeding from minor wounds	-	No or trivial (less than 5)	> 5 or more than 5'	Consultation only	Surgical hemostasis	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Oral cavity	-	No	Referred at least one	Consultation only	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Gastrointestinal bleeding	-	No	Associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia	Spontaneous	Surgical hemostasis, blood transfusion, replacement therapy, desmopressin, antifibrinolytic	
Tooth extraction	No bleeding in at least two extraction	None done or no bleeding in one extraction	Referred in < 25% of all procedures	Referred in > 25% of all procedures, no intervention	Resuturing or packing	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Surgery	No bleeding in at least two surgeries	None done or no bleeding in one surgery	Referred in < 25% of all surgeries	Referred in > 25% of all procedures, no intervention	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	-	No	Consultation only	Antifibrinolytics, pill use	Dilatation and curettage, iron therapy	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin or hysterectomy
Postpartum hemorrhage	No bleeding in at least two deliveries	No deliveries or no bleeding in one delivery	Consultation only	Dilatation and curettage, iron therapy, antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin	Hysterectomy
Muscle hematomas	-	Never	Post trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	-	Never	Post trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring Surgical intervention or blood transfusion
Central nervous system bleeding	-	Never	-	-	Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention

ANNEXE 10

Nouveau calendrier vaccinal national algérien (24 Avril 2016)



Âge de vaccination	Vaccins
Naissance	BCG+Polio oral+HBV1
2 mois	DTCOQ+Hib+HBV2+Polio oral+anti pneumococcique
3 mois	Anti-poliomyélitique injectable
4 mois	DTCOQ+Hib+HBV3+Polio oral+anti pneumococcique
11 mois	ROR
12 mois	DTCOQ+Hib+HBV4+Polio oral+anti pneumococcique
18 mois	ROR
6 ans	DTCOQ+Polio oral
11-13 ans	DT adulte+Polio oral
16-18 ans	DT adulte +Polio oral
Tous les 10 ans après 18 ans	DT adulte

ANNEXE 11

Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant [123]

Spécialité (DCI)	Caractéristiques	Etapes Spécifiques d'inactivation virale	Volume (ml)	Quantité/ Flaçon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Laboratoire
ADYNOVI** (Rurioctocog alfa pégol)	Cellule CHO rFVIII pleine longueur PEG 20 kDa	Traitement Solvant Détergent	2	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution	Takeda
				500			
				750			
				1 000			
				1 500			
5	2 000						
JIVI** (Damactocog alfa pégol)	Cellule BHK rFVIII délété du domaine B PEG ramifié 60 kDa	Traitement Solvant Détergent Nano filtration (20 nm)	2,5	250	Poudre	Eau PPI Seringue pré remplie de solvant	Bayer
				500			
				1 000			
				2 000			
				3 000			
ELOCTA® (Efmorococog alfa)	Cellule HEK 293 rFVIII pleine longueur Fusion fragment Fc d'Ig	Traitement Solvant Détergent Filtration 15 nm	3	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille	Sobi
				500			
				750			
				1 000			
				1 500			
				2 000			
				3 000			

Spécialité (DCI)	Caractéristique	Etapes Spécifiques d'inactivation virale	Volume (ml)	Quantité/ Flaçon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Laboratoire
ALPROLIX® (eftrénonacog alfa)	rFIX pleine longueur Fusion fragments Fc d'Ig Cellule CHO	Nanofiltration 15 nm	5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstruction sans aiguille	Sobi
				500			
				1 000			
				2 000			
				3 000			
REFIXIA** (nonacog bêta pégol)	rFIX pleine longueur PEG (40 kDa) Cellule CHO	Chromatographie d'échange d'anion Ultra et diafiltration	4	500	Poudre	Solvant (Eau PPI/ Histidine) Seringue pré remplie et adaptateur	Novonordisk
				1 000			
				2 000			
IDELVION** (albutrepenonacog alfa)	rFIX pleine longueur Fusion albumine Cellule CHO	Traitement SD Nanofiltration 20 nm	2,5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstruction sans aiguille (Mix2Via™)	CSL Behring
				500			
				1 000			
			5	2 000			

ANNEXE 12

Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII non-substitutif [123]



	Emicizumab	Concizumab	Marstacimab	Fitusiran	SerpinPC
Manufacturer	Roche	NovoNordisk	Pfizer	Sanofi	Centessa / Apcintex
Molecule	Humanized bispecific mAB	Humanized mAB	Humanized mAB	siRNA	Modified serpin
Mechanism of action	Factor VIII mimetics	Anti-TFPI	Anti-TFPI	Reduces AT production	APC inhibitor
Administration route and frequency	SC weekly, every 2 or every 4 wks	SC daily	SC weekly	SC every other month	SC every 4 wks
Development status	Approved	Phase 3 (recruiting)	Phase 3 (recruiting)	Multiple phase 3 trials (completed, recruiting)	Active phase 1/2

ANNEXE 13

Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de
FIX [123]

Spécialité (DCI)	Etapes Spécifiques	Volume (ml)	Quantité/ Flaçon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Laboratoire
BETAFACT® (FIX humain)	Traitement SD	5	250	Poudre	EPPi Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	LFB Biomédicaments
	Nanofiltration	5	500			
	15 nm	10	1 000			
MONONINE® (FIX humain)	Thiocyanate de sodium Nanofiltration 20 nm	10	1 000			CSL Behring
OCTAFIX® (FIX humain)	Traitement SD	5	500			Octapharma
	Nanofiltration 20 nm	10	1 000			

ANNEXE 14

Questionnaire

Numéro de la fiche :

Structure d'orientation:

Ville et wilaya :..... Distance : ... km

CHU EHS EPH EH Secteur privé

Généraliste Pédiatre hématalogue adulte dentiste Orthopédiste CCiste

I/Identité du patient :

Nom et prénom :

Date et lieu de naissance :

Adresse :

Niveau socioéconomique : Bon Moyen Bas

II/Antécédents personnels :

1/Naissance par voie basse haute manœuvre obstétricale

2/Saignement pendant t de la période néonatale : : Non Oui si oui

Hémorragie ombilicale

Céphalématome

Hématome au point de piqure

Hémorragie du SNC

3/Allaitement maternel : Non Oui

4/Vitamine D (1 mois +6 mois) : Prise Non prise

5/Développement psychomoteur : Bon Retard psychomoteur si oui

IMC hydrocéphalie épilepsie

6/Scolarité : Non scolarisé Primaire Moyen Secondaire

Rendement scolaire : Excellent Bon Moyen Mauvais

III/Antécédents familiaux:

Consanguinité : Non Oui si oui

1ER Degré : 2EME 3EME.....

Niveau d'instruction des parents : primaire moyen secondaire universitaire

Cas similaires (**hémophilie**) : Non Oui si oui

Oncle maternel cousin maternel Grand-père maternel

Fratie :

Hémophilie chez la Fratrie : Non Oui si oui

Nombre : 1 2 3

IV/Histoire de la maladie :

1/Age au diagnostic :

2/Circonstance de découverte :

2.1//Dépistage :

2.2//Syndrome Hémorragique :

Post traumatique

Spontané

Hémorragie Post circoncision

Hématome Post vaccination

Hémorragie post intervention chirurgicale

Ecchymose

Hémarthrose siège : Genou coude cheville épaule poignet HANCHE

Hématome siège :

Cou : psoas : Creux poplité : ant bras bras

Cuisse paroi abdominale fesse jambe deltoide

Hémorragie du snc

Hémorragie des muqueuses :

Epistaxis hématurie Gingivorragie hémorragie digestive

Buccale Ophtalmique

2.3/fortuite

V. Examen clinique :

Trophicité Normale (N) Retard statura Insuffisance pondérale Obésité

Puberté Impubère (I) Pubère (P) Retard pubertaire (↓)

Caries dentaires Non Oui si oui

Circoncision : Non Oui si oui

Age :

Lieu : domicile hôpital clinique

Par : Médecin généraliste infirmier CCiste

Bilan d'hémostase pré circoncision fait non oui

VI /Examen Biologique :

1Type de l'hémophilie :A B

Sévérité : Sévère modérée mineure

VII/Evaluation clinique :

1/ABR :

2/ABJR

Siège : Genou coude cheville épaule poignet HANCHE Interdigitale

3/Articulation cible Non Oui si oui

Nombre : 1 2 3

Siège : Genou coude cheville épaule poignet HANCHE

4/Arthralgies Non Oui si oui

5/Nombre d'hématome

Siège : Fesse cuisse cuir chevelu bras jambe SNC

6/Hémorragie des muqueuses :

Gingivorragie rectorragie épistaxis

7/Score HJHS :

8/Score FISH :

9/ Score EVA :

10/Score QUAL HEMO

11/Activité physique :oui non

VIII/Evaluation biologique :

Examen	Valeurs
Groupage	O A AB B
Hb (VGM/TGMH/CCMH) g/dl	Anémie microcytaire Anémie normocytaire
Ferritine (ng/ml)	Basse normale
25ohD3	Normale carence carence sévère
Sérologie HBS,HBC,HIV	Négatif <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/>
inhibiteurs	Négatif (-) <input type="checkbox"/> Positif (+) <input type="checkbox"/> Titre en unité bethesda fort répondeurs <input type="checkbox"/> faible répondeurs <input type="checkbox"/> rythme:/6mois <input type="checkbox"/> /année <input type="checkbox"/> 3ans <input type="checkbox"/> 50jcpa <input type="checkbox"/> 150jcpa <input type="checkbox"/> Cinétique : percistant <input type="checkbox"/> Déclin <input type="checkbox"/> Ascension <input type="checkbox"/> Transitoire <input type="checkbox"/>
Etude génétique	Non fait(NF) <input type="checkbox"/> faite(?) <input type="checkbox"/> si oui Négatif (-) Positif (+) si oui Microinversion 22 <input type="checkbox"/> Faux sens <input type="checkbox"/> séquençage <input type="checkbox"/>

**Evaluation radiologique :
1/Score de Peterson :**

2/Echographie articulaire: Sans anomalie Pathologique si oui

Synovite sub aigue Non Oui

Nombre : 1 2 3

SIEGE : Gen coude cheville épaule poignet HANCHE

Score HEAD-US :

3/IRM articulaire : Sans anomalies Pathologique

SCORE IPS:

x/ Prise en charge :**1-Traitement prophylactique :**

-Age de début de la prophylaxie :

-Type de Prophylaxie : personnalisée Prophylaxie standard : Primaire secondaire Premier Palier : Deuxième : Troisième : -Type du facteur : plasmatique recombinant : 1ere génération 2G 3G

-Procuration du facteur :

CHU Secteur sanitaire

-Lieu de la prophylaxie :

Hôpital Domicile -Auto traitement injection par l'infirmière la mère père frère **2/Traitement des accidents hémorragiques :****-Hémarthrose :**Traitement de la douleur NON OUI si ouiParacétamol peros injectable codéine morphinique RICE :fait non fait Rééducation fonctionnelle : faite non faite Hopital privé Rythme : 1/s 2/s 3/s Durée d'hospitalisation : 1j 3j 5j j 15j 21jr **-Hémorragie SNC :**Traitement de la douleur NON OUI si ouiParacétamol peros injectable codéine morphinique Corticothérapie oui non Anti convulsivant oui non Durée d'hospitalisation :1j 3j 5j 10j 15j 21jr **Circoncision :** -Age : Type d'Anesthésie : Locale Générale Colle biologique oui non

Acide tranéxamique : oui non

ATB prophylaxie : oui non

Durée d'hospitalisation : 5j 7j 10j

Quantité de facteur consommée :

Complications : lâchage de suture saignement surinfection ACC

Affections buco dentaires :

Soins Extraction suture plaie langue suture de gencive

Acide tranéxamique en locale : oui non

ATB prophylaxie : oui non

3/Education thérapeutique :

Individuelle : collective :

Fréquence : 1/mois 1/3mois 1/6mois 1/an

Psychothérapie non oui

Enfant mère

XI/Traitement des complications :

1-Infectieuses :HBC oui non

2-Orthopédique :

-Synoviorthèse : non oui si oui

Chimique: Radioactive

Cout :

-Synovectomie : non oui si oui

A ciel ouvert : arthroscopie

Cout :

3-Immunologiques :

ATCDS familiaux d'ACC oui non

Age d'apparition :

Circonstance de découverte :

Screening

Traitement intensif

Inefficacité traitement

Type de l'agent by passant utilisé en cas d'accident hémorragique :

Feiba novoseven

ITI : non oui Régime Durée : Succès Rémission Echec

ANNEXE 15

Programme d'éducation thérapeutique Service de pédiatrie CHU Sétif

Atelier 01 : Connaitre l'hémophilie

- Définition de l'hémophilie.
- Rappel physiologique sur la coagulation.
- Transmission de l'hémophilie.

Atelier 02 :

Identification d'un accident hémorragique : Une hémarthrose, un hématome
Définir les localisations dangereuses.

Atelier 03 :

Traitement de l'hémophilie : Conservation, doses, préparation, transport
Traitement précoce, gestion des accidents hémorragiques : RICE.

Atelier 04 :

Les gestes médicaux à éviter chez l'hémophile.
Connaitre les complications liées à la maladie et au traitement.

Atelier 05 :

L'hygiène bucco-dentaire et manière de brossage
L'enfant à l'école.
Pratique du sport : Animée par la kinésithérapeute de l'équipe pluridisciplinaire.
Voyager avec son hémophilie.

Atelier 06 :

Intervention de la psychologue sous forme de discussions interactives avec les patients et leurs parents.
Evaluation des connaissances acquises par le même questionnaire initial.

ANNEXE 16

Prix unitaires des traitements anti-hémophiliques 2018

MEDICAMENTS		PRIX (DA)
ADVATE (Takeda)	250 UI	15.063.63
	500 UI	30.125.64
	1000 UI	60.253.11
NOVOEIGHT (Novonordisk)	200 UI	14.327.28
	500 UI	26.433.30
	1000 UI	52.423.37
IMMUNATE (Baxter)	500 UI	13.423.17
HEMOCTIN (Biotest)	500	13.019.63
HEMONINE (Biostet)	500	18.869.86
FEIBA (Takeda)	500	54.010.50
NOVOSEVEN (Novonordisk)	1mg	76.933.90
	2 mg	153.867.59
	5 mg	386.627.76

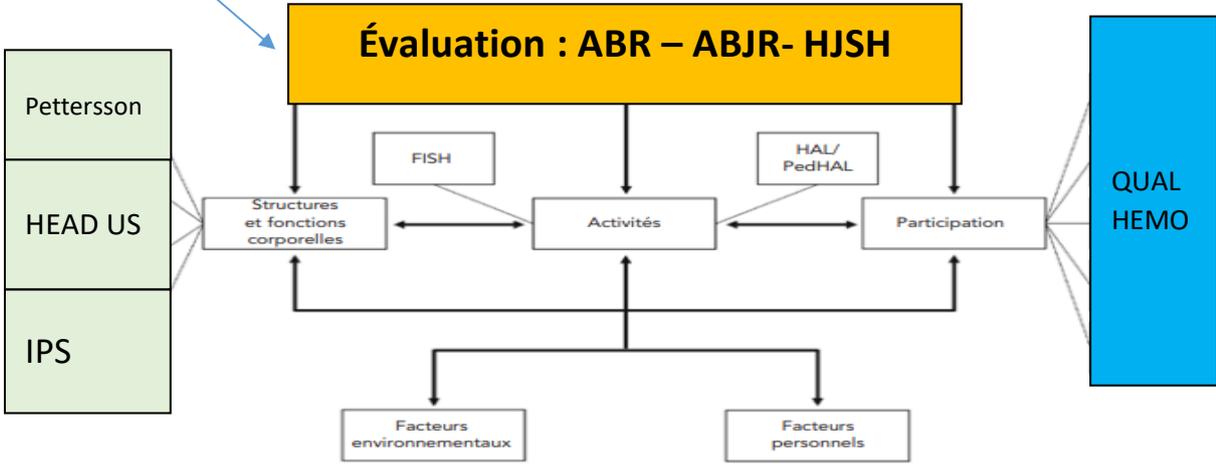
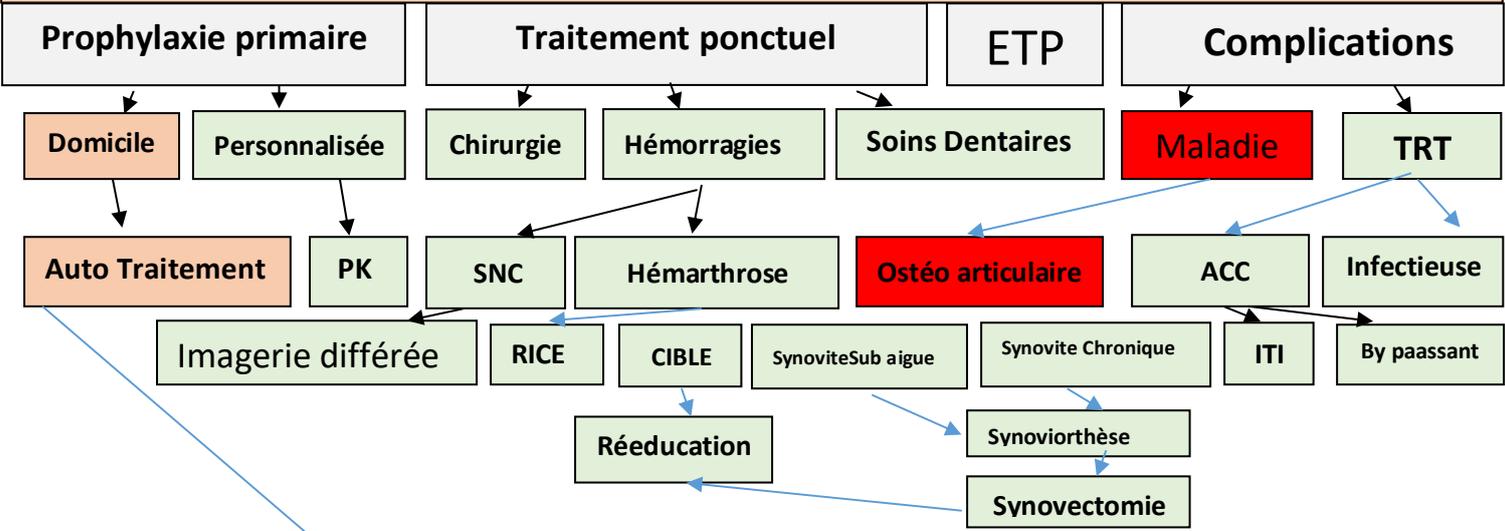
ANNEXE 17 Modèle de prise en charge de l'hémophilie



Prise en charge (PEC) de l'hémophilie

Évaluer les besoins et préparer l'équipe multidisciplinaire participant à la PEC : hémato-pédiatre, chirurgien infantile ,orthopédiste pédiatre ,kinésithérapeute, chirurgien dentiste ,pharmacien,radiologue (si possible radio-pédiatre), hémobiologiste , pédopsychiatre ou psychologue pédiatre, médecin scolaire. assistant social.

Croissance, développement psycho moteur, vaccination,scolarité,puberté



Transition hématologie adulte

Résumé :

L'hémophilie est le désordre hémorragique rare le plus fréquent et le mieux rapporté dans le monde. Chez l'enfant, la prise en charge multidisciplinaire. **Objectifs :** Décrire une série de 84 enfants atteints hémophilie recrutés dans les service de pédiatrie de Sétif durant la période allant du 1 janvier 2016 au 31 décembre 2021, tout en étudiant les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques , évolutifs, économiques et la qualité de vie. **Matériel et méthodes :** Notre étude de type transversale descriptive portant sur l'ensemble des cas d'hémophilie enregistrés au niveau du centre de suivi des enfants hémophiles. **Résultats :** 84 enfants ont été étudié, l'âge moyen au diagnostic est de 21 mois. L'hémophilie A est plus fréquente (78,57%) suivi de l'hémophilie B (21,42%) avec un ratio à 4,7: 1. La forme sévère représente (76%). La consanguinité est retrouvée chez (28,6%) Le taux de prévalence de l'hémophilie à Sétif entre 2016-2021 est de **11,25 /100 000** garçons de moins de 18 ans, le taux de prévalence à la naissance est de **23,98/100 000** naissances masculines. Les circonstances de découverte étaient des saignements dans (70,2%) à l'occasion d'une circoncision dans (35%). Une prophylaxie standard adoptée chez (80%) des cas, Un score moyen HJSH (Hemophilia Joint Health Score) à 12,4, une échelle visuelle analogique (EVA) douleur-médecin moyenne à 3,6, le score moyen de FISH (Functional Independence Score in Hemophilia) à 22 et un score radiologique de Pettersson moyen à 1,1. Les complications ostéoarticulaires sont des articulations cibles dans (4,76 %). Un seul malade a une hépatite C et (8,33%) des cas ont développés des inhibiteurs forts répondeurs dans 100% des cas. L'étude moléculaire réalisée chez (57%) des cas avec inhibiteurs positifs, retrouve une micro inversion de l'intron 22 chez leur moitié et une mutation faux-sens dans 25 % des cas. Une qualité de vie moyenne initiale moyennement altérée à (54,87 %) et finale à (35%) évaluée par le questionnaire HEMO QUAL.

Discipline : Pédiatrie

Mots clés : Hémophilie, prophylaxie, auto-traitement , ETP , HJSH, FISH , Pettersson, HEMO QUAL, articulation cible ,inhibiteurs, micro inversion de l'intron 22 .

Adresse de l'auteur : service de pédiatrie CHU de Sétif 19000 Algérie **Adresse mail :** m_messasset@yahoo.com

Abstract:Haemophilia is the most common and best reported rare bleeding disorder in the world.

In children, the multidisciplinary management comprises prophylactic treatment ;

Objectives:Describe a series of 84 children affected by hemophilia enlisted in the pediatric wards of Sétif on the period from January 1st 2016 to December 31st 2021, whilst also exploring the epidemiological, clinical, therapeutical and economical aspects, the course of the disease and the quality of life.**Tools and methods:**Our transversal descriptive study concerning the overall cases of hemophilia reported to the center of care for hemophiliac children.**Results:**84 children were studied, the average age of diagnosis is 21 months. Hemophilia A is most frequent (78.57%) followed by hemophilia B (21.42%) with a ratio of 4.7:1. The severe form represents (76%). The consanguinity was found in (28.6%) of the cases. The prevalence rate of hemophilia in Sétif between 2016-2021 is 11,25 /100 000 boys under the age of 18, The prevalence rate at birth is 23,98/100 000 male births. The clinical presentation was bleeding in (70.2%) and on the occasion of a circumcision in (35%) of the cases. A standard prophylaxis is adopted in (80%) of the cases, The prophylaxis personalization concerns (43%) of the cases and it has led to an improvement in the follow up parameters as well as a cost reduction of 33%. The TEP (therapeutic education of the patient) was achieved in 85% of the cases and psychotherapy in 13% only. An average score of HJSH (Hemophilia Joint Health Score) is 12.4, an average visual analogue scale (VAS) of pain per doctor is at 3.6, an average score of FISH (Functional Independence Score in Hemophilia) equals 22 and an average radiological score of Pettersson equals 1.1. the osteoarticular complications are target articulations in (4.76 %). One patient only is affected by hepatitis C and (8.33%) of the cases have developed high responding inhibitors in 100% of the cases. The molecular study conducted in (57%) of the cases with positive inhibitors finds a micro-inversion of the intron 22 in half of them and a missense mutation in 25% of the cases. A moderately altered initial average quality of life of (54.87 %) and final of (35%) evaluated by the HEMO QUAL questionnaire.

Discipline: pediatrics.

Keywords: hemophilia, prophylaxis, TEP, HJSH, FISH, VAS of pain, Pettersson, HEMO QUAL, target articulation, , inhibitors, micro-inversion of intron 22.

Author's address: pediatric department CHU Setif 19000 Algeria

Email address: :m_messasset@yahoo.com

ملخص:

الهيموفيليا أو الناعور هي الاضطراب النزيفي النادر الاكثر شيوعا . عند الاطفال ، الرعاية المتعددة تتضمن علاجاً وقائياً و مخصصاً تبعاً للحالة المرضية). **الهدف** : عرض سلسلة من حالات الاطفال المصابين بالناعور المتقدمين لمصلحة طب الأطفال بسطيف الفترة ما بين 31 جانفي 2016 و 31 ديسمبر 2021 , مُتناولين لجميع المُعطيات الوبائية ، السريرية ، العلاجية ، التطورية ، الاقتصادية و المتعلقة بنمط الحياة . **الوسائل و الطرق** : دراستنا اعتمدت على الطريقة الاستعراضية الوصفية في دراسة مختلف حالات النزف المسجلة في مركز متابعة الاطفال المصابين بالنزف. **النتائج** : تمت دراسة حالة 84 طفل مصاب بالناعور . متوسط عمر التشخيص : 21 شهرا . الهيموفيليا من نوع (أ) : أكثر شيوعاً (بنسبة 78.57%) . تليها الهيموفيليا من نوع (ب) (بنسبة 21.42) . النوع الخطير يمثل 76% . في 28,6% من الحالات ، وجدنا دوراً لزواج الأقارب (قرابة الدم) في الإصابة ، . معدل الانتشار حيد بمعدل 11,25 حالة في كل 100000 شخص دون سن البلوغ ، و بمعدل 23.98 في كل 100000 ذكر مولود . ظروف اكتشاف المرض متعددة : 70,2% من الحالات تم اكتشافها عبر النزيف .. الوقاية : يتم تبني الوقاية الأساسية بشكل عام عن 80% من الحالات .. (HJSH نقاط الهيموفيليا الصحية المشتركة) هي 12.4 ، متوسط مقياس الألم البصري من طرف الطبيب 3.6 (EVA) ، متوسط FISH درجة الاستقلال الوظيفي في الهيموفيليا) بدرجة 22 ومتوسط الأشعة السينية لبيترسون 1.1. بالنسبة للمضاعفات العظمية المفصلية فإن المفاصل المستهدفة تمثل (4.76%) منها. مريض واحد فقط مصاب بالتهاب الكبد c و (8.33%) من الحالات طورت مثبتات مضادة؛ كانت قوية في 100% من الحالات. الدراسة الجزيئية التي أجريت لدى (57%) حالات ذات مثبتات إيجابية ، وجدت انقلاباً دقيقاً للإنترون 22 في نصفها وطفرة مغلوبة في 25% من الحالات. متوسط جودة الحياة الأولي تدهور قليلاً عند (54.87%) وكثيراً عند (35%) تم تقييمه بواسطة استبيان HEMO QUAL. المجال : طب الأطفال الكلمات المفتاحية: الهيموفيليا ، العلاج الوقائي ، ، ETP

، HJSH ، FISH ، EVA pain ؛ HEMO QUAL Pettersson

عنوان المؤلف: مصلحة طب الأطفال المستشفى الجامعي سطيف 19000

عنوان البريد الإلكتروني: m_messasset@yahoo.com