République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR ANNABA
Faculté de Médecine
Département de Médecine

L'HEMOPHILIE CONSTITUTIONNELLE

PRESENTE PAR

PR.DJENOUNI.A

MAITRE DE CONFERENCE « A »

HEMATOLOGIE

Djenouni06@yahoo.fr

Pr. DJENOUNI

L'HEMOPHILIE CONTITUTIONNELLE

I-Définition *: il s'agit d'une maladie génétique hétérogène liée à l'absence de protéine du système de la coagulation :*

- *le facteur VIII : hémophilie A*
- *le facteur IX : hémophilie B*

II-Epidémiologie : *incidence est de 1/5000 naissances, 70% ont une histoire familiale ; 30% mutations nouvelles, donc il faut savoir rechercher très loin l'histoire familiale sur plusieurs générations.*
Algérie (2017) : 2362 cas d'hémophilie (sous-estimé)

III-Génétique : *elle est secondaire à une mutation des gênes des Fc VIII ou IX, qui sont portés sur le bras long du chromosome X , la transmission est récessive liée au sexe, seuls les garçons sont touchés , les femmes sont conductrices.* ***La mutation responsable de la maladie est la même dans une famille, la sévérité et donc l'expression clinique sont identiques dans une famille donnée.***

Dans 25 % des cas la mutation peut être nouvelle (sporadique), sans qu'il y est une histoire familiale.

- *Les enfants d'un hémophile :*
  - ✓ *Toute les filles sont conductrices obligatoires*
  - ✓ *Aucun garçon n'est atteint*
- *Les enfants d'une conductrice :*
  - ✓ *50% de conductrices parmi les filles*
  - ✓ *50% d'hémophiles parmi les garçons*

IV-Physiopathologie *: l'anomalie génétique sera à l'origine d'un déficit quantitatif complet ou partiel en facteur VIII ou IX. Facteurs nécessaires à l'activation du facteur X et donc à la production de fibrine ; leurs défaut expose au risque hémorragique, par défaut de production de fibrine.*

V-Clinique :

1. ***Circonstances de découvertes :*** *en fonction des ANTCD familiaux*
   - *Soit connus : dépistage systématique*

- *Soit inconnu : bilan préopératoire systématique ou devant la survenue un syndrome hémorragique*
- *La découverte est précoce : période néonatale, apprentissage de la marche*
- *La précocité et la sévérité du tableau clinique dépendent du degré du déficit*

*2-**<u>Signes cliniques</u>** : le tableau clinique est dominé par les hémorragies post traumatiques, caractéristiques de l'hémophilie, survenant même après un traumatisme minime, si l'hémophilie est sévère.*

- ***Hémarthroses :** hémorragies intra-auriculaires, toutes les articulations peuvent être touchées mais essentiellement les genoux, chevilles, coudes et les hanches. Elles donnent une douleur, tuméfaction, impotence fonctionnelle. ces hémarthroses ont tendances à la récidive, le dépôt de fer altère la synoviale, ce qui est à l'origine d'arthropathies chroniques sources d'handicaps.*
- ***Hématomes :***

*- **les hématomes superficiels :** localisés aux espaces cellulaires sous-cutanés des parois abdominales, thoraciques, lombaires.*

*- **Les hématomes profonds** : les hémorragies intramusculaires, exercent une pression et le sang peut provoquer une compression d'un nerf et /ou de vaisseaux à l'origine d'une paralysie ou d'une ischémie.*

L'hématome du psoas : diagnostic différentiel /abdomen chirurgical

Les hématomes des loges musculaires

L'hématome péri- ou rétro-orbitaire : cécité

Les hématomes du plancher buccal ou péri laryngé : troubles de la déglutition, voire une asphyxie

- ***<u>Hémorragies extériorisées</u>***

-Hématuries

-Hémorragies digestives } ***Une lésion sous-jacente doit toujours être recherchée***

-Hémorragies post-traumatiques de section

3-Signes biologiques :

- ***Examens d'orientation:***

- hémostase primaire:

.TS: normal (si réalisé dans de bonnes conditions)

Allongé/source d'hémorragie (mal fait)

. NFS: taux de plaquettes est normal

- coagulation:

. TP: normal

. Taux de fibrinogène: normal

. TCA : allongé+++

. ***Examens de certitude :*** *dosage spécifique des facteurs de la coagulation*

Dosage du VIII en premier (fqce)

Activité normale : 100 %

En fonction du degré du déficit : 03 formes

Sévère	*< 1%*
modérée	*1 -5 %*
mineure	*5 – 30%*

- ***Biologie moléculaire :***

.Permet la mise en évidence de l'anomalie génétique

.l'ADN du malade/ membres de sa famille (conductrices) sur des GB périphériques

. l'ADN fœtale sur cellules trophoblastiques/12 s/sexe

Diagnostic anténatal

4- Diagnostic positif :

- *Sexe masculin*
- *Interrogatoire : histoire personnelle/ familiale*
- *Caractéristiques sémiologiques des hémorragies (provoquées)*
- *TCA allongée avec un TP normal*
- *Dosage spécifique de facteurs*

5- Complications :

- *Arthropathies chroniques*
- *Anémie ferriprive*
- *Développement d'anticoagulants circulants*
- *Transmission de maladie virale : HCV*

6-Diagnostic différentiel : *se pose avec la maladie de Von-Willebrand.*

Secondaire à une anomalie quantitative ou qualitative du facteur de Von-Willebrand. Ce fait aura une conséquence sur l'hémostase primaire et sur la coagulation. C'est la maladie hémorragique la plus fréquente, à transmission autosomique le plus souvent dominante.

La symptomatologie clinique :

- *Hémorragies cutanées (ecchymoses)*
- *Hémorragies muqueuses*
- *hémorragies viscérales : génitales+++*
- *rarement : hémarthroses et hématomes*

Biologique :

- *Taux de plaquettes : correcte*
- *TS : allongé ou non(en fonction du type de la maladie)*
- *TCA : allongé ou non (en fonction du type de la maladie)*
- *TP : normal*
- *Dosage de facteur de V.W : taux bas (déficit quantitatif)*
- *Etude du co-facteur de Ristocetine : bas (déficit quantitatif ou qualitatif)*
- *Etude de la liaison du facteur de V.W au plaquettes (anormale dans certains types)*
- *Etude de la liaison du facteur de V.W au facteur VIII(anormale dans certains types)*
- *Dosage du facteur VIII : bas dans certains types.*

7- Traitement :

7-1- TRT Préventif :

- *Gestes et médicaments à proscrire : IM , aspirine, les AINS, les AVK, toute ponction ou acte chirurgical même minime sans couverture de facteurs.*
- *Eviter les sports violents*
- *Traitement précoce des caries dentaires*
- *Mettre à jour la vaccination*

- *Carte d'hémophile : type d'hémophilie, sévérité, type de TRT*

7-2-TRT Substitutif : *injection de concentrés de facteur VIII ou IX*

- *Deux types : plasmatiques viro-inactivé et recombinant produits par géni-génétique*
- *Modalités d'utilisation : injection intraveineuse lente*
- *Posologie : est fonction du poids du patient et de l'importance du saignement .la dose injectée est à renouvelée en fonction de la durée de vie du facteur*

- *Facteur huit : 1UI/Kg augmente le taux de 2%, sa demi-vie de 8 à 12H*
- *Facteur neuf : 1UI/Kg augmente le taux de 1%, sa demi- vie de 18à 24H*
  - *Modalités :*
- *Traitement à la demande, à domicile*
- *Prophylaxie primaire : chez un enfant dont l'âge est < 2ans*
- *Prophylaxie secondaire : chez un sujet ayant déjà fait des hémorragies*

7-3 –Cas particulier des ACC : *en fonction du titre (taux) des inhibiteurs :*

- *De fortes doses de facteurs VIII ou IX (faible titre)*
- *Agents By Passing : facteur VII activé (Novo-Seven)/FEIBA(fort titre)*
- *Irradication de l'ACC par une induction de tolerance immune*

7-4- Nouveaux traitements : *les facteurs à logue durée de vie*

7-5- Thérapie génique