

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE
ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE CONSTANTINE 3
FACULTE DE MEDECINE DE CONSTANTINE

THESE

DE DOCTORAT D'ETAT EN SCIENCES MEDICALES

Pour l'obtention du grade de Maître de conférences B

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.

Présentée par : **Dr SALHI Naouel**

Maitre assistante en hématologie

Membres du jury :

| | | |
|----------------------------|------------|------------------------|
| Pr HAMDI - LEZZAR Selma | Présidente | Université Sétif |
| Pr SIDI MANSOUR Nouredine | Directeur | Université Constantine |
| Pr OUARHLENT Yamina | Membre | Université Batna |
| Pr GRIFI Fatiha | Membre | Université Annaba |
| Pr MEHENNAOUI-TOUMI Habiba | Membre | Université Annaba |

Soutenue le : 2016

ABREVIATIONS

Liste des tableaux

Liste des figures

PARTIE THEORIQUE

INTRODUCTION

| | |
|---|----|
| 1. Historique | 3 |
| 2. Généralités sur l'hémostase | 4 |
| 2.1 Physiologie de la coagulation sanguine | 5 |
| 2.2 Physiologie des facteurs anti hémophiliques A et B | 10 |
| 2.2.1 Le complexe anti hémophilique A | 10 |
| 2.2.2. Activation du FVIII | 11 |
| 2.2.3 Inactivation du FVIII | 12 |
| 2.2.4 Le facteur anti hémophilique B | 12 |
| 2.2.6 Inactivation du facteur IX..... | 13 |
| 2.3 Rôle des facteurs anti hémophiliques A et B dans la coagulation | 13 |
| 2.4 Bases moléculaires des facteurs de la coagulation | 13 |
| 2.4.2 Gène du FIX | 14 |
| 3. Physiopathologie de l'hémophilie | 14 |
| 3.1 L'hémostase chez l'hémophile | 14 |
| 3.2 Anomalies moléculaires de l'hémophilie | 16 |
| 3.2.1 L'hémophilie A | 16 |
| 3.2.2 L'hémophilie B | 19 |
| 3.3 Diagnostic moléculaire | 19 |
| 3.3.1 Recherche directe des défauts moléculaires | 19 |
| 3.3.2 Analyse indirecte par les marqueurs ADN | 20 |
| 4. Génétique | 20 |
| 4.1 Transmission génétique | 20 |
| 4.2 Diagnostic des conductrices | 22 |
| 4.3 Diagnostic prénatal | 23 |
| 4.3.1 Résultats | 25 |
| 4.3.2 Diagnostic prénatal des hémophilies sur sang fœtal | 25 |
| 5. Manifestations cliniques | 26 |

| | |
|---|----|
| 5.1 Circonstances de découverte | 26 |
| 5.2 Caractéristiques générales des hémorragies | 26 |
| 5.3 Localisations des hémorragies..... | 28 |
| 5.3.1 Hémarthroses aiguës | 28 |
| 5.3.2 Hémarthroses subaiguës | 28 |
| 5.3.3 Hématomes | 29 |
| 5.3.4 Hémorragies du système nerveux central | 31 |
| 5.3.5 Hémorragies extériorisées..... | 32 |
| 6. Diagnostic biologique | 33 |
| 6.1 Examens visant à confirmer le diagnostic d'hémophilie | 33 |
| 6.1.1 Dosage fonctionnel (activité) | 33 |
| 6.1.2 Dosage antigénique | 34 |
| 6.2 Examens visant à suspecter les conductrices | 34 |
| 6.3 Examen visant à déterminer l'efficacité biologique des traitements | 34 |
| 6.4 Diagnostic biologique des inhibiteurs des facteurs anti hémophiliques | 35 |
| 6.4.1 Principe | 35 |
| 6.4.2 Dépistage..... | 35 |
| 6.4.3 Titrage..... | 35 |
| 6.4.4 Modification de Nijmegen..... | 35 |
| 6.4.5 Classement des inhibiteurs..... | 36 |
| 6.5 Nouveaux tests dans l'hémophilie :..... | 36 |
| Test de génération de thrombine..... | 36 |
| 7. Complications de l'hémophilie..... | 38 |
| 7.1 Complications de l'appareil locomoteur | 38 |
| 7.1.1 Physiopathologie de l'atteinte articulaire | 38 |
| 7.1.2 Evaluation musculaire et articulaire..... | 40 |
| 7.1.3 Imagerie | 45 |
| 7.1.4 Pseudotumeurs | 50 |
| 7.2 Complications immunologiques | 50 |
| 7.2.1 Mécanismes d'inactivation du FVIII par les anticorps..... | 51 |
| 7.2.2 Mécanismes d'apparition des anticorps anti FVIII..... | 51 |
| 7.2.3 Facteurs de risque d'apparition des AC anti FVIII | 51 |

| | |
|--|-----|
| 7.2.4 Diagnostic des inhibiteurs anti FVIII | 55 |
| 7.3 Complications infectieuses | 55 |
| Vcjd prion..... | 56 |
| 8. Traitement de l'hémophilie..... | 57 |
| 8.1 Évolution du traitement de l'hémophilie | 57 |
| 8.2 Moyens thérapeutiques en hémophilie | 58 |
| 8.2.1 Traitements substitutifs..... | 58 |
| 8.2.2 Traitements adjuvants..... | 59 |
| 8.2.3 Traitements futurs de l'hémophilie..... | 60 |
| 8.2.4 La thérapie génique..... | 64 |
| 8.3 Indications thérapeutiques | 66 |
| 8.3.1 Traitement des accidents hémorragiques..... | 66 |
| 8.3.2 Traitement prophylactique..... | 74 |
| 8.3.3 Traitement à domicile..... | 80 |
| 8.3.4 Traitement des complications immunologiques | 80 |
| 8.3.5 Traitement des complications de l'appareil locomoteur..... | 85 |
| 8.3.6 Traitement des complications infectieuses | 89 |
| 8.4 Prise en charge de l'hémophile en dehors des complications | 90 |
| 8.4.1 Education thérapeutique..... | 90 |
| 8.4.2 Vaccination..... | 91 |
| 8.5 Evaluation de la qualité de vie des hémophiles | 92 |
| 8.5.1 Questionnaires pédiatriques | 93 |
| 8.5.2 Questionnaires pour patients adultes..... | 93 |
| PARTIE PRATIQUE | |
| 1. Matériel et méthodes | 97 |
| 1.1 Type d'étude | 97 |
| 1.2 Techniques utilisées..... | 97 |
| 1.2.1 Temps de céphaline activé (TCA) | 97 |
| 1.2.2 Temps de Quick (TQ)..... | 99 |
| 1.2.3 Dosage du Facteur VIII : c de la coagulation..... | 99 |
| 1.2.4 Dosage immunologique du VWF (VWF : Ag) | 100 |

| | |
|--|------------|
| 1.2.5 Dosage du V WFRco..... | 100 |
| 1.2.6 Dépistage et titrage des inhibiteurs anti FVIII | 101 |
| 1.3 Analyse des résultats | 102 |
| 1.4 Limites de l'étude | 102 |
| 2. Prise en charge pluridisciplinaire des patients hémophiles au service d'hématologie du C.H.U de Constantine..... | 103 |
| 2.1 Screening et diagnostic de nouveaux cas | 104 |
| Diagnostic de nouveaux cas | 104 |
| 2.2 Prise en charge thérapeutique | 105 |
| 2.2.1 Traitement substitutif..... | 105 |
| 2.2.2 Consultations régulières de suivi médical..... | 105 |
| 2.2.3 Consultations orthopédiques | 106 |
| 2.2.4 Éducation thérapeutique..... | 106 |
| RESULTATS | |
| 1. Données épidémiologiques..... | 109 |
| 1.1 Résultats du screening..... | 109 |
| 1.2 Diagnostic de nouveaux cas d'hémophiles A..... | 109 |
| 1.4 Répartition des patients selon l'âge..... | 110 |
| 1.5 Nombre de cas familiaux..... | 110 |
| 1.6 Résultats thérapeutiques | 111 |
| 1.6.1 Traitement prophylactique | 111 |
| 1.6.2 Traitement à la demande | 155 |
| 1.6.3 Education thérapeutique..... | 158 |
| 1.6.4 Prise en charge des complications de l'appareil locomoteur | 177 |
| 1.6.5 Prise en charge des complications infectieuses | 178 |
| 1.6.6 Prise en charge des complications immunologiques..... | 180 |
| 1.6.7 Prise en charge des pathologies bucco-dentaires | 182 |
| DISCUSSION | |
| 1. Données épidémiologiques | 187 |
| 2. Résultats | |
| 2.1 Prophylaxie primaire et secondaire de longue durée | 188 |
| 2.1.1 Caractéristiques démographiques de l'échantillon | 188 |

| | |
|---|-----|
| 2.2 Résultats thérapeutiques..... | 190 |
| 3. Prophylaxie tertiaire | 198 |
| 3.1 Caractéristiques de l'échantillon | 198 |
| 3.2 Résultats thérapeutiques..... | 199 |
| 4. Organisation de la prise en charge des hémophiles, au sein de l'unité de traitement l'hémophilie et des maladies hémorragiques héréditaires du CHU de Constantine | 201 |
| 4.1 Suivi médical régulier | 201 |
| 4.2 Traitement prophylactique..... | 201 |
| 4.3 Traitement à domicile | 204 |
| 4.4 Prise en charge des complications de l'appareil locomoteur | 204 |
| 4.5 Prise en charge des complications infectieuses | 205 |
| 4.6 Prise en charge des complications immunologiques | 206 |
| 4.7 Prise en charge des pathologies buccodentaires | 206 |
| 4.8 Gestion de la circoncision | 207 |
| 4.9 Education thérapeutique :..... | 208 |

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

| | |
|--------------|-----|
| Résumé | 221 |
|--------------|-----|

ANNEXES

Produits anti hémophiliques A d'origine plasmatique disponibles

Produits anti hémophiliques A d'origine recombinante disponibles

Produits disponibles destinés au traitement de l'hémophilie avec inhibiteurs

Fiche de déclaration dans le registre national

Fiche de consultation médicale

Score Ped Net

Score de Gilbert et score de Pettersson

Questionnaire éducation thérapeutique

Questionnaire Haemo-QOL

Questionnaire HRQOL

Réponses au questionnaire Haemo-Qol (1^{er} groupe)

Réponses au questionnaire Haemo-Qol (2^{ème} groupe)

Réponses au questionnaire Haemo-Qol (3^{ème} groupe)

Réponses au questionnaire HRQOL (groupe hémophiles adultes)

Pour mieux répondre aux multiples besoins des 153 hémophiles A, suivis à l'unité de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques héréditaires, du service d'hématologie du CHU de Constantine, nous avons procédé à l'organisation de la prise en charge de ces patients. L'évaluation de ses différents aspects est l'objet de ce travail.

C'est une étude observationnelle, rétrospective portant sur 92 hémophiles A suivis jusqu'à décembre 2008 et prospective concernant 56 patients, diagnostiqués et suivis dans la même unité depuis janvier 2009 jusqu'à décembre 2014.

Les résultats de cette étude confirment le rôle de l'équipe pluridisciplinaire. Cette dernière assure l'éducation thérapeutique, le traitement à domicile, le suivi des pathologies bucco-dentaires, la prise en charge des complications de l'appareil locomoteur, de celles liées au traitement lui-même, tels que le développement des inhibiteurs ou des infections virales.

La prophylaxie concerne 21,56 % de l'ensemble de nos patients.

Ce mode thérapeutique a permis une réduction considérable du nombre de saignements annuels qui passent de 8,71 saignements/malade/an à 3,49 saignements/malade/an, chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Chez les adultes, le nombre de saignements annuels passe de 20,16 saignements/malade/an, à 1,25 saignements/malade/an.

Mots clés : hémophilie A, organisation, équipe pluridisciplinaire, prophylaxie.

To better satisfy the huge needs of 153 hemophiliacs A followed at the unit of haemophilia and hereditary hemorrhagic disease in the department of hematology in the university hospital of Constantine.

We proceeded a specific organization in order to take care of these patients.

The evaluation of different aspects is the subject of this work.

This is an observational study,retrospective for 92 hemophilia A followed until december 2008 and prospectively for 56 patients diagnosed and taken in charge in the same unit since January 2009 until december 2014.

The results of this study confirm the role of multidisciplinary team,wich provides the patients by the therapeutic education,home treatment ,monitoring of oral disease, the treatment of complications of musculoskeletal and all what is related to the treatment its self such as developemment inhbitors or viral infections.

Prophylaxis concerns 21.56% of all our patients. This therapeutic method has enabled a considerable reduction in annual bleeding passing of 8.71 bleeding/patient/year to 3.49 bleeding/patient/year in children and adolescents younger than 18 years.

Concerning adults,the average annual number of bleeding before prophylaxis was 20.16 bleeding/ patient/year, it passes under prophylaxis 1.25 bleeding/patient/year.

Key words :haemophilia A , organization, multidisciplinary team, prophylaxis