



Année : 2015 – 2016

N° 1824/17

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Haidar Malak épouse Fayad

**PROFILS EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES
HEMOPHILES B ET DE LEURS MERES CONDUCTRICES SUIVIS AU
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE YOPOUGON A
ABIDJAN (COTE D'IVOIRE) EN 2014**

Soutenue publiquement le 23 Mars 2017

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur MONNET DAGUI, Professeur Titulaire

Directeur : Madame SAWADOGO Duni, Professeur Titulaire

Assesseurs : Monsieur OUATTARA Mahama, Maître de Conférences Agrégé

Madame KOUASSI AGBESSI Thérèse, Maître Assistant

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I- HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires : Professeur RAMBAUD André
Professeur FOURASTE Isabelle
Professeur BAMBA Moriféré
Professeur YAPO Abbé †
Professeur MALAN Kla Anglade
Professeur KONE Moussa †
Professeur ATINDEHOU Eugène

II- ADMINISTRATION

Directeur Professeur KONE BAMBA Diéneba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité Madame DJEDJE Yolande

III- PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

Mme AKE Michèle Chimie Analytique, Bromatologie
M ATINDEHOU Eugène Chimie Analytique, Bromatologie
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L. Biochimie et Biologie Moléculaire
M DANO Djédjé Sébastien Toxicologie.
Mme KONE BAMBA Diéneba Pharmacognosie
MM KOUADIO Kouakou Luc Hydrologie, Santé Publique
MALAN Kla Anglade Chimie Anal., contrôle de qualité

MENAN Eby Ignace Hervé	Parasitologie - Mycologie
MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme SAWADOGO Duni	Hématologie
M YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale
2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES	
MM ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM AMARI Antoine Serge G.	Législation
AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
DEMBELE Bamory	Immunologie
GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
INWOLEY Kokou André	Immunologie
KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM KOUASSI Dinard	Hématologie
LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
YAVO William	Parasitologie - Mycologie
ZINZENDORF NangaYessé	Bactériologie-Virologie

BONY François Nicaise	Chimie Analytique
DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
Mmes IRIE N’GUESSAN Amenan	Pharmacologie
SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques

3- MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M DIAFOUKA François	Biochimie et Biologie de la Reproduction
---------------------	--

4- MAITRES ASSISTANTS

MM ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
Mme AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
M ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mme BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mme FOFIE N’Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mmes KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M MANDA Pierre	Toxicologie
Mmes SANGARE Mahawa	Biologie Générale
VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie

M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

5- ASSISTANTS

MM ADIKO Assi Aimé Césaire Hématologie
ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie
AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie
Mmes ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille Législation
APETE Sandrine Bactériologie-Virologie
AYE YAYO Mireille Hématologie
BEDIAKON née GOKPEYA Kemontingni M. Santé publique
MM BROU Amani Germain Chimie Analytique
BROU N'Guessan Aimé Pharmacie clinique
CABLAN Mian N'Ddey Asher Bactériologie-Virologie
COULIBALY Songuigama Chimie Thérapeutique
Mme DIAKITE Aïssata Toxicologie
M DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Pharmacologie
DJATCHI Richmond Anderson Bactériologie-Virologie
Mme DONOU née N'DRAMAN Aha Emma Hématologie
DOTIA Tiepordan Agathe Bactériologie-Virologie
M EFFO Kouakou Etienne Pharmacologie
Mme HOUNSA Annita Emeline Epse Alla Sante Publique
MM KABRAN Tano Kouadio Mathieu Immunologie
KACOU Alain Chimie Thérapeutique
KAMENAN Boua Alexis Thierry Pharmacologie

KOFFI Kouamé	Santé publique
KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme N'GUESSAN née AMONKOU Anne C.	Législation
N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca	Hématologie
M N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
TANOH NEE BEDIA Akoua Valérie	Parasitologie-Mycologie
M TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes TUO Awa	Pharmacie Galénique
YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO NEE YAO Carine Mireille	Biochimie

6- ATTACHES DE RECHERCHE

Mme ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
M LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOÉ Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV- ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

MM ASSAMOÏ Assamoï Paul	Biophysique
DIAINE Charles	Biophysique
OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
ZOUZOU Michel	Cryptogamie

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
SAKO Aboubakar	Physique (Mécanique des fluides)
Mme TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M KONKON N'Dri Gilles Botanique, Cryptogamie

4- NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSI Daniel Ferdinand Secourisme

DEMPAH Anoh Joseph Zoologie

GOUEPO Evariste Techniques officinales

Mme KEI-BOGUINARD Isabelle Gestion

MM KOFFI ALEXIS Anglais

KOUA Amian Hygiène

KOUASSI Ambroise Management

N'GOZAN Marc Secourisme

KONAN Kouacou Diététique

Mme PAYNE Marie Santé Publique

**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I- BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé
	Chef du département
Professeurs ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître- assistante
CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
LATHRO Joseph Serge	Assistant
APETE Yah Sandrine épouse TAHOU	Assistante
KRIZO Gouhonnon Anne-Aymone	Assistante
DJATCHI Richmond Anderson	Assistant

II- BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur MONNET Dagui	Professeur Titulaire
	Chef du Département
Professeurs HAUHOUOT épouse ATTOUNGBRE M. L.	Professeur Titulaire
AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
DIAFOUKA François	Maître de Conférences
Docteurs YAYO Sagou Eric	Maître-assistant
KONAN Konan Jean Louis	Assistant
KONE Fatoumata	Assistante
KOFFI Akissi Joelle épouse SIBLI	Assistante

YAPO NEE YAO Carine Mireille Assistante

III- BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire
	Chef du Département
Professeurs INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs SANGARE Mahawa	Maitre-assistante
AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
ADJAMBRI Adia Eusebé	Assistant
AYE YAYO Mireille	Assistante
KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
N'GUESSAN-BLAO R. S.	Assistante
YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant
ADIKO Assi Aimé Cézaire	Assistant
DONOU NEE N'DRAMAN Aha E.	Assistante

IV- CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
	Chef du Département
Professeurs MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
AKE Michèle Dominique	Professeur Titulaire
YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire

Professeurs AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs BONY Nicaise François	Maître de conférences agrégé
BROU Amani Germain	Assistant
KPAIBE Sawa Andre Philippe	Assistant
TRE Eric Serge	Assistant

V- CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
	Chef du Département
Professeur OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur KACOU Alain	Assistant
N'GUESSAN Deto Jean-Paul	Assistant
COULIBALY Songuigama	Assistant
SICA NEE DIAKITE Amelanh	Assistante

VI-PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire
	Chef du Département
Professeur YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs BARRO KIKI Pulchérie	Maître-assistante
KASSI Kondo Fulgence	Maître-assistant
VANGA ABO Henriette	Maître-assistante
ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant

IX- PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé
	Chef du Département
ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs AMICHIA Attoumou M.	Assistant
DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
EFFO Kouakou Etienne	Assistant
KAMENAN Boua Alexis	Assistant
KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
BROU N'GUESSAN Aime	Assistant

X- PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
	Chef de Département
Professeur POLNEAU VALLEE Sandrine	Maitre de Conférences Agrégé

XI- SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
	Chef du département
DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
SANGARE TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
SACKOU KOUAKOU J.	Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CLAON Jean Stéphane	Maître-assistant
MANDA Pierre	Maître-assistant
DIAKITE Aissata	Maître- Assistante
HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante
N'GBE Jean Verdier	Assistant
KOFFI Kouamé	Assistant
BEDIAKON NEE GOKPEYA Kemontingni M.	Assistante
KOUAME Jérôme	Assistant

DEDICACES

Je dédie cette thèse...

A ALLAH, l'Unique, le Tout Puissant, le très Miséricordieux

Seigneur de l'univers, le Magnifique. Notre créateur.

Pour tous les bienfaits qu'il nous octroie,

Pour toute sa protection,

Pour tous les événements de cette vie,

Pour sa justice parfaite,

Rien ne suffit à te glorifier,

Pardonne nos erreurs de tous les jours, continue de nous guider vers la lumière.

Merci infiniment

A mon Père,

Papa, tu es ma source d'inspiration. Aucune dédicace ne serait être assez éloquente pour exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts que tu as fournis jours et nuits pour faire de nous ce que nous sommes. Je prie le bon Dieu de t'accorder longue vie afin que ne s'éteigne jamais cette lumière qui guide notre chemin.

A ma Mère,

Ma vie, mon bonheur, mon étoile, mon tout, merci pour ton amour, tes prières et tous tes sacrifices. Je te dédie ce travail qui n'aurait jamais vu le jour sans tes bénédictions. Tu as toujours su me soutenir et me conseiller sans t'en lasser. Je te rendrai fière jusqu'à mon dernier souffle. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver auprès de nous.

A ma Grand-mère Feu Souad,

Téta, tu es partie malheureusement avant que je puisse accomplir ce travail. Ton voyage éternel a laissé un grand vide dans nos vies mais bien sûr pas dans nos cœurs car tu y resteras pour toujours. Tu as cru en moi dès mon inscription à la faculté de pharmacie, tu en étais fière et tu disais déjà à tes amis « la fille de ma fille est pharmacienne ». Aujourd'hui, je te dédie ce travail GrandMa en témoignage de mon profond amour. Puisse Allah te garder dans son paradis.

A mon époux Ali,

Mon chéri, je remercie le bon Dieu d'avoir croisé nos chemins. Tu as été d'une grande aide pour que je puisse accomplir ce travail. Ton amour me donne de la

confiance et me rend plus forte. Merci d'être toi, merci d'être ma bouffée d'oxygène. Je t'aime Bibi, plus qu'hier et surement moins que demain. Et vous nos bébés, fruits de notre amour, nous vous aimons déjà. Nous sommes impatients de vous tenir dans nos bras. Je dédie ce travail à notre petite famille. Puisse Allah nous gardés unis pour toujours.

A mes très chers frères,

Etant l'avant dernier maillon de la chaîne, vous m'avez toujours comblée d'amour, rien ne suffirait pour vous exprimer ma gratitude. Merci à vous tous d'avoir contribué à ma réussite, Vous êtes ma vie et sans vous je ne suis rien, je vous dédie mon travail.

Kamal, le grand frère, mon enseignant. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis devenue. Tu as été là pour nous tous depuis très jeune. Nous avons beaucoup appris de toi : les valeurs de la vie, la gestion, le « négoce ». Tu es la fierté de notre famille. Reste ce que tu es, nous aurons toujours besoin de toi.

Michael, mon premier patron. Homme d'honneur et de principes, je te souhaite du fond du cœur un succès à la hauteur de tes sacrifices. Merci d'avoir cru en moi.

Ahmed, mon exemple, l'oreille attentive. Je n'ai fait que suivre tes pas pour en arriver là. Ton succès n'est rien d'autre que le fruit de ton dévouement et ta rage de réussir. Tu nous rends fiers. Puisse la vie te donner ce qu'il y a de meilleur.

Ali, mon compagnon de route, la joie de la famille. Je n'oublierai jamais tous les moments que nous avons partagés ensemble. J'ai grandi à tes côtés, tu as su me protéger. Merci pour tout.

Mehdi, ma moitié, mon gros bébé. Mon petit frère à qui je raconte tout. J'ai toujours vu en toi un homme accompli, et je sais que la vie te réserve les surprises les plus belles.

Mes sœurs Katia et Jiji,

Katia, Tu es ma confidente, ma conseillère, malgré les distances tu arrives à m'apporter tout ce dont j'ai besoin pour me sentir bien et aller de l'avant. Tu m'écoutes dans les moments de joie et de pleurs. « On a confiance », « tu es notre fierté », « n'abandonne pas, on compte tous sur toi », « tu mérites tout le bonheur du monde » tu as toujours su trouver les mots justes pour que j'aille mieux. Battante, courageuse, pleine d'espoir, tu es mon exemple.

Jiji, ma meilleure amie, ma deuxième maman, ma partenaire en crime, mon bouc émissaire, d'infinies qualités n'arriveront pas à t'exprimer ce que tu es pour moi. En un mot, tu es la prunelle de mes yeux, Tu es la colonne vertébrale de notre famille. Je te souhaite longue vie auprès de ta jolie famille et auprès de nous.

Les filles, sans vous, je ne sais pas ce que je serai. Puisse la vie nous réunir encore une fois. Toutes les trois, nous nous sommes promises d'être toujours là l'une pour l'autre, et rien au monde ne changera cela. Je vous aime mes amours.

REMERCIEMENTS

L'achèvement de ce travail a été possible grâce à la précieuse collaboration de nombreuses personnes que je tiens à remercier :

Ma belle-famille : merci pour votre soutien. Tante Ikbal, femme de valeur, tu me donnes les conseils justes. Oncle Jamil, merci pour tes prières. Hussein, Kawсар et Zeinab, je vous souhaite beaucoup de réussite dans votre vie professionnelle.

Mes beaux-frères : Ali, c'est avec toi en 2008 que j'ai appris ma réussite au concours du tronc commun. Tu m'as portée bonheur. Mohamed, tu as été mon conseiller à chaque fois que j'en avais besoin. Je vous remercie pour tout.

Mes belles-sœurs : Clémence, Samaa, Rayanne et Narjess. Merci pour votre soutien.

Mes neveux et nièces, cadeaux de dieu, vous avez apporté la joie dans notre famille. Je vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleur.

Tous mes oncles et tantes, Manal ma très chère.

Kawсар, Rayanne, Farah et Jana, vous êtes inestimables.

Lydia : une sœur offerte par la vie, ma voisine chérie. Je te dédie ce travail qui est aussi le fruit de tes encouragements. Je t'aime énormément. Merci pour tout.

Mon directeur M. Assaf et son Epouse.

Dr Diawara, Feu Dr Savane, Dr cisse et tout le Personnel de la Pharmacie du lycée technique.

Mes amis : Nadine, Riham, Sarah, Guido, Cornelia, Pillah, Kemel, Kouton, Samar, Yassin. Merci pour vos encouragements.

Tout le personnel de l'unité d'hématologie du laboratoire du CHU de yopougon.

Mes collègues et amis de fac : Marème, Emmanuella, Naomi, Gertrude, ce fut un plaisir de travailler avec vous. A mes promotionnels de l'UFR-SPB je souhaite une excellente carrière.

Eunice, ma compagne de route, ma conseillère, ma meilleure amie, merci d'avoir toujours été là pour moi. Nos nuits passées à étudier, sur skype ou dans la même chambre, m'ont permis d'arriver là aujourd'hui. Je te dédie cette thèse, Puisse le Tout Puissant t'accorder longue vie auprès de ta Famille.

Kadi, je te souhaite un bel avenir.

Manu, merci pour ta disponibilité.

Les hémophiles et leurs parents, puisse Dieu vous donner le courage et la bonne santé.

Tous ceux que je n'ai pas pu citer, vous n'êtes pas oubliés.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur MONNET DAGUI

- *Professeur titulaire de Biochimie clinique et générale à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Chef du département de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny*
- *Chef de service de la Pharmacie du CHU de Cocody*
- *Directeur du Certificat d'Etude Spécialisé (CES) de Biochimie et de Biologie moléculaire*
- *Pharmacien biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur d'Abidjan-Cocody*
- *Membre de plusieurs sociétés savantes*
- *Ancien Directeur de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP)*
- *Ancien Directeur de l'Ecole Préparatoire des Sciences de la Santé (EPSS)*

Cher Maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail ne nous surprend pas ; vous vous êtes montré toujours disponible.

Vos solides connaissances, votre simplicité, votre humilité et surtout votre indéfectible sens de la perfection font de vous un enseignant admirable.

Soyez assuré de notre profonde gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le Professeur SAWADOGO Duni

- *Docteur en Pharmacie de l'Université d'Abidjan,*
- *Biologiste des hôpitaux,*
- *Docteur en Biologie Cellulaire option Hématologie de l'Université de Navarre, Pampelune, Espagne,*
- *Professeur Titulaire en Hématologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,*
- *Chef du département de Biologie générale (Histologie-Cytologie-Cytogénétique) d'Hématologie et d'Immunologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,*
- *Chef de l'Unité d'hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon,*
- *Responsable de l'enseignement d'Hématologie-Biologie au DES de Biologie.*
- *Membre de la Commission Nationale Permanente de Biologie Médicale (CNPBM)*
- *Membre de plusieurs sociétés savantes :*
 - *Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*
 - *Société Ivoirienne d'Hématologie, Immunologie, Oncologie Transfusion Sanguine (SIHIO-TS)*
 - *Société Africaine Francophone d'Hématologie (SAFHEMA)*
 - *Société Française d'Hématologie (SFH)*
 - *European Hematology Association (EHA)*
 - *American Society of Hematology (ASH).*
 - *American Society of Hematology oncology (SOHO)*

Cher Maître,

Nous vous sommes reconnaissants pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Vous vous y êtes grandement impliquée par vos directives, vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements dans les moments clés de son élaboration.

Nous tenons à vous remercier aussi pour votre rigueur et surtout pour tous les conseils que vous nous donniez pour faire de nous des hommes et femmes de valeur.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur OUATTARA MAHAMA

- *Maître de Conférences Agrégé de Chimie Médicinale*
- *Pharmacien, Docteur en Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I.*
- *Directeur Adjoint de la Direction de la Pharmacie, Médicament et des Laboratoires de Côte d'Ivoire (DPML)*
- *Inspecteur des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Médicaments,*
- *Membre du Comité technique consultatif «inspection pharmaceutique» de la Cellule pour l'Harmonisation de la Règlementation et la Coopération Pharmaceutique (CHRCP) de l'UEMOA*
- *Expert UEMOA pour l'homologation des Médicaments Vétérinaires*
- *Lauréat du prix de Recherche Santé 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire*
- *Thématique de recherche lauréate du Prix Scientifique KOUAME Egnankou 2013 des UFR Sciences de la Santé*
- *Thématique de recherche lauréate du Programme d'Appui Stratégique à la Recherche Scientifique en Côte-d'Ivoire de 2015 (PASRES)*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)*
- *Membre du Réseau de Substances Bioactives Ouest Africain (ReSBOA)*
- *Membre de la Société de Chimie Thérapeutique de France (SCT France)*
- *Président de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*

Cher Maître,

Votre enseignement, mais également votre rigueur et votre ardeur au travail creusent un chemin qu'il est agréable à tout étudiant de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de suivre.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude, vous qui avez été, êtes et serez toujours notre maître.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur KOUASSI AGBESSI THERESE

- *Docteur en pharmacie*
- *Maître-assistante au département de bactériologie virologie, à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Pharmacien biologique (CES biochimie clinique, CES hématologie, CES parasitologie, CES bactériologie)*
- *Titulaire d'un DEA de biologie humaine tropicale*
- *Responsable de l'unité de biologie à l'INHP (Institut national d'hygiène publique)*
- *1er prix d'infectiologie en 1992*
- *Lauréat du concours d'internat (1989-1990)*
- *Membre de l'association pharmaceutique de Côte d'Ivoire*

Cher Maître,

Toujours ouverte, disponible, accueillante et bonne conseillère, votre rigueur scientifique, nous impose une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre infinie gratitude et surtout notre profonde admiration.

Que Dieu vous bénisse.

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	XXXII
LISTE DES FIGURES	XXXV
LISTE DES TABLEAUX	XXXVII
LISTE DES ANNEXES	XXXVIII
INTRODUCTION	1

PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I- GENERALITES.....	5
II- HISTORIQUE.....	11
III- EPIDEMIOLOGIE.....	13
IV- ETIOPATHOGENIE.....	18
V- DIAGNOSTIC POSITIF.....	22
VI- EVOLUTION.....	29
VII- TRAITEMENTS.....	36

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

SECTION I : METHODOLOGIE

I- MATERIEL.....	44
II- METHODES.....	47

SECTION II : RESULTATS

I- RESULTATS GLOBAUX.....	59
II- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	62
III- DONNEES CLINIQUES.....	69
IV- DONNEES BIOLOGIQUES.....	73

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

I- DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET SOCIOECONOMIQUES.....	76
II- DONNEES CLINIQUES.....	78
III- TRAITEMENT.....	80
IV- DONNEES BIOLOGIQUES ET DOSAGE DES FACTEURS.....	81

CONCLUSION.....	83
RECOMMANDATIONS.....	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	88
ANNEXES.....	101

LISTE DES ABREVIATIONS

AAV8:	Adeno-Associated Virus serotype 8
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AFH :	Association française des hémophiles
ARNm :	Acide ribonucléique messager
BVC :	Biopsie des villosités choriales
C :	Cytosine
Ca²⁺ :	Calcium
CaCl₂ :	Chlorure de calcium
CCPA :	Concentrés de complexe prothrombinique activés
CHU :	Centre hospitalier et universitaire
DO :	Densité Optique
dL :	Décilitre
EDTA :	Éthylène Diamine Tétra-Acétique
EGF :	Epidermal growth factor : facteur de croissance épidermique
FEIBA[®] :	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
Fc :	Fragment constant
F1a :	Fibrine
F11a :	Thrombine
FIX :	Facteur IX de la coagulation
FMH :	Fédération mondiale des hémophiles
FT :	Facteur tissulaire
FVII :	Facteur VII de la coagulation
FVIII :	Facteur VIII de la coagulation
FX :	Facteur X de la coagulation
FXI :	Facteur XI de la coagulation
G :	Guanine

Gla :	Acide gamma-carboxyglutamique
IgG :	Immunoglobuline G
Kb :	Kilobase
kDa :	KiloDalton
KHPM :	Kininogène de haut poids moléculaire
mL :	Millilitres
NHF :	National hemophilia foundation
Nt :	Nucléotide
N9-GP :	Nonacog beta pegol : facteur IX recombinant glycopegylaté
PFC :	Plasma frais congelé
PK :	Prékallicréine
PL :	Phospholipides
PPP :	Plasma pauvre en plaquettes
PPSB :	Complexe de Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B
rFVIIa :	Facteur VIIa recombinant
rFIX :	Facteur IX humain recombinant
rIX-FP :	Facteur IX de coagulation recombinant, protéine de fusion Fc
RnFc :	Récepteur Fc néonatal
TCA :	Temps de céphaline activé
TCK :	Temps de céphaline + Kaolin
TP :	Taux de Prothrombine
TQ :	Temps de Quick
TT :	Temps de thrombine
UB :	Unités Bethesda
UFR-SPB :	Unité de formation et de recherche des sciences pharmaceutiques et biologiques
UI :	Unités internationales

UTR :	Untranslated region : région non transcrite
VHA :	Virus de l'hépatite A
VHB :	Virus de l'hépatite B
VHC :	Virus de l'hépatite C
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
µg :	Microgramme
γ :	Gamma
°C :	Degré Celsius

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1: Schéma illustrant les différentes étapes de l'hémostase, selon Moerloose et Boehlen.....	6
Figure 2: Schéma simplifié de la cascade d'activation des facteurs de coagulation chez une personne non hémophile, selon Malak.....	10
Figure 3: Répartition mondiale des Hémophiles selon le rapport annuel de la FMH en 2014.....	14
Figure 4: Mode de transmission de l'hémophilie, selon Beliveau.....	17
Figure 5: Schéma simplifié d'un gène eucaryote, selon Courtesy.....	19
Figure 6: Structure du gène F9 et composition du facteur IX, selon Jayandharan.....	20
Figure 7: Saignement intra articulaire du genou.....	23
Figure 8: Illustration des différents emplacements de ponction dans les méthodes de diagnostic prénatal.....	25
Figure 9: Image d'un patient hémophile recevant les premiers soins, selon la FMH.....	33
Figure 10: Mécanisme d'action des agents de contournement, selon Lacroix.....	39
Figure 11: Semi-automate de coagulation option 4 plus bioMerieux [®] , du Laboratoire d'hématologie du CHU de Yopougon.....	46
Figure 12: Photographie d'un patient jeune présentant une hémarthrose du genou, prise au Laboratoire d'hématologie du CHU de Yopougon.....	49
Figure 13: Photographie d'un patient adulte présentant une arthropathie déformante du genou, prise au Laboratoire d'hématologie du CHU de Yopougon.....	49
Figure 14: Droite d'étalonnage du facteur IX.....	56

Figure 15: Classement de la population selon la participation à l'étude....	59
Figure 16: Répartition de la population selon leur statut pathologique sur la base de l'interrogatoire.....	60
Figure 17: Répartition de la population selon leur statut véritable sur la base des résultats de l'étude.....	60
Figure 18: Distribution de la population selon le degré de sévérité de la maladie.....	61
Figure 19: Classement de la population selon l'âge.....	62
Figure 20: Distribution de la population selon le sexe.....	62
Figure 21: Répartition de la population selon le groupe ethnique.....	63
Figure 22: Répartition de la population selon le niveau socio-économique	64
Figure 23: Répartition des patients selon l'activité professionnelle.....	65
Figure 24: Répartition de la population selon la pratique de l'activité physique.....	65
Figure 25: Répartition des patients selon l'âge de découverte de la maladie.....	69
Figure 26: Répartition des patients selon les circonstances de découverte de la maladie.....	70
Figure 27: Répartition des patients selon les signes cliniques présentés....	71
Figure 28: Distribution des patients selon la localisation des hémarthroses et l'apparition de déformation articulaire chez les hémophiles	71
Figure 29: Classement de la population selon le nombre de saignements en 2014.....	72
Figure 30: Distribution des patients selon leur traitement.....	72

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I : Tableau regroupant les facteurs de la coagulation.....	7
Tableau II : Répartition de la population selon le lieu d'habitation.....	64
Tableau III : Distribution selon le nombre de cas connus dans la famille...	66
Tableau IV : Répartition des patients selon la nature de la filiation au sein de la famille.....	66
Tableau V : Répartition des patients selon la nature des hémorragies.....	70
Tableau VI : Répartition des patients selon le groupe sanguin et le facteur rhésus.....	73
Tableau VII : Données du bilan de coagulation des patients.....	73
Tableau VIII : Distribution des valeurs biologiques selon les manifestations cliniques chez les hémophiles.....	74
Tableau IX : Distribution des valeurs biologiques selon la nature des hémorragies chez tous les patients.....	74

LISTE DES ANNEXES

	Pages
Annexe I : Formulaire de consentement.....	102
Annexe II : Fiche d'enquête.....	104
Annexe III : Tableau des données.....	110

INTRODUCTION

Les pays en voie de développement constituent 75% de la population mondiale. Le manque de moyens touche aussi bien les secteurs économiques, d'éducation et médical. En Côte d'Ivoire, la majeure partie des problèmes de santé n'est rien d'autre que le reflet d'un système de santé dépourvu en ressources, à tel point que certaines maladies sont diagnostiquées tardivement engendrant des séquelles lourdes.

L'hémophilie est l'une des plus fréquentes maladies hémorragiques graves. C'est une maladie héréditaire à transmission récessive liée au chromosome X, qui touche particulièrement le sujet de sexe masculin et dans laquelle le sexe féminin n'est que conducteur. On dit que la pathologie se transmet de mère en fils. Il en existe deux types A et B selon le facteur de coagulation déficient. L'hémophilie est un trouble de la coagulation causé par un défaut qualitatif et/ou quantitatif en facteur VIII de la coagulation dans l'hémophilie A et en facteur IX (FIX) dans l'hémophilie B. [91] Le niveau de sévérité est corrélé à la gravité clinique de la maladie et à l'intensité du déficit en facteur. Cette pathologie est responsable d'une prédisposition à des hémorragies redoutables. Les manifestations cliniques les plus rencontrées sont les hématomes et les hémarthroses dont les complications seraient à l'origine d'un handicap socio-culturel et fonctionnel invalidant.

La Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH) estime à environ 400 000 le nombre de personnes souffrant d'hémophilie dans le monde avec une prévalence de 1/30 000 personnes pour l'hémophile B. [97, 29] En Côte d'Ivoire, les statistiques de la FMH ont fait état de 73 cas d'hémophilie en 2014. [106]

Sur une échelle internationale, de nombreux progrès ont vu le jour ces dernières années sur tous les aspects diagnostiques et thérapeutiques de la prise en charge des patients hémophiles. [7] Selon le Pr. Samama M.M., « *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. »

Toutefois, tous les hémophiles du monde entier ne profitent pas encore de ces avancées. Selon la FMH, 75% des personnes atteintes de troubles de la coagulation dans le monde ne bénéficient pas de soins adéquats ou en sont entièrement privées. [84]

Les patients en Côte d'Ivoire sont encore plus pénalisés. En effet, ils en sont très peu informés et l'hémophilie y est encore insuffisamment explorée puisque les prélèvements sont acheminés en France pour la réalisation des tests de l'hémostase. Les hémophiles ne sont pas dépistés à temps et le suivi des patients est encore largement insuffisant.

C'est dans cette optique que nous nous sommes proposés d'étudier le déficit en facteur antihémophilique B dans une population présentant des troubles hémorragiques héréditaires suivie au CHU de Yopougon, pour ainsi apporter notre contribution à leur prise en charge.

Les objectifs spécifiques sont :

- décrire le profil épidémiologique de cette population
- identifier les principales manifestations cliniques
- doser le taux du Facteur IX
- établir un lien entre les manifestations cliniques et biologiques.

PREMIERE PARTIE :
**REVUE DE LA
LITTERATURE**

I- GENERALITES

L'hémostase est un processus physiologique regroupant les différents mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire, par la formation d'un thrombus.

Elle se décompose en 3 étapes illustrées dans le schéma de la **figure 1**. Devant une brèche vasculaire, une succession d'étapes se déroule aboutissant à l'arrêt du saignement. Ces étapes sont l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

1. L'hémostase primaire dans laquelle les plaquettes adhèrent aux surfaces sous endothéliales et s'agrègent pour former le clou plaquettaire ou thrombus plaquettaire blanc.
2. La coagulation qui est une cascade de réactions enzymatiques permettant la consolidation du thrombus plaquettaire par élaboration de fibrine insoluble et la formation d'un caillot de fibrine.
3. La fibrinolyse qui intervient de façon physiologique pour éliminer le caillot de fibrine et donc le thrombus.

Le processus de la coagulation fait intervenir des facteurs de la coagulation présentés dans le **tableau I**. Le facteur antihémophilique B intervient au cours du processus de la coagulation. De ce fait, nous nous intéresserons particulièrement à la physiologie de la coagulation.

Le déclenchement de la coagulation est classiquement divisé en 2 voies : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque se rejoignant dans l'activation du facteur X de la coagulation et aboutissant à la formation d'un complexe enzymatique appelé « la prothrombinase ». Une voie commune permet à la prothrombine d'être transformée en thrombine (FIIa) sous l'action de la prothrombinase : C'est la thrombino-formation. La thrombine est l'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine (FIa) : c'est la fibrino-formation.

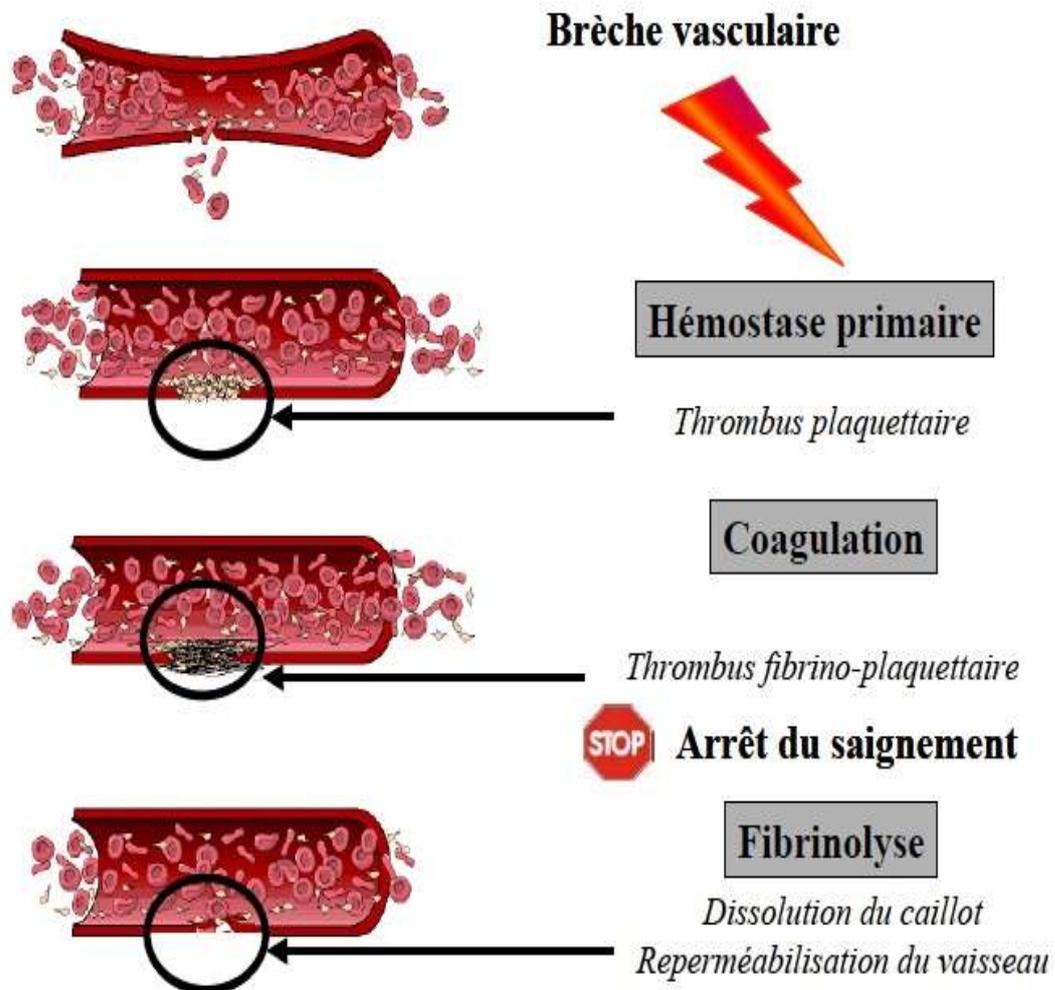


Figure 1 : Schéma illustrant les différentes étapes de l'hémostase, selon Moerloose et Boehlen [73]

Tableau I: Tableau regroupant les facteurs de la coagulation [91]

Facteurs*	Synonymes
I	Fibrinogène
II	Prothrombine
V	Proaccélérine
VII	Proconvertine
VIII	Facteur antihémophilique A
IX	Facteur antihémophilique B ou facteur Christmas
X	Facteur Stuart-Prower
XI	Facteur antihémophilique C ou facteur Rosenthal
XII	Facteur Hageman
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine ou facteur Laki-Lorand

*Le mot « facteur » est représenté par la lettre « F ».

Lorsque le facteur de la coagulation est activé, il est écrit suivi de la lettre « a ».

On désigne par PPSB le complexe formé de Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart et facteur antihémophilique B.

✚ **La voie extrinsèque ou voie exogène ou directe** : de cinétique très rapide, de quelques secondes, elle nécessite, pour être activée, la présence de facteurs tissulaires (FT) libérés par les cellules lors d'une lésion vasculaire. En effet, les cellules capables d'exprimer le FT sont situées de façon stratégique et créent une véritable ligne de défense hémostatique en cas de lésion des tissus. Ce sont les cellules des couches externes de la peau, les fibroblastes, présents dans la capsule entourant de nombreux organes, les cellules du système nerveux central, les cellules placentaires. Le FT a une grande affinité pour le FVII. Ainsi, le FT exposé active le FVII en FVIIa et forme le complexe FT-VIIa détonateur de la coagulation. Pour cette raison, la voie extrinsèque est la voie la plus importante pour l'initiation de la coagulation. Elle aboutit à la génération de premières traces de thrombine. Cette dernière est indispensable à la continuation et l'amplification de la coagulation en activant les FV et FVIII. Le complexe FT-VIIa aura une double action d'activation. Dans les conditions physiologiques, le FIX sera activé en FIXa dans la voie intrinsèque. Lorsque le FT sera présent en grande quantité, le FX sera activé en FXa : c'est le principe qui sera mis à profit dans la réalisation du temps de Quick *in vitro*.

✚ **La voie intrinsèque ou voie endogène ou voie du système contact** : se caractérise par le fait qu'elle a tous ses éléments présents dans le plasma sans apport extérieur. De cinétique plus lente, elle permet l'amplification et la propagation de la coagulation. Cette voie fait intervenir le système « contact » composé de 4 facteurs : le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM), la prékallicroïne (PK), le FXII et le FXI. Ces éléments s'activent lorsqu'ils sont mis en contact avec le sous endothélium. Le KHPM joue un rôle de transport et de fixation de la PK et du FXI. La PK transformée en Kallicroïne par le FXIIa, induit aussi la formation de FXIIa amplifiant ainsi l'activation de la phase contact. Le FXIIa active le FXI en FXIa. Le FXIa active à son tour le FIX en FIXa qui, en présence de calcium (Ca^{2+}) et fixé sur des phospholipides (PL), constitue avec le

FVIIIa la ténase intrinsèque. Cette dernière est un complexe formé de PL, de facteurs IXa, VIIIa et de Ca^{2+} , dans lequel le FIX sera considéré comme activateur intrinsèque du FX. La ténase intrinsèque amplifie l'activation du FX en FXa, rejoignant ainsi la voie commune de la coagulation.

✚ La thrombino-formation débute lorsque le FXa est présent. Le FXa permet la formation d'une première quantité de prothrombinase : complexe formé de PL-FXa-FVa- Ca^{2+} . Ce complexe coupe la prothrombine en plusieurs fragments dont l'un est la thrombine. La génération de FXa appelée activité ténase et la génération de thrombine appelée activité prothrombinase, sont des étapes vitamine K-dépendantes. La carboxylation des acides glutamiques situés dans la région N-terminale des facteurs vitamines K-dépendants leur permet de s'accrocher aux PL anioniques plaquettaires par l'intermédiaire du Ca^{2+} . Ces facteurs sont les PPSB et nécessitent la vitamine K pour la carboxylation qui a lieu dans le foie. La neutralisation du Ca^{2+} par un chélateur lors des prélèvements sanguins dans les tubes citratés permet de différer la coagulation du sang rendant possible l'étude de l'hémostase au laboratoire.

✚ La fibrinoformation : Chaque molécule de fibrinogène renferme 6 chaînes polypeptidiques : $2\text{A}\alpha$, $2\text{B}\beta$ et 2 chaînes γ réunies entre elles par des ponts disulfures. La thrombine détache les fibrinopeptides A et B de petits poids moléculaires situés au bout des chaînes $\text{A}\alpha$ et $\text{B}\beta$, formant des monomères de fibrine. Ces monomères polymérisent spontanément. La thrombine, en présence de Ca^{2+} , active le FXIII. Les polymères solubles nécessiteront alors une action de stabilisation par le FXIIIa qui crée des liaisons covalentes entre les chaînes de monomères voisins, les rendant alors insolubles. Les polymères de fibrine insolubles constituent le caillot de fibrine. [90, 91]

Le mécanisme de la coagulation est résumé dans le schéma de la **figure 2**.

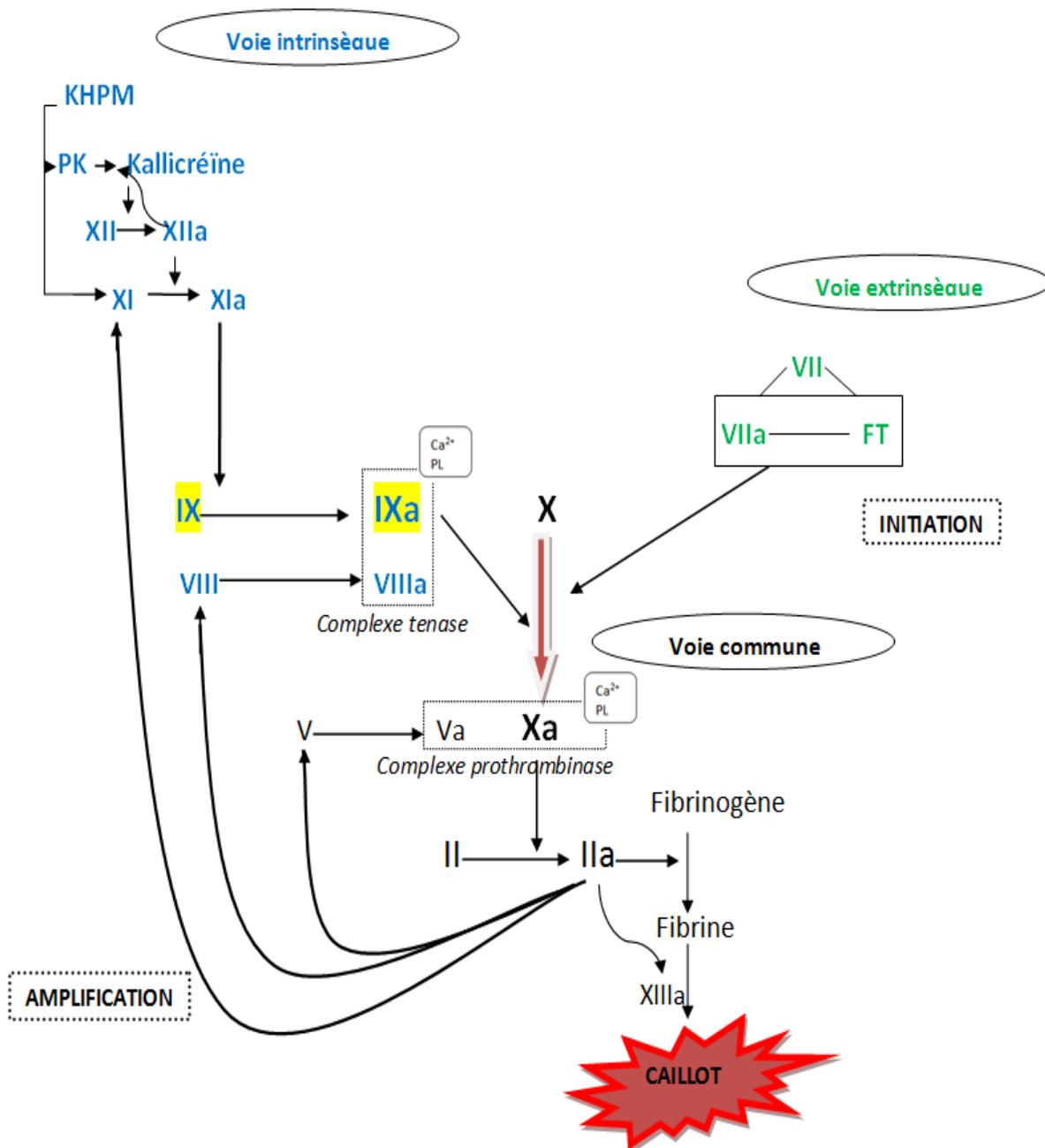


Figure 2 : Schéma simplifié de la cascade d'activation des facteurs de coagulation chez une personne non hémophile, selon Malak.

II- HISTORIQUE

L'hémophilie est une maladie qui date de l'antiquité. Ses premières traces se sont révélées avant même la naissance de Jésus-Christ, lorsque lors de la circoncision, pratique sacrée du judaïsme, apparaissaient des hémorragies.

Samama et Schved ont tenté de raconter l'histoire de l'hémophilie et ses traitements au congrès du cinquantième anniversaire de l'Association Française des Hémophiles (AFH). Ils remontent au Talmud de Babylone. Ce recueil d'écrits hébraïques du II^{ème} siècle avant Jésus-Christ, annonce une maladie qui serait à l'origine de saignements et met en évidence la transmission par les femmes en dispensant de circoncision le troisième fils d'une mère qui aurait déjà perdu deux enfants victimes de complications hémorragiques après la circoncision. [7]

Michelle Raabe, dans son article intitulé « Gene and disease series », rapporte qu'un médecin chirurgien arabe du X^{ème} siècle, Albucasis, dans son encyclopédie médicale *Al-Tasrif*, établit la première description précise d'un trouble de la coagulation qui a été transmis par les mères apparemment saines à leurs fils. Il proposa en conséquence, la cautérisation pour arrêter l'hémorragie. [84]

A partir des écrits de Albucasis, John Otto (1774-1844), un médecin de Philadelphie, en 1803, retrace l'arbre généalogique à travers trois générations de la famille d'une femme appelée Smith installée aux Etats-Unis. Il propose alors la première description clinique et génétique précise de l'hémophilie mettant l'accent sur trois éléments distincts : c'est une maladie *héréditaire* qui cause des *hémorragies* chez le sexe *masculin*. [84] Il préconise, pour sa part, l'utilisation du sulfate de soude. [7]

Selon National Hemophilia Foundation, à une époque, l'hémophilie a aussi été appelée « maladie des rois ». En effet, elle a affecté les familles royales d'Angleterre, Allemagne, Russie et Espagne dans les XIX^{ème} et XX^{ème} siècles. La reine Victoria (1819-1901) d'Angleterre était porteuse de l'hémophilie B. [76]

Cela a eu un impact sur le destin de ces grandes familles puisque vingt descendants de la reine Victoria furent hémophiles. Une de ses petites filles, Alix, épousa Nicolas II, prince de Russie. Leur fils, Alexis, naquit hémophile en 1904. Raspoutine, un prêtre parvint à calmer les douleurs de l'enfant et gagna la confiance de toute la famille. On le soupçonne d'avoir joué un rôle dans la révolution de 1917. Son protocole thérapeutique utilisait outre la prière, le magnétisme, l'hypnotisme, mais aussi les tissus d'animaux qui réduisent la durée des hémorragies, rappelle Samama. [7]

D'après National Hemophilia Foundation, la maladie resta sans identité jusqu'en 1828, lorsque Friedrich Hopff, étudiant à l'université de Zurich, et son professeur Dr. Schonlein, lui attribuèrent le nom « hemorrhaphilia », plus tard contracté en « hémophilie ». [76]

Autour de 1950, Dr. Alfredo Pavlovsky, en Amérique latine, fut l'auteur de la distinction de deux types d'hémophilie. Il procède en mélangeant le sang de deux hémophiles et obtient une coagulation normale. Il conclut alors que le déficit n'était pas le même chez les deux patients bien que les symptômes soient similaires. En 1952, Rose Mary Biggs précise le diagnostic de « l'hémophilie B » et lui donne à l'époque le nom de « Christmas disease » au nom d'un de ses patients, raconte Samama. [7]

Les premiers diagnostics de l'hémophilie ont vu le jour par la mesure du temps de coagulation. La médecine n'a pas vite révélé des espoirs thérapeutiques vraiment efficaces, condamnant les hémophiles surtout sévères à une qualité de vie exécrable, avec des infirmités lourdes.

Après la cautérisation proposée par Albucassis, l'utilisation de sulfate de soude par John Otto, de tissus d'animaux par Raspoutine, vint l'inhalation d'oxygène et l'utilisation de moelle osseuse puis la dilution de venin de serpent en 1930, avant que la transfusion sanguine dans les années 1940 souffle un brin d'espoir en apportant une correction du facteur de coagulation manquant.

Selon Schved et Meyer, c'est Judith Poole en 1964 qui a véritablement révolutionné la thérapeutique de l'hémophilie avec la découverte du cryoprécipité plasmatique beaucoup plus riche en facteurs de la coagulation que le sang frais et donc nettement plus efficace. La transmission de virus tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et celui de l'hépatite C (VHC) ont limité la transfusion sanguine aux alentours des années 1970. Se sont alors succédés les autres traitements de l'hémophilie tels que le fractionnement du plasma en 1970, les préparations de PPSB pour les hémophiles B et la Desmopressine pour les hémophiles A modérés avant d'arriver aux concentrés de facteurs VIII et IX encore utilisés de nos jours. [7, 76]

III- EPIDEMIOLOGIE

III.1- Fréquence

L'hémophilie est une maladie ubiquitaire. Selon les sondages mondiaux annuels de la FMH, on estime que 400 000 personnes dans le monde seraient atteintes d'hémophilie. [29]

La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ un cas sur 10 000 naissances. [97] Il s'agit donc d'une maladie rare. [49] L'hémophilie B est moins fréquente que l'hémophilie A. Les hémophiles B représentent 15 à 20% des hémophiles dans le monde. [97] L'incidence est de 1 naissance sur 5 000 enfants de sexe masculin pour l'hémophilie A et de 1 sur 30 000 enfants pour l'hémophilie B. [91] En ratio, il y a environ 1 cas d'hémophilie B pour 5 cas d'hémophilie A. [61] La répartition mondiale des hémophiles est représentée dans la **figure 3**.

Selon l'Annual Global Survey de 2014, en France, on dénombrait un ensemble de 6601 hémophiles dont 1201 hémophiles B, en Suisse 701 hémophiles dont 117 hémophiles B, en Belgique, 1 051 hémophiles dont 195 hémophiles B.

En Algérie, le nombre d'hémophiles recensés en 2014 était de 2066 patients dont 341 hémophiles B, en Tunisie, 419 patients dont 89 hémophiles B.

En Iran, on comptait 5724 hémophiles dont 988 hémophiles B.

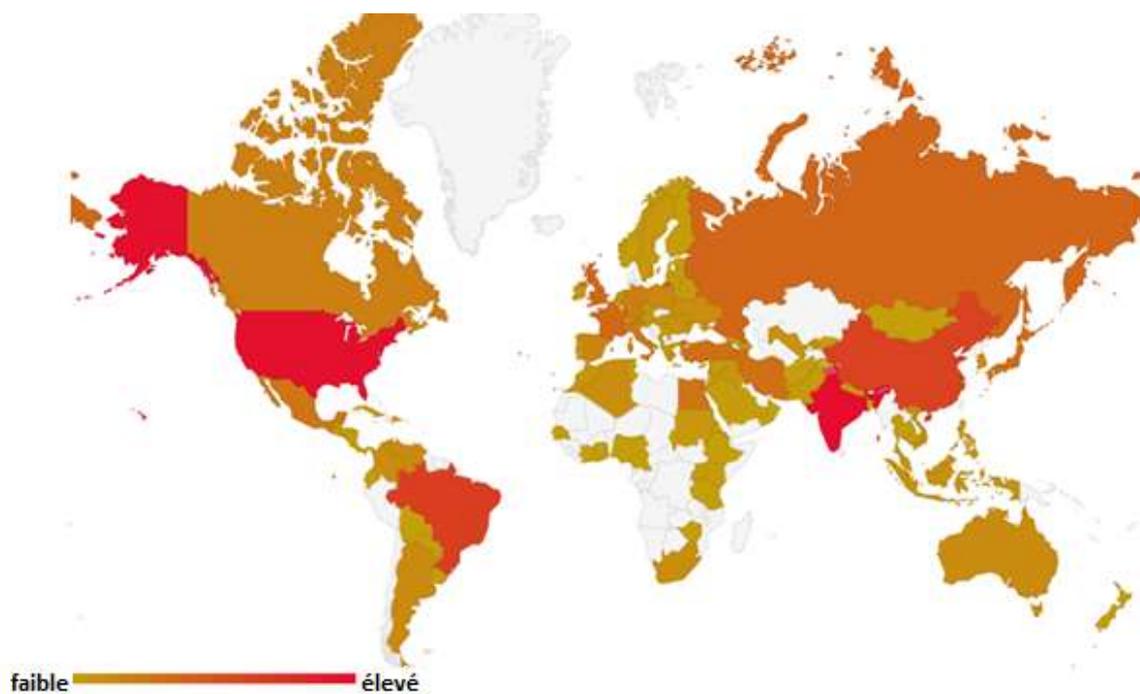


Figure 3 : Répartition mondiale des Hémophiles, selon le rapport annuel global de la FMH en 2014. [107]

En Côte d'Ivoire, la FMH a fait état de 73 cas d'hémophilie dont 6 hémophiles B. Au Canada, on comptait 3 822 hémophiles dont 712 hémophiles B. En Australie, l'association des Hémophiles identifiait 2950 hémophiles en 2015. [46, 106]

III.2- Mode de transmission

L'être humain a 22 paires de chromosomes autosomiques et une paire de chromosomes sexuels (X et/ou Y), soit un ensemble de 46 chromosomes dans chaque cellule. Les hommes possèdent un chromosome X et un chromosome Y, tandis que les femmes ont deux chromosomes X. La progéniture mâle hérite du chromosome X de la mère et du chromosome Y du père, alors que la progéniture femelle hérite un chromosome X de chaque parent.

Partant de ce rappel, il est possible d'expliquer l'atteinte quasi-exclusive des garçons qui se retrouvent malades alors que les filles restent généralement indemnes de troubles cliniques. En effet, chez la femme, lorsqu'il y a mutation d'un gène sur le chromosome X, l'activité normale du gène sur l'autre chromosome X vient compenser le déficit en facteur de la coagulation, faisant d'elle une conductrice de la pathologie mais non hémophile. Elle est alors dite « conductrice hémophile » lorsqu'elle porte l'anomalie et peut la transmettre sans forcément l'exprimer cliniquement. [39]

Les femmes obligatoirement conductrices sont : [97]

- les filles d'un homme hémophile ;
- les mères d'un fils atteint d'hémophilie ayant au moins un autre membre de la famille hémophile ;
- les mères d'un fils atteint d'hémophilie ayant une parente conductrice connue du gène de l'hémophilie ;
- les mères de deux fils, voire plus, atteints d'hémophilie.

L'absence de second chromosome X chez l'homme empêche une possible atténuation des effets de la mutation et le rendra sujet aux différentes

manifestations cliniques de l'hémophilie, faisant de lui un hémophile d'un point de vue génétique et clinique.

Schématiquement, l'hémophilie est transmise dans plusieurs situations illustrées dans la **figure 4**. On désigne par X^h le chromosome malade:

a- Une femme conductrice (XX^h) mariée à un homme sans anomalie donc sain (XY) donnera naissance à des filles sans aucune anomalie (XX) ou porteuses de la maladie (XX^h) et des garçons sains (XY) ou malades (X^hY).

b- Une femme non porteuse d'anomalie donc saine (XX) mariée à un homme hémophile (X^hY) donnera naissance à des filles toutes porteuses de la maladie (XX^h) et des garçons tous sains (XY).

c- Une femme conductrice (XX^h) mariée à un homme hémophile (X^hY) donnera naissance à des filles conductrices ou hémophiles (X^hX^h) et des garçons hémophiles (X^hY) ou sains (XY). L'hémophilie de la femme est certes rare mais pas impossible, elle peut être due à un phénomène de lyonisation chez la femme : il s'agit d'une mise au repos ou une inactivation d'un des deux chromosomes X, le chromosome X censé être normal, sera inactif dans la fabrication de la protéine de coagulation. [81]

d- Dans 2/3 des cas, l'hémophilie est connue dans la famille, dans 1/3 des cas, il s'agit de nouvelles mutations spontanées apparaissant au niveau du chromosome X dans les gamètes mâles ou femelles, ou plus tard chez le fœtus lui-même, on parle d'hémophilie sporadique. Elle apparaît dans une famille sans antécédents familiaux connus. Elle peut présenter la première manifestation de l'hémophilie dans une généalogie. Mais cette mutation, bien que spontanée, va se transmettre de façon héréditaire à la descendance du patient. [33]

Il est important de signaler qu'un hémophile ayant hérité sa maladie partagera le même type et le même degré de sévérité que sa famille, car portera le même défaut génétique. Aucune modification de ces éléments n'est observée au cours du temps.

[91]

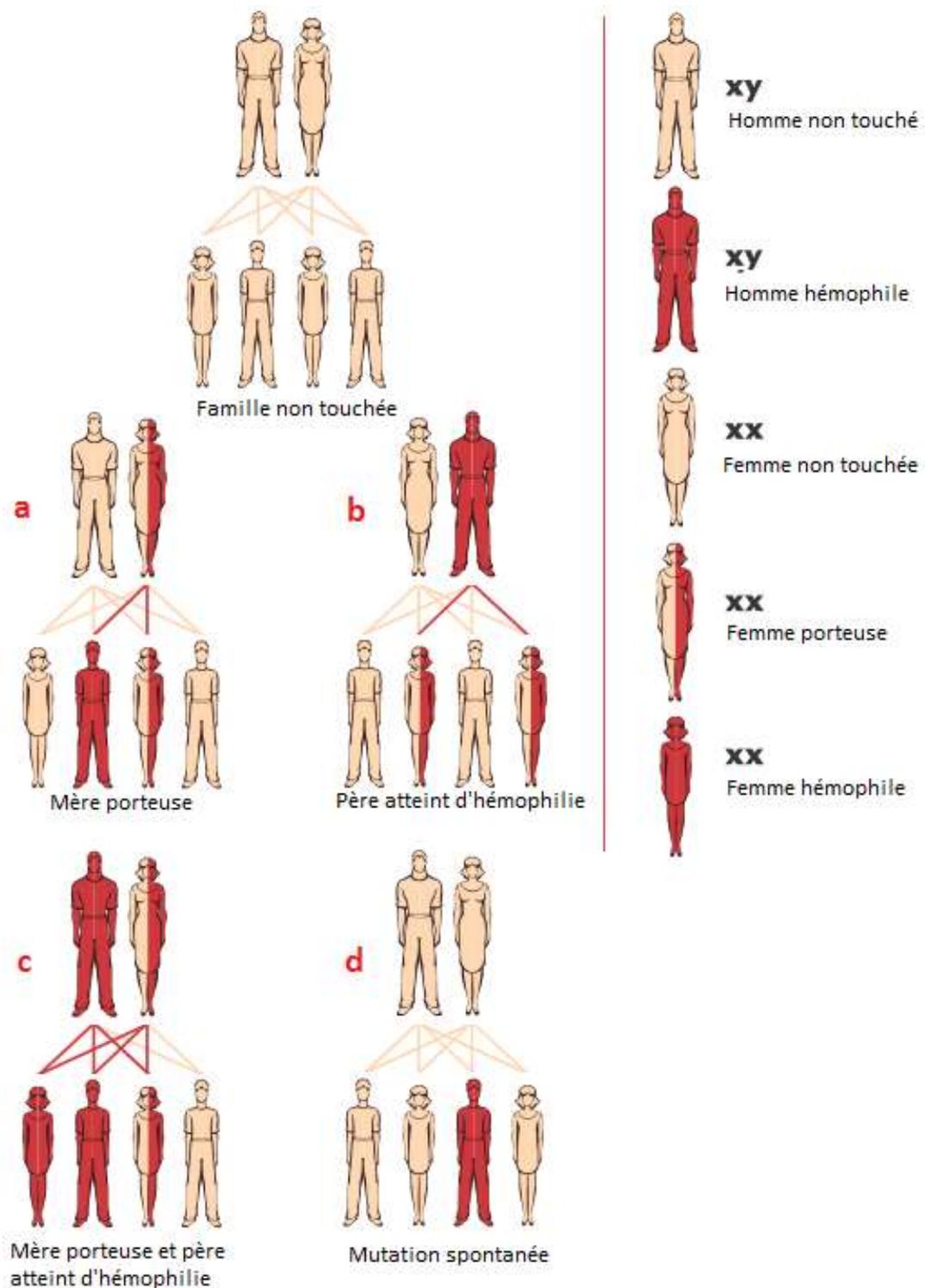


Figure 4 : Mode de transmission de l'hémophilie, selon Belliveau. [11]

IV- ETIOPATHOGENIE

IV.1- Génétique

Un gène peut être défini comme étant une unité d'information génétique. Il est présenté par l'ordre des bases azotées, ou séquence de bases, le long de la molécule d'ADN. Il s'agit d'un langage codé en séquence de bases. Il est ainsi dit que l'ADN est le support de l'information génétique. [19] Le gène est situé à un endroit bien précis appelé locus sur un chromosome. [57] Les exons sont des séquences codantes, alors que les introns sont des séquences non codantes, illustrés dans la **figure 5**.

Le facteur IX est synthétisé par un gène appelé gène *F9* situé sur le bras long du chromosome X dans la région Xq27,1. [17, 93] Ce gène composé de 34000 paires de bases, [6, 108] comporte 8 exons transcrits en un acide ribonucléique messager (ARNm) de 2 803 paires de bases, qui code pour les acides aminés constituant le FIX. Les exons sont entrecoupés de 7 introns qui sont éliminés de l'ARNm avant la traduction. L'ARNm comprend successivement en 5' une courte région non traduite de 29 nucléotides, un cadre de lecture ouvert associé à un codon stop formant un ensemble de 1383 nucléotides, et en 3' une courte région non traduite de 1390 nucléotides. [6] La **figure 6** illustre la structure du gène *F9* et la composition du FIX.

Le facteur IX est une enzyme, vitamine K dépendante, synthétisée dans le foie, sous forme inactive. [23, 99] Il est sécrété dans la circulation à une concentration d'environ 5µg/mL. [15] Il est activé en FIXa pour participer à la coagulation.

Depuis le clonage du gène *F9* en 1982, son étude chez différents patients a permis d'identifier de nombreuses anomalies génétiques différentes à l'origine de l'hémophilie. Parmi elles, on distingue des anomalies dites majeures telles que les grandes délétions, les mutations non-sens conduisant à un codon stop, à l'origine d'une absence de transcription et donc d'une absence de synthèse du FIX.

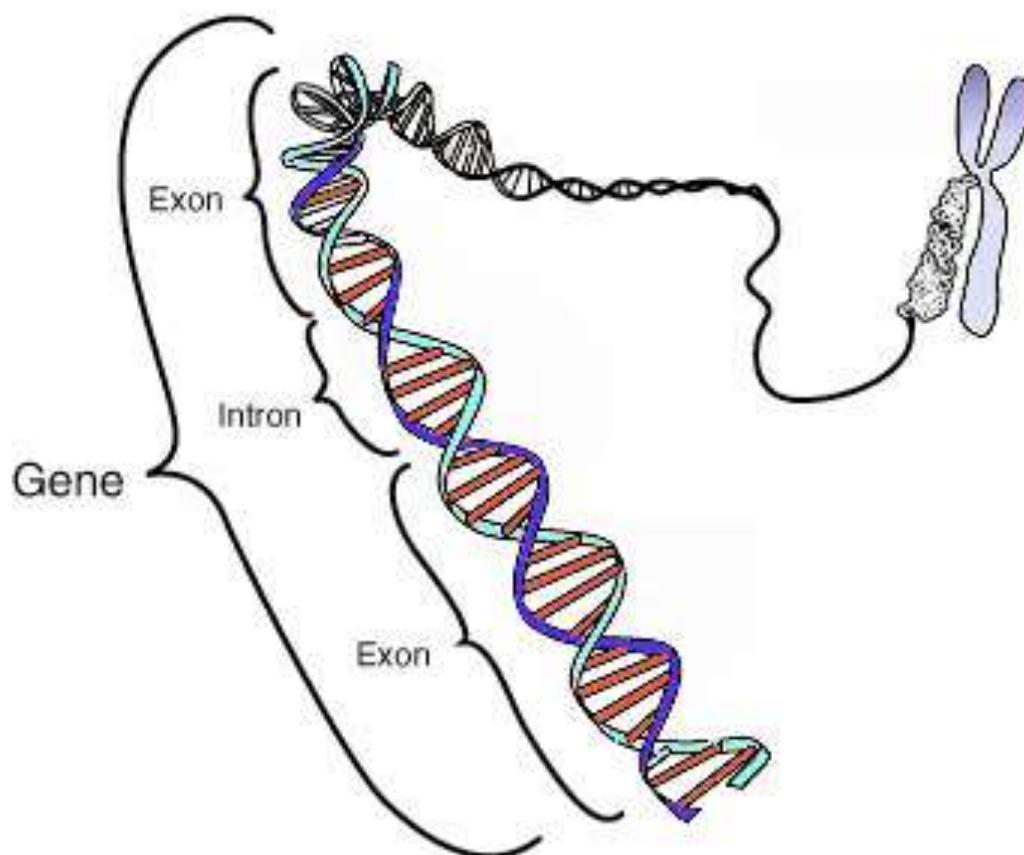


Figure 5 : Schéma simplifié d'un gène eucaryote, selon Clamp. [19]

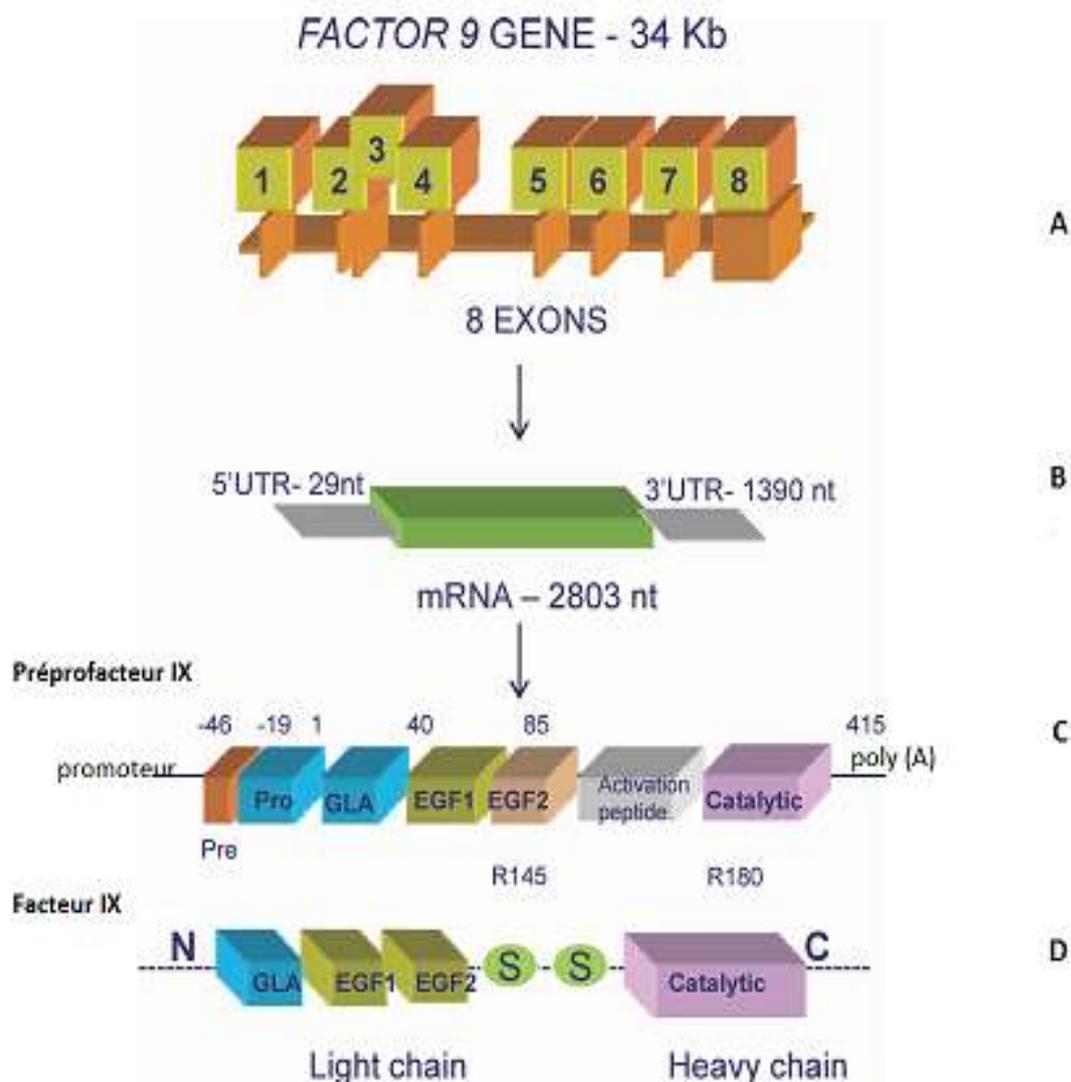


Figure 6 : Structure du gène F9 et composition du facteur IX

A- Schéma du gène du FIX humain B- ARNm issu de la transcription du gène du facteur IX et emplacement du cadre de lecture C- Protéine du facteur IX avant le clivage de la préproséquence D- Facteur IX activé, selon Jayandharan [60]

UTR: région non transcrite; GLA : domaine acide glutamique ; EGF : epidermal growth factor ; S-S : pont disulfure ; pre : prépropeptide ; pro : propeptide ; nt : nucléotide ; Kb : kilobase.

Au total, plus de 3400 patients hémophiles B et leurs mutations du gène F9 sont répertoriés dans les bases de données internationales. [91] Ces mutations ont été décrites dans toutes les régions du gène. Les mutations sur les exons 4 et 8 codant respectivement pour le domaine EGF-like et le domaine catalytique sont plus fréquentes parmi les mutations décrites chez les hémophiles B. 1094 mutations sont liées à un évènement moléculaire unique dont 814 soit 74% sont des mutations ponctuelles. [91] Un grand nombre de ces mutations ponctuelles implique des doublets CG, chez les hémophiles mineurs particulièrement. Par l'étude de l'énergie libre de Gibbs de l'ARNm sur la base de sa structure secondaire, l'analyse suggère que les mutations à l'origine d'hémophilie B sévères déstabilisent l'ARNm de façon plus importante. Un changement de structure, de stabilité et du taux de traduction de l'ARNm pourrait donc influencer sur le degré de sévérité de l'hémophilie au même titre que le changement de propriétés physico-chimiques des acides aminés substitués. [47]

IV.2- Physiopathologie

Le saignement dans l'hémophilie est dû à un défaut de la coagulation. L'hémostase primaire, avec formation du clou plaquettaire, se déroule normalement mais la stabilisation de ce caillot plaquettaire par la fibrine est défectueuse à cause d'un défaut de génération de thrombine. Comme nous l'avons décrit dans le chapitre sur les généralités, les FVIII et FIX sont centraux dans le processus de la coagulation sanguine car nécessaires pour la génération suffisante et adéquate de thrombine lors de la phase de propagation. En l'absence de FVIII ou de FIX, le saignement persiste parce que l'amplification et la génération stable de FXa sont insuffisantes pour soutenir l'hémostase. En effet, le fonctionnement de la seule voie extrinsèque, qui initie le phénomène de coagulation, est insuffisant pour maintenir une hémostase correcte ; la voie intrinsèque générant beaucoup plus de FXa pour permettre la propagation efficace du phénomène de coagulation. L'absence d'un complexe tenase intrinsèque fonctionnel empêche « l'explosion de

thrombine » nécessaire à la phase de propagation et indispensable pour conférer une structure stable au caillot. L'hémophilie apparaît ainsi comme un défaut de génération de thrombine à la surface des plaquettes, conduisant à la génération plus lente d'un caillot de structure altérée.

V- DIAGNOSTIC POSITIF

V.1- Type de description : Hémophilie majeure ou sévère

V.1.1- Signes cliniques

La maladie se manifeste essentiellement par un syndrome hémorragique. Il s'agit d'hémorragies qui débutent en général aux alentours de l'âge de un an dans les formes graves au moment où l'enfant apprend à marcher ; mais en Afrique les premiers signes se voient dès les premiers mois de vie lors de la circoncision. Elles sont épisodiques, répétitives et provoquées par un traumatisme même minime.

Du point de vue de la nature de ces hémorragies, 3 variétés sont fréquentes. Il s'agit des hémarthroses, hématomes et hémorragies extériorisées.

- **Les hémarthroses** : elles sont retrouvées dans 65 à 75% des cas, c'est la plus fréquente et la plus pathognomonique des manifestations. L'hémarthrose se caractérise par une hémorragie dans une cavité articulaire, [38] comme illustré dans la **figure 7**.

Les articulations les plus souvent touchées sont celles non protégées par les masses musculaires. Par ordre de fréquence décroissant, il s'agit des genoux, chevilles et coudes. D'autres articulations sont plus rarement atteintes, telles que les poignets, épaules et hanches. L'hémarthrose débute par une douleur vive au niveau de l'articulation, suivie en quelques minutes de tuméfaction, de chaleur et de rougeur.

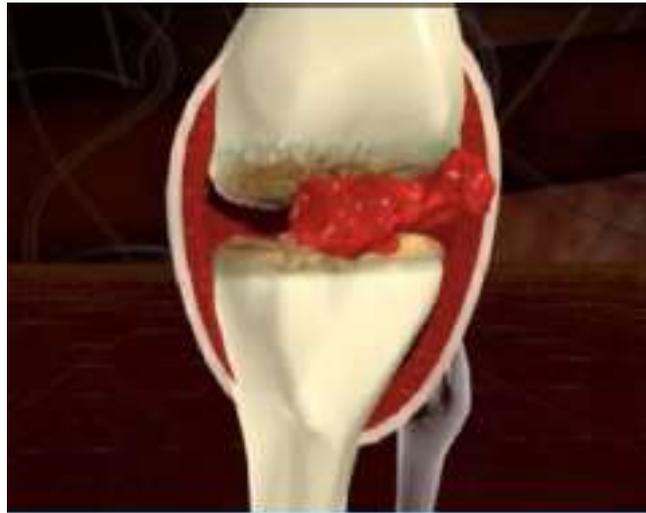


Figure 7 : Saignement intra articulaire du genou, selon Colvin [22]

L'hémarthrose constituée se traduit par :

- une douleur qui est vive, permanente, exacerbée par la mobilisation et par la palpation. Elle se calme en quelques heures par la perfusion de concentré de facteur anti-hémophilique à dose suffisante ;
- un gonflement articulaire visible avec une augmentation de la chaleur locale.
- une limitation des mouvements qui est liée à l'épanchement intra articulaire. Le flectum ou flexum est mesuré au goniomètre pour suivre l'évolution. L'articulation est généralement maintenue en position antalgique et la mobilité limitée. [10]

- **Les hématomes** : il s'agit d'un épanchement hémorragique survenant dans les muscles ou se faisant dans l'espace cellulaire sous-cutané suivi de la constitution d'une collection. Les hématomes peuvent être superficiels et s'accompagner d'ecchymoses ; ils se résorbent spontanément plus ou moins vite. Certaines localisations sont tout de même dangereuses. C'est le cas du cou, du plancher de la bouche avec risque d'asphyxie, du creux axillaire avec risque de compression nerveuse ainsi que du creux poplité. Plus dangereux sont les hématomes profonds. L'hématome du psoas est fréquent mais le diagnostic est difficile avant la phase d'état. La palpation montre une masse au niveau de la fosse iliaque, de chaque côté de l'ombilic. La complication à redouter est la compression du nerf fémoral.

D'autres hématomes peuvent se localiser au niveau des muscles abdominaux, des mollets, des bras et avant-bras, des paumes et des mains. Ils réalisent parfois de véritables syndromes compressifs tels que le syndrome de Volkman. Ils peuvent être minimes et spontanément résolutifs, mais leur répétition peut provoquer une anémie. [35, 62]

- **Les hémorragies extériorisées** : il s'agit :
 - des hématuries qui sont non spécifiques mais fréquentes. En général, elles sont douloureuses et évoluent vers un tableau d'insuffisance rénale ;
 - des hémorragies digestives ;
 - des ménorragies ;
 - des épistaxis et des gingivorragies qui sont plus rares ;
 - des saignements per-opératoires qui peuvent être dramatiques chez les hémophiles méconnus ;
 - des hémorragies méningées et cérébrales sont rares.

V.1.2- Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur la réalisation de plusieurs examens. Il existe des tests d'orientation et de confirmation. [55, 67]

V.1.2.1- Tests d'orientation

Les tests globaux effectués devant un trouble de la coagulation ou en routine lors d'un bilan d'hémostase pré-opératoire sont :

- la numération plaquettaire,
- le temps de Quick (TQ) qui explore la voie extrinsèque de la coagulation. Il est rendu en taux de prothrombine (TP),
- le temps de céphaline + kaolin (TCK) qui explore la voie intrinsèque de la coagulation, ainsi que le test de correction du TCK à la recherche d'un inhibiteur,
- le temps de thrombine (TT),
- le dosage du fibrinogène.

On évoquera une hémophilie devant un allongement isolé du TCK corrigé par le test de mélange. Cela signifie qu'il est dû à un déficit en facteur plutôt qu'à la présence d'inhibiteur. Le taux de plaquettes, le TP, le TT et le fibrinogène se révèlent normaux. Toutefois, un TCK normal ne doit pas exclure la présence d'hémophilie. Des tests de confirmation doivent être effectués. [55]

V.1.2.2- Tests de confirmation

Les tests de confirmation sont de plusieurs ordres :

- le dosage spécifique des facteurs VIII et IX,
- les tests génétiques : le diagnostic génotypique utilisant la biologie moléculaire est réalisé sur le gène F9. Il permet de déterminer le variant pathogène chez plus de 99% des hémophiles B. Les tests génétiques représentent la seule façon de confirmer avec certitude le statut de porteuse. [32]

V.1.3- Diagnostic prénatal

Lorsqu'il existe un contexte familial d'hémophilie, le diagnostic prénatal permet de dépister ou exclure un profil d'hémophilie pendant une grossesse. Il existe plusieurs méthodes de diagnostic prénatal réalisées sous guidage échographique. Ce sont la biopsie des villosités chorales (BVC), l'amniocentèse et la cordocentèse mentionnées dans la **figure 8**.

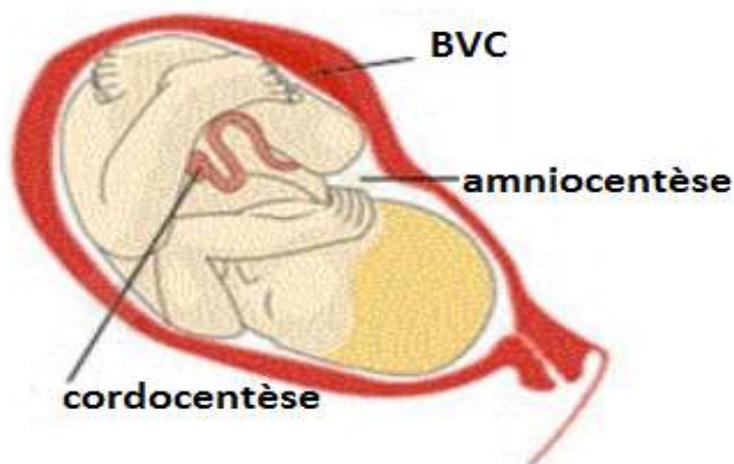


Figure 8 : Illustration des différents emplacements de ponction dans les méthodes de diagnostic prénatal, selon Tolédano et Metzger [103]

La BVC se fait sous anesthésie locale. Une aiguille fine est insérée à travers l'abdomen ou un fin cathéter est inséré à travers le vagin de la mère, afin de prélever un échantillon de cellules des villosités choriales du placenta. Ces cellules contiennent la même information génétique que le fœtus lui-même, et peuvent être utilisées pour déterminer si le fœtus est affecté par l'hémophilie. La BVC est l'examen réalisable le plus précocement. Elle est effectuée entre la 11^{ème} et 14^{ème} semaine de gestation. C'est la méthode la plus largement utilisée pour le diagnostic prénatal de l'hémophilie et d'autres troubles héréditaires de la coagulation.

L'amniocentèse consiste à prélever une petite quantité de liquide amniotique, à l'aide d'une fine aiguille insérée à travers l'abdomen jusque dans l'utérus. Ce test est effectué entre les 15^{ème} et 20^{ème} semaines de grossesse. Le liquide amniotique contient des cellules éliminées par le fœtus et qui peuvent être analysées pour détecter l'hémophilie. **[5, 32, 103]**

La cordocentèse est une technique qui utilise le sang fœtal obtenu en insérant une aiguille spinale dans les vaisseaux du cordon ombilical. Réalisé entre les 18^{ème} et 21^{ème} semaines de gestation, le prélèvement se fera sur un tube citraté pour le dosage du FIX. La moyenne d'activité du FIX pour un fœtus à 20 semaines environ, se situe entre 6 et 14%. Le diagnostic de l'hémophilie sera donc établi pour un taux inférieur à 1%. **[18]**

Le diagnostic in utero n'est justifié que dans le cadre d'une hémophilie majeure et ne se conçoit absolument pas si l'hémophilie est modérée ou mineure. En effet, tous ces tests invasifs peuvent provoquer une mort fœtale dans 1% des cas. **[9]** En plus, toute intervention chez une femme enceinte présente un certain risque d'interruption non désirée de la grossesse. **[32]**

Une nouvelle méthode non invasive est en voie d'être mise au point pour le diagnostic prénatal. Il s'agit de prélever un échantillon sanguin chez la mère à sept ou huit semaines de gestation et analyser les cellules de sang fœtal. Les chromosomes mâles fœtaux seront séparés du sang de la mère et soumis à un test

de dépistage de l'hémophilie. Ce test permet de diagnostiquer l'hémophilie sans geste invasif et très tôt dans la grossesse. [5]

Dans tous les cas, l'équipe soignante doit planifier le travail et l'accouchement de façon à minimiser le risque de saignement chez le nouveau-né. [32]

V.2- Formes cliniques selon la gravité

La gravité de l'hémophilie est appréciée à partir du taux résiduel de facteur déficient. On distingue les formes modérées et mineures.

- Les formes modérées : Le syndrome hémorragique est rare, fait de quelques épisodes d'hématomes et d'hémarthroses, avec sur le plan biologique un taux de facteur résiduel compris entre 1 et 5%. [55]

- Les formes mineures : On note une rareté des hémorragies, l'absence d'hémarthrose et d'hématome. Les hémorragies sont souvent post opératoires. Le dosage biologique du facteur résiduel donne un taux > 5%. [55]

Les manifestations cliniques chez les conductrices dépendent du taux de facteur.

Les conductrices dont le taux en facteur se situe autour de 50% ne présenteront pas de symptôme. [55] Par contre, celles ayant un taux inférieur ou égal à 30% seront dites symptomatiques. Elles peuvent présenter des hémorragies : il s'agira d'ecchymoses, de métrorragies, de ménorragies et des ménométrorragies ou lors d'une intervention chirurgicale. Elles doivent être suivies médicalement au même titre que les hémophiles mineurs ou modérés, particulièrement en cas de chirurgie ou d'accouchement. [14, 24]

V.3 - Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'hémophilie B inclut des pathologies à tendance hémorragique, des taux de FIX et des causes d'allongement du TCK.

Certains troubles de coagulation présentent un taux de FIX abaissé, tel que le déficit combiné en facteurs vitamine K-dépendants. Il s'agit d'un trouble de coagulation très rare dû à une anomalie simultanée des facteurs II, VII, IX et X.

Il peut être héréditaire ou acquis plus tard dans la vie, par suite d'un problème intestinal, d'une maladie du foie, d'une insuffisance de l'apport alimentaire de vitamine K ou de la prise de certains anticoagulants tels que la warfarine. [34]

Les pathologies ayant une clinique proche de l'hémophilie B mais un taux de FIX normal sont l'hémophilie A, la maladie de von Willebrand, les troubles héréditaires plaquettaires et un déficit en FXIII.

L'hémophilie A se distingue de l'hémophilie B uniquement par un taux de FVIII abaissé. Le tableau clinique est identique. [91]

La maladie de von Willebrand est la plus fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles. Elle se manifeste par un TCK allongé ou normal et des saignements dans les articulations et les muscles faisant penser à l'hémophilie. Elle se distingue par un taux de facteur Willebrand abaissé. [12]

Concernant les troubles héréditaires plaquettaires, ils entraînent des manifestations similaires à celles observées dans l'hémophilie, telles que les hémorragies de la peau et des muqueuses, des épistaxis. Ces troubles se distinguent par une thrombocytopénie et/ou des anomalies morphologiques des plaquettes, les tests de coagulation restent normaux. [55]

Un déficit en FXIII engendre lui aussi des hémorragies sévères ou modérées. Il peut se manifester par des hémorragies ombilicales néonatales, des hémorragies intracrâniennes à la naissance et des hématomes musculaires. La distinction se fera au laboratoire par un déficit en FXIII. Le TCK, le TP et les taux des facteurs VIII, IX et XI étant tous normaux. [4, 74]

Les situations dans lesquelles est observé un allongement du TCK sont le déficit en FXI, FXII, PK, KHPM, et la présence d'anticorps spécifiques anti-FIX. Un déficit en FXI encore appelé hémophilie C ou syndrome Rosenthal se distingue de l'hémophilie B par la clinique et des taux de FVIII et FIX normaux. Contrairement à l'hémophilie B, les saignements ne concernent pas les articulations et les muscles. Les saignements se manifestent particulièrement lors

d'un traumatisme physique important, à la suite d'un accident, ou après une chirurgie impliquant les muqueuses buccales, nasales, génitales ou urinaires. [44] Les déficits en FXII, PK et KHPM se différencient de l'hémophilie par l'absence de manifestation clinique hémorragique et des taux de FVIII et FIX normaux.

Les anticorps spécifiques anti-FIX inhibiteurs de l'activité coagulante du FIX sont à l'origine de l'hémophilie B dite « acquise ». Il s'agit d'auto-anticorps qui apparaissent le plus souvent chez les personnes âgées, les jeunes femmes dans le post-partum, les patients déjà atteints de pathologies auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde, après la prise de médicaments tels que la pénicilline, ou lors d'un cancer. La clinique est identique à celle de l'hémophilie B congénitale avec des saignements sous cutanés et muqueux, des hémorragies intracrâniennes et des saignements provoqués. La différenciation se fait par la biologie, le TCK est allongé mais pas corrigé par le test de mélange. Il convient de spécifier et titrer l'anticorps en question par des tests complémentaires tels que la méthode Bethesda. [1, 56]

VI- EVOLUTION

VI.1- Evolution non traitée

L'hémarthrose se résorbe en général en 1 à 3 semaines, laissant place à une amyotrophie qui va créer une instabilité articulaire. S'ils ne sont pas correctement traités, les saignements articulaires répétés provoquent une arthropathie hémophilique et des pseudotumeurs hémophiliques.

L'arthropathie hémophilique est une détérioration progressive des articulations et des muscles. Elle évolue en deux stades qui sont la synovite puis l'arthropathie hémophilique chronique.

Dans la synovite, après une hémarthrose aiguë, la membrane synoviale commence à s'enflammer, se remplit de sang et est extrêmement friable. Une mauvaise prise en charge de la synovite aiguë peut occasionner des hémarthroses à répétition. En

cas de saignements répétés, la membrane synoviale s'enflamme et s'hypertrophie de manière chronique et l'articulation semble enflée. Ce gonflement n'est généralement pas ferme, ni particulièrement douloureux : il s'agit d'une synovite chronique.

Dans l'arthropathie hémophilique chronique, le processus est initié par les effets immédiats du sang sur le cartilage articulaire au cours de l'hémarthrose et est renforcé par une synovite chronique persistante et des hémarthroses récurrentes, qui causent des dommages irréversibles. A mesure que le cartilage se détériore, une pathologie arthritique progressive survient comprenant des contractures secondaires des tissus avec perte d'amplitude des mouvements, une atrophie musculaire et des déformations angulaires. Le mouvement articulaire et le port de poids peuvent être extrêmement douloureux. A mesure que l'articulation se détériore, le gonflement s'atténue en raison de la fibrose progressive de la membrane synoviale et de la capsule. La répétition de ces hémarthroses aboutit inéluctablement au blocage et la fixation de l'articulation en position définitive : c'est l'ankylose. Si l'articulation s'ankylose, la douleur peut diminuer ou disparaître. [89, 91]

Les pseudotumeurs hémophiliques sont rares (moins de 2% des cas) et correspondent à des collections hématiques chroniques. Elles peuvent être intra-osseuses ou sous périostées, et affectent essentiellement le fémur, le bassin, le tibia et les petits os de la main. L'évolution naturelle se fait vers l'augmentation du volume de la tumeur à la suite de saignements intra tumoraux. Cela aboutit à une lyse de l'os ou du muscle concerné, menaçant ainsi la solidité squelettique et pouvant entraîner des fractures, des compressions des structures neuro-vasculaires adjacentes et/ou des fistulisations. Le diagnostic est posé par la constatation physique d'une masse dans les tissus mous avec une destruction osseuse adjacente. [89, 91, 97]

VI.2- Evolution sous traitement

Il s'agit surtout de complications immunologiques et infectieuses liées au traitement.

- Les complications immunologiques

Une importante complication immunologique survenant chez les hémophiles est le développement d'allo-anticorps. Il s'agit d'immunoglobulines G dirigés contre le facteur de la coagulation manquant, neutralisant ainsi son activité coagulante. Cette immunisation, moins fréquente chez les hémophiles B que chez les hémophiles A, survient chez 2% des hémophiles B. [83] L'activité neutralisante de l'inhibiteur est dosée en unités Bethesda (UB). On parle d'inhibiteurs de type faible répondeur devant un taux d'inhibiteurs inférieur à 5 UB/mL, même après administration d'un traitement normal par facteur de remplacement. L'inhibiteur est de type fort répondeur devant un taux d'inhibiteurs supérieur ou égal à 5UB/mL. [69]

Sur le plan clinique, les inhibiteurs anti-FIX peuvent être associés à des accidents allergiques sévères après administration de concentrés de FIX et parfois compliqués d'un syndrome néphrotique grave. Ce risque doit être pris en compte lors de la prise en charge médicale des malades. [1] Certains de ces anticorps, environ 1/3, peuvent disparaître spontanément au bout de quelques jours ou de quelques semaines. D'autres vont persister et s'ils sont d'un titre suffisamment élevé, vont compromettre la réponse à l'injection de FIX. [91]

- Les complications infectieuses

Les principales infections transmises aux hémophiles lors de l'administration de dérivés de plasma humain sont celles dues au virus de l'hépatite B (VHB), au VHC et au VIH. L'introduction des procédures telles que le dépistage, le contrôle du plasma, les procédés d'inactivation virale ainsi que l'utilisation de produits de facteurs recombinants ont permis de réduire fortement ces risques de transmission virale. D'autres virus peuvent également contaminer les dérivés de plasma car non

éliminés par certaines méthodes d'inactivation virale et par le traitement par solvant détergent. C'est le cas du Parvovirus B19. Ce virus à enveloppe non lipidique serait à l'origine de l'érythème infectieux aigu, d'arthropathie et de la crise aplasique transitoire. [37, 92] Enfin, le virus de l'hépatite A n'étant pas éliminé lui aussi par la méthode d'inactivation virale, pourrait être responsable de complication chez les hémophiles.

VII- TRAITEMENT

La prise en charge de l'hémophilie implique une approche multidisciplinaire coordonnée par un médecin spécialiste, dans un centre de traitement de l'hémophilie. Ce médecin a pour mission de veiller au suivi biologique, transfusionnel, orthopédique et social de l'hémophile, de planifier le conseil génétique, puis d'informer le malade et les familles sur les conduites à tenir dans les différentes circonstances. [22] Chaque patient doit être porteur d'une carte où sont inscrits le type, la sévérité de l'hémophilie et l'existence ou non d'un inhibiteur. Le patient devrait également posséder également un carnet où les accidents et leurs traitements sont répertoriés.

Les médicaments anti-hémophiliques sont extrêmement coûteux et leur utilisation est problématique dans les pays en voie de développement.

VII.1- Premiers soins pour un hémophile

Les premiers soins à effectuer au malade sont constitués de 4 éléments illustrés dans la **figure 9** :

- la mise au repos du membre affecté sur un oreiller ou à l'aide d'une attelle. Il est important d'éviter de bouger l'articulation qui saigne ou de marcher sur le membre affecté,
- la pose de glace sur l'articulation qui saigne pour atténuer la douleur et la gravité du saignement,

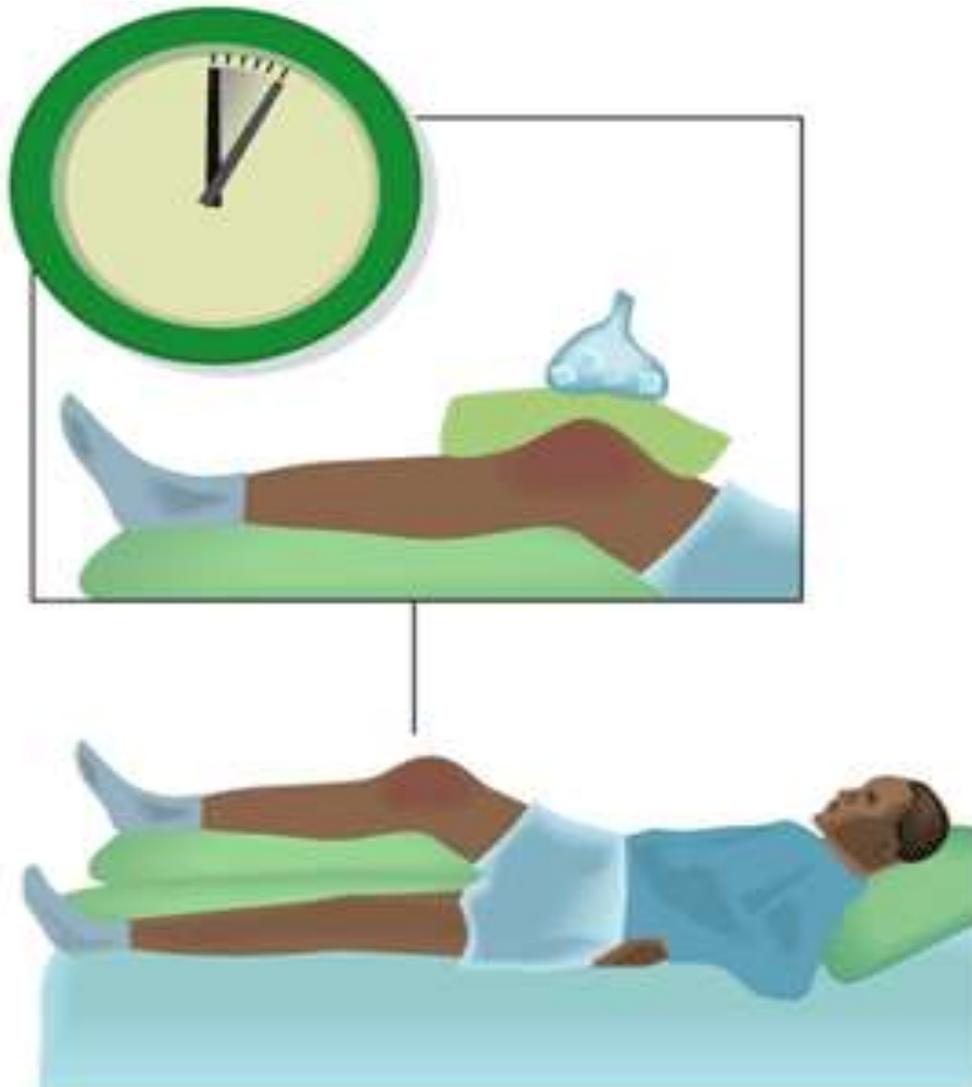


Figure 9 : Image d'un patient hémophile recevant les premiers soins, selon Oyesiku. [78]

- la compression à l'aide d'un bandage ou d'un bas élastique pour soutenir l'articulation,
- l'élévation de la région du saignement pour la placer plus haut que le cœur afin de baisser la pression sanguine dans la région affectée. [78]

VII.2- Moyens thérapeutiques utilisés

Les produits utilisés pour traiter l'hémophilie B sont les concentrés de facteur IX, le plasma frais congelé (PFC), les anti-fibrinolytiques.

VII.2.1- **Concentrés de facteur IX**

Il existe diverses catégories de concentrés de FIX : le FIX dérivé du plasma et le facteur IX humain recombinant (rFIX).

Le FIX dérivé du plasma est une fraction plasmatique humaine, concentrée en FIX. Elle est obtenue par nanofiltration du plasma humain afin d'éliminer tous les virus enveloppés tels que le VIH, VHC et VHB ou non enveloppés tels que le VHA et le Parvovirus. [24]

Le rFIX, connu sous le nom BENEFIX[®], est un produit génétiquement modifié par l'insertion du gène du FIX humain dans le code génétique de cellules hôtes telles que les cellules de hamster, capables de produire de grandes quantités de facteurs de coagulation. [24, 27]

Ces deux produits sont les plus utilisés lorsque de fortes doses de FIX sont requises. [80, 87]

Récemment, de nouvelles avancées thérapeutiques sur le FIX recombinant ont vu le jour, parmi lesquelles, nous citerons :

- Le facteur IX de coagulation recombinant, protéine de fusion Fc (rIX-FP) retrouvé dans ALPROLIX[®]. Il s'agit de molécule de FIX recombinant couplée de façon covalente au fragment constant (Fc) d'immunoglobulines humaines G1 (IgG1), ce qui prolonge sa demi-vie par rapport à un FIX recombinant non modifié. En effet, la région Fc de l'IgG1 se lie au récepteur Fc néonatal (RnFc) exprimé par

les cellules endothéliales et monocytes circulants. RnFc est connu pour son rôle de recyclage, c'est-à-dire que lorsqu'il se lie à l'IgG, il le remet en circulation, retardant ainsi son acheminement au lysosome pour la dégradation. [12,72] De ce fait, rIX-FP présente une demi-vie plasmatique de 54 à 90 heures, contre une moyenne de 18 heures pour les concentrés FIX non modifiés. [95] Une étude réalisée sur 123 patients de plus de 12 ans hémophiles B sévères a montré que le rIX-FP peut être utilisé en prophylaxie chez les patients hémophiles B. Il a prouvé une efficacité bien meilleure que le FIX recombinant usuel, puisque le taux de survenue des épisodes hémorragiques annualisés a été significativement bien inférieur. D'autres études portant sur 138 patients ont montré qu'il n'y avait aucun cas de formation d'inhibiteurs. ALPROLIX® commence déjà à être utilisé au Canada. [82, 95]

– Le facteur IX recombinant glycopegylaté ou nonacog beta pegol (N9-GP). Il s'agit d'un produit de FIX développé par addition de molécules de polyéthylène glycol à la séquence d'activation du FIX. Les polymères de polyéthylène glycol créent un nuage de diffusion autour de la protéine, la protégeant contre l'exposition à des enzymes protéolytiques, les récepteurs de clairance et les cellules immunitaires effectrices. [36] Il en résulte un allongement du temps de demi-vie de N9-GP jusqu'à 93 heures. [77] Un essai sur 74 patients hémophiles B a montré que jusqu'à 99% des hémorragies ont été résolues avec une seule injection. Et jusqu'à 70% des patients ayant des articulations cibles établies à l'entrée de l'étude n'ont pas saigné dans leurs articulations cibles au cours de l'étude. De plus, aucun cas d'inhibiteur n'a été relevé. [21] Ce produit n'est pas actuellement utilisé en thérapie car encore soumis à des essais.

VII.2.2- Plasma frais congelé

Le PFC est un produit de traitement obtenu en extrayant les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes du sang total, pour ne laisser que les protéines donc les facteurs de la coagulation dans le plasma. Ce dernier sera par la suite

congelé. [79] Il y a quelques années, le PFC n'était pas soumis à des procédures d'inactivation virale. Il présentait donc un risque accru de transmission des pathogènes viraux. [63] Mais aujourd'hui, il est traité par solvant-détergent, ce qui le rend sûr du point de vue de la transmission virale. [66] Il est encore prescrit dans les pays qui peuvent difficilement s'acquérir de concentrés de facteur, même si, avec le PFC, il est difficile d'atteindre des taux de FIX supérieurs à 25UI/dl. [97]

Pour le traitement de l'hémophilie, la FMH recommande vivement d'utiliser des concentrés recombinants ou dérivés de plasma viro-inactivé au lieu du PFC en vue du traitement de l'hémophilie et d'autres troubles de la coagulation génétique. [30, 31]

VII.2.3- Agents antifibrinolytiques

La thérapie antifibrinolytique pour le traitement de l'hémophilie B utilise l'acide tranexamique et l'acide epsilon aminocaproïque.

Ces médicaments agissent en empêchant la fibrinolyse qui a pour rôle de dissoudre le caillot de fibrine formé lors de la coagulation. Ils inhibent l'activation du plasminogène en plasmine dans le caillot, ce qui améliore sa stabilité. [27, 105]

Ils sont utilisés en complément des facteurs de coagulation dans les cas d'épistaxis et des saignements de l'épiderme. Mais surtout, ils sont administrés lors des hémorragies bucco-dentaires et pour les chirurgies dentaires. [26, 98] Chez les conductrices, l'acide tranexamique est prescrit dans les cas de menstruations abondantes. [8]

L'acide tranexamique est beaucoup plus utilisé que l'acide epsilon aminocaproïque car il est 10 fois plus actif. Toutefois, il est à proscrire dans les hématuries, au risque de caillotage massif au niveau des voies urinaires, pouvant entraîner une anurie. [27]

VII.3- Traitement à la demande

Le traitement à la demande est le traitement réalisé pendant les saignements.

Chez un patient hémophile B, il repose sur l'administration du FIX afin d'atteindre un niveau suffisant pour assurer le mécanisme de l'hémostase. L'approche et le dosage varient en fonction de la gravité et du site de saignement.

VII.3.1- Traitement des hémarthroses et hématomes

Devant une hémarthrose, l'objectif est d'arrêter le saignement le plus rapidement possible : préférentiellement dès que le patient ressent des picotements. Au premier signe de saignement, le patient doit recevoir une dose de facteur qui permet d'atteindre un taux de 40 à 50%. La réponse au traitement est évaluée par le soulagement du patient, l'amélioration et/ou la disparition des signes hémorragiques. [42] Si le saignement ne s'arrête pas, une seconde dose correspondant à la moitié de la dose initiale est administrée 24 heures après la première injection. [52] Devant une articulation cible, il est utile d'avoir recours aux glucocorticoïdes tels que la prednisone pour réduire la douleur et l'enflure associée à l'inflammation synoviale. [65] En plus de cela, le patient doit être mis sous traitement de prophylaxie afin de réduire la vitesse de détérioration des articulations et limiter les périodes d'invalidité fonctionnelle. [3] Une ponction de sang articulaire sera envisagée lorsque l'articulation ne montre aucun signe d'amélioration 24 heures après le traitement et la douleur articulaire ne peut être soulagée, ou devant une augmentation inhabituelle de la température locale ou systémique suspectant la présence d'une infection. [52, 58, 88]

Dans les cas d'hémorragie musculaire, il convient d'augmenter dès que possible le taux de facteur chez le malade dès qu'il reconnaît les premiers signes d'inconfort ou après un traumatisme. Le taux du facteur plasmatique souhaité est de 40 à 60%. S'il s'agit du muscle psoas-iliaque, le taux recommandé est de 60 à 80%. [85] Il est utile de poser une attelle dans une position de confort et l'ajuster à une position de fonction si la douleur le permet. Le patient doit être suivi en permanence pour contrôler l'atteinte de la fonction neurovasculaire. [97]

VII.3.2- Traitement des hémorragies du système nerveux central et traumatismes crâniens

L'hémorragie du système nerveux central et les traumatismes crâniens doivent être traités en urgence. Le traitement consiste à augmenter immédiatement le taux de facteur à un niveau supérieur à 50%. Toutes les blessures à la tête doivent être considérées non bénignes sauf preuve du contraire par un scanner ou une imagerie par résonance magnétique du cerveau. Les saignements peuvent apparaître trois à quatre semaines plus tard après un traumatisme crânien. Pour cette raison, les patients atteints de la tête et des blessures au cou doivent être perfusés avec le facteur de remplacement directement, sauf si la blessure est manifestement négligeable. [43, 54]

VII.3.3- Traitement de l'hémophile avec inhibiteurs

La prise en charge des saignements des patients ayant des inhibiteurs devrait se faire en collaboration avec un centre de soins hémophiliques expérimenté. [22, 50] La thérapie est faite de deux composantes : le traitement des saignements et le traitement par l'induction de tolérance immune pour l'éradication des inhibiteurs. [69] Dans des cas très particuliers, la plasmaphérèse est réalisée pour réduire rapidement le taux d'inhibiteurs par exemple, avant une intervention chirurgicale majeure ou en cas d'hémorragie grave qui n'est pas maîtrisée par des agents de contournement. [28]

Le traitement des saignements se fait différemment qu'il s'agisse d'un inhibiteur fort répondeur ou faible répondeur. Chez les patients ayant un inhibiteur de type faible répondeur, le traitement se fera en administrant le FIX à une dose beaucoup plus forte, si possible, pour neutraliser l'inhibiteur et arrêter le saignement. [50, 102] Ceux ayant un inhibiteur de type fort répondeur sont traités par des agents de contournement tels que le facteur recombinant VIIa (rFVIIa) retrouvé dans NiaStase[®] et NovoSeven[®] et les CCPA constitués des facteurs VIIa,

Xa, IXa et IIa dans FEIBA[®] (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity). [69] Le mode d'action de ces produits est illustré dans la **figure 10**.

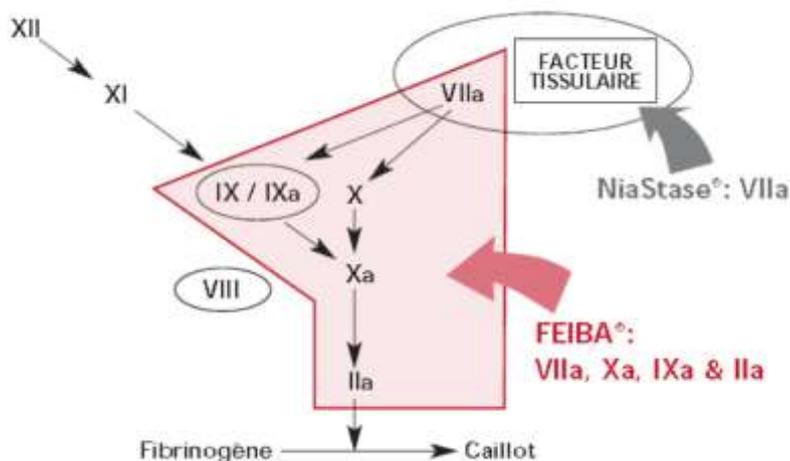


Figure 10 : Mécanisme d'action des agents de contournement, selon Lacroix [69]

Le mécanisme d'action du rFVIIa comprend la liaison du FVIIa au facteur tissulaire exposé. Ce complexe va activer les facteurs IX et X permettant la transformation de faibles quantités de prothrombine en thrombine. Il s'en suit la formation du caillot hémostatique. L'activité du CCPA est due à la formation d'une activité coagulante court-circuitant l'action des facteurs VIII et IX. Elle induit la coagulation à un moment où les FVIII et IX ne sont plus nécessaires. Cette activité est fondée sur la présence des facteurs VII, IX et X activés qui se lient aux plaquettes pour former la prothrombinase. [24]

Le choix du traitement dépend de la gravité du saignement. Les CCPA peuvent entraîner la poursuite de la stimulation de la production d'anticorps capables d'induire une réaction immunitaire secondaire appelée réaction anamnétique. Le rFVIIa, étant un produit recombinant, ne mènera pas à la stimulation du titre d'anticorps et n'est pas associé à un risque de réactions anaphylactiques. [69] De ce fait, chez l'hémophile B avec inhibiteur, l'utilisation du FEIBA[®], qui contient une quantité importante de FIX, doit être limitée aux cas d'échecs de traitement par NovoSeven[®]. [1] Les concentrés en FIX sont réservés

au traitement de bref délai des épisodes hémorragiques qui menacent la vie du patient ou un de ses membres. La complication potentielle de ces traitements est d'activer la coagulation de façon incontrôlée voire de provoquer des thromboses veineuses ou artérielles. [2] Une surveillance clinique et biologique attentive est de mise lors de l'utilisation de ces concentrés.

L'induction de tolérance immune consiste à recevoir des doses fréquentes de concentrés de facteur pendant plusieurs mois, voire quelques années de sorte à ce que le corps cesse de produire des inhibiteurs dirigés contre le facteur perfusé. [16]

La plasmaphérèse ou échange plasmatique consiste à séparer le plasma des cellules du patient par filtration, les cellules sont réinjectées et le plasma ainsi retiré est remplacé par une perfusion d'albumine humaine ou de plasma frais congelé. Cette technique permet donc de débarrasser le sang de ses inhibiteurs. [28]

VII.4- Traitement prophylactique

Ce type de traitement consiste en l'administration régulière de facteur de remplacement dans le but de réduire les saignements spontanés. Il est recommandé pour le traitement de l'hémophilie sévère. [96] L'objectif est de maintenir le taux de FIX au-dessus de 1% par administration de concentrés de facteur deux à trois fois par semaine depuis la petite enfance jusqu'à l'adolescence. Ceci afin de convertir le patient d'un phénotype sévère à un phénotype modéré. [20, 22, 71]

VII.5- Suivi du traitement

Le suivi du traitement chez les hémophiles repose sur la mesure des taux de FIX, la recherche et le titrage d'un inhibiteur spécifique.

Dans le cas d'un traitement par le rFVII, les tests de coagulation globaux comme le test de génération de thrombine, peuvent constituer des outils utiles et performants pour adapter la thérapeutique substitutive chez les patients ayant un inhibiteur. [51]

VII.6- Thérapie génique

Plutôt que de perfuser des facteurs de coagulation fonctionnels, la thérapie génique vise à amener l'organisme à synthétiser ses propres facteurs. [45] Elle consiste en l'injection intraveineuse d'un gène synthétique capable de remplacer le gène déficient du malade. Le gène est introduit dans un virus vecteur non pathogène : l'Adeno-Associated Virus serotype 8 (AAV8). Dans l'organisme, ce vecteur le conduit aux cellules hépatiques afin de synthétiser le FIX manquant et d'élever le taux de ce facteur, non pas à un niveau normal, mais à un taux suffisant pour apporter une amélioration clinique spectaculaire.

Une étude londonienne réalisée sur 10 patients hémophiles B en 2011 a donné des résultats très encourageant. [75] En effet, aucune injection supplémentaire n'a été nécessaire après la première. Sur un suivi de plus de 3 ans, le taux de FIX reste satisfaisant, réduisant de 90% la fréquence des accidents hémorragiques. Aucun inhibiteur n'est apparu. Une élévation asymptomatique de l'Alanine Amino Transférase est observée mais résolue définitivement par un traitement court de prednisolone. Malheureusement, ce traitement demeure encore un sujet de préoccupation : toutes les personnes traitées ont développé une immunité spécifique contre la capsid AAV8. Ce qui pourrait compromettre la réalisation future d'autres injections avec un vecteur du même type, si cela s'avérait nécessaire. Les auteurs estiment toutefois qu'il serait alors sans doute possible d'utiliser des vecteurs d'autres sérotypes. [45, 75]

La thérapie génique pourrait considérablement améliorer le traitement de l'hémophilie B. Mais ces résultats doivent encore être confirmés en incluant un plus grand nombre de sujets.

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE EXPERIMENTALE

PREMIERE SECTION :

METHODOLOGIE

I- MATERIEL

I.1 – Type, cadre et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude de type transversale initiée par le département de Biologie générale d'Hématologie et d'Immunologie de l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (UFR-SPB) de l'Université Felix Houphouet-Boigny de Côte d'Ivoire. Elle s'est déroulée sur une période allant de septembre 2014 à janvier 2015 au niveau de l'unité d'hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon.

Cette étude a pour objectif d'établir le profil biologique de sujets présentant des troubles hémorragiques héréditaires afin d'améliorer leur prise en charge. Les paramètres étudiés sont l'hémogramme, le dosage des facteurs VIII, IX, XI et la recherche de certaines infections virales transmissibles. En ce qui nous concerne, nous nous sommes intéressés au dosage du facteur IX.

I.2- Population étudiée

➤ Critères d'inclusion

Nous avons inclus :

- des patients de tout âge, vivant sur le territoire ivoirien et suivis au service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon, car connus hémophiles ou ayant des signes cliniques suspectant la présence de troubles hémorragiques et dont le déficit en facteur IX de coagulation a été prouvé.

- Les parents (frères, sœurs, mère) d'un patient hémophile.

Ils ont été prélevés après avoir signé une fiche de consentement éclairée et répondu aux questions de la fiche d'enquête (**annexes I et II**).

➤ Critères de non inclusion

Les patients qui n'ont pas été inclus sont :

- ceux dont le prélèvement obtenu ne remplissait pas les bonnes conditions pré-analytiques telles qu'une quantité insuffisante de sang ou la présence de caillot,
- ceux qui ont été déclarés non hémophiles après dosage des facteurs.

I.3- Appareils

L'ensemble des appareils utilisés pour la réalisation de notre travail est composé des éléments suivants :

- Un coagulomètre semi-automatique BioMerieux® Option 4 plus pour la réalisation des tests de coagulation (**Figure 11**)
- Une centrifugeuse réfrigérée ALC-PK-121R pour la centrifugation des échantillons
- Un réfrigérateur à 4°C pour l'entreposage des réactifs
- Un congélateur à -25°C pour l'entreposage des plasmas
- Un bain marie réglable pour décongeler les plasmas

I.4- Petit matériel

➤ Pour le prélèvement sanguin

- Des tubes de prélèvement de couleur bleue contenant du citrate trisodique 0.109M à 3.2%,
- Des aiguilles de prélèvement,
- Un garrot,
- Des gants propres,
- Du coton hydrophile et des sparadraps,
- De l'alcool à 70°C.

➤ Pour la réalisation des dosages

- Des tubes à hémolyse,
- Un portoir,
- Des micropipettes réglables (P100, P200, P1000),
- Des embouts jaune et bleu pour micropipettes,
- Une pipette plastique,
- Des aliquots,
- Des cupules et billes REF 95 660.



a : touche de fonction (reset, test et test select) ; b : afficheurs canal 1, 2, 3 et 4 ; c : zone thermostatée ; d : zone d'incubation des échantillons – 8 positions, e : zone de mesure – 4 canaux, f : zone d'incubation des réactifs – 2 positions de tailles différentes pour les flacons réactifs et 2 positions pour les cuvettes.

Figure 11 : Semi-automate de coagulation option 4 plus bioMérieux[®], du Laboratoire d'hématologie du CHU de Yopougon [13]

I.5- Réactifs

Temps de Quick/ Taux de Prothrombine

- Un réactif TP-CAL/SET[®] de BIOLABO[®] (3 taux) Ref. 13965 pour la réalisation de la droite de calibration du TP. Il contient 3 flacons TP-CAL1[®], TP-CAL2[®] et TP-CAL3[®].
- Un réactif BIO-TP[®] de BIOLABO[®] Ref. 13885 pour la détermination du TQ et TP. Il contient un flacon R1 de thromboplastine lyophilisée et un flacon R2 de tampon de reconstitution.

Temps de Céphaline Kaolin

- Un réactif BIO-CK[®] de BIOLABO[®] Ref. 13570. Il contient un flacon R1 de lyophilisat de céphaline kaolin et de l'eau distillée pour la reconstitution du réactif.
- Un flacon de Chlorure de calcium CaCl₂ 0.025mol/l Ref. 13565
- Un plasma de contrôle Normal BIOLABO[®] Ref. 13961

Facteur IX

- Un plasma exempt de facteur IX de la coagulation Ref. OSDF
- Un réactif de dilution : Owren's Veronal Biffer ref B 4234-25
- Un unicalibrateur ref 02231

II- METHODES

II.1- Circuit de recrutement du patient

Les patients ont été convoqués par téléphone par le médecin traitant. Sur place, ils ont été reçus individuellement afin de leur expliquer en détails l'objectif de notre étude. Quand ils étaient d'accord d'y participer, les patients ou un parent lorsqu'il s'agissait d'un enfant, ont signé la fiche de consentement. Ils ont ensuite répondu aux questions de la fiche d'enquête nous permettant de recueillir des données socio-démographiques et cliniques. C'est après toutes ces procédures que leur sang a été prélevé.

II.2- Fiche d'enquête

La fiche d'enquête a guidé l'interrogatoire des patients et a permis d'obtenir des informations sur :

- **leur identité,**
- **les paramètres sociodémographiques** renseignant sur l'âge, le sexe, la nationalité, la profession, le groupe ethnique et le lieu d'habitation des patients,
- **le niveau socioéconomique** : Il a été défini en fonction du type d'habitation, de l'existence d'électricité et d'eau courante, de la profession des membres du ménage, du nombre d'enfants à la charge des parents.

De ces critères, il en ressort trois niveaux socio-économiques :

✓ Niveau bas : Patients habitant un quartier précaire, une cour commune ou une baraque, ne bénéficiant pas d'eau courante ou d'électricité à domicile. Patients sans revenu fixe, mariés ou non avec à leur charge au moins un enfant.

✓ Niveau moyen : Patients habitant une villa ou un appartement dans un quartier convenable, bénéficiant d'eau et d'électricité à domicile. Patients mariés ou non, avec un revenu fixe et n'ayant pas de charges lourdes.

✓ Niveau élevé : Patients habitant une villa ou un appartement dans un quartier résidentiel, bénéficiant d'eau et d'électricité à domicile. Patients mariés ou non, avec un revenu fixe et n'ayant pas de charges lourdes. [64]

- **les données cliniques et thérapeutiques** regroupant les circonstances de découverte de la maladie, la localisation et la fréquence des syndromes hémorragiques, l'apparition de complications et l'existence d'antécédents cliniques et familiaux de la maladie. Des exemples sont illustrés dans les **figures 12 et 13**.

- **les données biologiques** : Il s'agit du groupe sanguin et la présence d'une éventuelle anémie.

Des renseignements complémentaires ont été obtenus en consultant le dossier médical des patients.



Figure 12 : Photographie d'un patient jeune présentant une hémarthrose du genou, prise au Laboratoire d'hématologie du CHU de Yopougon.

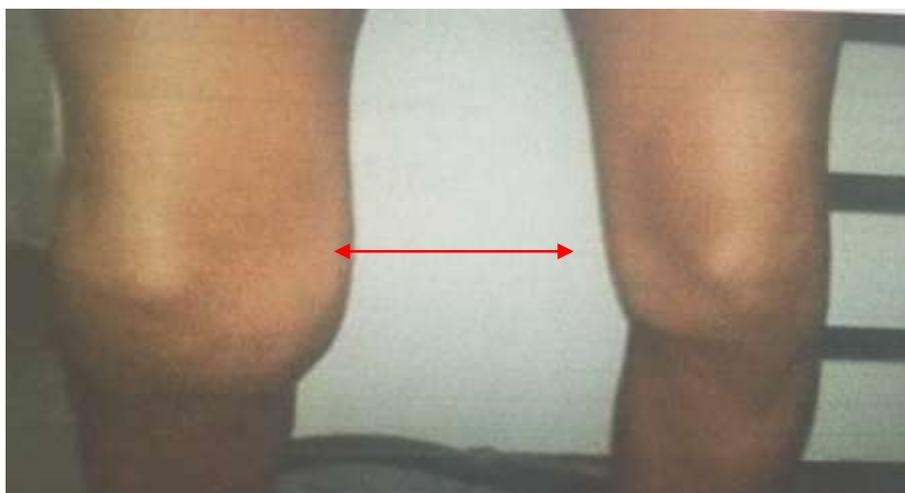


Figure 13 : Photographie d'un patient adulte présentant une arthropathie déformante du genou, prise au Laboratoire d'hématologie du CHU de Yopougon.

II.3- Prélèvement

Avant le prélèvement, l'infirmier procède à une identification préalable des tubes en inscrivant le numéro d'identification attribué au patient.

Les prélèvements sont réalisés au pli du coude chez un sujet à jeun. Ils sont effectués par ponction veineuse franche sous vide directement dans les tubes de prélèvement en respectant strictement l'ordre suivant : tube rouge, tube bleu et tube

violet. Le tube rouge permet de récolter le facteur tissulaire qui se serait libéré après effraction du vaisseau sanguin occasionnée par l'aiguille de prélèvement. En effet, le facteur tissulaire pourrait initier la coagulation et rendre inexacts les résultats du dosage. Le tube bleu utilisé pour les tests de l'hémostase est rempli avant le tube violet afin d'éviter toute contamination par l'Éthylène Diamine Tétracétique (EDTA). Pour être conforme, le tube bleu doit être rempli jusqu'au trait de remplissage minimum afin d'obtenir un rapport 1 volume d'anticoagulant pour 9 volumes de sang. [53] Après recueil du sang, les tubes sont soigneusement homogénéisés par retournements et déposés sur un portoir, avant d'être acheminés au laboratoire pour traitement.

II.4- Phase pré-analytique

Les échantillons sont traités dans les 4 heures qui suivent leur prélèvement. Les tubes citratés sont centrifugés entre 18 et 22°C, à 3000 tours par minute pendant 15 minutes. Le surnageant est recueilli et disposé dans des aliquots identifiés : il s'agit d'un plasma pauvre en plaquettes (PPP) utilisé pour réaliser les tests d'hémostase. Le PPP est congelé à -20°C et conservé ainsi pendant 2 semaines lorsque les tests sont différés à une date ultérieure. Au moment du dosage, il sera décongelé au bain-marie à 37°C pendant 10 minutes au maximum.

II.5- Phase analytique

Principe de fonctionnement de l'Option 4 plus BioMerieux®

L'Option 4 plus BioMerieux® fonctionne selon le principe suivant :

– La détection optique du caillot avec agitation magnétique constante du milieu réactionnel conduit à la formation du caillot. Ce dernier est révélé grâce à une lumière émise par une photodiode qui mesure les variations de densité optique (DO) du milieu réactionnel. La rotation de la bille assure l'homogénéisation du milieu réactionnel et l'absence de sédimentation en cas d'utilisation de réactifs particuliers.

- Le déclenchement automatique de la mesure se fait par addition du réactif. La modification de la DO due à l'addition du réactif déclenchant entraîne l'initialisation des mesures.
- L'arrêt de la mesure est le résultat d'une modification de la DO du milieu réactionnel. En effet, la réaction se traduit par une augmentation de la DO lorsque la concentration en fibrinogène est forte, ou une diminution de la DO dans le cas contraire. Dans ce dernier cas, le rôle de la bille, outre son action d'homogénéisation, est d'entraîner dans son voisinage la fibrine formée, ce qui éclaircit la solution. [13]

II.5.1- Détermination du Temps de Quick et du Taux de Prothrombine

➤ Principe

Le TQ est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence d'un excès de thromboplastine calcique. La thromboplastine est un substitut du facteur III tissulaire. C'est un test qui explore globalement la voie exogène de la coagulation : il permet de détecter les déficits en facteurs VII, X, II, V et le fibrinogène. Converti en Taux de Prothrombine, il permet d'apprécier l'activité prothrombinique du plasma à tester par rapport à un plasma normal témoin à 100%. [25, 105]

➤ Mode opératoire

Préparation des réactifs :

- Ajouter au contenu du flacon R1 la quantité de tampon de reconstitution R2 indiquée sur l'étiquette.
- Mélanger doucement jusqu'à dissolution complète.
- Laisser au moins 15 minutes à 37°C.
- Homogénéiser le réactif avant pipetage.

Calibration : elle est réalisée à l'aide d'un set de plasmas de référence.

A chaque plasma est attribuée une valeur précise du TP déterminée avec les réactifs BIO-TP[®]. La calibration est effectuée par technique semi-automatique. Elle consiste à déterminer les temps de coagulation de chaque plasma, puis paramétrer le coagulomètre en entrant les valeurs trouvées en secondes et le taux de prothrombine correspondant en pourcentage.

Une fois l'appareil calibré, la détermination du TP des patients peut commencer.

Détermination du TQ/TP : Il s'agit d'une technique semi-automatique consistant à effectuer une série d'étapes.

Décongeler le PPP à 37°C	
Reconstituer le réactif de la thromboplastine, laisser 15 minutes à 37°C et homogénéiser avant de pipeter.	
Dans une cupule à 37°C:	
Introduire le PPP	0.1 ml
Incuber 2 minutes à 37°C	
Insérer la cupule dans le coagulomètre et ajouter la thromboplastine	0.2 ml

Le chronomètre se déclenchera automatiquement jusqu'à formation du caillot, le coagulomètre calibré affichera le temps de coagulation en secondes suivi du taux de prothrombine en pourcentage.

➤ **Valeurs normales**

TP : 70 à 100% [25]

II.5.2- Détermination du Temps de Céphaline Kaolin (TCK)

➤ **Principe**

Le TCK est le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes et recalifié en présence de Céphaline jouant le rôle de substitut plaquettaire et

d'un activateur de la phase de contact de la coagulation. Dans notre travail, le Kaolin est l'activateur de la phase contact.

Le TCK explore la voie endogène de la coagulation, permettant ainsi d'identifier un déficit quantitatif ou qualitatif en FVIII, FIX, FXI et FXII, PK ou KHPM. [91]

➤ **Mode opératoire**

Préparation des réactifs :

- Ajouter au contenu du flacon R1 10ml d'eau distillée.
- Mélanger doucement et vérifier la dissolution complète environ 2 minutes avant d'utiliser le réactif.

Calibration : Il s'agit de déterminer le TCK du plasma de contrôle ou témoin.

Détermination du TCK : Elle consiste à :

Décongeler le PPP à 37°C	
Dans une cupule contenant une bile :	
Introduire le PPP	0.1 ml
Ajouter le réactif BIO-CK® homogénéisé	0.1 ml
Agiter et incuber exactement 3 minutes à 37°C	
Ajouter du CaCl ₂ 0,025M à 37°C	0.1 ml

Le chronomètre se déclenche automatiquement et affiche le temps de coagulation.

➤ **Valeurs normales**

Le rapport TCK patient/TCK témoin normal est compris entre 0,8 et 1,2.

Un allongement significatif du TCK est défini par un rapport TCK patient/temps du témoin supérieur à 1,2. [100]

II.5.3- Détermination du taux de FIX par la méthode chronométrique

Un déficit en FIX est à l'origine de l'hémophilie B dans ses formes mineure, modérée et sévère. Ce dosage est réalisé dans des circonstances diverses : il est effectué devant tout TCK allongé sans la présence d'inhibiteurs et chez les patients ayant un historique clinique ou des antécédents familiaux avec ou sans un bilan d'hémostase perturbé. En effet, dans certaines formes d'hémophilie mineure, particulièrement d'hémophilie B, le TCK peut être normal avec un taux de facteur de coagulation voisin de 15%. Ceci est relatif à la sensibilité du test effectué. [55] Il est aussi réalisé chez les femmes connues ou suspectées être conductrices.

➤ **Principe**

Le dosage consiste à mesurer le TCK d'un réactif où tous les facteurs sont présents, constants et en excès, à l'exception du FIX à doser, apporté par le PPP du patient. Un PPP présentant un déficit en facteur IX de la coagulation est incapable de compenser l'absence de ce facteur dans le réactif : en conséquence, le TCK sera allongé. Le résultat est interprété à l'aide d'une courbe d'étalonnage obtenue avec les dilutions d'un plasma normal mélangé au plasma exempt de facteur IX de la coagulation. [25]

➤ **Mode opératoire**

Préparation des réactifs : La reconstitution du plasma exempt de facteur IX consiste à :

- dissoudre le contenu du flacon dans 1ml d'eau distillée,
- laisser reposer 15 minutes à température ambiante
- agiter soigneusement en évitant la formation de mousse.

Etablissement de la courbe d'étalonnage : Elle consiste à :

- Diluer l'unicalibrateur conformément au schéma suivant :

Dilutions	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320
Unicalibrateur (en ml)	0.2	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Solution de dilution (en ml)	0.8	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Volume final (en ml)	1	1	1	1	1	1	1

- Pour chaque dilution, déterminer le temps de coagulation à l'aide du coagulomètre. Le pourcentage d'activité du FIX étant fourni par la notice de l'unicalibrateur, nous avons considéré la dilution au 1/10^{ème} comme étant la pure.

Dilutions	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320
Pourcentage d'activité du FIX (%)	130*	65	32.5	16.25	8.125	4.062
TCK (en secondes)	39.6	44	49.7	55.6	60.3	65

*Valeur donnée dans la notice de l'unicalibrateur.

- La courbe d'étalonnage est tracée sur un papier semi-logarithmique, en reportant sur l'axe des abscisses les pourcentages d'activité du FIX et sur l'axe des ordonnées les temps de coagulation mesurés.

La **figure 14** représente la droite d'étalonnage utilisée dans notre travail.

Dosage du FIX : Le mode opératoire consiste à :

Diluer le PPP du patient selon le même protocole de dilution que l'unicalibrateur.	
Dans une cupule contenant une bille et préchauffée à 37°C :	
Introduire le PPP dilué au 1/40	0,1 ml
Ajouter le plasma exempt de FIX	0,1 ml
Introduire le réactif BIO-CK [®] et incuber à 37°C pendant 2 minutes	0.1 ml
Disposer la cupule dans le coagulomètre	
Terminer avec le CaCl ₂ à 0.025 M préchauffée à 37°C	0.1 ml

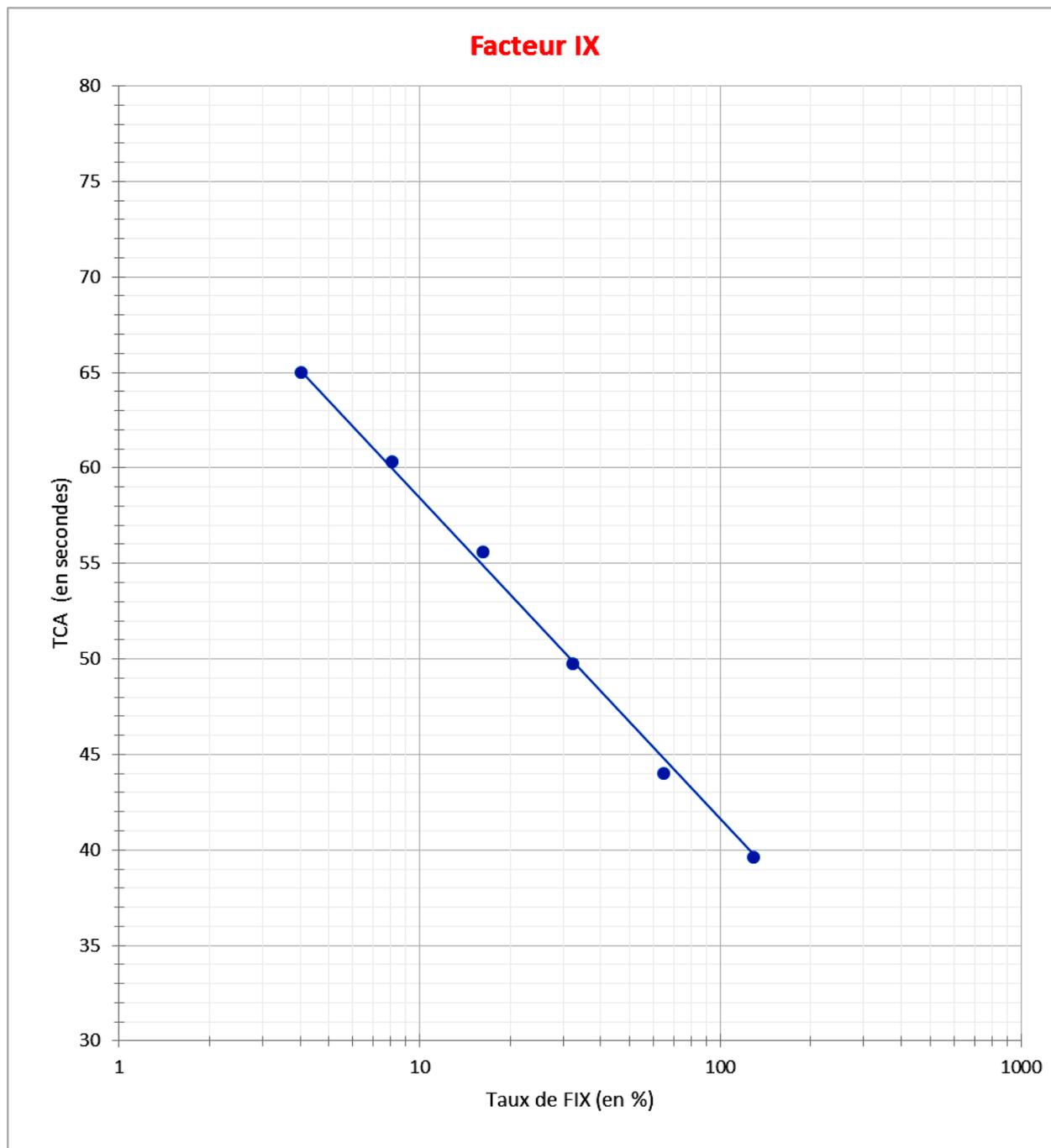


Figure 14: Droite d'étalonnage du facteur IX

Le chronomètre se déclenche automatiquement et affiche le temps de coagulation lorsque le caillot est formé.

Lecture du résultat : La détermination du taux de FIX exprimée en % se fait sur la droite d'étalonnage, en projetant sur l'abscisse la valeur de TCK obtenue. L'on obtient ainsi un pourcentage qu'il faudrait multiplier par un facteur de correction choisi en fonction du rapport de dilution utilisé. Dans notre travail, il a été multiplié par 4.

➤ **Valeurs normales**

L'activité physiologique du FIX est de 60 à 150%. [25]

II-6- Saisie et analyse des données

Toutes les données ont été recueillies sur des fiches d'enquêtes individuelles, saisies et traitées par le logiciel Epi info. L'ensemble du travail est saisi avec Microsoft Word. Les résultats attendus sont présentés sous forme de tableaux et graphiques réalisés avec le logiciel Microsoft Excel. Une analyse en régression logistique a été réalisée pour permettre une prise en compte simultanée de différents facteurs retrouvés statistiquement liés aux valeurs biologiques. Les variables indépendantes ont été choisies du fait de leur signification statistique ($p < 0.05$).

DEUXIEME SECTION :

**RESULTATS ET
COMMENTAIRES**

I. RESULTATS GLOBAUX

I.1- Diagramme de répartition

Nous résumons dans le diagramme suivant la répartition des patients reçus pour l'étude.

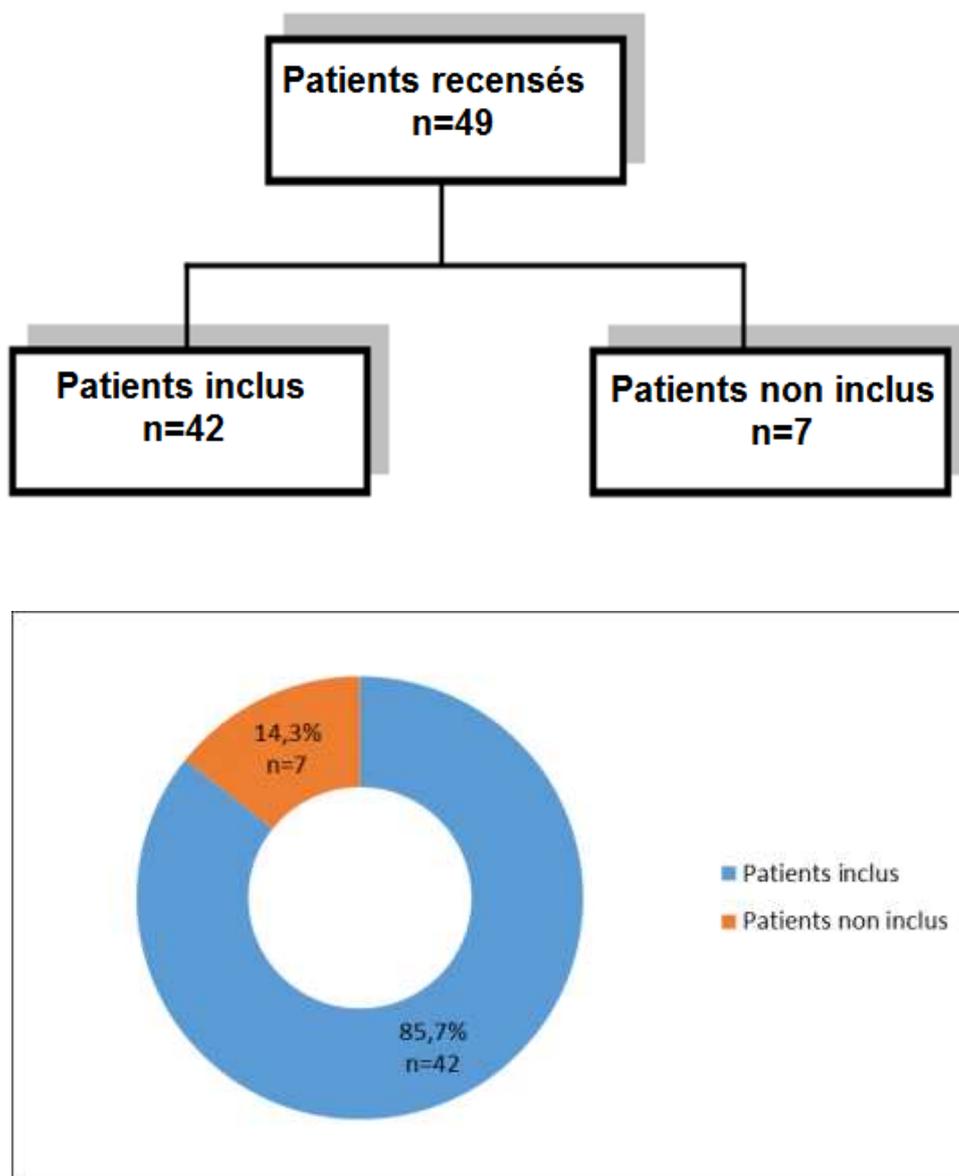


Figure 15 : Classement de la population selon la participation à l'étude

Les patients retenus pour l'étude étaient au nombre de 42 soit 85,7% des sujets recensés.

I.2- Statut pathologique

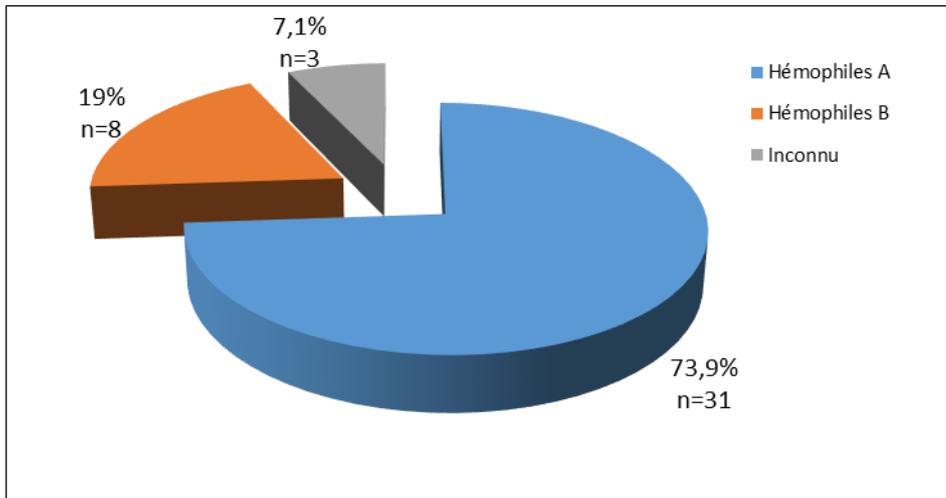


Figure 16 : Répartition de la population selon leur statut pathologique sur la base de l'interrogatoire

A la base de l'interrogatoire des patients, la cohorte comporte majoritairement des hémophiles A et 3 patients ne connaissent pas leur statut pathologique.

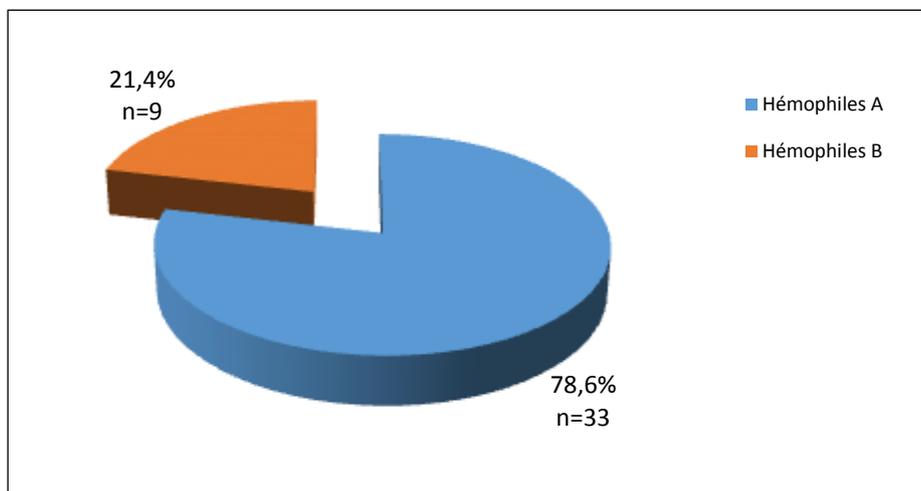


Figure 17: Répartition de la population selon leur statut véritable sur la base des résultats de l'étude.

Les patients hémophiles A sont majoritaires soit 78,6% des cas.

Pour notre travail, nous nous intéresserons particulièrement aux hémophiles B.

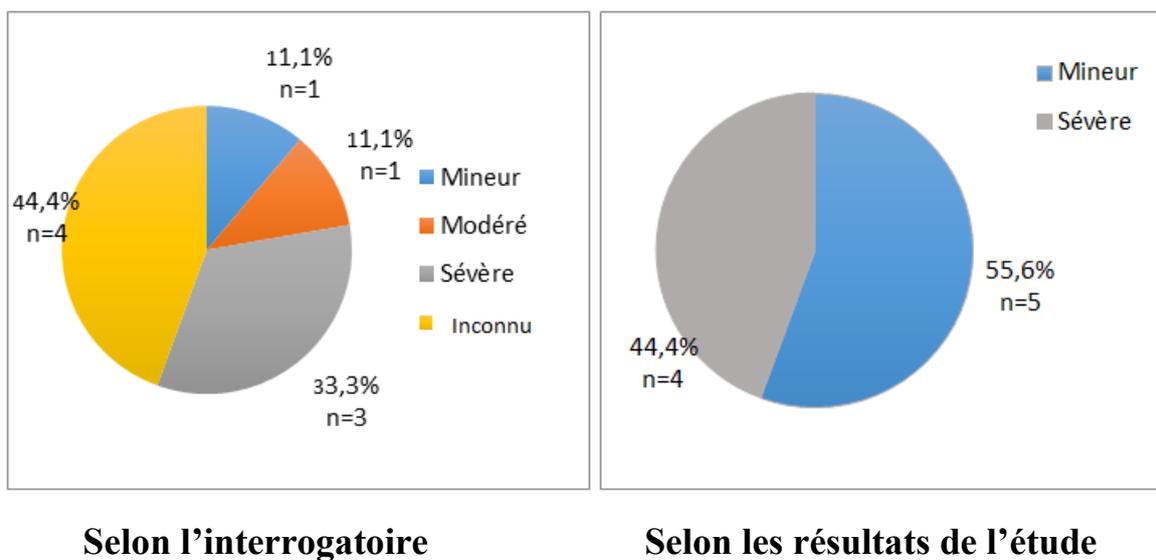


Figure 18 : Distribution de la population selon le degré de sévérité de la maladie.

Selon l'interrogatoire, la majorité des hémophiles B ne connaît pas le degré de sévérité de la maladie.

Selon les résultats de l'étude, dans la majorité des cas les patients sont hémophiles mineurs.

II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

II.1- Caractéristiques socio-démographiques

II.1.1- Age et sexe

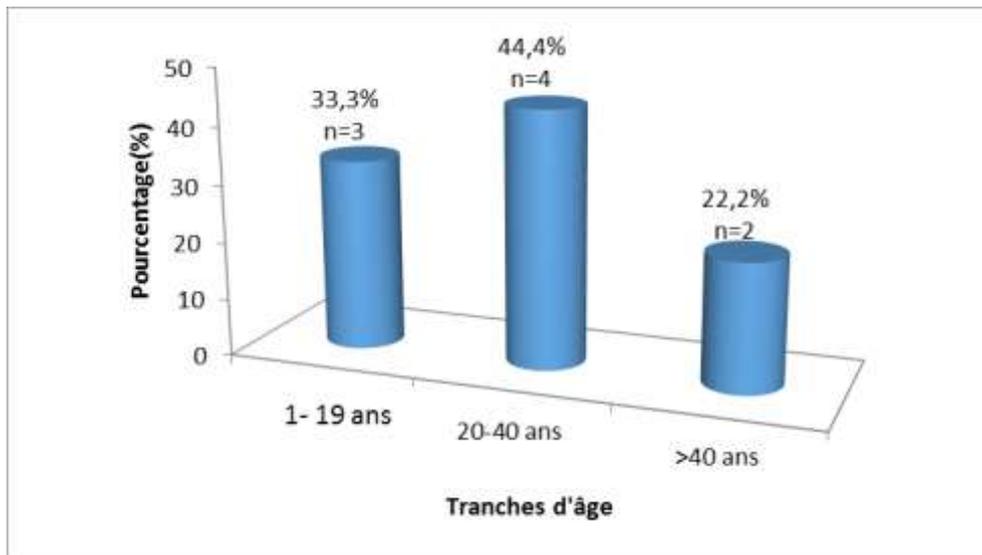


Figure 19 : Classement de la population selon l'âge

L'âge moyen des patients est de 28,45 ans avec des extrêmes allant de 1 à 50 ans. La majorité des patients a un âge compris entre 20-40 ans soit 44,4% des cas.

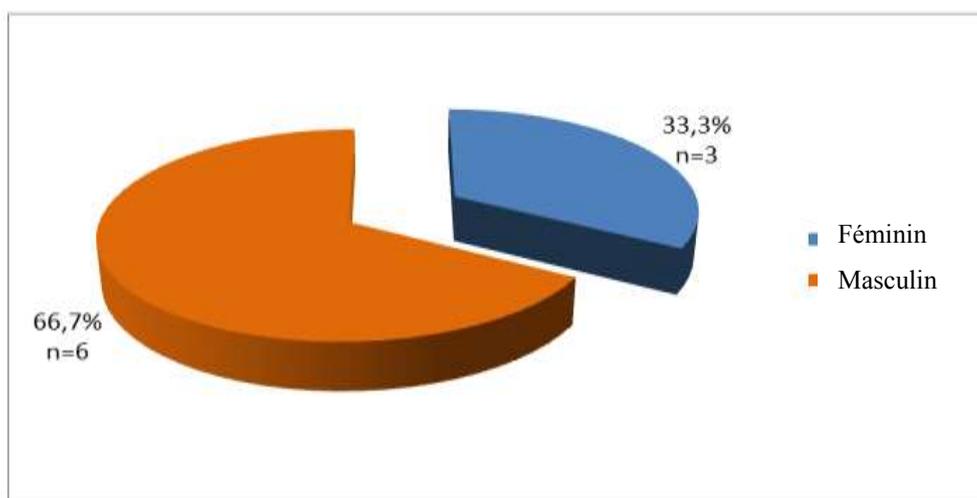


Figure 20: Distribution de la population selon le sexe

Les patients de l'étude sont à prédominance masculine soit 66,7% des cas.

II.1.2- Origine

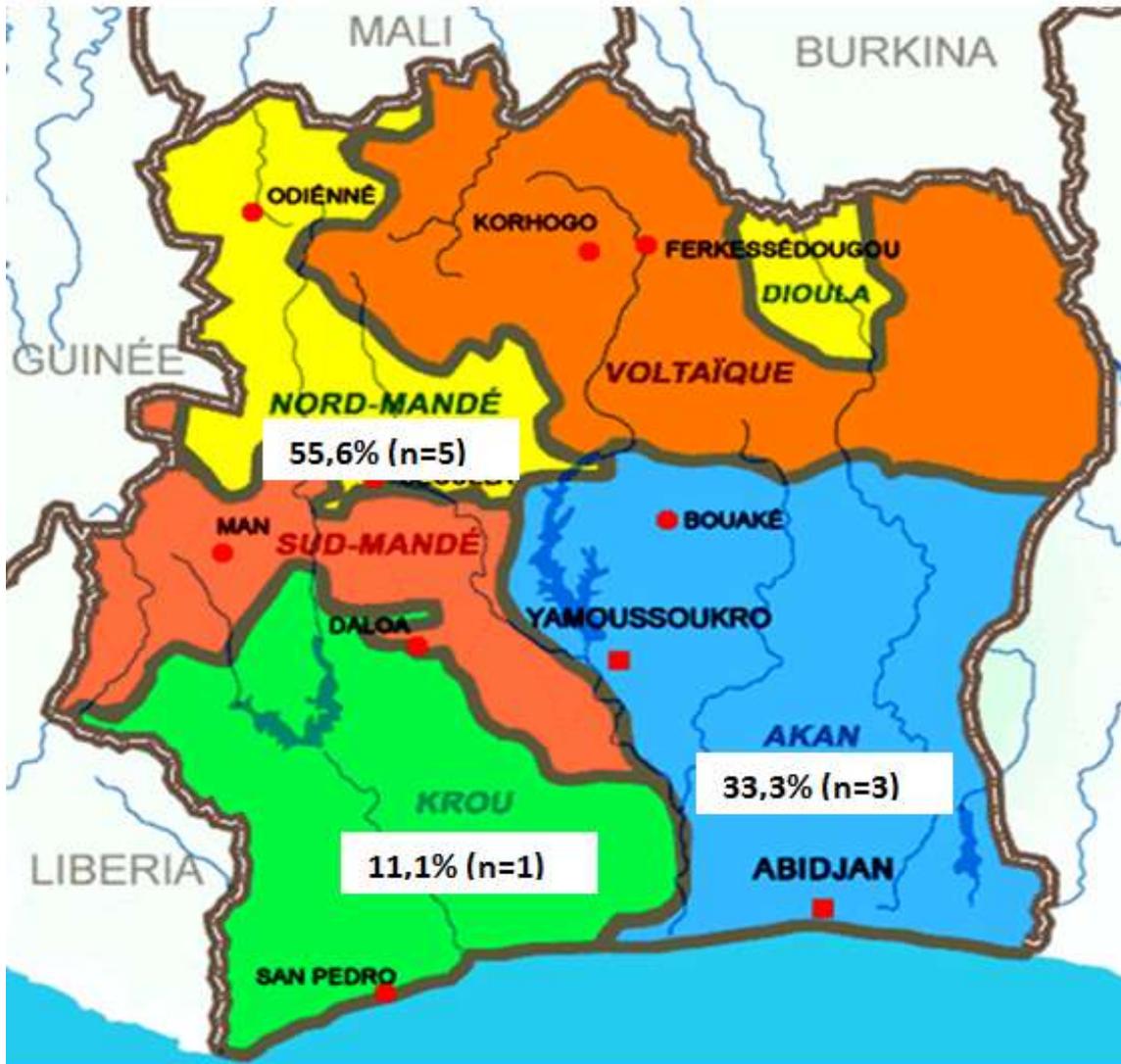


Figure 21 : Répartition de la population selon le groupe ethnique

Notre population est représentée par les Mandé majoritairement avec un pourcentage de 55,6%. Dans une moindre proportion, on retrouve les Akan (33,3%) et les Krou (11,1%).

Tableau II : Répartition de la population selon le lieu d'habitation

	Effectif	Pourcentage (%)
Abidjan		
Yopougon	2	22,2
Adjamé	1	11,1
Villes de l'intérieur		
Bouaké	3	33,3
Noé	2	22,2
Aboisso	1	11,1
Total	9	100

La majorité des patients de notre étude provient des villes de l'intérieur (n=6).

II.1.3- Niveau socio-économique

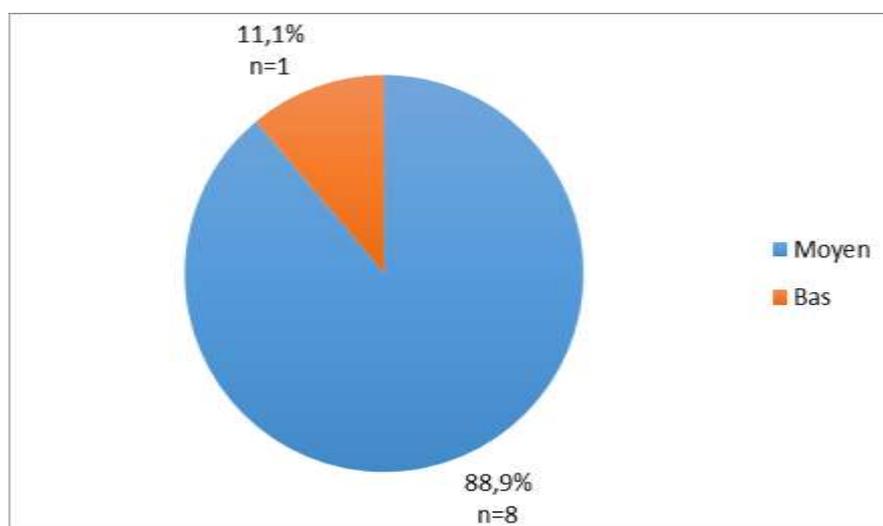


Figure 22 : Répartition de la population selon le niveau socio-économique

La plupart des patients a un niveau socio-économique moyen soit 88,9% des cas.

II.2- Activités du quotidien

II.2.1- Activité professionnelle

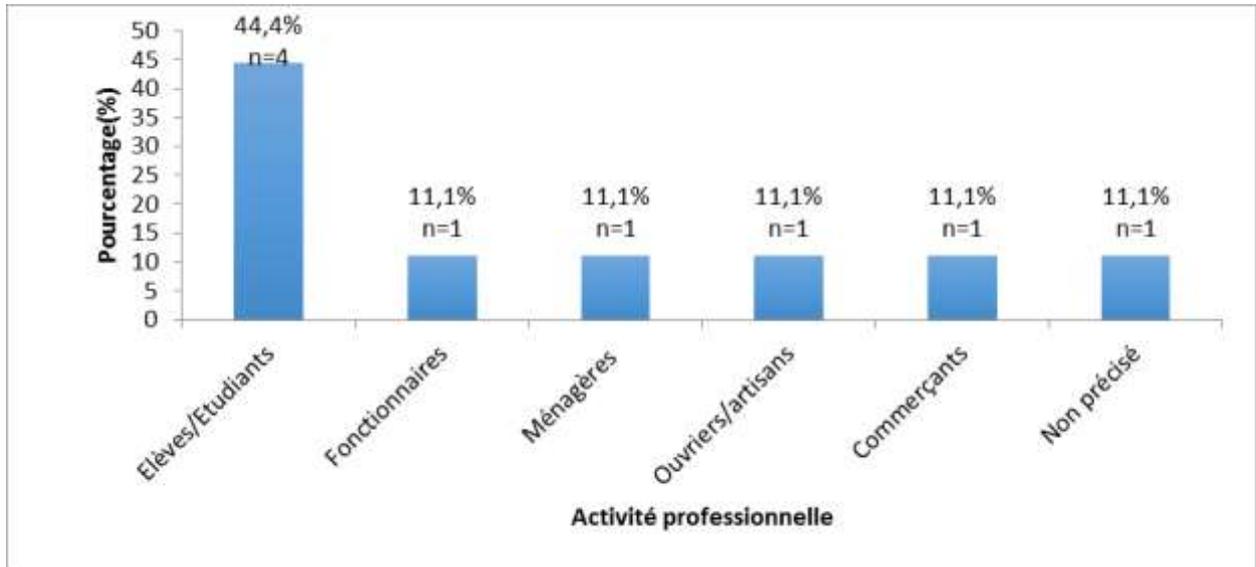


Figure 23: Répartition des patients selon l'activité professionnelle

Les élèves et étudiants représentent près de la moitié de nos patients soit 44,4%.

II.2.2- Activité physique

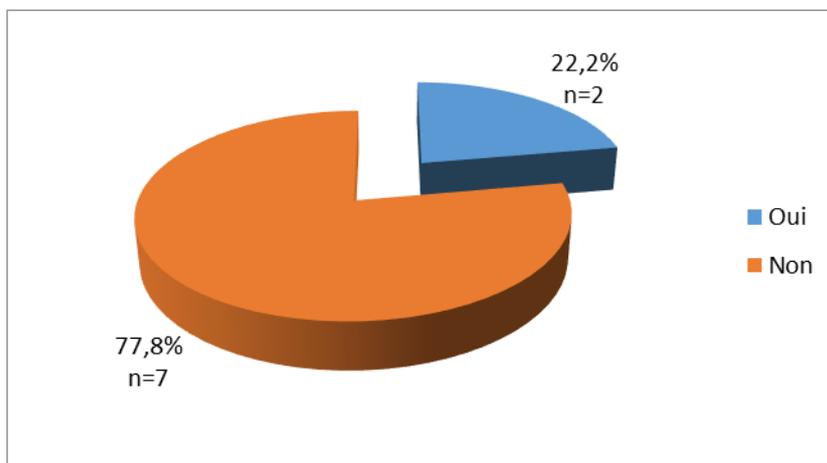


Figure 24: Répartition de la population selon la pratique d'activité physique

La majorité des patients de notre étude ne pratique pas d'activité physique soit 77,8% des cas.

II.3- Antécédents familiaux

II.3.1- Cas connus dans la famille

Tableau III : Distribution selon le nombre de cas connus dans la famille

	Effectif	Pourcentage (%)
0 cas	2	22,2
1 cas	2	22,2
2 cas	3	33,3
3 cas	1	11,1
4 cas	0	0,0
5 cas	1	11,1
Total	9	100

7 patients sur 9 proviennent de familles dans lesquelles il y avait au moins 1 cas hémophile connu.

Tableau IV : Répartition des patients selon la nature de la filiation au sein de la famille

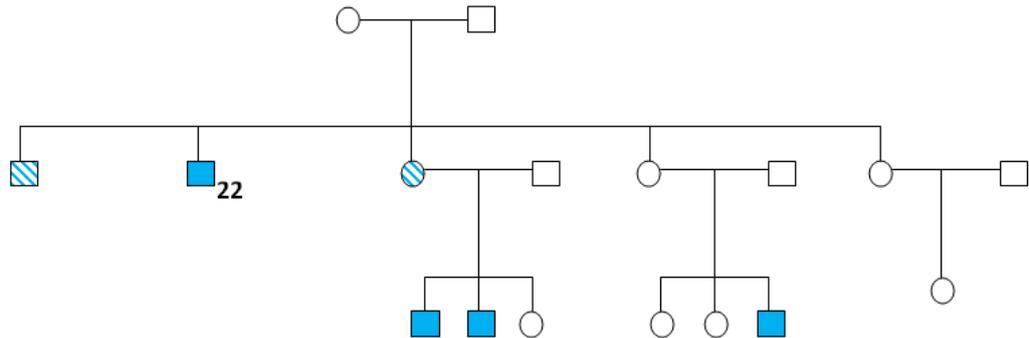
	Effectif	Pourcentage (%)
Frères	1	11,1
Sœurs	1	11,1
Cousins	2	22,2
Neveux	3	33,3
Oncles	2	22,2

La maladie est transmise dans la plupart des cas aux neveux.

II.3.2- Arbre généalogique

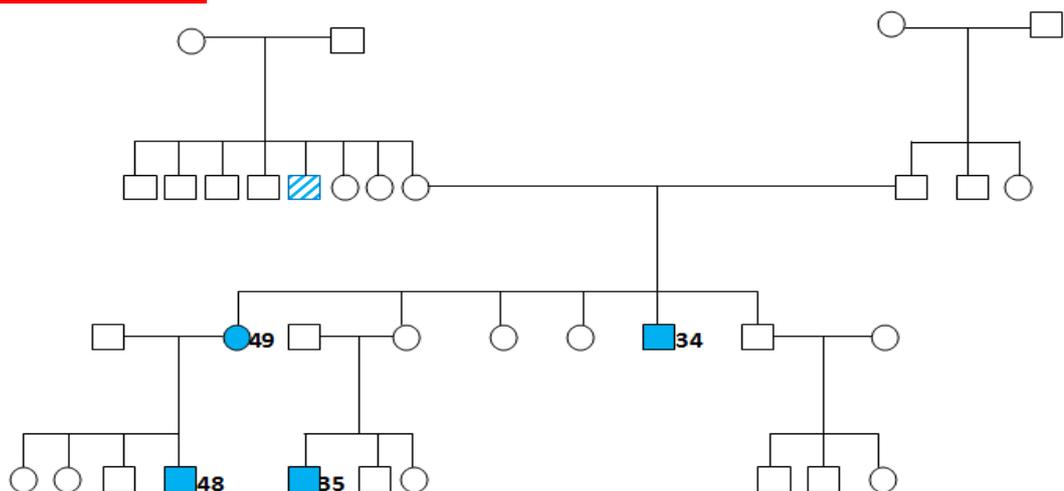
Nous avons essayé de tracer l'arbre généalogique des patients de l'étude. Dans nos schémas, □ désigne les hommes et ○ désigne les femmes. ■ signifie hémophile, ● désigne les conductrices, enfin ▨ et ● désignent respectivement les hémophiles et conductrices décédés.

Patient 22



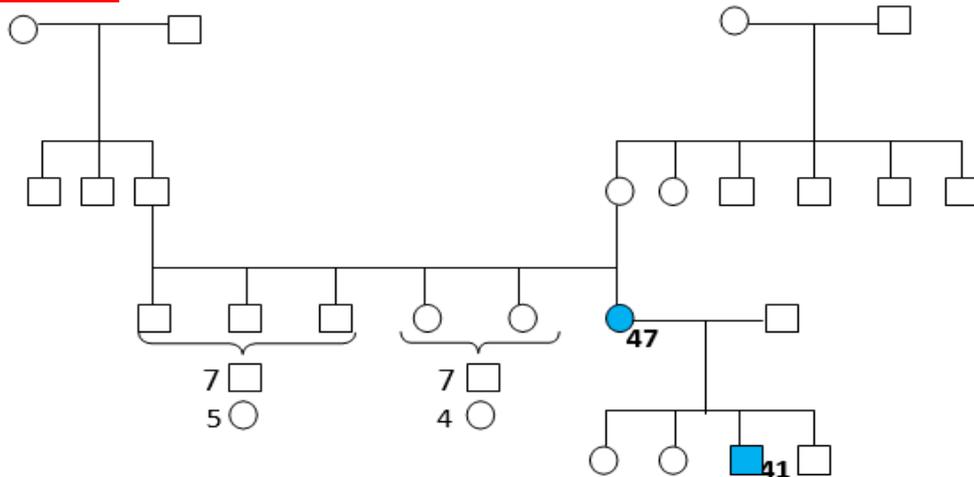
Le patient 22 a un frère hémophile et une sœur conductrice tous deux décédés. La sœur conductrice a néanmoins eu deux enfants hémophiles. Un troisième de ses neveux est également malade.

Patients 34- 35- 48- 49



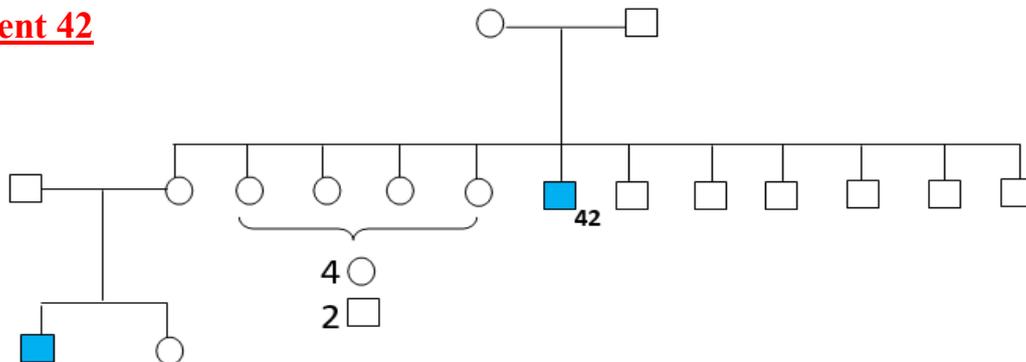
Les patients 34 et 49 ont un oncle maternel hémophile décédé ainsi que deux cas d'hémophilie transmis aux enfants : le patient 48 qui est le fils de la conductrice 49 et le patient 35 fils d'une de leur sœur bien portante.

Patients 41 et 47



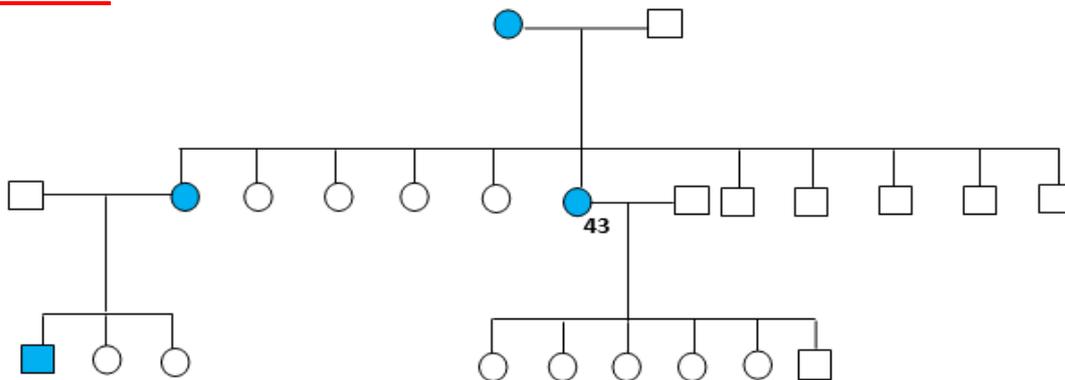
La patiente 47 mère conductrice a eu un fils hémophile qui est le patient 41.

Patient 42



Le patient 42 a 8 neveux dont 7 sont bien portants et 1 hémophile.

Patient 43



La conductrice 43 a hérité sa maladie de sa mère conductrice. Elle a également une sœur conductrice ayant eu un enfant hémophile.

III. DONNEES CLINIQUES

III.1- Age et Circonstances de découverte

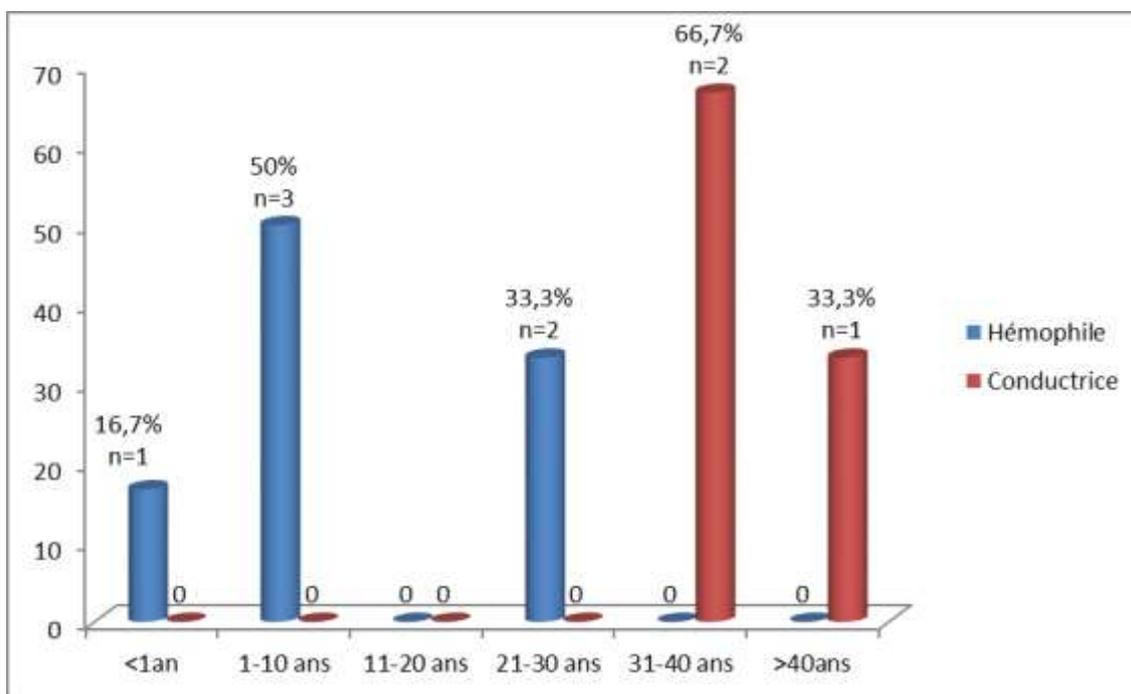


Figure 25 : Répartition des patients selon l'âge de découverte de la maladie

La maladie a été découverte chez la plupart des hémophiles B à un âge moyen de 9,2 ans.

Chez les conductrices, la moyenne d'âge de découverte est de 33 ans.

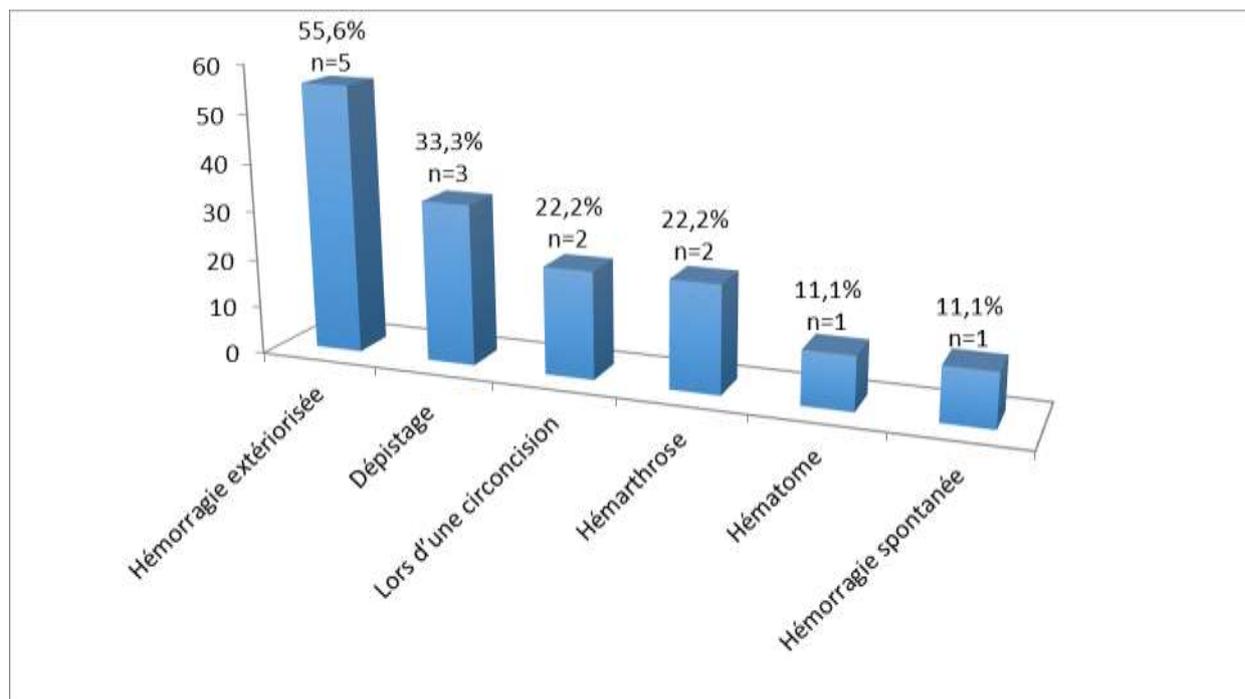


Figure 26 : Répartition des patients selon les circonstances de découverte de la maladie

Les patients ont eu plus d'un symptôme qui leur ont permis de découvrir leur maladie. Les hémorragies extériorisées ont la plus grande proportion avec un taux de 55,6%.

III.2- Manifestations cliniques

Tableau V : Répartition des patients selon la nature des hémorragies

	Effectif (n=9)	Pourcentage(%)
Hémorragies spontanées	6	66,7
Hémorragies provoquées	9	100
Hémorragies spontanées et provoquées	3	33,33

Tous les patients ont des hémorragies provoquées (100%).

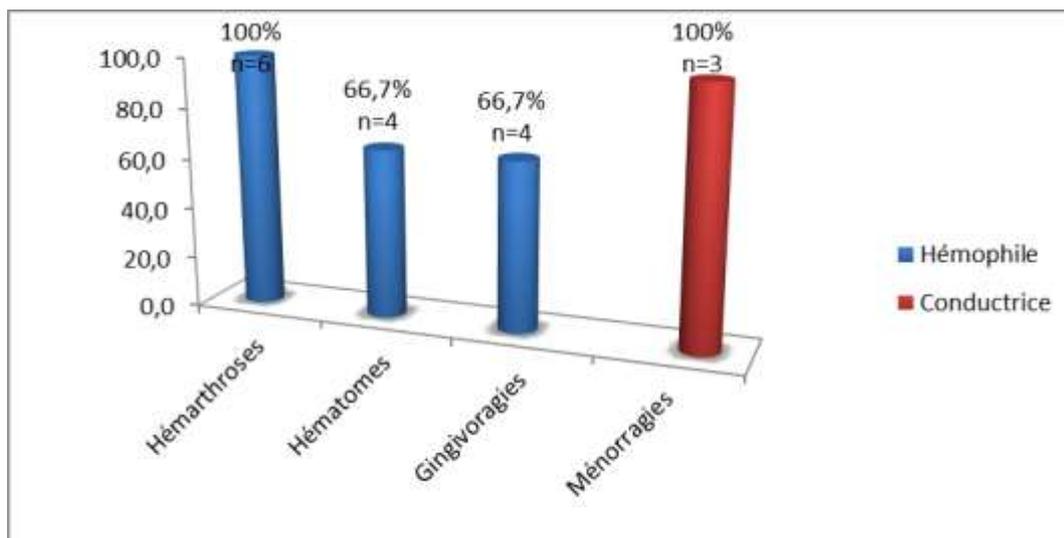


Figure 27 : Répartition des patients selon les signes cliniques présentés

Chez les hémophiles, les manifestations cliniques enregistrées dans notre étude sont majoritairement les hémarthroses (100%) et secondairement les hématomes (66,7%) et les gingivorragies (66,7%).

Chez les conductrices, les ménorragies représentent le seul signe clinique observé.

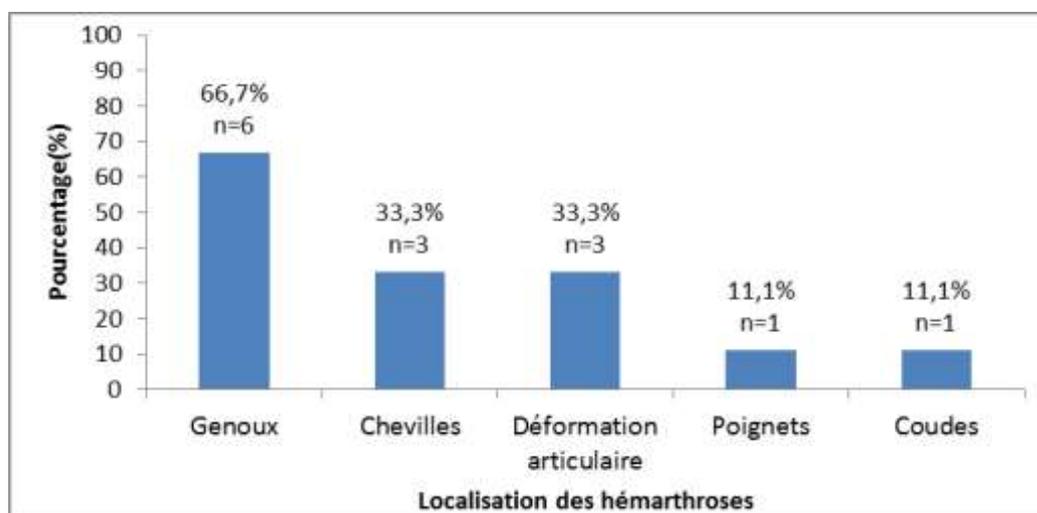


Figure 28 : Distribution des patients selon la localisation des hémarthroses et l'apparition de déformation articulaire chez les hémophiles.

Les genoux (66,7%) et les chevilles (33,3%) sont les principaux sièges d'hémarthrose. La moitié des patients a des déformations articulaires.

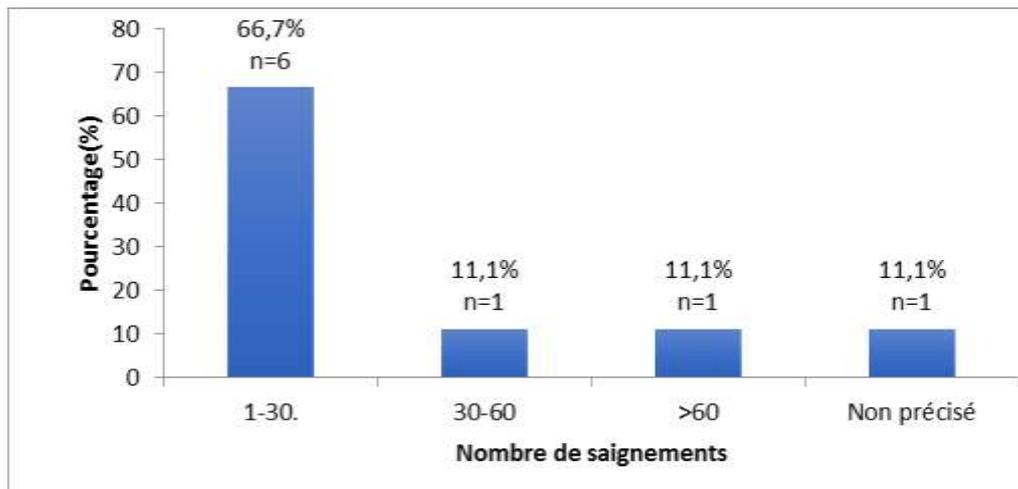


Figure 29: Classement de la population selon le nombre de saignements en 2014

La majorité des patients a entre 1 et 30 saignements pendant une année.

III.3- Traitement

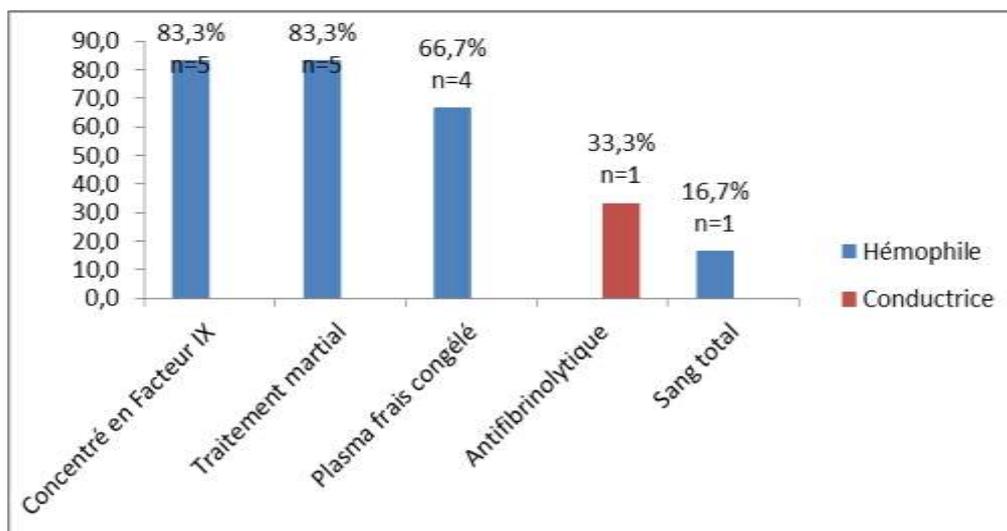


Figure 30 : Distribution des patients selon leur traitement

Le traitement reçu par les hémophiles est principalement le concentré en facteur IX (83,3%) et dans une moindre mesure le plasma frais congelé (66,7%). Le traitement martial accompagne le traitement de base chez la plupart des patients (83,3%). Peu de conductrices (33,3%) reçoivent un traitement antifibrinolytique.

IV. DONNEES BIOLOGIQUES

IV.1- Groupage sanguin et facteur rhésus

Tableau VI : Répartition des patients selon le groupe sanguin et le facteur rhésus

	Effectif	Pourcentage (%)
A+	1	11,1
O+	6	66,7
Non connu	2	22,2
Total	9	100

La plupart des patients de notre étude sont O⁺ soit 66,7%.

IV.2- Bilan de coagulation

Tableau VII : Données du bilan de coagulation des patients

	Hémophiles n=6	Conductrices n=3	p-value
	Moy±ET (Minimum-Maximum)	Moy±ET (Minimum-Maximum)	
Taux TP (%)	95,41±14,64 (74,0-112,0)	97,46±11,54 (88,20-110,40)	0,84 (NS)
TCK patient (S)	80,03±23,23 (37,70-107,50)	33,76±1,61 (32,30-35,50)	0,013(S)
Facteur IX (%)	16,83±30,21 (0,50-75,60)	51,89±35,49 (21,72-91,00)	0.016(S)

Moy : Moyenne ET : Ecart type NS : non significatif S : significatif

Il existe une différence significative au niveau du taux de TCK (p=0,013) et du taux de facteur IX (p=0,0127), chez les hémophiles et les conductrices. Par contre le TP quant à lui, ne diffère pas significativement chez ces patients.

Tableau VIII : Distribution des valeurs biologiques selon les manifestations cliniques chez les hémophiles

	Manifestations cliniques			<i>Statistique P</i>
	Hémarthroses n= 6	Hématomes n= 4	Gingivorragies n= 4	
	Moy± ET	Moy± ET	Moy± ET	
Taux TP (%)	96,86 ± 15,89	102,57±10,90	97,57±18,25	0,86(NS)
TCK (S)	80,48 ± 25,94	79,67±29,88	73,72±24,35	0,64(NS)
Facteur IX (%)	20,10 ± 32,57	25,00±35,41	25,00±35,41	0,15(NS)

Le type de manifestations cliniques n'aurait pas d'influence significative sur la distribution des valeurs biologiques ($p > 0,05$).

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

	Hémorragies spontanées	Hémorragies provoquées	<i>Statistique P</i>
	Moy± ET	Moy± ET	
Taux TP (%)	95,41±14,64	96,38±13,84	0,99(NS)
TCK (S)	80,03±23,23	68,50±29,02	0,037(S)
Facteur IX (%)	16,83±30,21	20,71±27,12	0,039(S)

Il existe une différence significative entre le TCK et le taux de FIX, et la nature des hémorragies. Les sujets ayant des hémorragies spontanées ont un TCK plus allongé et un taux de FIX plus bas

TROISIEME PARTIE :
DISCUSSION

Sur 49 patients reçus pour l'étude, 42 remplissant les critères d'inclusion ont constitué notre cohorte (**figure 15**). Il ne s'agit pas de tous les patients atteints de troubles hémorragiques héréditaires répertoriés au service d'hématologie, mais de ceux qui étaient disponibles pour l'étude.

Sur la base de l'interrogatoire, nous avons recensé 31 hémophiles A, 8 hémophiles B et 3 patients qui ne connaissaient pas leur type d'hémophilie. (**Figure 16**) Après analyse des prélèvements sanguins, il s'est avéré que 33 patients étaient des hémophiles A et 9 des hémophiles B. (**Figure 17**) En somme, des patients se croyaient hémophiles A alors qu'ils sont en réalité hémophiles B et vice-versa. D'autant plus que la majeure partie des patients ne connaissait pas leur degré de sévérité et ceux qui pensaient savoir, se trompaient sur l'état réel de leur maladie. (**Figure 18**)

La pertinence de cette remarque tient dans le fait que l'hémophilie en Afrique, notamment en Côte d'Ivoire, est très peu connue, du fait de sa rareté, du nombre peu élevé d'hématologistes, du manque de moyens diagnostiques adéquats et chez les patients, du défaut d'éducation sur l'hémophilie et du manque de moyens financiers pour se faire suivre par un médecin.

Dans notre cohorte d'hémophiles B, 55.6% étaient des formes mineures. Cette répartition des patients selon la sévérité de l'hémophilie dans notre série se distingue de celle décrite par Taiihefer qui a relevé une majorité d'hémophiles B sévères en France, [101] et Hamdi et al. qui ont répertorié une plus grande proportion d'hémophilie B modérée en Algérie au cours de son étude. [48]

I- DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET SOCIOECONOMIQUES

I.1- Age et sexe

Dans notre étude, toutes les tranches d'âge sont concernées. La moyenne d'âge est de 28 ans, avec des extrêmes allant de 1 à 50 ans. Le pic de fréquence se situe dans la tranche d'âge comprise entre 20 et 40 ans. (**Figure 19**) Ceci semble être le reflet de la population générale ivoirienne qui est particulièrement jeune. En

effet, selon les données statistiques du recensement général de 2014, 56% de la population était âgée de 15 à 64 ans et 2.5% avait plus de 65 ans. **(59)** Ce résultat concorde bien avec les données publiées par la FMH dans l'Annual global survey en 2014 faisant état d'un plus grand nombre de patients dans la tranche d'âge 19-44 ans en Côte d'Ivoire.

Notre série regroupe des patients des deux sexes avec une prédominance masculine à 66.7%. **(Figure 20)** Cela se justifie par le fait que seul le sexe masculin manifeste cliniquement la maladie tandis que le sexe féminin n'est qu'un conducteur et chez qui la pathologie reste le plus souvent inaperçue. En effet, l'hémophilie est une pathologie héréditaire à transmission autosomique dont la mutation porte sur le chromosome X. Le profil chromosomique des femmes XX comble l'anomalie du X malade par le second chromosome X. Par contre, les hommes XY ne peuvent pas palier au déficit en facteur de coagulation occasionné par le chromosome X malade, comme l'explique la référence 39.

I.2- Origine/ lieu d'habitation

Les groupes ethniques Mandé et Akan prédominent dans l'étude avec respectivement 55.6% et 33.3% des cas **(Figure 21)**. Selon l'institut national de statistique, ces groupes ethniques sont les plus peuplés dans la population ivoirienne. La majorité des hémophiles B vit à l'intérieur du pays notamment à Bouaké, soit 33.3% **(Tableau II)**.

I.3- Niveau socioéconomique/ activités au quotidien

Une grande partie des hémophiles B, soit 88.9% des cas, a un niveau socio-économique moyen, image de la population ivoirienne **(Figure 22)**. Les patients hémophiles B sont pour la plupart des élèves et des étudiants avec 44.4% des cas **(Figure 23)**. Cela semble cohérent au vu de l'âge des patients. Par contre, seulement 22.2% exercent une activité sportive. **(Figure 24)** L'activité sportive est

une pratique où les patients ressentent le plus de contraintes. Ceux qui ne font pas de sport considère cela comme une mesure préventive contre les atteintes ostéo-articulaires, leurs complications et tout handicap que l'hémophilie pourrait occasionner.

I.4- Antécédents familiaux

Notre série est composée de cinq familles. Une enquête familiale a permis d'établir les arbres généalogiques. Dans la plupart des cas, l'hémophilie est connue dans la famille. En effet, dans les 5 familles, l'hémophilie se répète le plus souvent chez un neveu (33.3%), un cousin (22.2%) ou un oncle (22.2%) et dans une moindre proportion chez un frère (11.1%) ou une sœur (11.1%). Toutefois, nous avons noté deux cas sporadiques d'hémophilie soit 22.2% des patients. La maladie survient par une nouvelle mutation au niveau du chromosome X du patient et sera ensuite transmise de façon héréditaire à sa descendance. Ce constat rejoint les données de la littérature avec la référence 33. (**Tableaux III et IV**)

Nos chiffres sont superposables à ceux de Hamdi et al. avec 23% de cas sporadiques en Algérie [48], à la différence de Rkain qui note 45.8% de cas sporadiques de la maladie et 46.2% d'hémophilie familiale au Maroc. [86]

II- DONNEES CLINIQUES DE LA MALADIE

II.1- Age et circonstances de découverte de la maladie

Chez les hémophiles, la découverte de la maladie s'est faite chez 16,7% des patients à un âge inférieur à 1 an, 50% des patients dans la tranche d'âge de 1 à 10 ans et 33,3% des cas chez les 21 à 30 ans. Chez les conductrices, 66,7% des patientes ont découvert leur maladie dans la tranche d'âge allant de 31 à 40 ans et pour 33,3% des cas à plus de 40 ans (**Figure 25**). Pour la forme mineure d'hémophilie, un âge avancé de découverte serait justifié comme l'indique les données de la littérature de la référence 67. Par contre, pour les 44,4% d'hémophiles sévères, le diagnostic de la maladie à un âge supérieur à 1 an ne fait

qu'appuyer le fait que les patients hémophiles en Côte d'Ivoire manquent de suivi et d'éducation concernant leur maladie. Ce retard de diagnostic n'est pas sans incidence sur l'apparition de complications.

La découverte de la maladie s'est faite dans 55,6% des cas à la suite d'hémorragies extériorisées à type de saignements dentaires, de plaies, d'hématurie. Aussi, dans 33,3% des cas lors d'un dépistage, lors d'une circoncision et d'hémarthrose à la même proportion de 22,2% des cas et dans une moindre mesure à la survenue d'hématomes et d'hémorragies spontanées (**Figure 26**). Ce tableau semble s'accorder avec celui de Hamdi et al. en Algérie dans lequel la plus grande majorité des patients se sont découverts hémophiles principalement à la suite de l'apparition d'hémorragies extériorisées et lors d'une circoncision, et secondairement à la survenue d'hématomes ou d'hémarthroses, pendant une enquête familiale ou lors d'un dépistage [48].

Les hémorragies, lorsqu'elles sont extériorisées constituent un signal d'alarme pour toute personne malade ou non. Ce phénomène inhabituel amène le patient à consulter d'où sa fréquence importante dans les circonstances de découverte de l'hémophilie.

II.2- Manifestations cliniques

Des hémorragies provoquées ont été aperçues chez tous nos patients, et 66.7% ont présenté des saignements spontanés. (**Tableau V**) Toute altération de l'hémostase par déficit en facteur IX de la coagulation aurait pour conséquence l'apparition de saignements dont l'importance et la survenue sont fonction du taux de facteur IX déficitaire dans le plasma comme l'expliquent les références 69 et 91.

Les manifestations cliniques chez les hémophiles B sont dominées par les hémarthroses. (**Figure 27**) S'en suivent les hématomes et les gingivorragies. Chez les conductrices, le signe clinique le plus rencontré est la survenue des ménorragies. En accord avec les données de la référence 78, les hémarthroses

touchent les articulations peu protégées par les masses musculaires. En chef de file, nous relevons chez nos patients, les articulations des genoux qui sont très sollicitées dans la marche puis celles des chevilles qui supportent de fortes pressions. **(Figure 28)** Ce constat est également fait par Hamdi et al. qui ont répertorié en Algérie des hémarthroses chez 87% des hémophiles sévères, 59% des hémophiles modérés et 50% des hémophiles mineurs. Les atteintes affectent préférentiellement les genoux avec 43% des cas. La susceptibilité de ces articulations aux hémarthroses s'explique par le fait qu'il s'agit d'articulation de type charnière avec un seul plan de mobilité, peu protégée des tensions latérales et que toute sollicitation en dehors de ce plan peut entraîner une élévation capsulo-synoviale, source d'hémorragie. Les déformations articulaires survenaient chez 33,3% des patients. **(Figure 28)** Ce taux témoigne d'un retard dans la prise en charge des hémarthroses et de l'absence de traitement prophylactique chez ces patients.

Les saignements sont assez fréquents chez les hémophiles B. Chez nos patients, ils se répètent entre 1 à 30 fois par an dans 66.7% des cas, 30 à 60 fois par an dans 11.1% des cas et plus de 60 fois dans 11.1% des cas. 11.1% des cas n'ont pas précisé. Ce résultat ne fait qu'appuyer les données de la littérature énoncées dans les références 68 et 94, le nombre de saignements étant corrélé à la sévérité de la maladie. **(Figure 29)**

III- TRAITEMENT

Le concentré en FIX est le moyen thérapeutique le plus utilisé, ensuite vient le plasma frais congelé chez respectivement 83,3% et 67,7% des patients. 11,1% des patients ont reçu du sang total. **(Figure 30)** L'utilisation fréquente du concentré en FIX est rendue possible grâce aux dons de l'association des hémophiles en Côte d'Ivoire. Le plasma frais congelé est utilisé lorsque le facteur IX n'est pas disponible. Rare mais encore effectuée, la transfusion de sang total est la seule issue de secours pour les patients qui n'ont pas accès aux concentrés de facteur IX

et au plasma frais congelé. Ce résultat témoigne de failles dans l'accès aux traitements chez les hémophiles en Côte d'Ivoire.

Un traitement anti-fibrinolytique accompagne 33,3% des conductrices lors des ménorragies. Dans une plus grande mesure, un traitement martial accompagne 83,3% des patients afin de combler l'anémie occasionnée par les hémorragies.

IV- DONNEES BIOLOGIQUES

Le groupe sanguin majoritaire dans notre cohorte est le groupe O rhésus positif avec 66.7% des cas. (**Tableau VI**) Ce résultat est le reflet de la grande proportion du groupe sanguin O positif dans le monde et en Côte d'Ivoire. En effet, selon Genevès et Faure, 44% de la population mondiale et 40 à 50% de la population ivoirienne seraient O positif. [40, 104]

Le bilan de coagulation réalisé chez nos hémophiles B a donné les résultats du **tableau VII**. Le taux de prothrombine chez les hémophiles et les conductrices est en moyenne respectivement de 95,41% et 97,46%. Tous nos patients ont un TP normal. Ce résultat exclut une atteinte de la voie extrinsèque de la coagulation en l'occurrence un déficit en facteurs V, VII, X, en prothrombine et en fibrinogène. Chez les hémophiles B, le temps de céphaline Kaolin moyen est de 80,03 secondes avec un rapport TCK patient / TCK témoin égal à 2,60. Ceci témoigne d'un allongement prolongé du TCK au sein de la cohorte d'hémophiles B. Le test de correction effectué par Seka a donné un indice de Rosner moyen de 4,14 au sein de la population. [94] Le TCK s'est donc corrigé dans l'ensemble. L'allongement isolé du TCK confirme la présence d'un déficit en facteurs de la voie intrinsèque de la coagulation. Le dosage du facteur IX de la coagulation a révélé un taux moyen de 16,83%. Ceci certifie un déficit en facteur IX chez les hémophiles B. Un tel tableau de données biologiques confirme le statut d'hémophilie B des patients.

Quant aux conductrices, le TCK moyen était de 33,76 secondes avec un rapport TCK patient/TCK témoin égal à 1,09. La valeur du TCK se trouve dans la limite de la normale. Ceci s'explique par le taux de FIX qui ne baisse pas

exagérément chez les conductrices, d'où l'absence de symptômes cliniques prononcés.

La répartition des valeurs biologiques selon les manifestations cliniques dans le **tableau VIII** révèle qu'il n'y aurait aucune relation entre les taux de TP, TCK et FIX et l'apparition d'hémarthroses, d'hématomes et de gingivorragies. En effet, le type de manifestations cliniques est propre à chaque patient en fonction du degré de sévérité de sa maladie, de son âge et de ses activités quotidiennes.

La distribution des valeurs biologiques selon la nature des hémorragies chez les hémophiles B et les conductrices dans le **tableau IX** montre que le caractère spontané ou provoqué des hémorragies est statistiquement lié à un allongement du TCK et au taux de facteur IX.

CONCLUSION

Notre étude transversale exploitant divers profils de patients hémophiles B et de leurs mères conductrices, nous a permis d'apporter un brin d'informations sur l'état de l'hémophilie en Côte d'Ivoire. Elle parcourt les volets épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique de cette pathologie considérée rare sur le plan mondial et Ivoirien.

Réalisée au Laboratoire d'hématologie du CHU de Yopougon, elle a pour objectif d'étudier le déficit en facteur IX de la coagulation chez ces patients pour permettre une amélioration de leur prise en charge.

Sur le plan épidémiologique, la population étudiée était majoritairement adulte appartenant au groupe Mandé dans 55,6% des cas. La plupart habitait à l'intérieur du pays et avait un niveau socio-économique moyen. Sur le plan généalogique, la maladie est transmise le plus souvent aux neveux.

Sur le plan clinique, la maladie a été découverte, le plus souvent, lors de la survenue d'hémorragies extériorisées à l'âge moyen de 9 ans chez les hémophiles B et 33 ans chez les conductrices. Les manifestations cliniques observées sont surtout de type hémarthrose et hématome chez les hémophiles B, siégeant au niveau du genou dans 66,7% des cas et occasionnant chez certains une malformation ostéo-articulaire. Ils sont traités majoritairement par le concentré en facteur IX accompagné très souvent de traitement martial. Chez les conductrices, les ménorragies représentent le principal symptôme de la maladie. Seulement 33,3% des femmes ont bénéficié de traitement antifibrinolytique.

Sur le plan biologique, nous avons relevé un taux de prothrombine normal chez tous les patients. Les hémophiles B ont un temps de céphaline kaolin allongé et un taux de facteur IX très bas. Les conductrices ont un TCK normal et un taux de FIX proche de la normale. Le type de manifestations cliniques observé n'aurait pas d'influence significative sur la distribution des valeurs biologiques. Tandis que la survenue d'hémorragies spontanées et provoquées pourrait être corrélée aux TCK et taux de FIX.

Une étude plus complète incluant un plus grand nombre de patients pourrait être envisagée. Des efforts réalisés par les autorités sanitaires ivoiriennes, les professionnels de santé et les malades eux même pourraient concourir à un avenir meilleur dans la prise en charge des hémophiles et de leurs mères conductrices en Côte d’Ivoire.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, il serait intéressant d'énumérer certaines recommandations qui nous semblent utiles pour réduire les conséquences invalidantes ou mortelles de l'hémophilie B.

A l'égard des autorités sanitaires et publiques :

- Créer des centres de traitement et de prise en charge globale de l'hémophilie pour veiller à ce que les hémophiles aient accès à une gamme complète de services dont ils ont besoin pour prendre en charge leur maladie.
- Equiper en réactifs les structures déjà en place telles que les laboratoires des centres hospitaliers universitaires pour permettre la réalisation des bilans de coagulation dans le respect des bonnes conditions de dosage.
- Mettre en place des campagnes de dépistage, d'information et d'éducation sur toute l'étendue du territoire ivoirien pour faire connaître la maladie de tous et réduire les problèmes d'insertion sociale.

Aux personnels de santé :

- Organiser des séances de formation médicale continue en hématologie pour garder le personnel au parfum des meilleurs moyens de dosage, des dernières avancées thérapeutiques et des moyens adéquats de prise en charge clinique et psychologique du patient et de son entourage.
- Informer le patient et la société à propos de la maladie, les soins de premiers secours et la nécessité d'un suivi régulier afin de réduire la mortalité et la morbidité dues aux hémorragies.
- Faire connaître les structures spécialisées telles que l'Association des Hémophiles en Côte d'Ivoire à tous les patients.

Aux patients et leur famille :

- Se rendre à l'hôpital au moindre signe hémorragique.
- Adopter une bonne hygiène de vie et éventuellement faire du sport à faible risque de saignement tel que la natation et le vélo.

- Se faire connaître par l'Association des Hémophiles en Côte d'Ivoire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Afssaps France**
Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par facteur VIII ou IX d'origine plasmatisque ou recombinante. France, Cedex : 2006. 69p.
<http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ec94eda837a7c67a8faaa130b9f211dc.pdf>
2. **Aledort LM.**
Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity.
J Thromb Haemost. 2004; 2: 1700-1708.
3. **Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H.**
A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group.
J Intern Med. 1994; 236:391
4. **Alhenc-Gelas M.**
Le facteur XIII, polymorphismes génétiques et conséquences fonctionnelles.
Hématologie. 2000 ; 6: 131-135.
5. **Andris J.**
Diagnostic prénatal de l'hémophilie. Bruxelles : MediPedia-Vivio. 2015. 1p.
6. **Anson DS, Choo KH, Rees DJ, et al.**
The gene structure of human anti-haemophilic factor.
The AMBO Journal. 1984 ; 3 (5) ; 1053-1060.
7. **Auzanneau M.**
Histoire de l'hémophilie et de ses traitements. Hémophilie. 2005 ; 171 : 11-14.
8. **Babul-Hijri R, Brownlow M, Kirk A, et al.**
Tout sur les porteuses : un guide à l'intention des porteuses de l'hémophilie A et B. Montréal : SCH, 2007. 134p.
9. **Bayer Diegem, HealthCare Bruxelles.**
Vivre avec l'hémophilie : diagnostic et dépistage. Bruxelles : Bayer. L.BE.04.2014.1726. Mis à jour le 26/01/2015 (consulté le 27/05/2015)
<<http://www.vivreavechemophilie.be/fr/hemophilie/diagnostic-et-depistage/>>

10. Bayer Ontario.

L'hémophilie au quotidien. Canada : Bayer, 2014. Mis à jour le 18 juin 2014. (consulté le 12/05/2015) <<http://www.livingwithhemophilia.ca/fr/managing/joint-disease.php>>

11. Belliveau D, Flanders A, Harvey M, et al.

L'hémophilie légère. ACIH, 2007. (Consulté le 1/06/2015) <<http://www.hemophilia.ca/fr/documentation/documents-imprimés/l-hemophilie/>>

12. Biogen Idec Canada Mississauga.

Monographie du produit ALPROLIX[®]. Mississauga (Ontario) L5B 3C3. 20 Mars 2014. 29p. N° de contrôle : 163614 (consulté le 1/06/2015) <https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/fr_CA/pdfs/products/ALPROLIX/Alprolix-Product-Monograph-19Nov2015_F.pdf>

13. BioMerieux Nurtingen.

Option 4 Plus- Manuel d'utilisation. Ref.95605 version A. Nurtingen : Biomérieux, 2003.

14. Boukara Z, Cherid H, Arbaoui S.

Hémarthrose hémophilique, devenir et prise en charge en MPR. Algérie : décembre 2012. (Consulté le 30/07/2016) <http://sacot-dz.com/upload/File/sacot_19c/1-SALLE%20A/2-SAMEDI/7%20-%20Communications%20orales/2%20-%20Z.%20Boukara/2%20-%20Z.%20Boukara.pdf>

15. Camire MR.

Molecular Genetics of Hemophilia: Current Concepts. Pennsylvania. Mis à jour le 16/04/2010 (consulté le 29/04/2015) <<http://www.cyberounds.com/cmecontent/art317.html?pf=yes>>

16. Carcao M, Stain AM, Paradis E et al.

Commencer le traitement d'induction de la tolérance immunitaire (ITI). Canada : Octapharma, 2012. 16p.

17. Chance PF, Dyer KA, Kurachi KA, et al.

Regional localization of the human factor IX gene by molecular hybridization. Hum. Genet. 1983; 65-207-208.

18. Chodirker BN, Cadrin C, Davies GAL, et al.

Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal. Techniques de diagnostic prénatal. Canada : Directives Cliniques de la JOGC, 2001.10p

19. Clamp M.

Working the (Gene Count) numbers finally: a firm Answers. Science. 2007; 316 (5828): 1113

20. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al.

Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A.

J Thromb Haemost. 2009; 7:413.

21. Collins PW, Young G, Knobe K, et al.

Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood. 2014; 124:3880.

22. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al.

Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. Haemophilia. 2008; 14(2):361-374.

23. Davie EW, Fujikawa K.

Basic mechanisms in blood coagulation. Annu. Rev. Biochem. 1975. 44:799-829.

24. Dictionnaire Vidal 2014. 90^{ème} éd. Paris : Ed. Vidal, 2014. 3287p.

25. Dieusart P.

Guide pratique des analyses médicales. 5^{ème} éd. Paris : Maloine, 2009. 1704p.

26. Djulbegovic B, Marasa M, Pesto A, et al.

Safety and efficacy of purified factor IX concentrate and antifibrinolytic agents for dental extractions in hemophilia B. Am J Hematol. 1996; 51:168.

27. Dorosz Ph.

Guide pratique des médicaments. 30^{ème} éd. Paris : Maloine, 2011. 1892p.

28. Dubois B, Delanaye P.

Plasmaphérèse. Liège : CHU de liège, 2010. 1p

29. **Evatt B.**
Guide pour la création d'un registre national des patients. Montreal : FMH, 2010. 40p
30. **Evatt BL, Austin H, Leon G, et al.**
Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. Haemophilia. 1999; 5(5):295-300.
31. **Farrugia A.**
Guide for the assessment of clotting factor concentrates. 2nd ed. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008. 56p.
32. **Fédération Mondiale de l'Hémophilie Montréal.**
Les porteuses et femmes hémophiles. Montréal: FMH, 2012. 20p
33. **Fédération Mondiale de l'Hémophilie Montréal.**
Troubles de coagulation : d'où vient l'hémophilie ? Montréal : FMH, 2011. (Consulté le 21/05/2015).
<<http://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1102>>
34. **Fédération Mondiale de l'Hémophilie Montréal.**
Troubles de coagulation : qu'est-ce que le déficit combiné, facteurs vitamine K-dépendants? Montréal : FMH, 2012 (consulté le 21/05/2015)
<<http://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1118>>
35. **Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, et al.**
Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience.
Clin Orthop Relat Res. 1996 ; 328: 19-24.
36. **Franchini M, Frattini F, Crestani S, et al.**
Haemophilia B : current pharmacotherapy and future directions.
Expert Opin Pharmacother. 2012; 13(14):2053–2063.
37. **Gaboulaud V, Parquet A, Tahiri C, et al.**
Prevalence of IgG antibodies to human parvovirus B19 in haemophilia children treated with recombinant factor (F) VIII only or with at least one plasma-derived FVIII or FIX concentrate: results from the French haemophilia cohort.
Br J Haematol. 2002 ; 116 : 383

38. Garnier D.

Dictionnaire illustré des termes de médecine. 28^{ème} éd. Paris : Ed. Maloine, 2004. 1046p.

39. Gay V, Fert Ferrer S.

Conductrices de l'hémophilie : ce qu'il faut savoir. France : AFH, 2006. Publié le 5/12/2006 (consulté le 02/05/2015).

< http://www.afh.asso.fr/IMG/pdf/femmes_et_maladies_hemorragiques.pdf >

40. Geneves A, Faure E, Groupe c.

Introduction : récapitulatif du système ABO. La répartition des groupes sanguins dans le monde. Le système HLA, le rhésus. NEJM, vol.358 – January 24, 2008 – n°4 (Consulté le 26/07/2016)

<<http://docslide.fr/documents/a-genevese-faure-groupe-c-introduction-recapitulatif-du-systeme-abo-la-repartition-des-groupes-sanguins-dans-le-monde-le-systeme-hla-le-rhesus.html>>

41. Gianelli F, Green PM, Sommer SS, et al.

Haemophilia B : a database of point mutations and short additions and deletions. Nucleic Acids Research. 1998 ; 26 (1): 265-268.

42. Gilbert C, Rosendaal F, Aledort LM, et al.

Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definitions in hemophilia. JTH. 2012 (in press)

43. Gilchrist GS, Piepgras DG, Roskos RR.

Neurologic Complications in Hemophilia. In: Hemophilia in the Child and Adult. Hilgartner MW, Pochedly C. New York: Raven Press, 1989. p.45.

44. Gomez K, Bolton-Maggs P.

Factor XI deficiency. Haemophilia. 2008; 14(6):1183-1189.

45. Gould J.

Genie in a vector. Nature. 27 Nov 2014 ; 515 : 2.

46. Haemophilia Foundation Australia. Malvern East

Bleeding Disorders- Haemophilia. Australia: March 2015. (Consulted 28/04/2015)

< <http://www.haemophilia.org.au/bleedingdisorders/haemophilia> >

47. **Hamasaki KN, Salari R, Simhadri VL et al.**
Analysis of F9 point mutations and their correlation to severity of haemophilia B disease. *Haemophilia*. 2012 ; 18 : 933-940.
48. **Hamdi S, Hamladji RM, Belhani M. et al.**
L'hémophilie et ses complications : expérience du service d'hématologie du CHU SETIF. *Revue algérienne d'hématologie- SAHTS*. Mars 2010 ; (2) : 6
49. **Haute Autorité de Santé Paris.**
Guide-Affection de Longue Durée. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Paris : HAS, 2007. 22p.
50. **Hay CR, Brown S, Collins PW, et al.**
The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol*. 2006 ;133: 591–605.
51. Hémophilie B – Quels sont les traitements adaptés ? France. (Consulté le 2/06/2015)
<<http://www.stago.fr/l-hemostase/tests-clinique/hemophilie-b/quels-sont-les-traitements-adaptes/>>
52. **Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al.**
European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-92.
53. **Heyraud D. France**
Manuel de prélèvement. France : Groupe Biopyrénées, 2014. Version 2. 92p.
54. **Hoots KW**
Emergency management in hemophilia. In: *Textbook of Hemophilia*, 2nd ed, Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, Oxford: Wiley-Blackwell, 2010. P 394.
55. **Hoots KW, Shapiro AD.**
Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. Uptodate, Topic 1310. 2014.

56. Hoots KW, Shapiro AD.

Factor VIII and factor IX inhibitors in patients with hemophilia. Uptodate, topic 1308. 2014

57. Hordé P.

Gène : définition. Publié le 18 février 2013 (consulté le 10 mai 2015)
<[https //www. sante-medicine.commentcamarche.net/faq/8749-gene-definition](https://www.sante-medicine.commentcamarche.net/faq/8749-gene-definition)>

58. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE.

Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. Ann Rheum Dis. 1972; 31:423.

59. Institut National de la Statistique Abidjan.

RGPH-2014, principaux indicateurs : résultats globaux. Publié le 21/12/2015 (consulté le 9/03/2016)

< <http://www.ins.ci/n/RESULTATS%20GLOBAUX.pdf> >

60. Jayandharan GR, Srivastava A, Srivastava A.

Role of molecular genetics in hemophilia : from Diagnosis to Therapy. Semin Thromb Hemost. 2012 ; 38 :64-78.

61. Jenny G, Laurian Y.

L'hémophilie A et B. In : Association Française des Conseillers en Génétique Marseille, Association Française des Hémophiles Paris. Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2006.

62. Jones P.

L'hémophilie et la vie. Paris: Ed. Frison Roche, 1992. 296p.

63. Kasper CK.

Products for clotting factor replacement in developing countries. Semin Thromb Hemost. 2005; 31(5):507-512.

64. Kishor S, Neitzel K.

The status of women: indicators for twenty-five countries demographique and health surveys, comparative studies. Calverton: Marco International, 1996. 111p.

65. Kisker CT, Burke C.

Double-blind studies on the use of steroids in the treatment of acute hemarthrosis in patients with hemophilia.
N Engl J Med.1970; 282:639

66. Klein HG, Dodd RY, Dzik WH, et al.

Current status of solvent/ detergent-treated frozen plasma.

Transfusion. 1998; 38:102.

67. Konkle BA, Josephson NC, Fltecher SN.

Hemophilia B. Uptodate, University of Washington, Seattle. Bookself ID : NBK1495PMID : 20301668. 2014.

68. Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, 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 2009 ; 15 :1281–90.

69. Lacroix S, Schwetz N, Pritchard A, et al.

Tout sur les inhibiteurs. Montréal : SCH, 2005. 70p

70. Leroy J, Potron G, Samama M, et al.

Hémostase et thrombose. 4e Ed. France : La Simarre Ed., 1994. (JOUE LES TOURS)

71. Ljung RC.

Prophylactic treatment in Sweden- overtreatment or optimal model? Haemophilia. 1998 ; 4:409.

72. Magdelaine-Beuzelin C, Ohresser M, Watier H.

FcRn, un récepteur d'IgG aux multiples facettes. Med Sci. 2009; 25(12): 1053–1056.

73. Moerloose P, Boehlen F.

Hémostase 2005-2006. Genève, 2006. (Consulté le 30/04/2015)

<http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module2/circ/apprentissage/intranet/pb2/hemostase_polycop.pdf>

74. Muszbek L, Yee VC, Hevessy Z.

Blood coagulation factor XIII : structure and function.

Thromb Haemost.1999 ; 94: 271- 305.

75. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham GD, et al.

Long-Term Safety and Efficacy of Factor IX Gene Therapy in Hemophilia B. *N Engl J Med.* 2014 ; 371: 1994-2004.

76. National Hemophilia Foundation New York.

History of Bleeding Disorders. New York : 2013 (consulted 28/04/2015) ;
<<https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/History-of-Bleeding-Disorders>>

77. Negrier C, Knobe K, Tiede A, et al.

Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood.* 2011; 118:2695.

78. Oyesiku L, Bedford M, Gillham A, et al.

Informations courantes sur l'hémophilie, l'hémophilie en images. Prévention mondiale de l'hémophilie. Montréal : Fédération Mondiale de l'Hémophilie, 2005. 38p.

79. Oyesiku L, Haan E, Turner C, et al.

L'hémophilie en images : guide de l'éducateur. Montréal : Fédération Mondiale de l'Hémophilie, 2009. 50p.

80. Poon MC, Aledort LM, Anderle K, et al.

Comparaison of the recovery and half-life of a high-purity factor IX concentrate with those of a factor IX complex concentrate. Factor IX Study Group. *Transfusion.* 1995; 35:319.

81. Poon MC, Jackson S, Brown M, et al.

Tout sur l'hémophilie : un guide à l'intention des familles. 2^{ème} éd. Montréal : La Société Canadienne de l'Hémophilie, 2010. 17p.

82. Powell JS, Pasi JK, Ragni M.V et al.

Phase 3 Study of recombinant Factor IX Fc fusion protein in Hemophilia B. *N Engl J Med.* 2013 ; 369 :2313-2323.

83. Puetz J, Soucie JM, Kempton CL et al.

Prevalent inhibitors in haemophilia B subjects enrolled in the Universal Data Collection database. *Haemophilia.* 2014; 20 : 25–31.

84. Raabe M.

Genes and disease series: Hemophilia. InfobasePublishing, 2008. 133 p.

85. Rickard KA.

Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia.

Haemophilia 1995; 1(S1):8–13

86. Rkain M.

L'hémophilie au Maroc, état actuel et perspectives : 122p. Th Med: Rabat. CHU Rabat-Sale; 2006.

87. Roberts HR, Eberst ME.

Current management of hemophilia B.

Hematol Oncol Clin North Am. 1993; 7:1269.

88. Rodriguez-Merchan EC.

Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. Haemophilia. 2012; 18(1):8-16.

89. Roosendaal G, Lafeber FP.

Pathogenesis of haemophilic arthropathy.

Haemophilia. 2006 ; (12 Suppl 3):117-21.

90. Samama C.M.

Conduites pratiques en hémostase et thrombose. 3^{ème} éd. Paris : Alinéa+Editions, 2008. 169p.

91. Samama M.M, Elalamy I, Conard J, et al.

Hémorragies et thromboses- du diagnostic au traitement. 2^{ème} éd. Paris: Elsevier Masson, 2009. 473p

92. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al.

Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization. Transfusion 1997 ; 37 : 517.

93. Schwartz C, Fitch N, Phelan MC, et al.

Two sisters with a distal deletion at the Xq26/Xq27 interface: DNA studies indicate that the gene locus for factor IX is present.

Hum. Genet. 1987 ; 76 : 54-57.

94. Seka G.

Bilan de l'hémostase et recherche d'un déficit en facteur XI : à propos de 42 patients atteints de troubles hémorragiques héréditaires suivis au service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon. 89p.

Th pharm : Abidjan. Université de Cocody, 2016. N°1761-2016

95. Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, et al.

Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients.

Blood. 2012; 119:666.

96. Srivastava A.

Dose and response in haemophilia-optimization of factor replacement therapy.

Br J Haematol. 2004; 127:12.

97. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP

Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie. 2^{ème} éd.

Montreal : Blackwell Publishing, 2012. 74p.

98. Stajčić Z.

The combined local/systemic use of antifibrinolytics in hemophiliacs undergoing dental extractions. Int J Oral Surg. 1985; 14:339.

99. Steven R, Presnell, Darrel W, et al.

The vitamin K-dependent carboxylase.

Thromb Haemost. 2002 ; 87 :937-946

100. Société Française d'Hématologie Paris

Trouble de l'hémostase et de la coagulation. Paris : Université Médicale Virtuelle Francophone, 2011. Mis à jour : 01/11/2011 (consulté le 10/06/15)

<http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_339/site/html/2.html>

101. Tailhefer H.

Hémophilie B : actualités et perspectives thérapeutiques. 186p. Th Med : Lyon. Université Claude Bernard, 2013.

102. Teitel JM, Berntorp E, Collins P, et al.

A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors.

Haemophilia. 2007;13: 256–263.

103. **Tolédano M, Metzger U.**

Communauté périnatale de l'Agglomération Versaillaise. Dépistage du risque de malformations fœtales. Mis à jour en Mars 2009 (consulté le 28/05/2015)
<http://www.medical78.com/nat_amniocentese.htm>

104. **Tout sur la transfusion** : Groupe sanguin et population. Mis à jour le 13 février 2016 (consulté le 26/07/2016)

<<http://www.touturlatransfusion.com/transfusion-sanguine/transfusion/groupe-sanguin-abo-et-population-mondiale.php>>

105. **Tzreciak MC, Denninger MH.**

L'hémostase en question. France : Edition Biomérieux, 2003. 181p.

106. **World Federation of Hemophilia Montreal.**

Report on the Annual Global Survey 2014. Montreal: WFH, 2015: 50p.

107. **World Federation of Hemophilia Montreal.**

Special double issue - hemophilia world. Octobre 2014 ; 21 (1) : 32.

108. **Yoshitake S, Schach BG, Foster DC, et al.**

Nucleotide sequence of the gene for human factor IX (antihæmophilic factor B). Biochemistry. 1985; 24: 3736–3750.

ANNEXES

Annexe I

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

M ou Mme

Dr m'a proposé de participer à l'étude « Profil épidémiologique, clinique et biologique des hémophiles B et de leurs mères conductrices suivis au Centre Hospitalier Universitaire de YOPOUGON en 2014».

J'ai compris, après les informations reçues, l'intérêt de cette étude.

J'en ai discuté avec le personnel médical et/ou paramédical qui m'a expliqué les avantages et les contraintes de cette étude.

J'ai notamment bien compris que je suis libre d'accepter ou de refuser cette proposition, sans en être inquiété(e) et en continuant à bénéficier des mêmes prestations de service dans la structure sanitaire qui m'accueille.

J'accepte donc librement de participer à cette étude.

J'autorise que les données confidentielles qui me concernent soient consultées et analysées par les personnes qui collaborent à cette évaluation et qui sont tenues au secret médical.

Fait à Abidjan, le /.... /....

Code du patient

Signature

Je soussigné, Mlle, certifie avoir expliqué à la personne susnommée, l'intérêt et les modalités de participation à notre étude. Je m'engage à faire respecter les termes de ce formulaire de consentement, les droits et libertés individuels ainsi que les exigences d'un travail scientifique.

Fait à Abidjan le / /

Signature

Aliquots

_ _ \

HEMOGRAMME

Globules rouges	_ _ \	$10^6/\text{mm}^3$	Globules blancs	_ _ \	$10^3/\text{mm}^3$
Hémoglobine	_ _ \	g/dl	PNN	_ _ _ _ \	$/\text{mm}^3$
Hématocrite	_ _ \	%	PNE	_ _ _ _ \	$/\text{mm}^3$
VGM	_ _ \	fl	PNB	_ _ \	$/\text{mm}^3$
TCMH	_ _ \	pg	Lymphocytes	_ _ _ _ \	$/\text{mm}^3$
CCMH	_ _ \	%	Monocytes	_ _ _ _ \	$/\text{mm}^3$
Aspect des GR			Plaquettes	_ _ \	$10^3/\text{mm}^3$

HEMOSTASE

COAGULATION		TAUX RESIDUELS DES FACTEURS	
TP		F. VIII	
TCA malade		F. IX	
TCA témoin		F. VW	
TCA		F. XI	
IR		Fibrinémie	
METABOLISME DU FER		BILAN INFLAMMATOIRE	
Fer sérique		CRP	
Ferritine		ALAT	
Transferrine		ASAT	
CTF			
CSF			

AUTRES

VIH	
HEPATITE B	
HEPATITE C	

ASCENDANTS ET DESCENDANTS

Veillez remplir les diagrammes en annexes.

Indiquer dans les cases réservées à cet effet, le nombre de frères et sœurs ainsi que leurs enfants, le nombre d'oncles et de tantes, de cousins et cousines, le nombre de connus hémophiles s'il y en a, ou s'ils présentent des signes d'hémorragies, d'hémarthroses ou de complications articulaires, préciser également dans l'espace en pointillés. Le chiffre 0 sera mentionné pour signifier « non » ou « aucun ».

PERE

Connu hémophile OUI NON

Signes suspectant une hémophilie
.....
.....

Aucune donnée connue

MERE

Connue hémophile OUI NON

Signes suspectant une hémophilie
.....
.....

Aucune donnée connue

SOEURS

Connu(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie
.....
.....
.....

Aucune donnée connue

Leurs enfants

GARCONS

Connu(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie
.....

Aucune donnée connue

FILLES

Connue(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie
.....

Aucune donnée connue

FRERES

Connu(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie
.....
.....
.....

Aucune donnée connue

Leurs enfants

GARCONS

Connu(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie
.....

Aucune donnée connue

FILLES

Connue(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie
.....

Aucune donnée connue

<p style="text-align: center;">GRAND PERE</p> <p>Connu hémophile OUI NON</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>	<p style="text-align: center;">GRAND MERE</p> <p>Connue hémophile OUI NON</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>	
<p>ONCLES PATERNELS</p> <p>Connu(s) hémophile(s)</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>	<p>COUSINS</p> <p>Connu(s) hémophile(s)</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>	<p>COUSINES</p> <p>Connue(s) hémophile(s)</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>
<p>TANTES PATERNELLES</p> <p>Connu(es) hémophile(s)</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>	<p>COUSINS</p> <p>Connu(s) hémophile(s)</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>	<p>COUSINES</p> <p>Connue(s) hémophile(s)</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>
<p>ONCLES MATERNELS</p> <p>Connu(s) hémophile(s)</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>	<p>COUSINS</p> <p>Connu(s) hémophile(s)</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>	<p>COUSINES</p> <p>Connue(s) hémophile(s)</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>
<p>TANTES MATERNELLES</p> <p>Connu(es) hémophile(s)</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>	<p>COUSINS</p> <p>Connu(s) hémophile(s)</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>	<p>COUSINES</p> <p>Connue(s) hémophile(s)</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>

Annexe III : TABLEAU DES VALEURS

Patient N°	Age	Sexe	Statut	Taux TP (%)	TCK (s)	FIX (%)
22	45	Homme	Hémophile B sévère	94	107,5	0,5
34	32	Homme	Hémophile B sévère	74	83,7	0,5
35	11	Homme	Hémophile B sévère	92,3	82,1	0,5
41	7	Homme	Hémophile B mineur	112	91,4	75,6
42	40	Homme	Hémophile B mineur	112	37,7	23,43
43	46	Femme	Conductrice	93,8	33,5	91
47	38	Femme	Conductrice	110,4	32,3	42,96
48	9	Homme	Hémophile B sévère	88,2	77,8	0,5
49	34	Femme	Conductrice	88,2	35,5	21,72

RESUME

L'hémophilie B est une maladie héréditaire à transmission récessive liée au sexe. Son diagnostic biologique est posé après la réalisation d'un bilan de coagulation avec dosage du facteur IX de la coagulation. Notre travail a pour objectif de tracer les profils épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique de l'hémophilie B, pathologie encore considérée rare sur le plan mondial et ivoirien.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude transversale portant sur les hémophiles B et leurs mères conductrices, réalisée au Laboratoire d'hématologie CHU de Yopougon en 2014, sur une période allant de septembre 2014 à janvier 2015. Ceci dans le but d'améliorer la prise en charge de ces patients.

Résultats :

- **Au plan épidémiologique :** 400 000 personnes sont atteintes d'hémophilie dans le monde. En Côte d'Ivoire, 73 cas sont recensés dont 6 sont hémophiles B. Notre population d'étude est constituée de 6 hémophiles B et 3 mères conductrices, d'âge adulte majoritairement. Le groupe ethnique le plus représentatif est celui des Mandés (55.6%). L'arbre généalogique établi chez les patients a montré que les neveux sont généralement les plus sujets à la transmission héréditaire de la maladie.
- **Au plan clinique :** Chez les hémophiles B, l'hémarthrose est le signe clinique dominant surtout au niveau du genou occasionnant parfois une déformation articulaire. Chez les conductrices, on retrouve exclusivement des ménorragies.
- **Au plan thérapeutique :** Pour les hémophiles B, le concentré en facteur IX et le plasma frais congelé sont les moyens thérapeutiques les plus conviés. Les conductrices quant à elles sont traitées par des antifibrinolytiques.
- **Au plan biologique :** Un TCK allongé de façon isolée et un taux de FIX bas sont les paramètres qui orientent vers l'hémophilie B.

Il en ressort de cette étude que le manque de plateau technique, le diagnostic tardif de la maladie, et l'absence de suivi convenable du patient sont autant de facteurs qui greffent l'hémophilie B d'une lourde invalidité affectant les conditions de vie des patients.

Mots clés : Hémophilie- Conductrice- Facteur IX- Abidjan