

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL



N°1851/17

Année : 2016 – 2017

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mlle KOUADIO Blaise Naomi

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

Soutenue publiquement le 27 Juillet 2017

Composition du jury

PRESIDENT : Monsieur **MENAN EBY IGNACE HERVE**, Professeur Titulaire
DIRECTEUR : Madame **SAWADOGO DUNI**, Professeur Titulaire
ASSESEURS : Monsieur **DEMBELE BAMORY**, Maître de Conférences Agrégé
Madame **KOUASSI AGBESSI THERESE**, Maître -assistante

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR 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

II- ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE BAMBA Diéneba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur 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

M.	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacologie
Mme	AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
M.	ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme	KOUAKOU SIRANSY N'doua G	Pharmacologie

MM.	MALAN Kla Anglade	Chimie analytique, Bromatologie
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
M.	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	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
	BONY Nicaise François	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismaël	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
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
Mmes	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
MM	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique

ZINZENDORF NangaYessé

Bactériologie-Virologie

3- MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIES

M. DIAFOUKA François

Biochimie et Biologie de la Reproduction

4- MAITRES ASSISTANTS

M. ADJAMBRI Adia Eusebé

Hématologie

Mmes AFFI-ABOLI Mihesse Roseline

Immunologie

AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.

Pharmacie Galénique

M. ANGORA Kpongbo Etienne

Parasitologie – Mycologie

Mmes AYE YAYO Mireille

Hématologie

BARRO KIKI Pulchérie

Parasitologie - Mycologie

M CLAON Jean Stéphane

Santé Publique

Mmes DIAKITE Aïssata

Toxicologie

FOFIE N'Guessan Bra Yvette

Pharmacognosie

MM. KASSI Kondo Fulgence

Parasitologie-Mycologie

KONAN Konan Jean Louis

Biochimie et Biologie moléculaire

Mmes KONATE Abibatou

Parasitologie-Mycologie

KOUASSI AGBESSI Thérèse

Bactériologie-Virologie

MM. MANDA Pierre

Toxicologie

N'GUESSAN Alain

Galénique

Mmes SANGARE Mahawa

Biologie Générale

VANGA ABO Henriette

Parasitologie-Mycologie

YAO ATTIA Akissi Régine

Santé publique

M. YAYO Sagou Eric

Biochimie et Biologie moléculaire

5- ASSISTANTS

MM ADIKO Assi Aimé Césaire

Hématologie

ADJOUNGOUA Attoli Léopold

Pharmacognosie

M.	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON née GOKPEYA Kemontingni	Santé publique
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	CABLAN Mian N'DedeyAsher	Bactériologie-Virologie
	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
M.M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU née N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
Mme	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
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
Mmes	N'GUESSAN née AMONKOU Anne C.	Législation
	N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
M.	N'GUESSAN DétoUrsul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique

Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
M. TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme TUO Awa	Pharmacie Galénique
M. YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO NEE YAO Carine Mireille	Biochimie
SICA NEE DIAKITE Amelanh	Chimie Thérapeutique

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 COMOE 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

II- ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

MM ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
DAINE 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 SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I- BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé, Chef du département
Professeurs	ZINZENDORF NangaYessé	Maître de Conférences Agrégé
	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître- assistante
	CABLAN MianN'Dédey Asher	Assistant
	DOTIA TiepordanAgathe	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	Maître-assistant
	KONE Fatoumata	Assistante
	KOFFI Akissi Joëlle 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	Professeur Titulaire
	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	Maître-assistant
	AYE YAYO Mireille	Maître-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

Professeurs	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
	AKE Michèle Dominique	Professeur Titulaire
Professeurs	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa André 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
Docteurs	KACOU Alain	Assistant
	N'GUESSAN Déto 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	Professeur Titulaire
	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
	KONATE Abibatou	Maître-assistante
	TANOHO NEE BEDIA Akoua V.	Assistante

VII- PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé, Chef du Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
	DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Maitre-assistante
	N'GUESSAN Alain	Maître-assistant
	BOKA Paule Mireille épouse A.	Assistante
	N'GUESSAN Kakwokpo C.	Assistante
	TUO Awa Nakognon	Assistante
	N'GUESSAN NEE AMONKOU Anne C.	Assistante

**VIII- PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE,
CRYPTOGAMIE**

Professeur	KONE BAMBA Diéneba	Professeur Titulaire, Chef du Département
Docteurs	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistante
	OUAYOGODE-AKoubet Aminata	Assistant

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

Professeurs	KOUAKOU SIRANSY N'doua G	Professeur Titulaire
	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire
	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 POLNEAU VALLEE Sandrine

Maître de Conférences Agrégé

XI- SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeurs KOUADIO Kouakou Luc

Professeur Titulaire

Chef du département

DANO Djédjé Sébastien

Professeur Titulaire

OGA Agbaya Stéphane

Maître de Conférences Agrégé

SACKOU KOUAKOU J.

Maître de Conférences Agrégé

SANGARE TIGORI B.

Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CLAON Jean Stéphane

Maître-assistant

MANDA Pierre

Maître-assistant

DIAKITE Aïssata

Maître-assistante

YAO ATTIA Akissi Régine

Maître-assistante

HOUNSA-ALLA Annita Emeline

Assistante

N'GBE Jean Verdier

Assistant

KOFFI Kouamé

Assistant

BEDIAKON NEE GOKPEYA K. M.

Assistante

KOUAME Jérôme

Assistant

SOMMAIRE

DEDICACES.....	Erreur !
Signet non défini.	
REMERCIEMENT	Erreur ! Signet non défini.
SOMMAIRE	XIV
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XVI
LISTE DES FIGURES.....	XVIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XIX
LISTE DES ANNEXES.....	XIX
INTRODUCTION.....	1
Première partie :REVUE DE LA LITTERATURE	4
I-GENERALITES	5
II- HISTORIQUE.....	9
III- EPIDEMIOLOGIE	11
IV- GENETIQUE.....	13
V-MANIFESTIONS CLINIQUES ET COMPLICATIONS.....	20
VI-DIAGNOSTIC DE L'HEMOPHILIE	24
VII-TRAITEMENTS	27
Deuxième partie :ETUDE EXPERIMENTALE	32
PREMIERE SECTION MATERIEL ET METHODES.....	33
I- MATERIEL	34
II-METHODES	37
DEUXIEME SECTION: RESULTATS ET COMMENTAIRES	47
I- RECAPITULATIF DES DONNEES	48

II-DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES	49
III- ANTECEDENTS FAMILIAUX	56
IV- DONNEES CLINIQUES.....	59
V- DONNEES BIOLOGIQUES	63
TROISIEME SECTION DISCUSSION	68
I-DONNES SOCIODEMOGRAPHIQUES.....	69
II-DONNEES CLINIQUES	70
III-DONNEES BIOLOGIQUES	72
IV- DIFFICUTES ET LIMITES DE L'ETUDE.....	74
CONCLUSION	75
RECOMMANDATIONS.....	75
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	75
ANNEXE.....	93

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
Ag	: Antigène
AFH	: Association Française d'hémophilie
ARN	: Acide Ribonucléique
Ca²⁺	: Calcium
CaCl₂	: Chlorure de calcium
CHU	: Centre Hospitalier et Universitaire
EDTA	: Ethylène Diamine Tétra-Acétique
ET	: Ecart Type
FEIBA	: Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
F_{Ia}	: Fibrine
F_{IIa}	: Thrombine
FMH	: Fédération Mondiale d'Hémophilie
FT	: Facteur Tissulaire
FVIII	: Facteur antihémophilique A
F IX	: Facteur antihémophilique B
F X	: Facteur Stuart
F XI	: Facteur XI de la coagulation
FVIII : C/VWF : Ag	: Rapport facteur VIII sur le taux de VWF antigène
InVS	: Institut de Veille Sanitaire
INSA	: Institut National de la Statistique Abidjan
Kda	: Kilodalton
Kb	: Kilobase
KHPM	: Kininogène de Haut Poids Moléculaire
ml	: millilitre
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PFA-100	: Platelet Function Analyzer

PFC	: Plasma Frais Congelé
PK	: Prékallicroïne
PL	: Phospholipides
PPP	: Plasma Pauvre en Plaquettes
PPSB	: Complexe de Prothrombine, Proconvertine, Facteur Stuart, Facteur antihémophilique B
SRY	: Sex-determining Region of Y chromosome
TCK	: Temps de Céphaline Kaolin
TP	: Taux de Prothrombine
TQ	: Temps de Quick
UB	: Unité Bethesda
UFR-SPB	: Unité de Formation et de Recherches des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
UI	: Unités Internationales
RAMED	: Régime d'Assistance Médicale
VHB	: Virus de l'Hépatite B
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VWF	: Facteur Von Willebrand
VWF :Ag	: taux de VWF antigène
VWF :Rco	: activité du cofacteur de la ristocétine
µg	: Microgramme
γ	: Gamma
°C	: Degré Celsius
%	: Pourcentage
s	: Seconde

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1: Les différentes étapes de l'hémostase. selon René	6
Figure 2: Schéma simplifié de la cascade d'activation des facteurs de la coagulation, selon René	8
Figure 3: Répartition géographique selon le rapport annuel mondial de la fédération mondiale d'hémophile, Octobre 2015.....	12
Figure 4: Schéma simplifié d'un gène eucaryote selon Courtesy	13
Figure 5: Schéma du gène du facteur VIII selon Girodon	14
Figure 6: Schéma du facteur VIII selon Lapalud	16
Figure 7: Mode de transmission hémophilie selon Belliveau	18
Figure 8: Schéma d'hémarthrose selon Yan	21
Figure 9: Schéma de la localisation possible des hématomes	22
Figure 10: Coagulomètre option 4 plus de bioMerieux du CHU de Yopougon.....	35
Figure 11: Droite de calibration du facteur VIII	45
Figure 12: Diagramme récapitulatif du nombre de patients.....	48
Figure 13: Répartition des sujets selon l'âge	49
Figure 14: Distribution des patients selon le groupe ethnique.....	50
Figure 15: Répartition de la population selon le niveau socio-économique.....	52
Figure 16: Distribution des patients selon l'activité professionnelle.....	53
Figure 17: Répartition des sujets selon l'activité professionnelle conservée ou non	53
Figure 18: Répartition des patients selon leur état vaccinal contre l'hépatite B.....	55
Figure 19: Distribution de la population selon la connaissance sur la sévérité de la maladie	56
Figure 20: photo d'un patient adulte présentant une arthropathie déformante	62
Figure 21: Photo d'un enfant présentant une hémarthrose.....	62
Figure 22: Répartition en fonction de la sévérité de l'hémophilie	64
Figure 23: profil biologique des patients en fonction de leurs connaissances sur la sévérité de la maladie	67

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I: Tableau regroupant les facteurs de la coagulation	7
Tableau II: Dilution de l'unicalibrateur.....	43
Tableau III: Pourcentage d'activité du facteur en fonction de la dilution.....	43
Tableau IV: Répartition de la population selon le lieu d'habitation.....	51
Tableau V: Répartition selon l'activité physique.....	54
Tableau VI: Distribution selon la connaissance de la maladie.....	55
Tableau VII: Répartition selon le nombre de cas connus dans la famille.....	56
Tableau VIII: Répartition selon l'âge de découverte de la maladie	59
Tableau IX: Répartition des patients selon les circonstances de découverte de l'affection.	60
Tableau X: Répartition des patients selon les signes cliniques présentés.	60
Tableau XI: Répartition des patients selon la nature des hémorragies.	61
Tableau XII: Répartition des patients selon la localisation des hémarthroses.	61
Tableau XIII: Répartition des patients selon le nombre annuel de saignements.	61
Tableau XIV: Répartition des patients selon les complications.	62
Tableau XV: Distribution des patients selon la nature du traitement.	63
Tableau XVI: Distribution des patients selon les autres traitements reçus.	63
Tableau XVII: Distribution selon les données biologiques des patients.	63
Tableau XVIII: Distribution des valeurs biologiques selon les signes cliniques.....	65
Tableau XIX: Fréquence des hémarthroses et hématomes en fonction de la sévérité de l'hémophilie.	66
Tableau XX: Profil biologique en fonction des complications.....	66
Tableau XXI : Répartition selon le degré de sévérité des patients avant et après dosage.....	67

LISTE DES ANNEXES

	Pages
Annexe 1 : Formulaire de consentement.....	94
Annexe 2 : Fiche d'enquête.....	96
Annexe 3 : Localisation géographique des groupes ethniques en Côte d'Ivoire.....	103
Annexe 4 : Groupes ethniques de Côte d'Ivoire et leurs composantes.....	104
Annexe 5 : Tableau récapitulatif des résultats de dosage des patients.....	105
Annexe 6 : Tableau récapitulatif de la connaissance des patients sur leur degré de sévérité avant et après dosage.....	107

INTRODUCTION

L'hémophilie est un trouble de la coagulation causé par un défaut qualitatif et/ou quantitatif en facteur VIII (FVIII) de la coagulation dans l'hémophilie A et en facteur IX (FIX) dans l'hémophilie B. [46, 72]

L'hémophilie est la plus fréquente des maladies hémorragiques héréditaires graves. [82] Sa transmission est récessive et liée au chromosome X. Elle touche particulièrement le sujet de sexe masculin, le sexe féminin n'étant que conducteur.

L'hémophilie est une maladie ubiquitaire mais rare avec une incidence de 1/5000 naissances masculines pour l'hémophilie A et 1/25000 naissances pour l'hémophilie B dans le monde. [1]

Les manifestations cliniques, identiques dans les deux formes A et B, sont fonction du taux du facteur anti-hémophilique déficient. Ces manifestations cliniques sont caractérisées par un syndrome hémorragique qui dans les formes sévères associe les hématomes correspondant à une accumulation de sang dans un tissu et des hémarthroses qui sont des épanchements de sang dans une articulation [32].

Malgré de nombreuses études et d'énormes progrès réalisés dans le domaine de l'hémophilie, celle-ci reste une maladie peu connue des malades eux-mêmes, et de leurs familles en Afrique, particulièrement en Côte d'Ivoire. Cela, pour plusieurs raisons, notamment parce qu'il existe peu de structures qui effectuent le diagnostic biologique. Les prélèvements sont acheminés en France pour la réalisation des tests de dosage des facteurs. Les hémophiles ne sont pas ainsi dépistés à temps et leur suivi reste encore largement insuffisant. Aussi, existe-il très peu de données, ainsi qu'une discordance entre les manifestations cliniques des hémophiles et les données biologiques disponibles.

Au regard de ce qui précède, nous nous sommes proposé comme objectif général de :

Etablir le profil épidémiologique, Clinique et Biologique des hémophiles A, suivis au CHU de Yopougon à Abidjan, afin d'apporter notre contribution à leur prise en charge.

Pour atteindre cet objectif, nous avons défini les objectifs spécifiques suivants :

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

Première partie :
REVUE DE LA LITTERATURE

I-GENERALITES

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes qui permettent d'arrêter un saignement. [42, 45] Elle se structure en trois étapes que sont l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire est l'action de recruter sur le lieu de l'effraction vasculaire des plaquettes sanguines qui vont former ce que l'on appelle le thrombus blanc ou trou plaquettaire. **(figure 1)**

L'hémostase secondaire, plus connue sous le terme de coagulation, fait appel à des protéines contenues dans le sang qui vont permettre l'accumulation de fibrine et la transformation du thrombus blanc en thrombus rouge, qui devient un caillot sanguin.

La fibrinolyse quant à elle, est un phénomène physiologique qui permet d'éliminer le caillot de fibrine, le thrombus.

Le processus de la coagulation fait intervenir des facteurs de la coagulation présentés dans le **tableau I**. Le facteur antihémophilique A intervient au cours du processus de la coagulation. Nous nous intéresserons donc à la physiologie de la coagulation.

La coagulation est divisée en deux voies que sont la voie intrinsèque et la voie extrinsèque. Ces deux voies se rejoignent dans l'activation du facteur X de la coagulation et aboutissent à la formation d'un complexe enzymatique appelé 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 qui permet de transformer le fibrinogène en fibrine (FIa) : c'est la fibrino-formation. **(figure 2)**

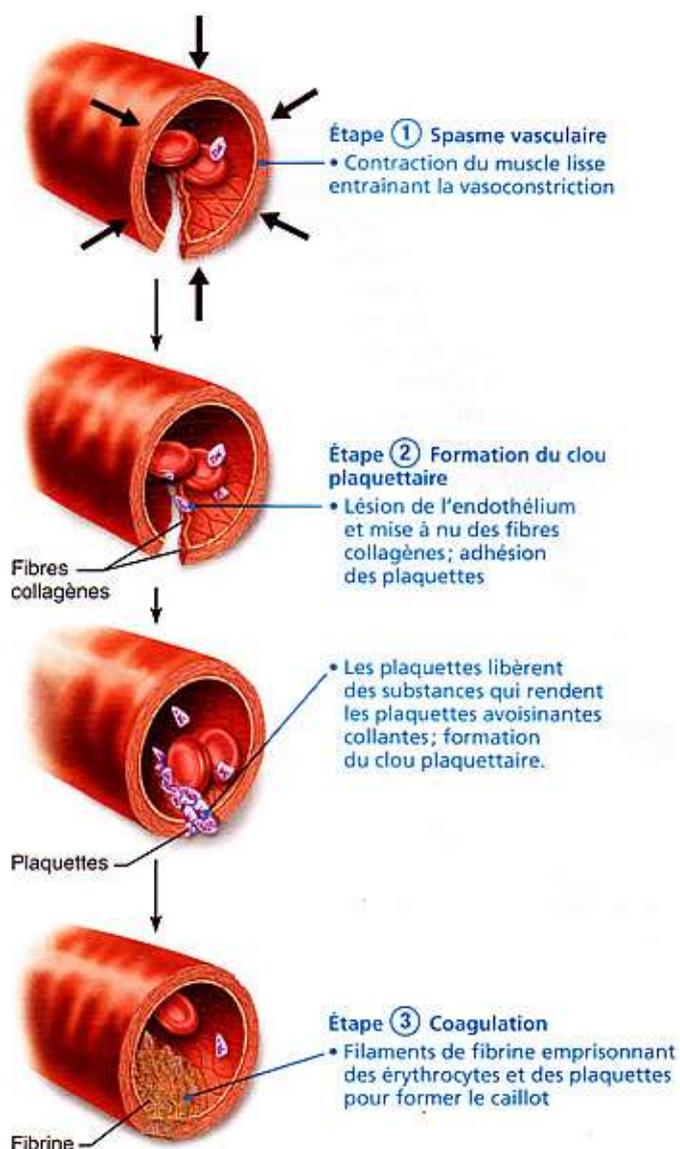


Figure 1: Les différentes étapes de l'hémostase selon René [63]

Tableau I: Tableau regroupant les facteurs de la coagulation selon Samama [70]

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 ».

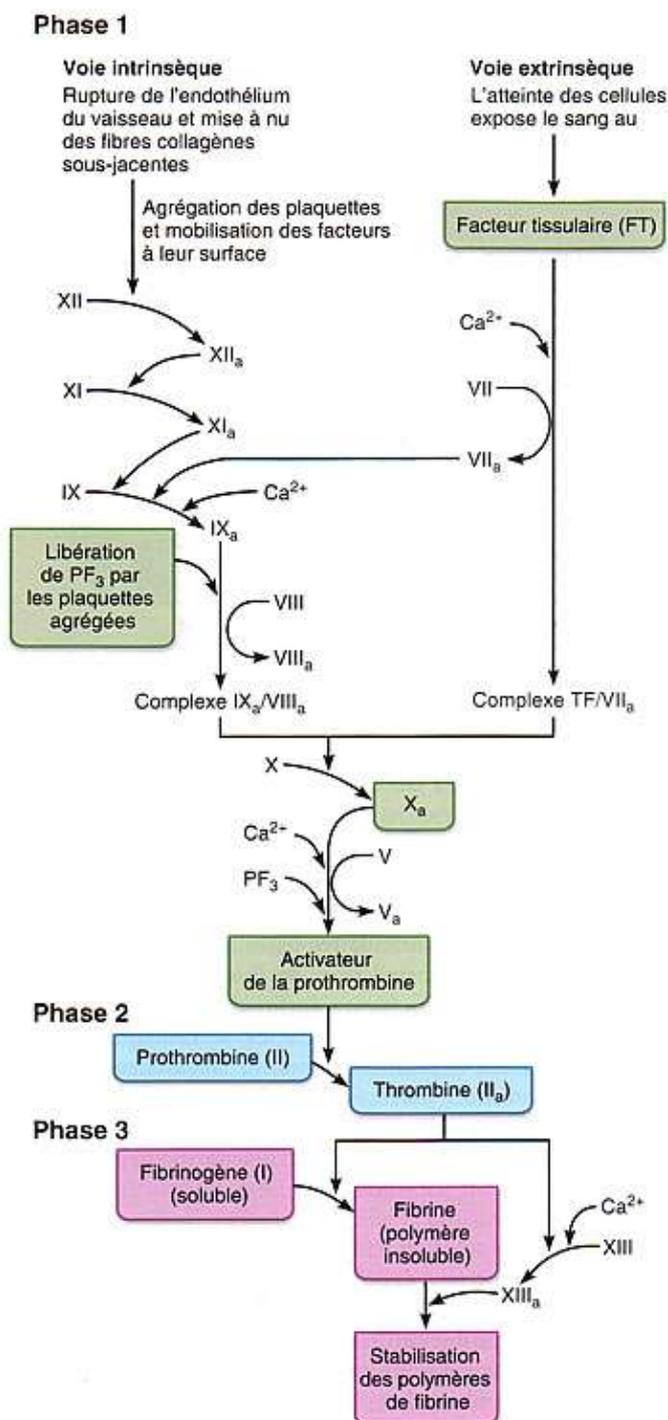


Figure 2: Schéma simplifié de la cascade d'activation des facteurs de la coagulation, selon René [64].

II- HISTORIQUE

L'hémophilie est une affection connue depuis très longtemps. Ses aspects cliniques et héréditaires avaient été révélés avant même la naissance de Jésus-Christ. En effet, la circoncision, pratique sacrée du judaïsme, s'accompagnait parfois d'accidents hémorragiques redoutables [71].

Selon Samama et Schved [71], le Talmud de Babylone, recueil d'écrits hébraïques du II^{ème} siècle avant J.C, a annoncé une maladie qui serait à l'origine de ces saignements. Ce recueil avait aussi mis en évidence le fait que la femme soit vecteur de transmission ; de sorte qu'après deux décès suite à des complications hémorragiques lors de circoncisions, le troisième fils issu de la même mère était dispensé de circoncision [71]. Progressivement, une idée plus précise du mode de transmission de l'hémophilie semble s'imposer, puisque l'on trouve dans les écrits rabbiniques qu'une femme est dispensée de faire circoncire ses enfants si une de ses sœurs a perdu des fils suite à des complications hémorragiques après circoncisions.

Selon Raabe [62], un médecin chirurgien arabe du X^{ème} siècle, Albucasis, dans son encyclopédie médicale Al-Tasrif, aurait établi la première description précise d'un trouble de la coagulation. Cette pathologie aurait été transmise à leurs fils par des mères apparemment saines. Il proposa en conséquence, la cautérisation pour arrêter l'hémorragie [62].

C'est en 1803, à partir des écrits d'Albucasis, que John Otto, un médecin de Philadelphie, retrace la généalogie sur trois générations de la famille d'une femme appelée Smith installée près de Plymouth dans le New Hampshire, en 1720. Il propose alors la première description clinique et génétique précise de l'hémophilie avec trois éléments distincts. Il s'agit d'une maladie héréditaire qui cause des hémorragies chez le sexe masculin [62]. Il préconise, pour sa part, l'utilisation du sulfate de soude [62].

Au XIX^{ème} siècle, l'hémophilie a aussi été appelée « maladie des rois ». En effet, elle a affecté les familles royales d'Angleterre, d'Allemagne, de Russie et

d'Espagne. La Reine Victoria d'Angleterre aurait été porteuse de l'hémophilie [53]. 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. Il est presque certain qu'il aurait 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 [71].

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 d'«hemorrhaphilia», plus tard contracté en «hémophilie» [53]. Selon Hopff, l'hémophilie ne touchait que des hommes délicats, minces, aux cheveux blond-roux, aux yeux bleus, anxieux et timides [71].

Vers 1845, Buchanan observe que l'addition de plusieurs extraits tissulaires du sang accélère la coagulation. En 1859, Denis réalise la première étude sur la chimie du sang pour comprendre sa coagulation. Il découvre alors le premier facteur de coagulation le plus abondant : le fibrinogène. Il constate que le fibrinogène se transforme en fibrine pour arrêter les hémorragies. Selon Samama et Schved peu d'années après, vers 1870, Arthus Pages observe que le sang est incoagulable sans calcium [71].

Pendant très longtemps, l'hémophilie a été expliquée par la présence dans le sang d'un anticoagulant. C'est vers 1937 que Patek et Taylor découvrent que l'hémophilie est, au contraire, caractérisée par l'absence d'un composant plasmatique participant normalement à la coagulation : la « globuline antihémophilique ». Vers 1938, Brinkhous précise ces résultats en parlant de déficit en « facteur antihémophilique » appelé aujourd'hui « facteur VIII » [53].

Vers 1950, Dr. Alfredo Pavlovsky, en Amérique latine, a été l'auteur de la distinction de deux types d'hémophilie. Il y est arrivé en mélangeant le sang de deux

hémophiles pour obtenir une coagulation normale. Il en conclut alors que le déficit n'était pas le même chez les deux patients bien que les symptômes soient similaires [71].

Et enfin, 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. C'est dans les années 1940 que la transfusion sanguine a soufflé un brin d'espoir en apportant une correction du facteur de coagulation manquant. Malheureusement, la transmission de virus tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et celui de l'hépatite C ont limité cette pratique aux alentours des années 1970 [53].

Selon Meyer et Scheved[71], c'est Judith Poole en 1964 qui a révolutionné la thérapeutique de l'hémophilie avec la découverte du cryoprécipité plasmatique. Les autres traitements tels que le fractionnement du plasma en 1970, les préparations de complexe prothrombinique, la Desmopressine ont été découvertes. De nos jours la priorité est donnée à l'utilisation de concentrés de facteurs VIII et IX [53, 71].

III- EPIDEMIOLOGIE

L'hémophilie est une maladie ubiquitaire. Les déficits en facteurs anti hémophiliques peuvent affecter n'importe quelle population masculine de la planète [35, 39]. L'hémophilie A est la plus fréquente. Elle touche 1 garçon sur 5 000 naissances tandis que l'hémophilie B touche 1 garçon sur 25 000 [41]. Il s'en dégage une variation de ratio entre les hémophilies A et B de 4 pour 1 [35] jusqu' à 5 pour 1 [34], selon différentes études.

Le rapport annuel de la Fédération Mondiale des Hémophiles (FMH ou WHF) de 2015 contient des données issues de 111 pays, correspondant à 91% de la population mondiale [84]. Au total, ce rapport recense 187 183 personnes atteintes d'hémophilie dont 151 159 hémophiles A, parmi lesquels il existe 6 848 en France

dont 5 581 hémophiles A, en Belgique 1 177 dont 945 hémophiles A, en Angleterre 4 443 dont 3 768 hémophiles A.

Sur le continent asiatique, l'on dénombre par exemple pour la Chine 13 624 hémophiles dont 11 837 hémophiles A, au Japon 6 050 hémophiles dont 4 986 hémophiles A.

Sur le continent Américain, nous avons au Canada 3 822 hémophiles dont 3 110 hémophiles A, au Etats Unis 18 596 hémophiles dont 14 175 hémophiles A.

Il existe quelques données en Afrique. En Algérie 2 131 hémophiles dont 1 776 hémophiles A, au Cameroun 138 hémophiles dont 123 hémophiles A, en Tunisie 419 hémophiles dont 330 hémophiles A, au Sénégal 185 hémophiles dont 167 hémophiles A.

Ce rapport révèle qu'en Côte d'Ivoire, il existe 79 hémophiles dont 72 hémophiles A.

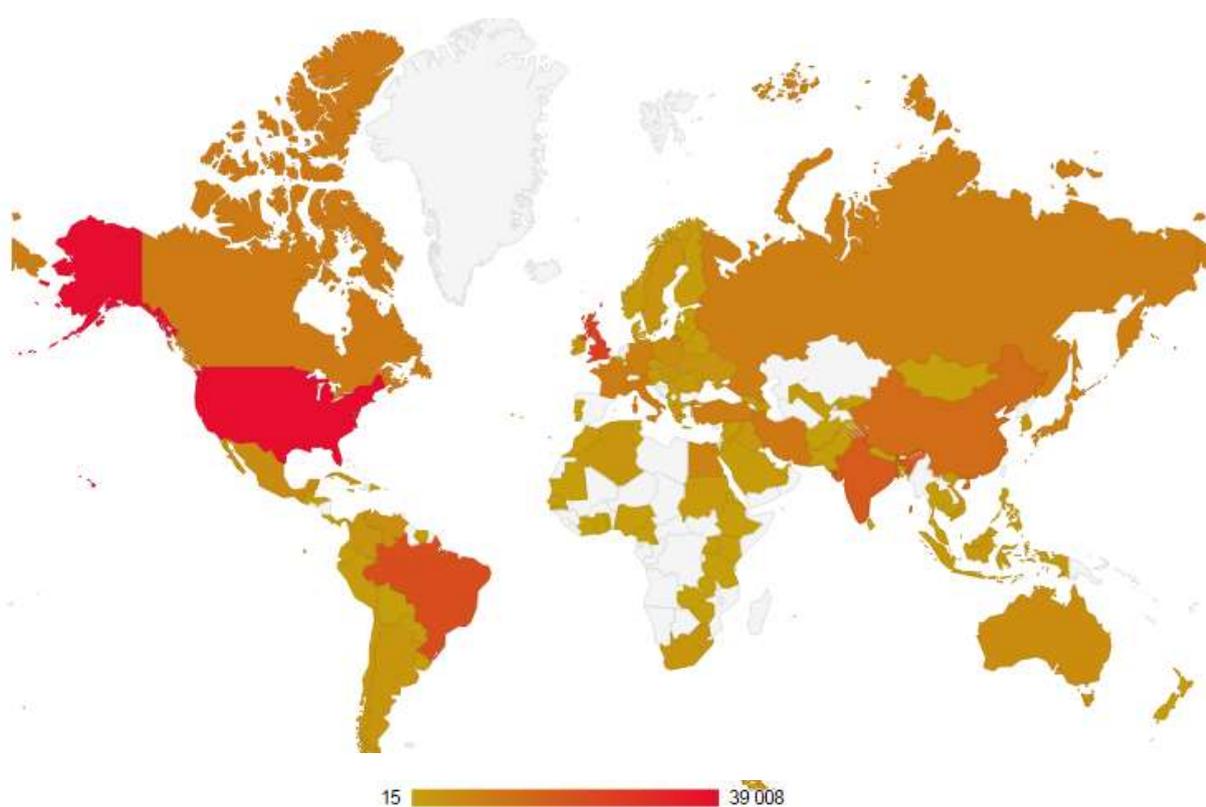


Figure 3: Répartition géographique selon le rapport annuel mondial de la fédération mondiale d'hémophile, Octobre 2015. [84]

IV- GENETIQUE

IV-1- GENES

Un gène est une séquence d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui spécifie la synthèse d'une chaîne de polypeptides ou d'un acide ribonucléique (ARN) fonctionnel. Il peut être également défini comme étant une unité d'information génétique. Il est présenté par l'ordre de ses 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. Il est comme un livre, un plan architectural du vivant, qui oriente, qui dicte la construction des principaux constituants et bâtisseurs cellulaires que sont les protéines, les ARN fonctionnels, ARN de transferts et les enzymes, chaînes de polypeptides associées ou non à des ARN [14]. Le gène est situé à un endroit bien précis appelé locus sur un chromosome. [24]

Les exons sont des séquences codantes, alors que les introns sont des séquences non codantes (**figure 4**).

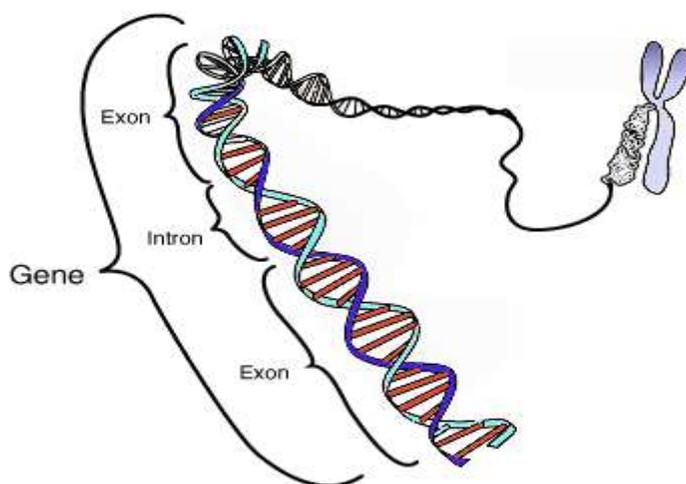


Figure 4: Schéma simplifié d'un gène eucaryote selon Courtesy [15]

Le gène codant le facteur VIII est un gène de 186 kilobases situé sur le bras long du chromosome X [25, 61, 67]. La partie codante est dispersée sur 26 exons et représente 4% de la longueur totale du gène [31] (**Figure 5**).

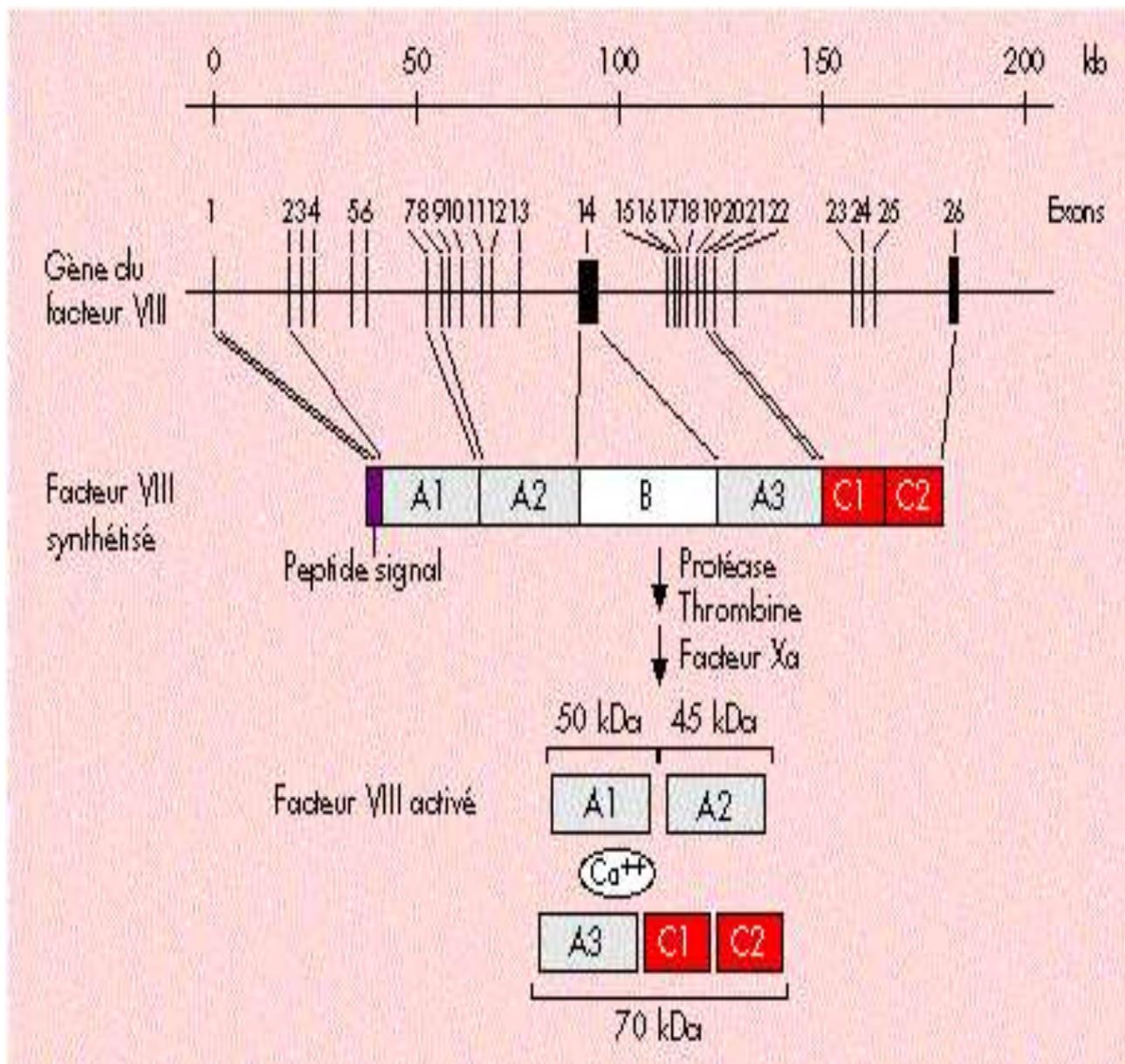


Figure 5: Schéma du gène et de la protéine du facteur VIII selon Girodon [31]

La protéine facteur VIII est une glycoprotéine de 2 332 AA à 300kDa synthétisée principalement par les hépatocytes et les cellules endothéliales sinusoidales du foie. Sa concentration plasmatique est de 0.10 à 0.20 mg/L [80]. La demi-vie du facteur VIII est de 10-12h. Elle possède 6 domaines structuraux A1/A2/A3, B, C1/C2 [48] (Figure 6).

Dans la circulation, le FVIII est lié au facteur Von Willebrand (VWF) lui-même codé par un gène situé sur le bras court du chromosome 12.

Les anomalies génétiques responsables d'une hémophilie A sont de 3 types [32] :

- des délétions et insertions,
- des anomalies ponctuelles. Il y a plus de 170 mutations ponctuelles qui ont été décrites et qui correspondent à des mutations non-sens, des mutations faux-sens, des délétions, des anomalies d'épissage de l'ARN, [23]
- des inversions. [32]

Les conséquences des mutations du gène du FVIII sont de deux types :

- les anomalies quantitatives du FVIII. Elles correspondent à une diminution ou à une absence de FVIII. Ces anomalies se manifestent par des défauts de synthèse, des protéines tronquées, des défauts de sécrétion.
- les anomalies structurales. Elles correspondent à une diminution de la fonction du FVIII. Elles se manifestent par un défaut de liaison aux phospholipides, un défaut de liaison au VWF, un défaut d'interaction avec le facteur IX, un défaut d'interaction avec le FX, une instabilité du FVIII, un retard d'activation par la thrombine [80].

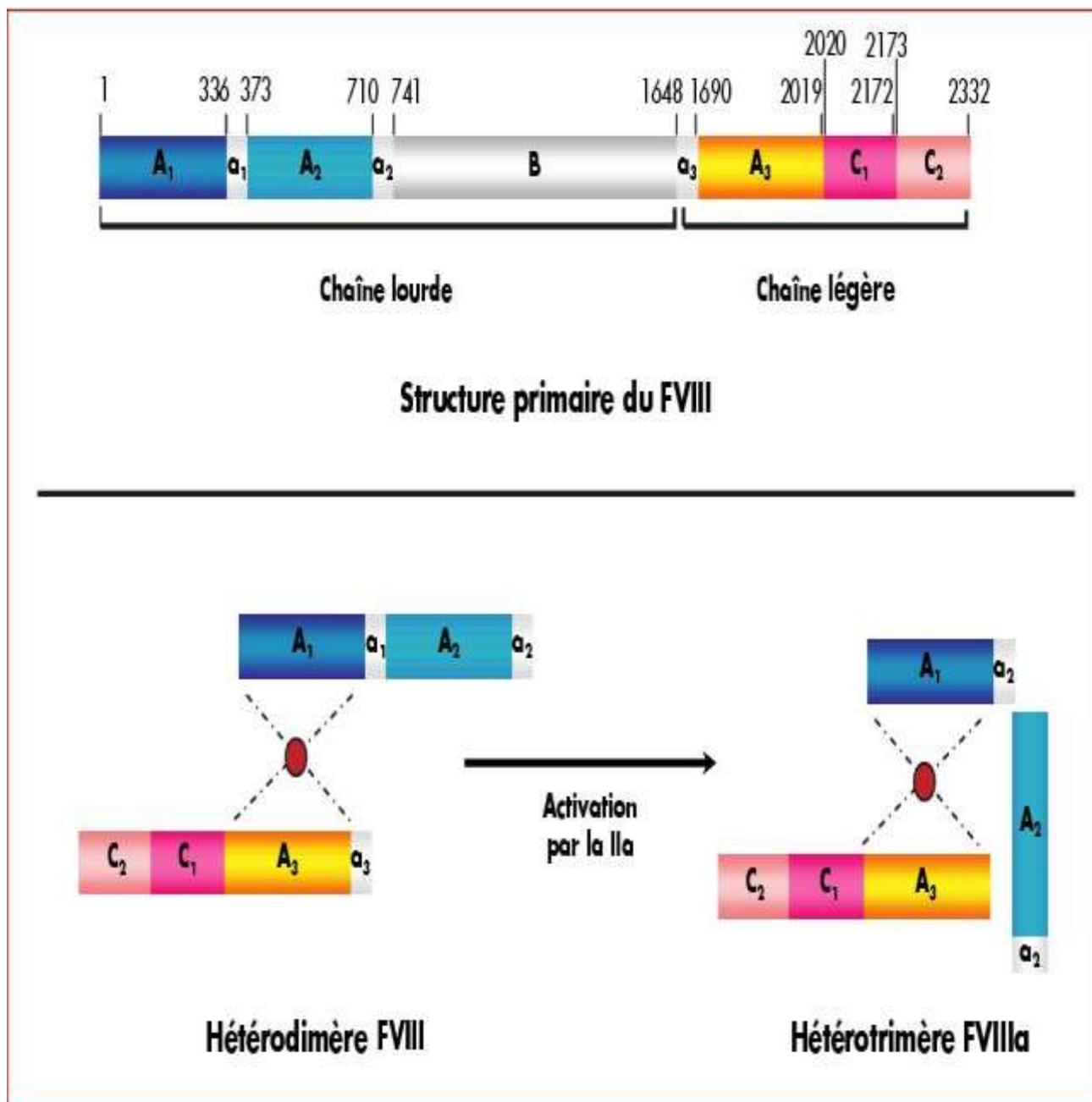


Figure 6: Schéma du facteur VIII selon Lapalud [48]

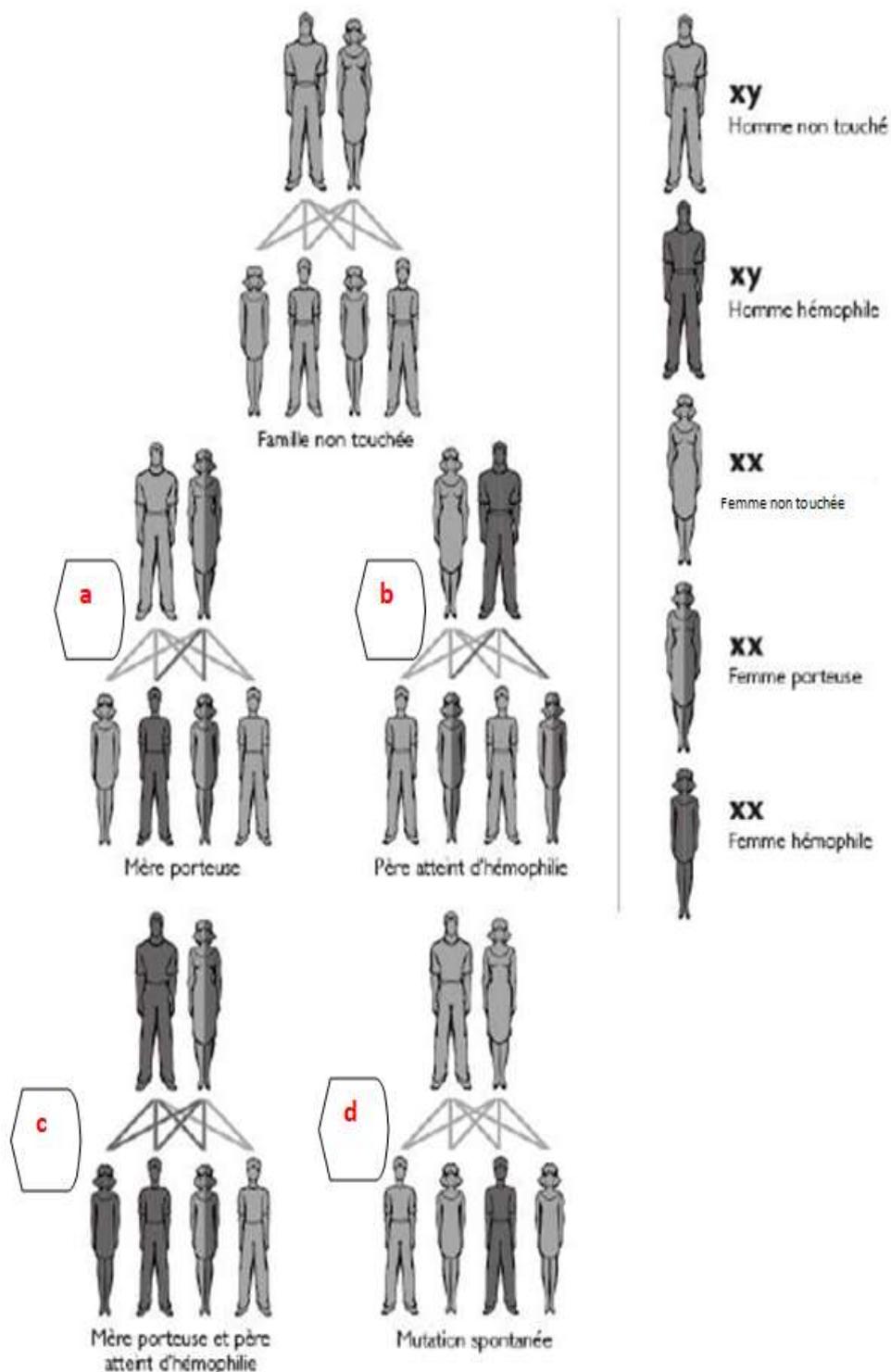
IV-2-HEREDITE ET TRANSMISSION

L'être humain possède 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 d'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 aura mutation d'un gène sur le chromosome X, l'activité normale du gène sur l'autre chromosome X viendra masquer le défaut de coagulation, faisant d'elle une conductrice de la pathologie mais non hémophile [33]. A l'opposé, l'absence de second chromosome X chez l'homme empêchera 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.

Dans une même famille, le type d'hémophilie et l'expression clinique sont identiques [23].

Schématiquement, l'hémophilie est transmise dans plusieurs situations (**figure 7**). On désigne par X^h le chromosome malade.



-50+

Figure 7: Mode de transmission hémophilie selon Belliveau [9]

- a. Une femme porteuse de l'anomalie, donc 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 est dite conductrice hémophile lorsqu'elle porte l'anomalie et peut la transmettre sans forcément l'exprimer cliniquement [30]. Il y a deux types de conductrices. Celles qui sont obligatoires et celles qui sont potentielles [26, 32]. Les conductrices obligatoires sont les filles d'un hémophile, les mères d'un fils atteint d'hémophilie ayant au moins un autre membre de la famille hémophile. Elles peuvent être aussi les mères de deux fils, voire plus, atteints d'hémophilie. Quant aux conductrices potentielles, ce sont des sœurs d'hémophiles. Si une femme conductrice se marie à un homme hémophile (X^hY), elle donnera naissance à des filles conductrices (XX^h) ou hémophiles (X^hX^h) et des garçons hémophiles (X^hY) ou sains [9, 76].
- d. Chez environ 30% des patients, on parle d'hémophilie sporadique [25]. Elle apparaît dans la famille sans antécédents familiaux connus. En effet, de nouvelles mutations surviennent, faisant apparaître un hémophile sporadique qui peut présenter la première manifestation de l'hémophilie dans une généalogie. Il s'agit de mutation spontanée du gène au niveau du chromosome X pouvant avoir lieu dans les gamètes mâles, les spermatozoïdes, ou les gamètes femelles, les ovules, ou plus tard chez le fœtus lui-même [27,58].

V-MANIFESTIONS CLINIQUES ET COMPLICATIONS

V-1-SIGNES CLINIQUES

Le tableau clinique identique dans les deux types d'hémophilie, A ou B est caractérisé essentiellement par des hémorragies. La précocité et les circonstances d'apparition des premières manifestations hémorragiques, leur fréquence et leur intensité dépendent de la sévérité du déficit en facteur [65].

Les hémorragies sont habituellement provoquées par les traumatismes les plus minimes. Elles surviennent par poussées avec des périodes d'accalmie [36].

V-1-1 Formes mineures

Les hémorragies sont post opératoires ou surviennent après un traumatisme important. La découverte de la maladie est généralement faite à l'âge adulte, lors d'un bilan systématique préopératoire par exemple [6, 28, 47].

V- 1-2 Formes modérées

Ici, les hémorragies spontanées sont moins fréquentes. Mais les saignements sont graves en cas de traumatisme ou d'interventions chirurgicales [28, 47]. Comme la forme mineure, la découverte peut être tardive.

V-1- 3 Formes majeures ou sévères

Là, les manifestations hémorragiques sont nombreuses et spontanées, principalement au niveau des articulations et des muscles [28, 47, 60].

V-1-3-1 Hémorragies caractéristiques

Les hémorragies caractéristiques sont constituées par des hémarthroses, des hématomes et des hématuries.

Les hémarthroses sont des épanchements de sang dans une articulation ou plus précisément dans une cavité articulaire [40]. Elles atteignent les articulations soumises à des pressions importantes telles les chevilles, les genoux, les hanches ou les articulations peu protégées comme les poignets et les coudes. Elles réalisent un

tableau d'arthrite aiguë avec articulation chaude, gonflée, douloureuse et une impotence fonctionnelle [72, 79] (Figure 8).

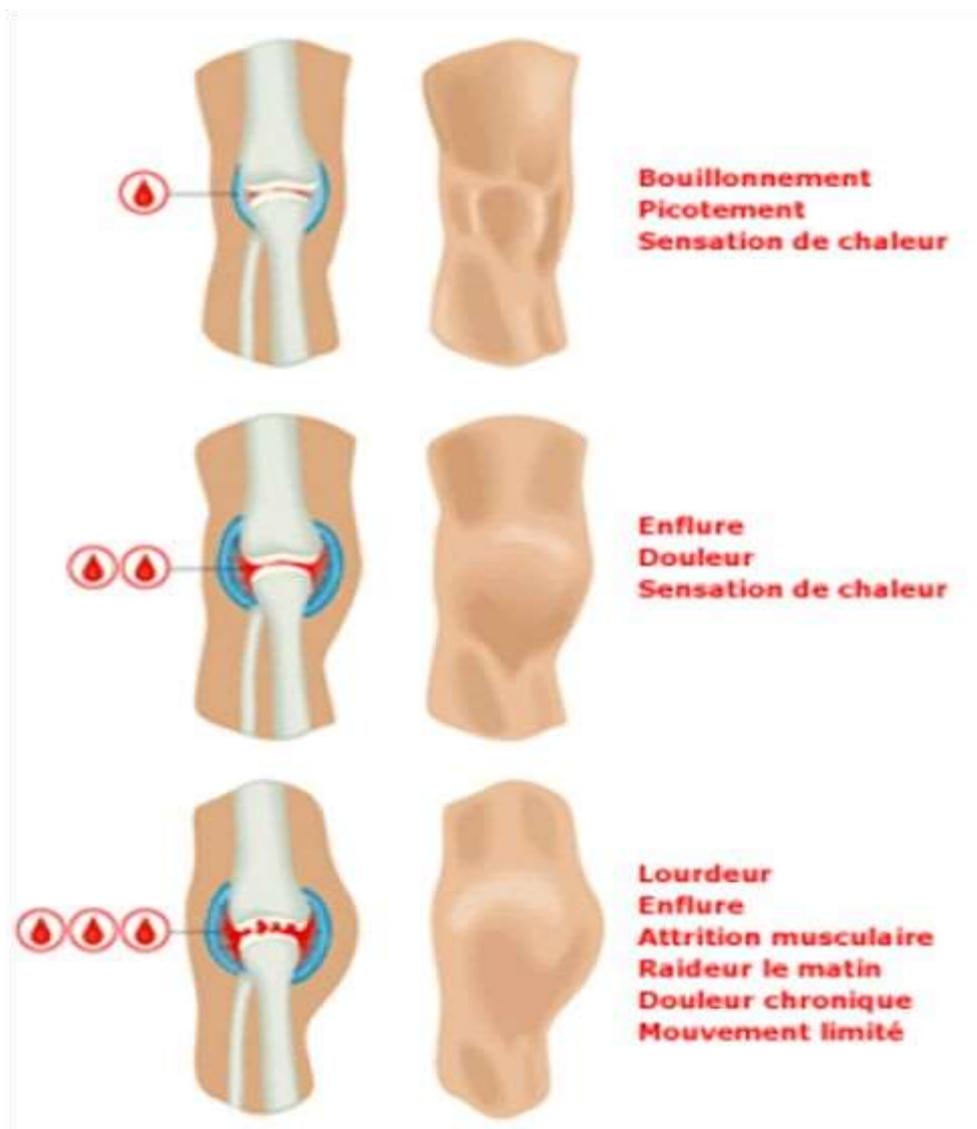


Figure 8: Schéma d'hémarthrose selon Yan. [85]

Les hématomes sont définis comme une collection de sang qui s'est enkystée. Cette collection apparaît soit dans un organe soit dans un tissu [79].

Les hématomes s'accompagnent d'ecchymoses et peuvent être superficiels. Ils se résorbent spontanément, plus ou moins vite. Il existe des hématomes profonds. Ce sont les plus dangereux [3, 36, 65]. Il s'agit :

- des hématomes comprimant un tronc nerveux médian et cubital à la loge antérieure de l'avant-bras, sciatique à la fesse ou au creux poplité [73] ;
- des hématomes entraînant une réaction tendineuse ;
- des hématomes du plancher de la bouche avec risque d'asphyxie ;
- des hématomes rétro-orbitaires avec risque de cécité ;
- des hématomes difficiles à diagnostiquer du fait de leur topographie.

Le schéma ci-dessous montre des localisations possibles des hématomes (Figure 9).

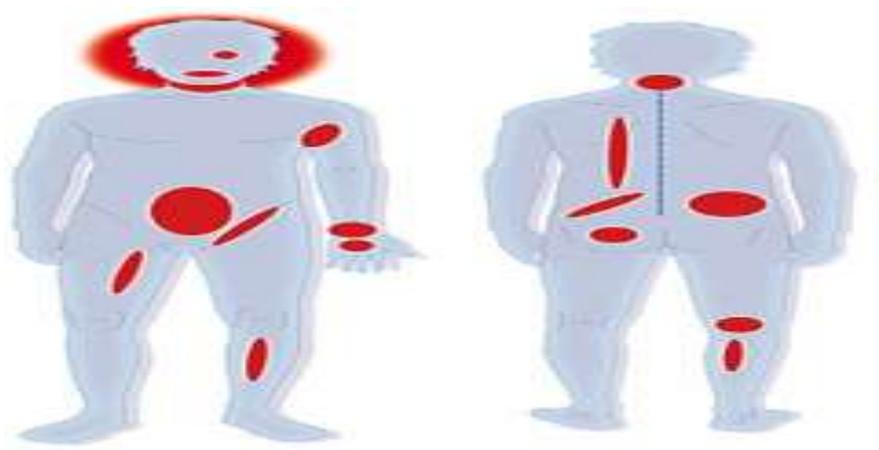


Figure 9: Schéma de la localisation possible des hématomes [50]

Les hématuries, spontanées et récidivantes sont moins fréquentes mais peuvent poser des problèmes de traitement et se compliquer de coliques néphrétiques [4].

V-1-3-2. Hémorragies moins spécifiques

Il s'agit d'une part des hémorragies provoquées, et d'autre part des hémorragies viscérales. Les hémorragies provoquées peuvent survenir suite à une opération même minime. Elles se localisent au niveau cutané par coupure, et au niveau de la bouche par morsure de la langue. [35, 78]. En ce qui concerne les

hémorragies viscérales, il existe des formes digestives et des localisations intracrâniennes.

V-2- MANIFESTATION CHEZ LES CONDUCTRICES

Les manifestations cliniques chez des femmes conductrices dépendent du taux en facteur. Les conductrices dont le taux en facteur se situe autour de 50% ne présenteront pas de symptômes. En revanche, celles ayant un taux égal ou inférieur à 30% seront dites symptomatiques. Elles peuvent présenter des hémorragies. Il s'agira d'ecchymoses, de saignements au moment des règles ou lors d'une intervention chirurgicale. Elles doivent être suivies médicalement au même titre que les hémophiles mineurs et modérés, particulièrement en cas de chirurgie ou d'accouchement [30].

V-3 LES COMPLICATIONS

Elles sont de trois types : les complications ostéo-articulaires, immunologiques et infectieuses.

V-3-1 Complications ostéo-articulaires

Elles sont provoquées par des hémarthroses fréquentes. Elles sont à l'origine d'une impotence fonctionnelle progressive et de douleurs mécaniques et inflammatoires. Ces lésions peuvent être très précoces et survenir dès l'enfance. Elles se manifestent soit en synovite chronique ou déformante [66].

V-3-2 Complications immunologiques

Elles sont dues à l'immunisation des patients lors d'un traitement par des concentrés de facteur VIII. Les anticorps qui apparaissent neutralisent le facteur VIII et le rendent inefficace en quelques minutes. Dans un tiers des cas, ces anticorps sont transitoires et disparaissent en quelques jours ou quelques semaines. D'autres persistent à un taux plus ou moins élevé [66].

V-3-3 Complications infectieuses

Elles sont liées à certains produits sanguins d'origine humaine utilisés dans le traitement de l'Hémophilie A. Historiquement, la transmission des virus VIH, hépatites B et C, a constitué une complication majeure du traitement de l'hémophilie A. Depuis l'introduction de procédés d'inactivation virale efficaces à la fin des années 1980, ce risque est devenu extrêmement minime [66].

VI-DIAGNOSTIC DE L'HEMOPHILIE

VI- 1-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

VI-1-1 Diagnostic positif

Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur la réalisation de plusieurs examens. Il existe des tests d'orientations et des tests de confirmation [36]

VI- 1-1-1 Diagnostic d'orientation

Le bilan biologique d'orientation permet de suspecter une hémophilie devant une exploration de l'hémostase primaire normale, un temps de quick normal et un allongement isolé du temps de céphaline activé [28, 36]. Dans l'hémophilie, l'épreuve de mélange du plasma du patient avec un pool de plasmas normaux permet de corriger cet allongement du TCA [13].

VI-1-1-2 Diagnostic de confirmation

Ce diagnostic repose sur les dosages des activités FVIII et FIX permettant de préciser le type et la sévérité de l'hémophilie [36, 68].

On distingue l'hémophilie sévère si le taux du facteur < 1 %, l'hémophilie modérée si le taux est compris entre 1 et 5 % et l'hémophilie mineure au taux compris entre 5 et 40% [28, 47].

VI-1-2 Diagnostic différentiel

Il permet d'éliminer les autres causes d'allongement du TCA associé à un taux bas de facteur VIII.

VI-1-2-1 Maladie de Willebrand

Le facteur de Von Willebrand est une glycoprotéine impliquée à la fois dans l'hémostase primaire et dans la coagulation. En effet, il participe à l'attraction des plaquettes vers la lésion vasculaire et permet aussi le transport et la stabilisation du facteur VIII. De ce fait, la carence ou les défauts du facteur VWF peuvent également provoquer une diminution du FVIII [36, 59, 75]. La maladie de Willebrand existe sous trois types que sont le type 1, le type 2 et le type 3. Le type 2 présente 4 variantes que sont les variantes 2A, 2B, 2M et 2N. La variante 2N ou de Normandie correspond à une diminution de l'affinité du facteur vis-à-vis du facteur VIII. Elle peut prêter à confusion avec l'hémophilie A. Dans ce cas le temps de saignement ou PFA-100 est allongé et le taux de VWF est diminué [29, 49].

VI-1-2-2 Hémophilie B

Le taux du facteur antihémophilique B ou facteur IX est abaissé alors que le taux de facteur antihémophilique A est normal.

VI-1-2-3 La présence d'auto anticorps anti-FVIII

Le déficit en FVIII est associé à la présence d'auto anticorps anti-facteur VIII neutralisants « anticoagulants circulants ». Ces anticoagulants circulants peuvent survenir dans le cadre de désordres auto-immuns [36]. Le diagnostic différentiel est établi en recherchant la présence de ces anticorps inhibiteurs [2,47].

VI-2-DEPISTAGE DES CONDUCTRICES

VI-2-1 Etude phénotypique

Jusqu'au progrès de la génétique, le diagnostic des conductrices était uniquement fondé sur l'étude phénotypique des conductrices potentielles. L'étude phénotypique consiste en la détermination du rapport FVIII : C/VWF: Ag, ce rapport étant égal à $1 \pm 0,5$ chez la femme saine. Si celui-ci est compris entre 0,6 et 0,7, le diagnostic sera en faveur du statut de conductrice. Cependant de grandes variations inhérentes aux méthodes de dosage, à la période du cycle menstruel lors du prélèvement et enfin à l'inactivation aléatoire du chromosome X limitent l'utilisation de cette méthode [2, 83].

VI-2-2 Analyse génotypique

L'analyse génotypique se fait par l'étude de l'ADN à l'aide de sondes moléculaires spécifiques pour les gènes mutants de l'hémophilie. Elle est plus spécifique et plus sensible. Elle est concluante lorsque le gène anormal est identifié dans une famille [17, 18].

VI- 3- DIAGNOSTIC ANTENATAL

Le diagnostic anténatal consiste à l'analyse de l'ADN fœtal dans le sérum maternel à partir de la 10^{ème} semaine d'aménorrhée, à la recherche de la séquence spécifique du chromosome Y : SRY.

Si le sujet est de sexe masculin, les examens suivants seront effectués :

- la biopsie de trophoblaste, entre les 11 et 14 semaines d'aménorrhée,
- l'amniocentèse, à partir des 16-17 semaines d'aménorrhée,
- l'amniocentèse tardive pour guider l'accouchement. [17].

VII-TRAITEMENTS

VII- 1-PRINCIPE DU TRAITEMENT

La prise en charge de l'hémophilie implique une approche multidisciplinaire coordonnée par un médecin spécialiste, responsable d'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, d'informer le malade et sa famille des conduites à tenir dans les différentes circonstances [82]. Chaque patient doit être porteur d'une carte d'identification indiquant le type et la sévérité de l'hémophilie de même que l'existence ou non d'un inhibiteur.

VII-2- LES MOYENS THERAPEUTIQUES

- **la Desmopressine ou MINIRIN®.** La perfusion intraveineuse de MINIRIN® 0.3 µg/kg en perfusion lente de 30 min augmente de 3 à 4 fois le taux de base du facteur VIII. Le MINIRIN® est un traitement de choix pour traiter les hémophiles A mineurs dont le taux de base est supérieur à 10 % [5, 16, 52]. Le MINIRIN® est inefficace chez l'hémophile A sévère et bien entendu chez l'hémophile B.

- **le facteur VIII.** Il existe plusieurs catégories de facteur VIII utilisées pour traiter un hémophile A. L'Hémophil M®, et le Monoclante® sont purifiés par méthode d'immuno-affinité à partir du plasma [55, 77]. Le Recombinate®, le Kogenate®, l'Hélixate® et le ReFacto® [55] sont des facteurs VIII recombinants. Tous ces produits subissent des procédés d'atténuation virale variés qui sont le chauffage, la pasteurisation, le traitement par solvant détergent et la nanofiltration. Ils sont présentés sous forme lyophilisée en flacons de 5 ml 250 U, de 10 ml 500 U ou 20 ml 1000 U. Leurs indications respectives relèvent du spécialiste. [55]

Pour simplifier, le facteur VIII recombinant est utilisé en priorité chez les hémophiles A n'ayant encore jamais eu de contact avec un produit d'origine plasmatique. Par ailleurs, le facteur VIII immunopurifié est utilisé en priorité chez les hémophiles présentant un déficit immunitaire.

Il est aussi recommandé d'utiliser le même produit chez un hémophile donné afin d'avoir une bonne maîtrise des avantages et des inconvénients chez ce dernier.

- **Autres médicaments utiles dans le traitement de l'hémophilie**

Quand un hémophile présente une plaie qui saigne dans une cavité close, le caillot se forme à retardement et le saignement se poursuit souvent indéfiniment au niveau de sa zone d'implantation, sur la blessure vasculaire.

La persistance du saignement résulte d'un phénomène de fibrinolyse locale contre lequel les antifibrinolytiques administrés par voie générale sont souvent efficaces. C'est l'indication de l'acide tranexamique dans Exacyl® dont l'utilisation ne dispense pas de la nécessité de supprimer le caillot hémostatique défectueux et de comprimer localement. [7]

Les anti-fibrinolytiques sont contre-indiqués en cas d'hématurie, car il y a risque de caillottage dans les voies urinaires excrétrices.

Les anti-inflammatoires sont assez bien tolérés chez l'hémophile malgré leur effet dépresseur sur les fonctions plaquettaires. Ils sont souvent utilisés pour améliorer les phénomènes inflammatoires qui accompagnent les arthropathies hémophiliques.

Toutefois, l'aspirine qui déprime les fonctions plaquettaires de façon irréversible pendant plusieurs jours est formellement contre-indiquée chez l'hémophile. En cas de douleurs, il est conseillé des antalgiques du type paracétamol, voire les dérivés morphiniques [82].

VII-3- LA STRATEGIE DU TRAITEMENT

Cette stratégie est décidée par le médecin coordonnateur du centre d'hémophilie après concertation de l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale qui prend en charge l'hémophile. Il s'agit de l'orthopédiste, du rééducateur, du pédiatre, et du travailleur social. Un des objectifs du traitement est d'aboutir à l'autonomisation de l'hémophile qui pratiquera ses perfusions à domicile, d'abord par ses parents, puis lui-même par auto-injection, dès qu'il en sera capable [11]. Cette

autonomisation ne supprime pas la nécessité d'un suivi médical régulier selon le rythme décidé par le médecin coordonnateur. Schématiquement, nous avons le choix entre un traitement à la demande et un traitement prophylactique. [11]

VII- 3-1 Traitement à la demande

Le traitement à la demande est le traitement de choix des hémophiles modérés et mineurs [55, 56]. Il existe différentes possibilités :

- lorsque les incidents hémorragiques sont peu fréquents, par exemple tous les 15 jours ou tous les mois, l'incident est traité au coup par coup.
- un début d'hémarthrose nécessite une perfusion de 20 à 30 U/kg de facteur VIII [55, 56]. Il faut éventuellement répéter l'injection toutes les 8 h, 12 h ou 24 h selon l'évolution clinique. En cas d'hémarthrose constituée, plusieurs perfusions sont souvent nécessaires.
- lorsqu'il s'agit de couvrir une intervention chirurgicale, le traitement sera poursuivi tant que persiste le risque hémorragique. C'est-à-dire 15 jours à 3 semaines pour une intervention lourde orthopédique, moins longtemps s'il s'agit d'une intervention viscérale dont l'hémostase chirurgicale est possible et de qualité. L'objectif du traitement est de normaliser le taux de facteur VIII pendant la période péri-opératoire ; taux supérieur à 70 %. Une unité de facteur VIII par kg augmente le taux circulant de facteur VIII d'environ 2 % [55, 56].

C'est en tenant compte de toutes ces données et des résultats de la surveillance biologique régulière que le plan de traitement est établi par le médecin spécialiste. Dans certains cas, il peut être judicieux d'administrer le facteur VIII en perfusion continue ; ce qui permet d'obtenir une meilleure stabilité du taux de facteur au cours du temps, et de faire des économies sur la quantité de facteur perfusé.

VII- 3-2 Traitement prophylactique

La prophylaxie est un schéma thérapeutique consistant à injecter des facteurs antihémophiliques dans un but préventif de l'apparition de manifestation hémorragique. [43] Ce traitement a pour but de maintenir le taux de facteur VIII au-

dessus de 2 à 3 %, c'est-à-dire de transformer une hémophilie sévère en hémophilie modérée. Il permet de préserver l'appareil locomoteur en évitant les hémarthroses ou les hématomes spontanés. Il se discute notamment en cas d'incidents hémorragiques répétés qui compromettent l'avenir fonctionnel d'une ou plusieurs articulations. Il peut être entrepris pour une durée limitée de quelques mois ou pour plusieurs années. Les doses 30 à 60 U/kg et le rythme des injections dépendent du type de l'hémophilie et surtout du taux de facteur résiduel avant l'injection suivante, fonction de la demi-vie du facteur transfusé chez l'hémophile. [55]

VII-4-TRAITEMENT DES HEMOPHILES AVEC INHIBITEUR

Les problèmes thérapeutiques posés sont difficiles. S'il s'agit d'un hémophile faible répondeur et dont le titre d'anticorps est bas, les doses de facteur VIII seront augmentées pour saturer l'anticoagulant circulant. S'il s'agit d'un hémophile fort répondeur ou si le titre d'anticorps est élevé, cette stratégie est inefficace. Pour un hémophile A, cas de loin le plus fréquent, il est de bonne règle d'éviter de restimuler la réponse immune par l'administration de facteur VIII. Il faut utiliser les facteurs de coagulation activés Feiba®, Autoplex®, Acset®, Novoseven® [55,57] dépourvus de facteur VIII. Ainsi, souvent le titre de l'anticorps diminue pour devenir indétectable. En cas d'urgence vitale, le facteur VIII peut être réintroduit et exercer son effet hémostatique pendant quelques jours avant la réponse immunitaire.

Depuis quelques années, des protocoles de tolérance immunitaire ont été développés, associant traitement immunosuppresseur, la Cyclophosphamide, et l'administration de fortes doses répétées de facteur VIII. Ces traitements qui font disparaître l'inhibiteur ont d'autant plus de chance de réussir qu'ils sont entrepris précocement après l'immunisation [73].

VII-5- COMPLICATIONS DU TRAITEMENT SUBSTITUTIF

Les complications du traitement substitutif sont la possible immunisation. Dans les pays occidentaux, les contaminations par les virus de l'hépatite A, B et C, par le virus HIV et par le parvovirus sont devenues hautement improbables compte tenu des

différentes étapes de purification et d'inactivation virale. Cette sécurité transfusionnelle des produits utilisés ne dispense pas de l'obligation de vacciner l'hémophile contre les virus de l'hépatite A et B. La possible survenue de l'une de ces complications impose un suivi régulier de l'hémophile polytransfusé par le centre de traitement de l'hémophile.

Deuxième partie :
ETUDE EXPERIMENTALE

PREMIERE SECTION
MATERIEL ET METHODES

I- MATERIEL

I-1 - TYPE, CADRE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude de type transversale initiée par le département d'Hématologie et d'Immunologie de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Côte d'Ivoire. Elle a été réalisée en collaboration avec l'unité d'hématologie du laboratoire central et le service d'hématologie clinique du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yopougon, de septembre 2014 à janvier 2015. C'est un travail d'équipe ayant pour objectif de tracer le profil biologique de sujets présumés hémophiles et d'améliorer leur prise en charge. Notre travail a consisté à doser le facteur VIII en vue de rechercher un déficit en facteur antihémophilique A.

I-2- POPULATION ETUDIEE

Critères d'inclusion

Ont été sélectionnés pour cette étude, tous les patients de tout âge, présentant des troubles hémorragiques héréditaires, vivant sur le territoire ivoirien et suivis par le service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon. Ils ont été prélevés après avoir signé une fiche de consentement éclairé et répondu aux questions de la fiche d'enquête (**annexes 1 et 2**)

Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans l'étude les patients ayant reçu un concentré de facteur VIII 24h avant le prélèvement ainsi que les prélèvements coagulés. Et tous les patients qui présentaient des désordres hémorragiques autres que le déficit en facteur VIII.

I- 3- APPAREILS

- Pour la centrifugation des échantillons : centrifugeuse réfrigérée ALC PK 121R.

- Pour les tests de coagulation : coagulomètre Automed APPT option 4 plus de bioMerieux TM. (figure 10)



Figure 10: Coagulomètre option 4 plus de bioMerieux du CHU de Yopougon

Pour la conservation et la préparation des échantillons :

- réfrigérateur dont la température est comprise entre 4 et 8°C pour l'entreposage des réactifs,
- congélateur à -25°C pour l'entreposage des plasmas,
- bain-marie pour décongeler le plasma.

I-4- PETIT MATERIEL

Prélèvement sanguin

- tubes Vacutainer® à bouchon bleu contenant le citrate de sodium à 3.2%,
- garrot,
- gants propres,
- aiguilles de prélèvement,
- coton hydrophile,
- alcool à 70°C,

- sparadrap.

Réalisation des dosages

- tubes à hémolyse,
- aliquotes,
- pipettes pasteur en plastique,
- billes et cupules,
- micropipettes à embout jetable (P100, P200, P1000),
- embouts jaunes et bleus.

I-5 REACTIFS

Taux de prothrombine (TP)

Flacon R1 : Thromboplastine lyophilisée BioTP de Biolabo ref : 13880,

Flacon R2 : Tampon de reconstitution ref 13883 de Biolabo.

Temps de Céphaline Kaolin (TCK)

Céphaline Kaolin: Bio-CK de Biolabo ref 13570,

Chlorure de Calcium 0,025 M à 37°C ref 13565 de Biolabo.

Pour le taux du facteur VIII

Plasma exempt de facteur VIII de la coagulation, de Biolabo ref OTXW17,

Unicalibrateur de Biolabo ref 02231,

Réactif de dilution : Owren's Veronal Biffer de Biolabo ref B 4234-25.

II-METHODES

II-1-CIRCUITS DU PATIENT ET DES PRELEVEMENTS

Pour chaque patient suivi par le service d'hématologie clinique que nous avons reçu, nous avons procédé à l'explication de notre étude et de l'objectif que nous voulons atteindre. Suite donc à un consentement éclairé du patient ou d'un membre de sa famille, par exemple la mère, et après avoir signé la fiche de consentement, nous avons procédé à un interrogatoire afin de remplir une fiche d'enquête. Cette fiche comportait les renseignements sur les données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques du patient. Nous avons ensuite réalisé les prélèvements. Le plasma et le sérum ont été congelés à -20°C en attendant la réalisation du bilan.

II-2-ADMINISTRATION DU QUESTIONNAIRE

Elle a permis, à l'aide de questionnaires, de recueillir différentes données concernant les patients. Ce sont : les paramètres sociodémographiques, les données cliniques et biologiques (**Annexe 2**).

Paramètres socio-démographiques

Les paramètres socio-démographiques de sélection des patients sont l'âge, le sexe, la nationalité, la région d'origine et le groupe ethnique.

Paramètres socio-économiques

Le niveau socio-économique a été défini en fonction du type d'habitation, de l'existence d'électrification et d'eau courante, de la profession des membres du ménage, du nombre d'enfants à la charge des parents.

De ces critères, nous avons pu ressortir trois (3) niveaux socio-économiques :

- **Niveau bas**

Patients habitant un quartier précaire, une cour commune ou une baraque, ne bénéficiant pas d'eau courant ou d'électricité à domicile.

Patients sans revenu fixe, marié ou non avec à leur charge au moins un enfant.

●Niveau moyen

Patients habitant une villa ou un appartement dans un quartier non insalubre, bénéficiant d'eau et d'électricité à domicile.

Patients mariés ou non, avec un revenu fixe.

●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.

Données cliniques

Chaque patient a été soumis à un interrogatoire dans le but de rechercher les circonstances de découverte de la maladie, la localisation, ainsi que la fréquence des signes cliniques. Nous avons complété ces données avec son dossier médical.

Données biologiques

Les données biologiques ont concerné le dosage du taux de prothrombine, le temps de céphaline et le dosage du facteur VIII.

II-3- PHASE PRE-ANALYTIQUE

II-3-1 Prélèvement

Les prélèvements sont réalisés au pli du coude chez un sujet à jeun, dans l'ordre suivant : le tube rouge ou tube sec, le tube bleu ou tube citraté.

L'infirmier procède à :

- une identification des tubes en inscrivant le numéro d'identification du patient,

- un relâchement du garrot posé dès que le sang s'écoule.

Après le recueil, il homogénéise le prélèvement par retournement des tubes contenant les anticoagulants.

II-3-2 Préparation du plasma pauvre en plaquettes (PPP) et conservation de l'échantillon

Les échantillons ont été traités au maximum dans les 4 heures qui ont suivi leur prélèvement. Les tubes citratés sont centrifugés à 3000 tours/minute pendant 15 minutes entre 18 et 22°C, afin d'obtenir un PPP. Le surnageant est recueilli et disposé dans des aliquots identifiés et congelés à -20°C. A ce stade, le PPP peut être conservé pendant 2 semaines. Il sera décongelé au bain-marie à 37°C pendant 10 minutes au maximum avant d'être analysé.

II- 4- PHASE ANALYTIQUE

II-4-1 Détermination du temps de quick et du taux de prothrombine

II-4-1-1 Principe

Le temps de quick (TQ) est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté, pauvre en plaquettes, recalcifié par addition de facteur tissulaire, la thromboplastine, et d'ions calcium. C'est un test qui explore globalement la voie exogène de la coagulation : il explore les facteurs VII, X, II, V et le fibrinogène [81]. Converti en « Taux de Prothrombine », il permet d'apprécier l'activité prothrombinique du plasma à tester en comparaison à un plasma normal témoin à 100%. [20].

II-4-1-2 Mode opératoire

● Préparation des réactifs

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

● Calibration

Dans notre travail, nous avons réalisé la calibration 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 a été 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 seconde, et le taux de prothrombine correspondant, en pourcentage.

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

● Réalisation du dosage

Technique de détermination du TP des patients

Elle consiste à :

- pré incuber pendant 15 minutes au moins à 37°C le réactif de la thromboplastine,
- décongeler le plasma pauvre en plaquette à 37°C.

Ajouter dans une cupule le plasma	0,1 ml
Incuber 2 minutes à 37°C	
Insérer la cupule dans le coagulomètre et Ajouter la thromboplastine pré incubée à 37°C	0,2ml

Le chronomètre se déclenche automatiquement jusqu'à la formation de caillot. Le dosage se fait en double et le coagulomètre calibré affichera le temps de coagulation, en seconde, suivi du taux de prothrombine, en pourcentage.

● Valeurs normales

TP normal : 70 et 100% [20].

II-4-2 Détermination du Temps de Céphaline Kaolin (TCK)

II-4-2-1 Principe

Le TCA est le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, recalciifié en présence de céphaline jouant le rôle de substitut plaquettaire, et d'un activateur de la phase de contact de la coagulation. Dans notre cas, c'est le Kaolin qui est l'activateur de la phase contact. Nous parlerons alors de TCK. Il explore la voie endogène de la coagulation, permettant ainsi d'identifier un déficit quantitatif ou qualitatif en FVIII, FIX, FXI et FXII, en prékallicréine ou en kininogène de haut poids moléculaire [8, 69].

II-4-2-2 Mode opératoire

●Préparation du réactif

Ajouter au contenu du flacon 10 ml 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.

●Réalisation du dosage

Décongeler le PPP. Dans une cupule contenant une bille,

Ajouter le plasma	0,1ml
Introduire le Réactif Bio-CK homogénéisé	0,1ml
Agiter, incuber exactement 3 minutes à 37°C	
Ajouter CaCl ₂ 0,025M à 37°C pré incubé	0,1ml

Le chronomètre se déclenche automatiquement jusqu'à formation d'un caillot

● Valeurs normales

Les résultats peuvent être rendus en seconde ou en rapport temps du patient/ temps du témoin.

Le rapport TCK patient/TCK témoin normal est compris entre 0,8 et 1,2. C'est cette valeur qui est de plus en plus utilisée [38].

Le TCK est allongé lorsque le rapport M/T > 1,2.

II-4-3 Facteur VIII

II-4-3-1 Principe

Le plasma exempt de facteur de coagulation peut être utilisé de façon générale pour confirmer un déficit, ainsi que pour identifier et quantifier le déficit dans le plasma du patient. Un plasma de patient présentant un déficit en facteur VIII de la coagulation est incapable de compenser l'absence de ce facteur dans le plasma exempt du facteur VIII de la coagulation : en conséquence, le TCK sera allongé [20].

II-4-3-2 Mode opératoire

● Préparation des réactifs

Plasmas exempts : dissoudre le contenu avec 1ml d'eau distillée. Avant utilisation, laisser reposer pendant au moins 15 minutes, à 15°C - 25°C, puis agiter doucement en évitant la formation de mousse. Mélanger soigneusement une nouvelle fois avant utilisation.

● Etablissement de la courbe d'étalonnage

- diluer l'unicalibrateur conformément au schéma suivant :

Tableau II: Dilution de l'unicalibrateur

dilution	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320
unicalibrateur (en µl)	200	500	500	500	500	500	500
solution de dilution (en µl)	800	500	500	500	500	500	500
Volume final	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

- pour chaque dilution, déterminer le TCA.

Tableau III: Pourcentage d'activité du facteur en fonction de la dilution

dilution	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320
pourcentage d'activité du FVIII(%)	116*	58	29	14,5	7,3	3,6
TCA (en sec)	50,5	57,7	63,5	68,0	76,9	83,1

* Valeur donnée par la notice de l'unicalibrateur.

- tracer sur un papier semi-logarithmique la courbe d'étalonnage, en reportant sur l'axe des abscisses les pourcentages d'activité du FVIII, et sur l'axe des ordonnées les temps de coagulation mesurés (**Figure 11**).

- les valeurs du TCA de chaque dilution sont introduites dans l'automate.

●Détermination du taux en FVIII

Le mode opératoire consiste à :

Diluer le plasma pauvre en plaquette, selon le même protocole de dilution de l'unicalibrateur. Pour notre travail, nous avons utilisé la dilution au 1/40. Dans une cupule contenant une bille préchauffée à 37°C,

Introduire le plasma exempt de FVIII	0,1 ml
Ajouter la dilution de l'échantillon	0,1 ml
Ajouter le réactif BioCK dilué	0,1ml
Incuber à 37°C 2 minutes	
Ajouter une solution de CaCl ₂ préchauffée à 37 °C	0,1ml

Le chronomètre se déclenche automatiquement jusqu'à formation de caillot. Le temps de coagulation s'affiche sur le coagulomètre.

● Lecture du résultat

La lecture du taux de FVIII exprimé en % se fait sur la droite d'étalonnage, en projetant sur l'abscisse la valeur de TCA obtenue. Nous obtenons 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.

● Résultat

L'activité physiologique du FVIII est de 60 à 120% [19, 54].

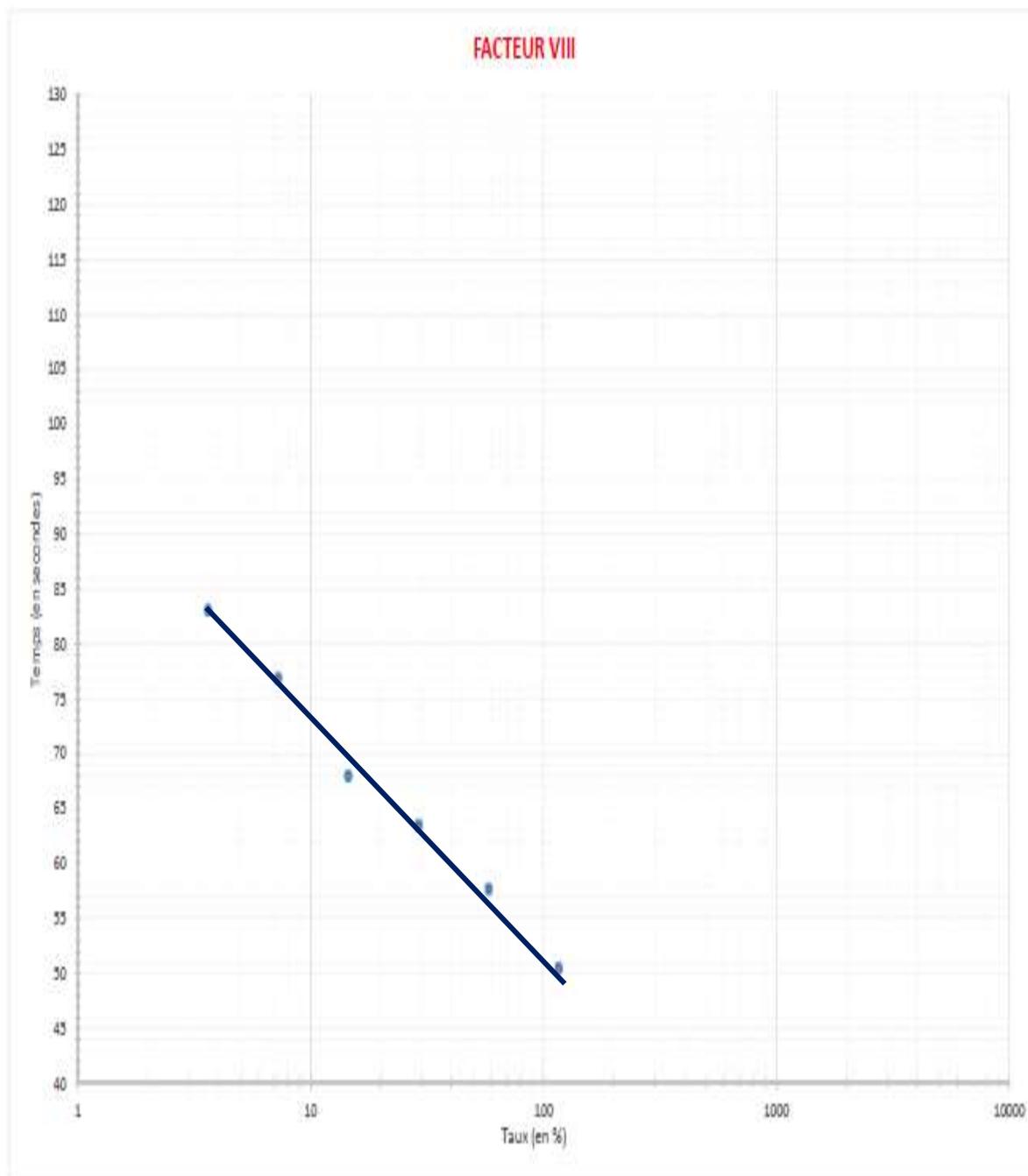


Figure 11: Droite de calibration du facteur VIII

II- 5-SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES

Toutes les données ont été recueillies sur des fiches d'enquête individuelles, saisies et traitées par le logiciel Epi info. Les résultats attendus seront présentés sous formes de tableaux et graphiques réalisés grâce au logiciel Microsoft Excel. L'ensemble du travail sera saisi avec Microsoft Word.

DEUXIEME SECTION :
RESULTATS ET COMMENTAIRES

I- RECAPITULATIF DES DONNEES

Nous résumons dans le diagramme ci-dessous les données sur le nombre total de patients de l'étude.

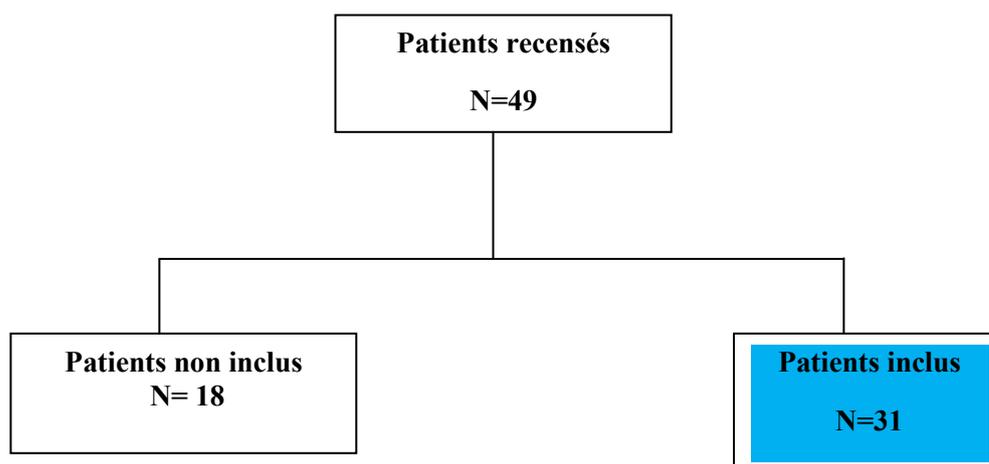


Figure 12 : Diagramme récapitulatif du nombre de patients

Sur une population totale de 49 patients, notre étude sera effectuée sur 31. Parmi les 18, non pris en compte, 6 avaient uniquement des données cliniques, quand les 12 autres présentaient des désordres hémorragiques autres que le déficit en facteur VIII. Il s'agit de patients hémophiles B et de leurs mères conductrices.

II-DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

II-1-AGE ET SEXE

La figure 13 représente la répartition des sujets inclus selon l'âge.

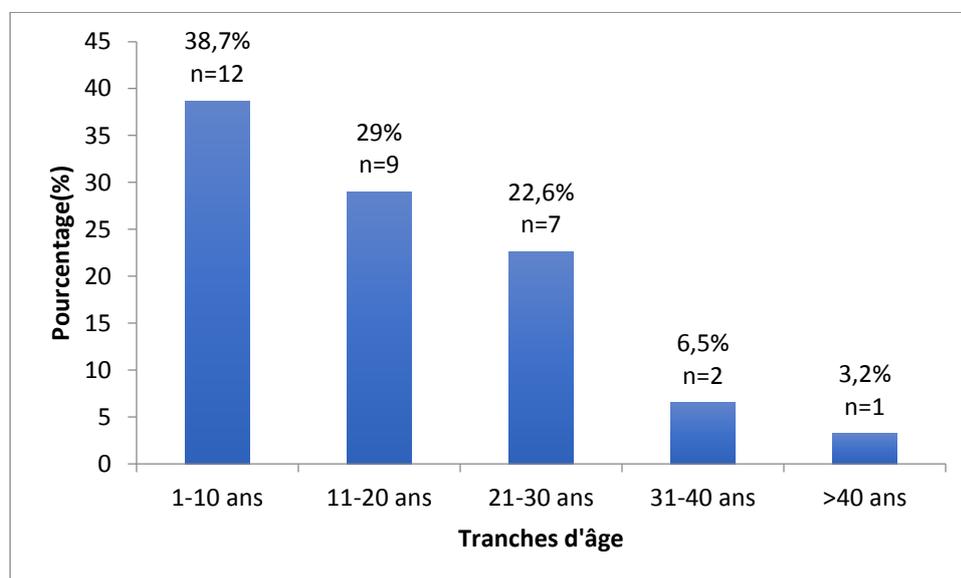


Figure 13 : Répartition des sujets selon l'âge

Les patients d'âge compris entre 1 et 10 ans étaient les plus représentés, avec une moyenne de $16,8 \pm 12,95$, et des extrêmes allant de 3 à 61 ans.

Tous les patients de l'étude étaient de sexe masculin.

II-2 ORIGINE



Figure 14 : Distribution des patients selon le groupe ethnique

Le groupe Akan prédomine avec un pourcentage de 29%.

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

	Effectif	Pourcentage(%)
Abidjan		
Abobo	7	22,6
Yopougon	7	22,6
Adjamé	3	9,7
Port-Bouet	3	9,7
Attécoubé	1	3,2
Marcory	1	3,2
Sous total	22	71,0
Villes de l'intérieur		
Dabou	2	6,5
Daloa	1	3,2
Divo	1	3,2
Azaguié	1	3,2
Bouaké	1	3,2
Korhogo	1	3,2
Anyama	1	3,2
Grand-Bassam	1	3,2
Sous total	9	28,9
Total	31	100

Plus de la moitié des patients résidait à Abidjan et sa périphérie.

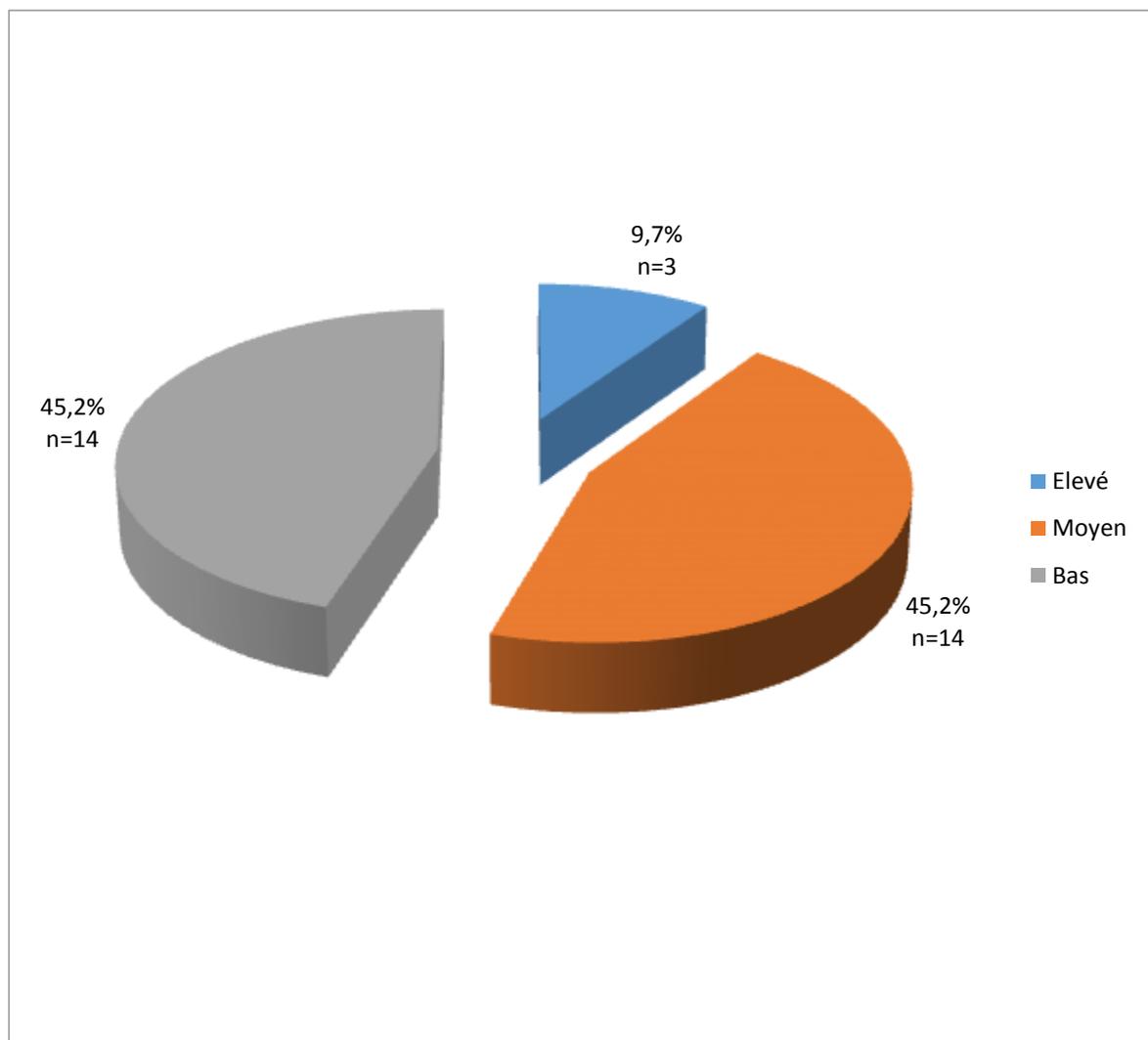


Figure 15 : Répartition de la population selon le niveau socio-économique

Nos patients étaient pour la plupart de classes socio-économiques moyenne et basse.

II-3 ACTIVITE PROFESSIONNELLE

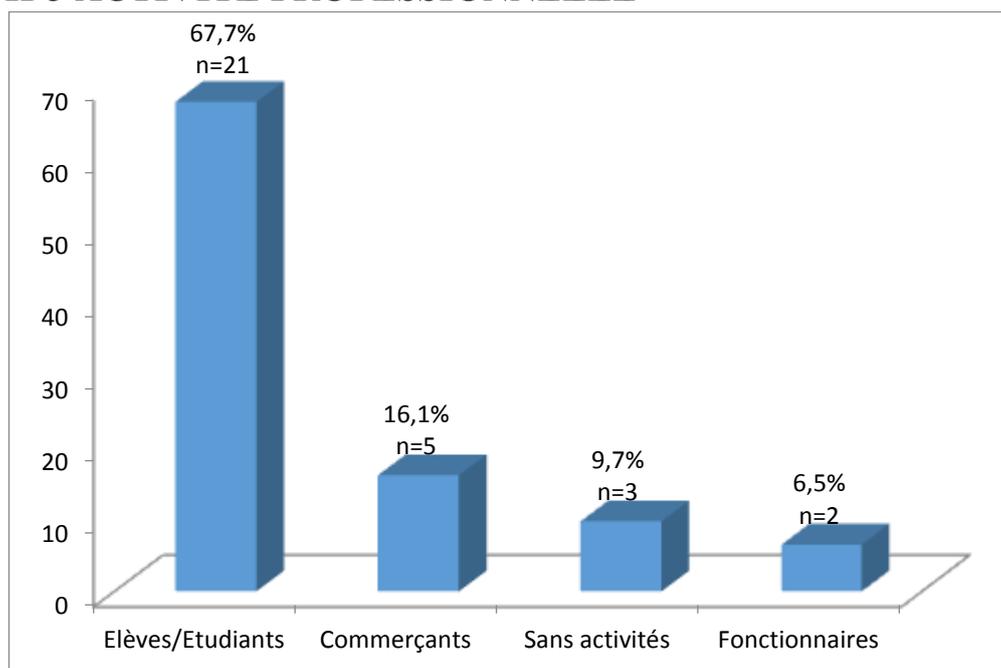


Figure 16 : Distribution des patients selon l'activité professionnelle

Avec un pourcentage de 67,7%, les patients de notre étude étaient pour la plupart des élèves et étudiants.

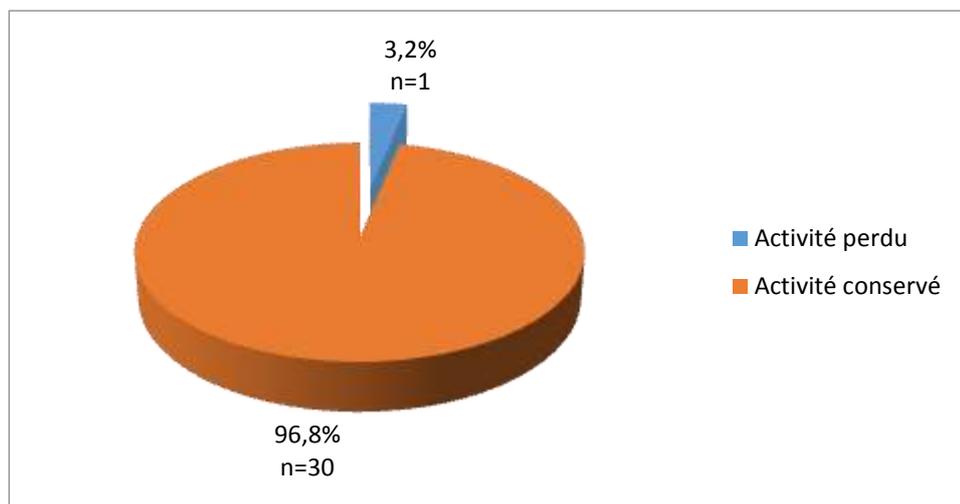


Figure 17 : Répartition des sujets selon l'activité professionnelle conservée ou non

Seul un patient a perdu son activité professionnelle suite aux complications de la maladie.

II-4-MODE DE VIE

Tableau V: Répartition selon l'activité physique

Paramètres	Effectif	Pourcentage(%)
Pratique d'activité physique		
Oui	12	38,7
Non	19	61,3
Type de l'activité physique		
Foot	9	75
Vélo	2	16,7
Marche	1	8,3

38,7% des patients pratiquent une activité physique. Cette activité est, pour 75% d'entre eux, le football.

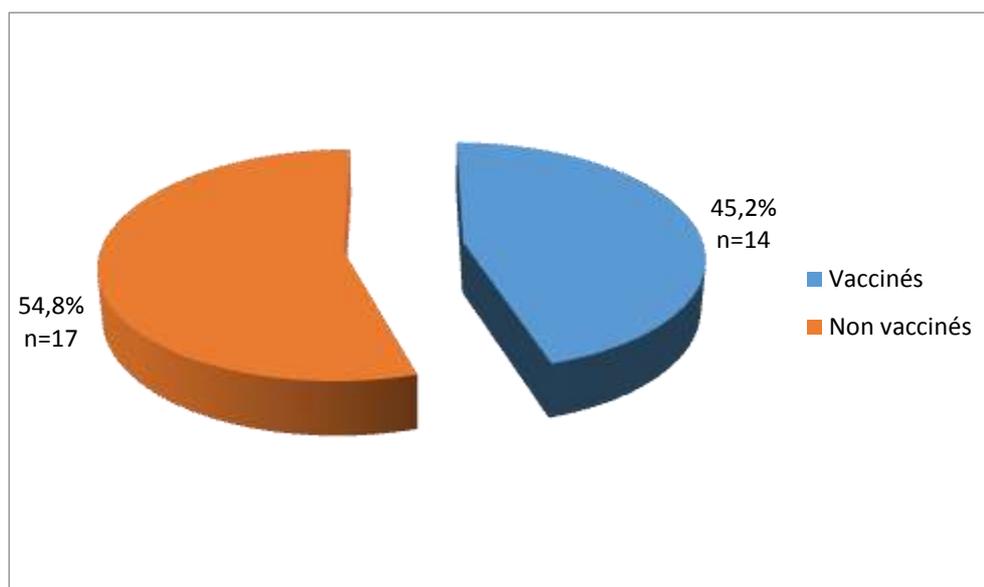


Figure 18 : Répartition des patients selon leur état vaccinal contre l'hépatite B
54,8% de nos patients étaient non vaccinés contre l'hépatite B

II-5 CONNAISSANCE DE LA MALADIE

Tableau VI: Distribution selon la connaissance de la maladie

Paramètres	Effectif	Pourcentage(%)
Patients se sachant hémophiles	30	96,8 %
Patients présumés hémophiles	1	3,2 %
Total	31	100

La quasi-totalité des patients se savaient hémophiles.

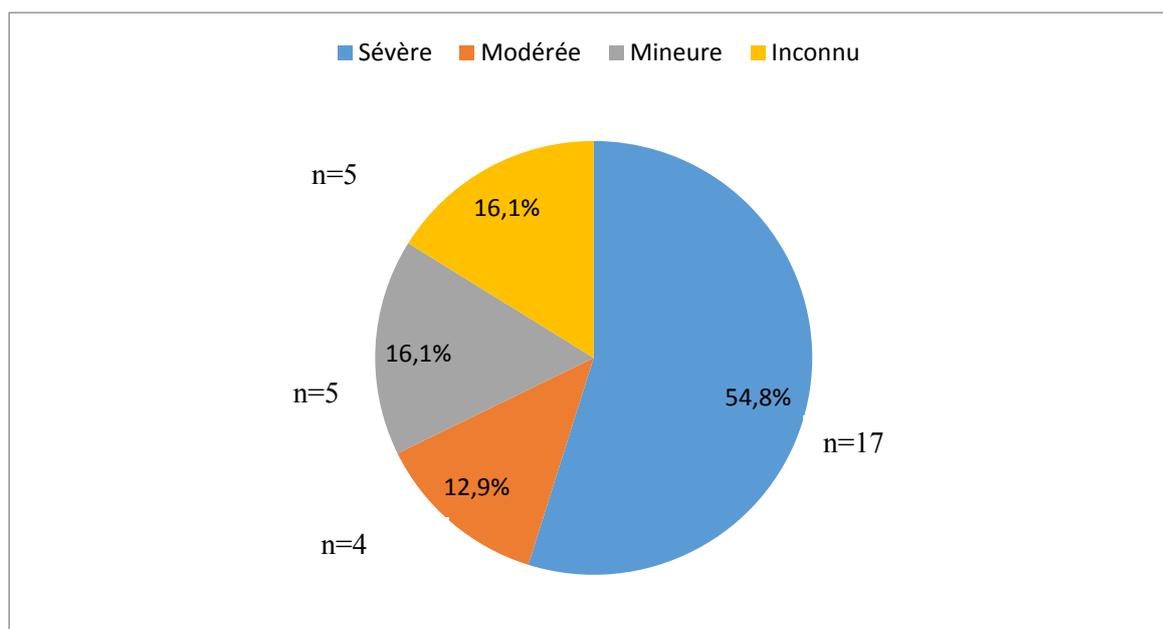


Figure 19 : Distribution de la population selon la connaissance sur la sévérité de la maladie.

Plus de la moitié des patients sont des hémophiles de type sévère.

III- Antécédents familiaux

III-1-cas connus dans la famille

Tableau VII: Répartition selon le nombre de cas connus dans la famille

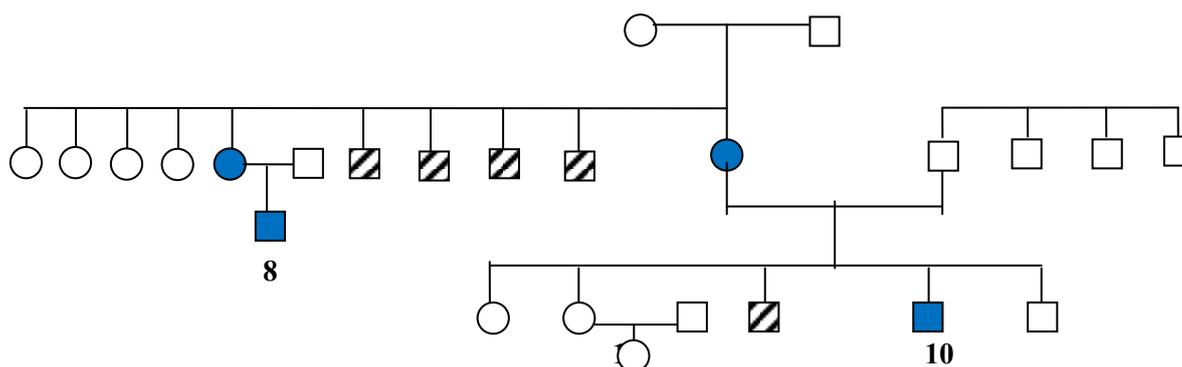
	Effectif	Pourcentage (%)
Cas connus	17	54,8
Aucun cas	14	45,2
Total	31	100

54,8 % de nos patients proviennent de familles dans lesquelles il y avait au moins un cas d'hémophilie connu

III-2 Arbre généalogique

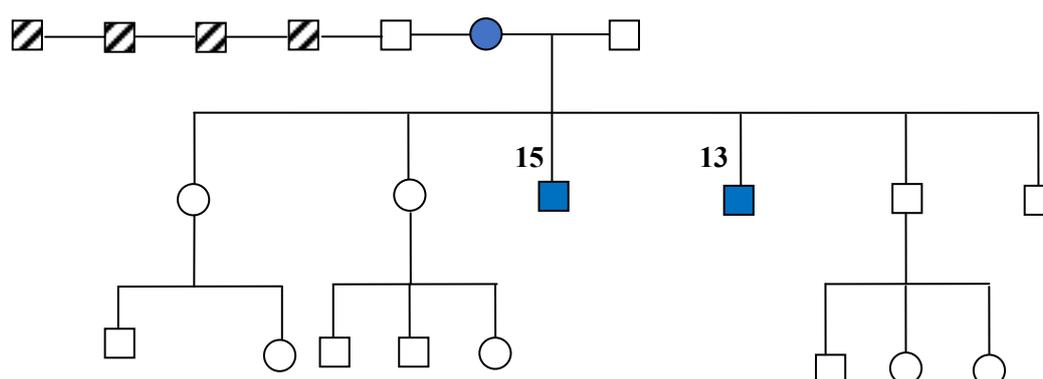
Nous avons essayé de tracer l'arbre généalogique des patients de l'étude. Dans nos schémas □ désigne les hommes non hémophiles, ○ désigne les femmes non hémophiles, ■ désigne les hommes hémophiles, ● désigne les conductrices et ▨ les hémophiles décédés.

Patients 08 et 10



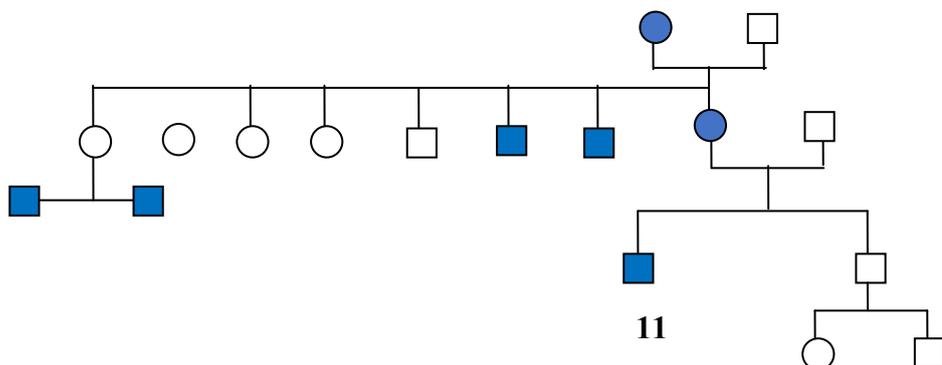
Le patient 10 est un hémophile, il a eu un frère hémophile décédé. Sa mère conductrice a eu 4 frères hémophiles décédés. Elle a une sœur conductrice qui a un fils hémophile, le patient 8.

Patients 15 et 13



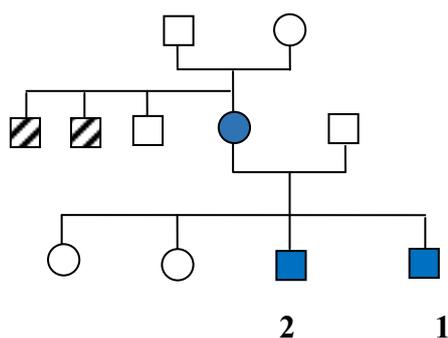
Les patients 13 et 15 sont des hémophiles. 4 de leurs oncles maternels, décédés, furent des hémophiles.

Patient 11



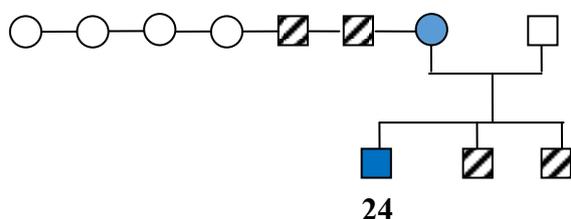
Le patient 11 est un hémophile. Il a 2 cousins et 2 oncles hémophiles.

Patients 2 et 1



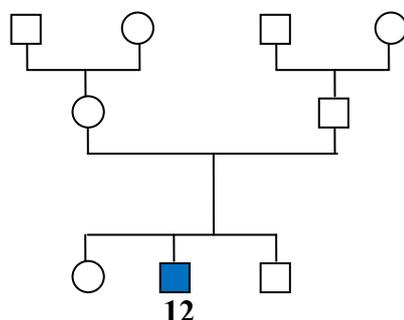
Les patients 1 et 2 sont deux frères hémophiles. Leur mère, sûrement conductrice, a eu deux frères hémophiles décédés.

Patient 24



Le patient 24 est un hémophile. Il a eu deux frères hémophiles décédés. Sa mère conductrice a eu également deux frères hémophiles décédés.

Patient 12



Le patient 12 est un hémophile ; mais il n'existe aucun cas connu dans sa famille. Il peut s'agir d'une mutation spontanée.

IV- DONNEES CLINIQUES

IV-1 CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE

Tableau VIII: Répartition selon l'âge de découverte de la maladie

Age de découverte	Effectif	Pourcentage(%)
1-18 mois	19	61,3
19-36 mois	2	6,5
≥37 mois	10	32,3
Total	31	100

La maladie a été découverte chez nos patients à un âge compris entre 1-18 mois, avec un pourcentage de 61,3%.

La moyenne d'âge de découverte est de 16,8 mois avec des extrêmes allant de 1 à 42 mois.

Tableau IX: Répartition des patients selon les circonstances de découverte de l'affection.

Circonstances de découverte	Effectif	Pourcentage(%)
Circoncision	12	38,7
Hémorragie extériorisée	6	19,4
Bilan systématique	6	19,4
Hémarthrose	4	12,9
Hématome	3	9,7
Total	31	100

La maladie a été découverte principalement lors de circoncisions, et dans 38,7% des cas.

IV-2. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Tableau X: Répartition des patients selon les signes cliniques présentés.

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage %
Hémarthrose	26	83,9
Hématome	25	80,6
Gingivorragie	18	58,1
Hématurie	8	25,8

Certains patients peuvent présenter plusieurs signes cliniques à la fois.

Les hémarthroses et les hématomes ont constitué les signes cliniques fréquemment observés chez nos patients, avec des taux respectifs de 83,9% et de 80,6%.

Tableau XI: Répartition des patients selon la nature des hémorragies.

Nature des hémorragies	Effectif	Pourcentage(%)
Hémorragies spontanées	21	67,7
Hémorragies provoquées	29	93,5

Certains patients peuvent présenter plusieurs signes cliniques à la fois.

La plupart des hémorragies sont provoquées.

Tableau XII: Répartition des patients selon la localisation des hémarthroses.

Localisation des hémarthroses	Effectif	Pourcentage(%)
Genoux	22	71,0
Coudes	18	58,1
Chevilles	15	48,4
Poignets	8	25,8
Hanche	1	3,2

Les hémarthroses peuvent avoir plusieurs localisations chez un même patient.

La majorité des hémarthroses était localisée aux genoux.

Tableau XIII: Répartition des patients selon le nombre annuel de saignements.

Nombre annuel de saignements	Effectif	Pourcentage(%)
1 - 20	13	61,9
20 - 40	4	19,0
40 - 60	3	14,2
>60	1	4,8

Le nombre de saignements compris entre 1 et 20 était plus représenté, avec une moyenne de $23,6 \pm 14,2$ et des extrêmes allant de 1 à 150.

Dix patients n'ont pu déterminer le nombre annuel de saignements les concernant.

Tableau XIV: Répartition des patients selon les complications.

Nature des complications	Effectif	Pourcentage %
Déformations articulaires	24	77,4
Saignement abondant lors de la circoncision	15	48,4

77,4% des patients ont présenté des déformations articulaires et 48,4%, des saignements abondants lors de la circoncision.

Certains patients ont présenté les deux types de complication. Ci- après, sont présentées quelques photos des signes observés (**figures 20 et 21**).



Figure 20 : photo d'un patient adulte présentant une arthropathie déformante



Figure 21 : Photo d'un enfant présentant une hémarthrose

IV-3 TRAITEMENT

Tableau XV: Distribution des patients selon la nature du traitement.

Traitement utilisé	Effectif	Pourcentage(%)
Concentré en facteur VIII	25	80,6
Plasma frais congelé	9	29,0
Cryoprécipité	3	9,7
Concentré érythrocytaire	2	6,5
Absence de traitement	3	9,7

Quelques patients se trouvaient sous deux types de traitement.

La majorité des patients utilisaient les concentrés en facteur VIII.

Tableau XVI: Distribution des patients selon les autres traitements reçus.

Autres traitements	Effectif	Pourcentage(%)
Anti-fibrinolytiques	1	3,2
Traitement martial	14	45,2

45,2% des patients avaient utilisé un traitement martial.

V- DONNEES BIOLOGIQUES

V-1 DONNEES GENERALES

Tableau XVII: Distribution selon les données biologiques des patients.

	TP (%)	TCK patient (s)	Facteur VIII (%)
Moyenne	97,1	79,1	9,8
Médiane	98,4	82,8	6,4
Ecart-type	14,0	16,1	11,6
Minimum	70,1	42,7	<1
Maximum	120,0	104,6	52

Le taux de prothrombine moyen de nos patients est de $97,1 \pm 14$ avec des extrêmes de 70,1 et 120. Ce taux est normal. Il n'y a donc pas d'anomalie de la voie extrinsèque de la coagulation. Le TCK moyen est de $79,1 \pm 16,1$ avec des extrêmes de 42,7 et 104,6. Le TCK est allongé de manière isolé. Il y a anomalie de la voie intrinsèque de la coagulation. Le taux moyen de facteur VIII est de $9,8 \% \pm 11,6$ et des extrêmes allant de < 1 à 52. Il existe un déficit en facteur VIII.

Le diagramme ci-dessous donne une répartition du degré de sévérité après dosage du facteur VIII.

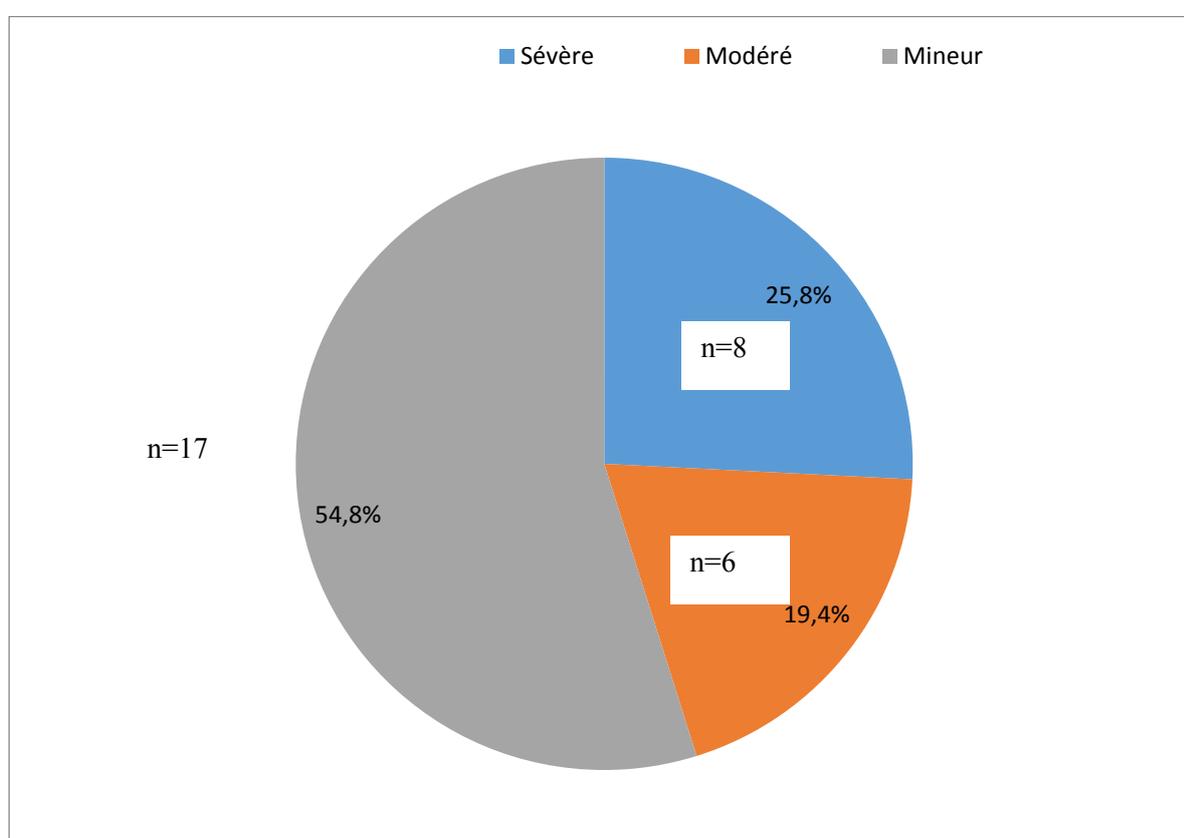


Figure 11: Répartition en fonction de la sévérité de l'hémophilie.

Plus de la moitié des patients étaient hémophiles A mineurs après dosage.

IV-2 PROFIL BIOLOGIQUE EN FONCTION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Tableau XVIII: Distribution des valeurs biologiques selon les signes cliniques.

	Hémarthrose	Hématomes	Gingivorragie	Hématurie	Statistique <i>p</i>
	Moy± ET	Moy± ET	Moy± ET	Moy± ET	
Taux TP	99,4± 13,7	97,1± 13,0	95,9± 14,3	97,9± 11,8	0,12 (NS)
TCK	79,0± 18,7	76,5± 21,3	74,7± 19,7	77,5± 21,1	0,009 (S)
Facteur VIII	11,4± 14,2	21,7± 20,2	10,5 ± 12,4	14,2± 17,3	0,03 (S)

La différence est significative pour le TCK et le taux en facteur VIII. L'hémarthrose, l'hématome, la gingivorragie, l'hématurie sont donc liés aux valeurs du TCK et du taux de facteur VIII. Plus le TCK sera allongé, plus le sujet manifestera ces différents signes cliniques.

Tableau XIX: Fréquence des hémarthroses et hématomes en fonction de la sévérité de l'hémophilie.

Manifestations cliniques	Degré de sévérité de l'hémophilie					
	Sévères (n=8)		Modérés (n=6)		Mineurs (n=17)	
	n	%	n	%	n	%
Hémarthrose	6	75	6	100	14	82,4
Hématome	8	100	4	66,7	12	70,6

Tous les hémophiles sévères présentaient des hématomes et tous les hémophiles modérés des hémarthroses.

Tableau XX: Profil biologique en fonction des complications.

Complications	Degré de sévérité de l'hémophilie					
	Sévères (8)		Modérés (6)		Mineurs (17)	
	n	%	n	%	n	%
Déformations articulaires	5	62,3%	5	83,3%	14	82,4%
Saignements abondants lors de circoncisions	4	50,0 %	3	50,0%	8	47,1%

Aussi bien les hémophiles sévères (62,3%), que les hémophiles modérés (83,3%) et mineurs (82,4%) ont présenté des déformations articulaires.

Les complications n'étaient donc pas liées au degré de sévérité.

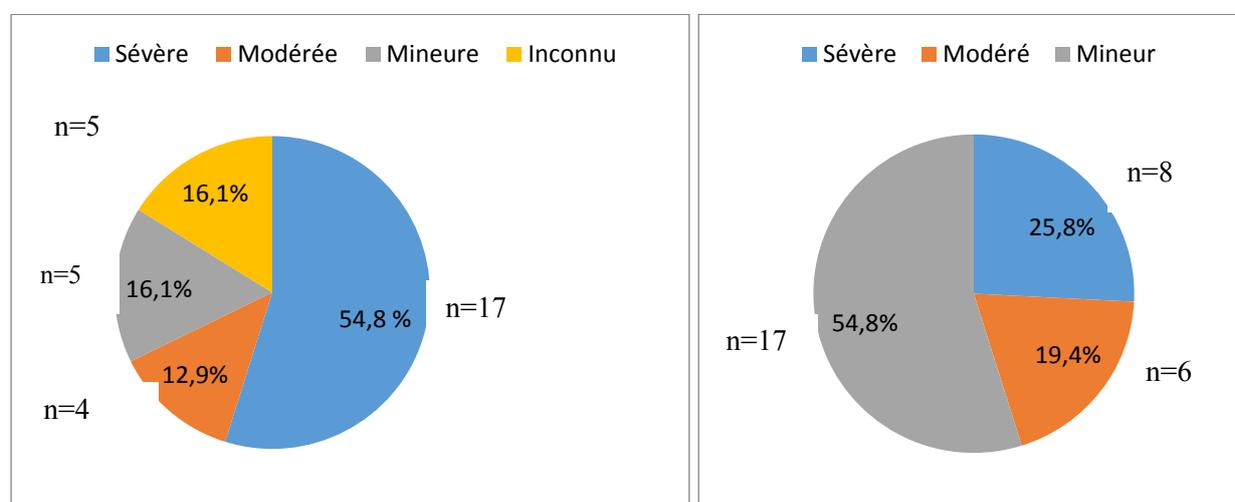
IV-3 PROFIL BIOLOGIQUE DES PATIENTS EN FONCTION DE LEURS CONNAISSANCES SUR LA SEVERITE DE LA MALADIE

Tableau XXI : Répartition selon le degré de sévérité des patients avant et après dosage

		Degré de sévérité après dosage			
		Mineur	Modéré	Sévère	Total
Degré de sévérité avant dosage	Mineur	5	0	0	5
	Modéré	1	2	1	4
	Sévère	8	2	7	17
	Inconnu	3	2	0	5
	Total	17	6	8	31

$K=0,27$

Il existe une discordance entre les statuts des patients avant et après le dosage. Nos patients avaient une mauvaise connaissance de leur degré de sévérité



Répartition selon le questionnaire

Répartition selon l'étude

Figure 12: profil biologique des patients en fonction de leurs connaissances sur la sévérité de l'hémophilie.

54,8% des patients se disaient hémophiles sévères mais après dosage, seulement 25,8% l'étaient effectivement.

TROISIEME SECTION
DISCUSSION

I- DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

31 patients hémophiles ont constitué la population de l'étude. Il ne s'agit pas de tous les patients répertoriés au service d'hématologie, mais de ceux qui étaient disponibles pour l'étude et ayant répondu aux critères.

I-1 AGE

La moyenne d'âge des patients était de $16,8 \pm 12,9$ ans, avec des extrêmes de 3 ans et 61 ans (**Figure 13**). L'âge moyen des patients était ainsi superposable à celui de l'étude de Lova [51] réalisée à Madagascar. L'étude de Lova avait trouvé un âge moyen de 12 ans et des extrêmes de 3 ans et 36 ans. Contrairement à Guissou [37] qui n'avait pas trouvé de sujet de plus de 41 ans, nous en avons obtenu un de 61 ans.

Selon Chambost [12] du réseau France Coag, 30% des patients hémophiles A en France ont moins de 18 ans.

Les tranches d'âges comprises entre 1 et 10 ans ainsi que 11 et 20 ans étaient les plus représentées ; ce qui est le reflet de la population générale ivoirienne. En effet, selon les données statistiques du recensement général de la population de 2014, 56% de la population était âgé de 15 à 64 ans et 2,5% avait plus de 65 ans [44].

I-2 ORIGINE

Le groupe Akan, avec un pourcentage de 29%, (**Figure 14**) prédominait. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le groupe Akan est le groupe majoritaire dans le recensement de la population ivoirienne fait en 2014. Le pourcentage de ce groupe ethnique était de 42,1%.

Les patients provenant d'Abidjan, principalement des communes de Yopougon et d'Abobo, 22,6% chacune (**Tableau IV**). Ce résultat serait dû au fait que ces deux communes sont les plus peuplées d'Abidjan selon le recensement de la population ivoirienne effectué en 2014[44]. Aussi, le fait que le CHU se trouve dans l'une de ces communes constitue-t-il une autre explication de la prépondérance de ce taux.

Nos patients étaient pour la plupart de classes socio-économiques moyenne et basse de 45,2% (**figure 15**). Ce résultat peut être dû au fait que la majorité de la population ivoirienne est de classes socio-économiques moyenne et basse. De même, les hôpitaux publics sont fréquentés par des personnes généralement économiquement faibles.

I-3 ACTIVITE PROFESSIONNELLE

Dans notre série, plus de la moitié de la population, soit 67,7%, était des élèves et étudiants (**figure 16**). Ces résultats se rapprochent de ceux obtenus par Guissou [37] qui, pour une même population, affichent 58% d'élèves et étudiants. En revanche, pour le nombre de personnes sans activité, les deux résultats s'éloignent l'un de l'autre. Guissou a obtenu 19,36%, alors que nous n'avons obtenu qu'un seul patient sans activité (**Figure 17**).

I-4 MODE DE VIE

Parmi nos patients, 38,7% pratiquaient une activité physique qui était pour 75% d'entre eux, le football (**Tableau V**). Cela pourrait s'expliquer par le fait que le football fait partie des sports les plus pratiqués en Côte d'Ivoire.

II-DONNEES CLINIQUES

II-1 CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE

Les principales circonstances de découverte de la maladie sont les circoncisions (38,7%) et les hémorragies extériorisées (19,4%). Ces valeurs se rapprochent de celles obtenues par Benajiba [10] au Maroc (**Tableau IX**). Celui-ci a trouvé que la maladie a été révélée dans 50% des cas par des hémorragies post circoncisionnelles, dans 25% des cas par des épisodes hémorragiques survenus après un traumatisme minime. L'âge de découverte est précoce, entre 1 et 18 mois dans 61,3% des cas, ou tardif à un âge supérieur ou égal à 37 mois dans 32,3% des cas (**Tableau VIII**). Nos résultats se rapprochent de ceux de Chambost[12] qui a trouvé que l'âge médian au diagnostic est de 8 mois pour les hémophiles sévères et de 7 ans pour les hémophiles mineurs.

II-2. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les hémarthroses, les hématomes et gingivorragies sont les signes cliniques fréquemment retrouvés chez nos patients, avec des pourcentages respectifs de 83,9%, 80,6%, 58,1%. Quant à l'hématurie, elle est observée dans 25,8% des cas (**Tableau X**). Ces mêmes signes cliniques ont été observés par Diop, [22] dans son étude sur le profil évolutif de l'hémophilie A au Sénégal.

Benajiba [10] a observé les mêmes signes cliniques avec une prédominance des hémarthroses dans 60% des cas, suivies par les hématomes des parties molles dans 40% des cas. En revanche, les hémorragies extériorisées, notamment les épistaxis et les gingivorragies ont été observées dans 20% des cas.

Les hémarthroses touchent les articulations peu protégées par les masses musculaires : en premier lieu les genoux à 71%, puis les coudes à 58,1%, les chevilles à 48,4% et les poignets à 25,8%. Quant à la localisation à l'épaule, elle a été rare avec 3,2% des cas (**Tableau XII**). Benajiba [10] au Maroc, a aussi observé que le genou était la localisation la plus identifiée dans 70% des cas. Cette localisation est suivie de celle des chevilles et des coudes dans 50% des cas, alors que les autres localisations comme l'épaule, les hanches ont été rarement observées.

Guissou [37] dans sa thèse a aussi observé les mêmes localisations des hémarthroses avec un pourcentage de 42,85% pour les genoux, les coudes 28,57% et les chevilles 14,29%. Mais loin de nos résultats, il a obtenu un pourcentage 14,29% pour la localisation à l'épaule.

Les saignements sont assez fréquents chez les hémophiles A. Chez nos patients, ils se répètent 1 à 20 fois par an dans 61,9% des cas, 20 à 40 fois par an dans 19,0 % des cas (**Tableau XIII**). Diop [22] quant à lui, a trouvé en moyenne 1078 épisodes par an.

Les déformations articulaires irréversibles sont observées dans 77,4% des cas chez nos patients (**Tableau XII**). Celles-ci sont le plus souvent localisées aux

genoux. Notre résultat se rapproche de celui de Guissou [37] qui a trouvé 61,29% de complications orthopédiques au sein de sa population. Ce même résultat s'éloigne de celui de Benajiba[10]qui a obtenu 33% de déformations articulaires au sein de sa population.

II-3 TRAITEMENT

Parmi nos patients, 80,6% étaient sous concentré en facteur VIII et 29% sous plasma frais congelé (**Tableau XV**). Le pourcentage élevé de personnes sous concentré en facteur s'explique par le fait que ces personnes bénéficiaient de dons de l'Association des Hémophiles.

Benajiba [10] avait trouvé que la prise en charge consistait généralement en la perfusion du plasma frais congelé, compte tenu du coût élevé des concentrés de facteurs VIII. Actuellement, grâce à la mise en route du Programme National de Prise en Charge de l'Hémophilie depuis 1 an, 7 des malades démunis, sous régime du régime d'assistance médicale, bénéficient de l'administration des facteurs antihémophiliques VIII de type recombinant ; soit plus que 90% des formes graves et modérées.

De même que ceux de Diop au Sénégal [22], nos patients étaient traités soit à domicile, soit au service d'hématologie clinique, selon la gravité de l'accident hémorragique.

III-DONNEES BIOLOGIQUES

III-1 DONNEES GENERALES

Le Bilan de la coagulation (**tableau XVII**) nous indique que le taux de prothrombine de nos patients est de 97,1% en moyenne. Le TP est normal. Ce résultat exclut une atteinte de la voie extrinsèque de la coagulation. Le TCK est en moyenne de 79,1 s. Il est allongé. L'allongement isolé du TCK confirme un déficit en la voie intrinsèque de la coagulation. Dans notre étude le test s'est corrigé dans l'ensemble. Le dosage du facteur VIII a révélé un taux moyen de 9,8% avec des extrêmes < 1 à 52%. Cela confirme le déficit en facteur VIII.

Dans notre étude, les hémophiles mineurs sont majoritaires (54,8%), suivis des hémophiles sévères (25,8%). Les hémophiles modérés sont minoritaires (19,4%) (**Figure 22**).

Nos résultats se rapprochent de ceux de Chambost [12] qui a trouvé une prédominance en France de la forme mineure avec 44%, suivie de la forme sévère à 37% et de la forme modérée à 19%. Mais nos résultats diffèrent de ceux de Diop [22] qui a trouvé une prédominance de la forme modérée à 55,6 %, suivie de la forme sévère à 29,6 %, avec la forme mineure à 14,8 %. Lova, [51] quant à lui, a trouvé 40 % de formes sévères, 28 % de formes modérées et 32 % de forme mineures.

III-2 PROFIL BIOLOGIQUE EN FONCTION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

La fréquence des hématomes en fonction de la sévérité de l'hémophilie montre que 100% des hémophiles sévères, 66,7% des hémophiles modérés, 70,6% des hémophiles mineurs ont présenté des hématomes (**tableau XIX**). Notre résultat se rapproche de celui de Guissou qui a retrouvé des hématomes dans tous les degrés de sévérité [37]. Cela peut être dû à la non influence du degré de sévérité sur la survenue des hématomes selon Diop [21] dans son étude sur les complications articulaires de l'hémophilie au Sénégal.

Toutes les trois catégories de sévérité ont présenté des hémarthroses (**tableau XIX**). Ce résultat s'éloigne de celui de Guissou [37] qui a trouvé 28,1% d'hémarthroses chez les hémophiles sévères, 28,5% chez les hémophiles modérés mais aucun cas chez les hémophiles mineurs.

Tous les trois degrés de sévérité ont présenté des patients avec des déformations articulaires. La forme mineure, tout comme les formes modérée et sévère, peut donc entraîner des déformations. Ces déformations sont dues à des hémarthroses répétées, selon le travail de Diop [22].

Selon les connaissances des patients sur leur degré de sévérité, 54,8% se disaient hémophiles A du type sévère. Après dosage, nous avons pu déterminer que seulement 29 % de nos patients étaient du type sévère (**Figure 23**) L'hémophilie reste une maladie peu connue des patients eux-mêmes en Côte d'Ivoire.

IV- DIFFICULTES ET LIMITES DE L'ETUDE

Les difficultés de ce travail ont été liées aux déplacements des patients, car certains d'entre eux résidaient à l'intérieur du pays ainsi que le délai bref avec lequel réaliser le dosage et la difficulté de ses patients à accepter les prélèvements.

La limite de l'étude a été liée au coût élevé du réactif de dosage du Willebrand qui fait partir du diagnostic différentiel.

CONCLUSION

L'étude transversale du profil épidémiologique, clinique et biologique des hémophiles A, nous a permis d'apporter des informations sur l'hémophilie A. Cette étude réalisée à l'Unité d'Hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon a pour but de rechercher le déficit en facteur VIII de la coagulation chez les hémophiles, afin de permettre une amélioration de leur prise en charge.

Sur le plan épidémiologique, la population est composée majoritairement d'enfants âgés en moyenne de 16,8 ans. Cette population appartient majoritairement au groupe Akan. La plupart habite à Abidjan et est de classes socio-économiques moyenne et basse. Concernant les antécédents familiaux, 54,8% des patients ont des cas connus dans leur famille.

Sur le plan clinique, la maladie a été découverte à un âge compris entre 1 et 18 mois, lors de la circoncision. Les manifestations cliniques observées sont surtout des hémarthroses et des hématomes. Ces hémarthroses siègent le plus souvent au niveau des genoux dans 71% des cas et occasionnent chez ces patients des déformations articulaires. Nos patients sont traités majoritairement par des concentrés de facteur VIII associés dans certains cas à un traitement martial.

Sur le plan biologique, le taux de prothrombine est normal chez tous les patients. Le temps de céphaline kaolin est allongé de manière isolée et le taux de facteur VIII est bas avec une moyenne de $9,8 \pm 11,58$. Nos patients se savaient pour la plupart hémophiles A, mais avaient une mauvaise connaissance du degré de sévérité de leur pathologie. Ils étaient 54,8% d'hémophiles A mineurs, 25,8% d'hémophiles A sévères et 19,4% d'hémophiles A modérés.

Ce travail a mis en évidence la nécessité de disposer de données fiables pour la prise en charge et l'amélioration des conditions de vie des hémophiles et de celles de leur famille.

Cette étude pourrait conduire à d'autres études incluant un plus grand nombre de patients, telles que la proportion de personnes présentant des troubles hémorragiques vivant en Côte d'Ivoire.

RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude, nous formulons les recommandations suivantes :

A l'endroit des autorités sanitaires et politiques,

- Créer un institut de veille sanitaire (InVS) inspiré du réseau FranceCoag.
- Créer des centres régionaux de traitement de l'hémophilie pour un meilleur diagnostic dès la naissance et une meilleure prise en charge, de même qu'une insertion professionnelle.
- Equiper les laboratoires des centres hospitaliers universitaires pour permettre la réalisation des bilans de coagulation.

A l'endroit des professionnels de santé

- Faire connaître la maladie aux patients et s'assurer de leur bonne compréhension de la situation.
- Améliorer la formation pour une meilleure prise en charge.
- Etendre le dépistage de l'hémophilie sur toute l'étendue du territoire national aussi bien dans les établissements privés que publics lorsqu'il existe un contexte familial.
- Poursuivre les études pour rechercher les autres troubles hémorragiques héréditaires.
- Effectuer le conseil génétique.

A l'endroit des hémophiles et de leur famille

- Respecter les rendez-vous du suivi médical.
- Respecter le calendrier de vaccination contre toutes les affections et adopter une bonne hygiène de vie.
- Se faire recenser au sein de l'association des hémophiles. Cette association est à féliciter pour ses efforts dans le dépistage et le suivi des patients
- Pratiquer du sport exemple la natation

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Aillaud M-F.

Antihémophilique A. Biologie clinique. 90-20-0045.2004 (consulté le 12 avril 2016)

<http://www.em-consulte.com/article/61185/facteur-viii -antihemophilique-a>

2. Ajmi N, Hdiji S, Jedidi I, Makni F. et al.

Hémophilie B acquise : à propos d'un cas avec revue de littérature.

Annales de Biologie Clinique. 2011; 69(6): 685-688

3. Alcalay M.

Complications musculaires de l'hémophilie.

Archive de Pédiatrie. 2009; 16:196-200.

4. Aledort LM, Haschmeyer RH, Petterson H.

A Longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor –VIII- deficient hemophilias. The Orthopaedic Outcome Study Group.

J Int Medicine. 1994;236(4):391–399.

5. Association Française des Hémophiles. Paris

Diagnostics et thérapeutiques : guide pratique du symptôme (consulté le 5 février 2016)

http://afh.asso.fr/IMG/pdf/dossier_actu_revue_171_2-2.pdf

6. Ayçaguer S, Castet S, Segulier Pau. X

Hémophilie mineure. Mis à jour le 6 janvier 2017 (Consulté le 3 mars 2017)

www.afh.asso.fr/IMG/pdf/atelier_samedi_hemophilie_mineure_pau_2014-2.pdf

7. Bagan J, Jimenez Soriano Y, Jover Cervero A et al.

Dental treatment of patients with coagulation factor alterations: An update.

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007;12: 380-387

8. Bell W.N, Atton H.G.

Réactif pour la détermination du temps de céphaline activateur (TCA) dans le plasma humain : Principe de la Méthode. (Consulté le 2 mars 2015)

www.abliance.com/images/coagulation/AblianceFT-APO2-APO5-APTT-TCA.pdf

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

L'hémophilie légère. Société Canadienne de l'hémophilie, Octobre 2007 (consulté le 5 janvier 2017).

<http://www.hemophilia.ca/fr/documentation/documents-imprimés/l-hemophilie/>.

10. Benajiba N., Boussaadni Y., Aljabri M,

Hémophilie: état des lieux dans un service de pédiatrie dans la région de l'oriental du Maroc. Pan Afr Med J. 2014; 18: 126.

<http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/18/126/full/>

11. Casassus P., Le Roux G.

L'hémophilie. Décision en hématologie.

Paris: Vigot, 1996. P 326-331

12. Chambost H.

Maladies chroniques et traumatismes. Réseau FranceCoag : cohorte française des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire. Le point en 2011. Saint-Maurice : institut de veille ; 2011. 8 p. (consulté le 2 mars 2017)

<http://www.invs.santé.fr>

13. Chambost H., Meunier S.

Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère. Archives de Pédiatrie. 2006; 13: 1423-1430.

14. Clamp M.

Working the (Gene Count) Numbers Finally: a Firm Answer.

Science. 2007; 316 (5828):1113

15. Courtesy A.

Représentation simplifiée d'un gène eucaryote. (consulté le 28 mai 2017)

<<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gene.png?uselang=fr>>

16. Decker K, McIntosh Purcells

La desmopressine : guide pour les patients et les aidants. Société Canadienne de l'hémophilie. Mars 2009. (Consulté le 7 janvier 2017)

<<http://www.hemophilia.ca/fr/documentation/documents.imrimes/l.hemophilie/>>

17. Delahousse B.

Cours DES 2012 Diagnostic biologique d'une Hémophilie. (Consulté le 15 mars 2016)

<<http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/B38-39-hemophilies.pdf>>

18. Delpech M., Kaplan J.C.

Détection des hémophiles par analyse de l'ADN : physiologie de l'hémostase et de la thrombose. Progrès en Hématologie 1996 ; 8 : 243-252 (consulté le 2 mai 2016)

<<http://www.santetropicale.com/Resume/5502.pdf>>

19. Depasse F, Samama MM.

Conditions pré-analytiques en hémostase.

Spectra Bio 1999 ; 18/103 : 27-31

20. Dieusart. P.

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

21. Diop S, Thiam D, Badiane M. et al.

Articular complications of haemophilia in Senegal.
Haemophilia. 1998;4(3):218.

22. Diop S, Touré AO, Thiam D. et al.

Profil évolutif de l'hémophilie A au Sénégal: étude prospective réalisée chez 54 patients. Transfusion Clinique et Biologique. 2003 Fev;10(1):37–40

23. Djenouni A., Lebsir M. R., Sanaa M.

Tout savoir sur l'hémophilie (consulté le 23 mars 2015)
< <http://hemophilieab.blogspot.fr/2012/08/genetique-de-lhemophilie.html> >

24. Dra. Marnet

Gène : définition publié le 18 février 2013 (consulté le 10 septembre 2016)
<<https://www.sante-medicine.commentcamarche.net/faq/8749-gene-definition>>

25. Fédération Mondiale de l'Hémophilie. Montréal

Qu'est ce que l'hémophilie ? FMH 2004 (consulté le 12 décembre 2016)
<<http://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1103>>

26. Fédération Mondiale de l'Hemophilie. Montréal

Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie. 2ème édition. 2012.
Encyclopédie Orphanet. Avr 2013. (Consulté le 7 décembre 2016)
<<http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1489.pdf>>

27. Fédération Mondiale de l'Hémophilie. Montréal,

Troubles de la coagulation (consulté le 2 février 2017)
<<http://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1102>>

28. Femke V. H., Joost C. M., Peters M. et al

Clinical practice the bleeding child. part II: disorders of secondary hemostasis and fibrinolysis Eur J Pediatr. Feb 2012; 171(2): 207–214.

29. Fressinaud E, Meyer D.

Maladie de Willebrand : Hématologie. 2008 Jan;3(4):1–15. (Consulté le 8 mai 2016)
<<http://www.em-select.com/article/195754/auto>>

30. Gay Valérie, Ferrer S. F.

Conductrices de l'hémophilie ce qu'il faut savoir (consulté le 4 novembre 2016)
<http://afh.asso.fr/IMG/pdf/femmes_et_maladies_hemorragiques.pdf>

31. Girodon E, Ghanem N, Goossens M

Les bases moléculaires de l'hémophilie A : possibilités actuelles du diagnostic et du conseil génétique. (Consulté le 5 décembre 2016)
<<http://www.jle.com/fr/recherche/recherche.phtml?dans=auteur&texte=Emmanuelle+Girodon>>

32. Goudemand J.

Hémophilie. E.M.C Hématologie 13-021 B 10 ; 2-17

33. Goudemand J., Laurian Y.,

L'hémophilie. (Consulté le 26 novembre 2015)
<http://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_PatientEncyclo.php?lng=FR, >

34. Goudemand J., Laurian Y.,

L'hémophilie A et B : Association Française des Conseillers en Génétique, Association Française des Hémophiles Encyclopédie Orphanet Grand Public. Mai 2006. (Consulté le 15 octobre 2015)
<<https://www.orpha.net/data/patho/.../Hemophilie-FRfrPub646.pdf>>

35. Guerois C.

L'hémophilie aujourd'hui: hemophiliatoday. Kinésithérapie.

La Revue Apr 2009 ; 9 (88) : 32-36

36. Guérois C, Leroy J.,

L'hémophilie. In: Najman A, Verdy E., Potron G. et al. Hematologie. T2. Chap 35.

Paris : Ellipses, 1994. P429-430.

37. Guissou S.I

Morbidité et séquelles orthopédiques de l'hémophilie : Etude réalisée chez 31 patients suivis au service d'hématologie du CHU de Dakar. 126P.

Th Méd : Dakar. Université Cheikh Anta Diop, 2006.13

38. Guyard A., Albarede S.

Annales du contrôle National de qualité des analyses de Biologie Médicale

Hématologie 04 HEM 25 juin 2004. (consulté le 23 mars 2017)

<http://ansm.sante.fr>

39. 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. 2007. (consulté le 8 novembre 2016)

www.has-sante.fr/.../07-030_hemophilies-guide_edite_sans_lap.pdf

40. Hémarthrose

Encyclopédie médicale. (Consulté le 28 février 2017)

<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/hemarthrose>

41. Hémophilie.

Encyclopédie orphaned grand public. Mai 2006 (consulté le 31 mai 2016)

<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf>

42. Hordé P.

Hemostase définition. Journal des femmes. (Consulté le 25 mars 2017)

<http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/13439-hemostase-definition> >

43. Husson M-C.

Facteurs antihémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B. Dossier du CNIMH. 2003; 24 (3-4) :1-84.

44. Institut National de la Statistique. Abidjan.

RGPH 2014. principaux indicateurs : résultats globaux. Publié le 21/12/2015
(Consulté le 12 Décembre 2016)

<http://www.ins.ci/n/resultats%20globaux.pdf>

45. Jobin F.

L'hémostase. Paris : Maloine,1995. P 1-67

46. Lacroix-Desmazes S.

Hémophilie. (consulté le 4 mai 2016)

<https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/hemophilie>>

47. Lamarche V.

Etude de la consommation de produits anti-hémophiliques à l'occasion de chirurgies orthopédiques et dentaires chez les hémophiles.

Th. Pharm: Toulouse. Univ, 2006.76p

48.Lapalud P., Schved J-F, Granier C. et al

Les anticorps anti-FVIII : caractérisation, mécanismes d'action et méthodes de détection Volume 14, numéro 6, Novembre-Décembre 2008 (consulté le 01 avril 2017)

http://www.jle.com/fr/revues/hma/edocs/les_antikorps_anti_fviii_caracterisation_mecanismes_daction_et_methodes_de_detection_279738/article.phtml?tab=citer

49.Lillicrap D.

The Basic Science, Diagnosis and Clinical Management of von Willebrand Disease. Queen's University. Ontario, Canada World Federation of Hemophilia, 2004; revised 2008. (consulté le 4 février 2017)

<http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1180.pdf>

50.Localisation hématomes

(consulté le 4 janvier 2015)

<http://www.memoireonline.com/06/09/2160/Lhemophilie16.png>

51. Lova H. R, Feno H. R., FaralahyR. R, et al

Profil épidémio-clinique et radiologique des atteintes ostéo-articulaires des hémophiles à Madagascar.

Pan Afr Med J. 2014; 19: 287.

52. Metcalfe P.

Platelet antigens and antibody detection. Vox sanguinis. 2004; 87: 82-86 (consulté le 12 novembre 2016)http://williams.medicine.wisc.edu/platelet_antigens.pdf

53. National Hemophilia Foundation. New York.

History of Bleeding Disorders (consulté le 10 octobre 2016)

<https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/History-of-Bleeding-Disorders>

54. Negrier C., Sultan Y.

Hémophilie. In : Sampol J, Arnoux D, Boutière B. Manuel d'hémostase.

Paris : Elsevier, 1995 ; 337-343

55. Negrier C.

Les produits anti hémophiliques en France : état des lieux et perspectives.

Hémophilie. Juin 2009 ; 186 : 15-18.

56. Négrier 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(10): 2695-2701.

57. Nguyen P.

L'hémophilie en questions. T 1 Ed médicales phase 5. 2010. P 72

58. OMS. Genève.

Méthode de dépistage des conductrices d'hémophilie :

Memorandum (consulté le 14 décembre 2016)

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2395835/

59. Pernod G.

La maladie de Willebrand. Corpus médical de la faculté de médecine de Grenoble.

Mise à jour janvier 2005 (consulté le 28 mars 2015)

<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/>

60. Pollman H, Linnenbecker S.

The frequency of joint bleeding in early childhood in patients with severe hemophilia. Dublin, Ireland XII International Congress of the WFH. 1996 Jun 23 - 28; 76(17):651-662

61. Pothet A., Jean S.

Les gènes des hémophilies (consulté le 10 mai 2016)

<http://www.svt.acversailles.fr/archives/docpeda/banques/electro/ph%E9notyopes/html/hemogeneB.htm>

62. RaabeM.

Hemophilia: Genes and disease 2008. 133p. (consulté le 7 avril 2016)

<http://www.amazon.com/Hemophilia-Genes-Disease-Michelle-Raabe/dp/0791096483>

63. René (St)

L'hémostase la coagulation. Différentes étapes de l'hémostase

(Consulté le 3 avril 2017)

http://www.corpshumain.ca/Coagulation_hemostase.php

64. René(St)

L'hémostase la coagulation. Schéma simplifié de la cascade d'activation des facteurs. (Consulté le 3 avril 2017)

http://www.corpshumain.ca/Coagulation_hemostase.php

65. Rkain M

L'hémophilie au Maroc état actuel et perspectives. Centre de traitement de l'hémophilie service d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU rabat-sale. 123p

Th.med :rabat.2006

<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/1298/M0602008.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

66. Roosendaal G., Lafeber F.P.

Pathogenesis of haemophilic arthropathy.

Haemophilia. 2006 ;(12 Suppl3) :117-21 (consulté le 25 novembre 2016)

<http://www.stago.fr/l-hemostase/tests-clinique/hemophilie-a/quelles-sont-les-complications/>

67. Roth DA, Tawa N, O'brien J. et al

Nonviral transfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A.

New England Journal of Medicine. Juin 2001 ; 344 :1735-1742

68. Samama M.M.

Conduites pratiques en hémostase et thrombose. 3ème éd. Paris : Alinéa Ed, 2008.470p

69. Samama M.M

Hémorragies et Thromboses : du diagnostic au traitement.

Paris : Ed. Masson, 2009. 473p.(collection « les abrégés »)

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

Hémorragies et thromboses du diagnostic au traitement.2^{ème} éd. Paris : Elsevier Masson,2009.473p

71. Samama M.M, Schved J-F.

Histoire de l'hémophilie et de ses traitements Synthèse des interventions au congrès des 50 ans de l'AFH (consulté le 17 janvier 2017)

< http://afh.asso.fr/IMG/pdf/dossier_actu_revue_171_2-2.pdf >

72. Schved J.-F.

Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. In: Encycl. Med. Chir., Paris: Elsevier Masson, 2008.14p

73. Schved J. F

Prise en charge de l'hémophile aux urgences.

Le Praticien en Anesthésie Réanimation.2009;13(5):365–370.

74.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.89pTh pharm : Abidjan. Université de cocody,2016.

N°1761-2016

75. Sharathkumar AA, Pipe SW.

Congenital Bleeding Disorders. In: MD

AHS, FACP HMLM, editors. Concise Guide to Hematology. WileyBlackwell, 2011
(cited 2015 May 17). p. 112–30.(consulté le 10 avril 2016)

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444345254.ch11/summary>

76. Société Canadienne de l'Hémophilie. Montréal

Tout sur l'hémophilie : un guide à l'intention de la famille. 2ème éd. 2010. (Consulté
le 4 mars 2017)

www.hemophilia.ca/files/Preface%20FR.pdf

77. Stonebraker J. S, Brooker M., Amand R. E, et al

A study of reported factor VIII use around the world. In:

World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey.Haemophilia.
2009:14 (consulté le 7 mai 2016)

<https://haemophilia.ie/PDF/WFH%20fVIII.pdf>

78. Tailhefer H.

Hémophilie B : Actualités et Perspectives Thérapeutiques.186p.

Th SPB : Lyon, 2013, 3

79. Terrand. M.

Hématologie clinique 4.

Physiologie de l'hémostase (consulté le 25 février 2017)

www.lecomprime.com/cours/3eme-annee/?aid=454&sa=0

80.Trossaërt M.

Etude phénotypique et génotypique de patients hémophiles A modérés ou atténués :
anomalie qualitative.

Th Biologie Méd : Nantes, 2008 (consulté le 17 mars 2017)

www.idref.fr/083261400.rdf

81. Trzeciak M.C, Denninger M.H.

L'hémostase en questions. Paris : Edition Biomerieux , 2003. 183p.

82. Université Louis Pasteur – Faculté de Médecine. Strasbourg

DCEM3 - Module 17 - Maladies du Sang et Transfusion 2005/2006 (consulté le 10 mai 2016)

<http://www.memoireonline.com/03/12/5545/m_Importance-de-l-hemoglobine-et-de-l-hematocrite-d>

83. Vaubourdolle M.

Biochimie, hématologie. T2. Hémostase, aspects génétique p1045, 2007 (consulté le 7 novembre 2016)

<<https://books.google.com/books?isbn=2915585393>>

84. World Federation of Hemophilia. Montréal

Report on the annual global survey 2015: WFH ,2016:52p. (Consulté le 29 mars 2017)

<<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1627.pdf>>

85. Yan Y.

Tout savoir sur l'hémophilie. Expression clinique de l'hémophilie (consulté le 3 avril 2017)

<<http://hemophilieab.blogspot.com/2012/08/expression-clinique-de-lhemophilie.html>>

ANNEXES

Annexe 1

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

M ou Mme

Dr m'a proposé de participer à l'étude «Profil épidémiologique et biologique des patients atteints de troubles hémorragiques héréditaires en Côte d'Ivoire suivis au Centre Hospitalier Universitaire de YOPOUGON ».

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 services 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 susnommé,

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

ANTECEDENTS CLINIQUES

Vaccination contre l'hépatite virale B (1=oui 2=non) ____\
Autres vaccins _____
Activité physique régulière (1=oui 2=non) ____\
Si oui, laquelle _____
Nombre de cas connus dans la famille : frères, sœurs, tantes, oncles,
cousin(e)s (enfants exclus) ____\
Précisez _____
Circoncision (1=oui 2=non) ____\
Complication (1=oui 2=non) ____\

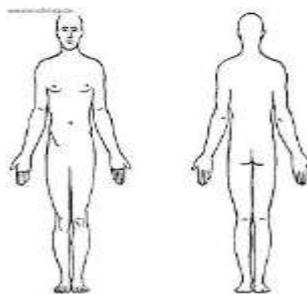
INSERTION SOCIALE

Activité professionnelle ou scolaire (1=conservée 2=perdue) ____\
Si perdue, pourquoi _____
Secteur d'activité professionnelle (1=propre compte 2=privée 3=publique) ____\

CLINIQUE ET BIOLOGIE

Groupe sanguin (1= A 2= B 3= AB 4= 0) ____\
Rhésus (1= positif, 2= négatif) ____\
Hémorragies spontanées (1=oui 2=non) ____\ préciser le nombre ____\
Hémorragies provoquées (1=oui 2=non) ____\ préciser le nombre ____\

COMPLICATIONS :



Hémarthroses (1=oui 2=non) : ___\

préciser le siège

Hématomes (1=oui 2=non)

___\

Gingivorragie (1=oui 2=non)

___\

Hématurie (1=oui 2=non)

___\

Déformation articulaire (1=oui 2=non)

___\

Traitement utilisé : 1= Sang total, 2= Concentré érythrocytaire, 3= Plasma frais congelé,
4= Concentré en facteur VIII, 5= Concentré en facteur IX, 6=Cryoprécipité

___\

Traitement martial (1= oui, 2=non)

___\

Prise d'anti fibrinolytiques (1=oui 2=non)

___\

Complications liées au traitement

Hépatite virale B (1=oui 2=non)

___\

Date de survenue

___\ ___\ ___\

Hépatite virale C (1=oui 2=non)

___\

Date de survenue

___\ ___\ ___\

HIV (1=positif 2=négatif 3=indéterminé 4=non fait)

___\

Inhibiteurs (1=présents 2=absents)

___\

Taux _____ \

PARAMETRES BIOLOGIQUES

Tubes utilisés (1= tube rouge sec, 2= tube violet EDTA, 3= tube bleu citraté) ___\

Aliquotes ___\

HEMOGRAMME

Globules rouges	___\	10⁶/mm³	Globules blancs	____\	10³/mm³
Hémoglobine	___\	g/dl	PNN	____\ ___\	/mm³
Hématocrite	___\	%	PNE	____\ ___\	/mm³
VGM	___\	fl	PNB	____\	/mm³
TCMH	___\	pg	Lymphocytes	____\ ___\	/mm³
CCMH	___\	%	Monocytes	____\ ___\	/mm³
Aspect des GR			Plaquettes	____\	10³/mm³

HEMOSTASE

COAGULATION		TAUX RESIDUELS DES FACTEURS	
TP		F. VIII	
TCA malade		F. IX	
TCA témoin		F. VW	
TCA		F. XI	
IR		Fibrinogène	

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 parents connus atteints de troubles hémorragiques héréditaires s'il y en a. 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

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

SŒURS

Connue(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

GRAND PERE

Connu hémophile OUI NON

Signes suspectant une hémophilie

.....

Aucune donnée connue

GRAND MERE

Connue hémophile OUI NON

Signes suspectant une hémophilie

.....

Aucune donnée connue

ONCLES PATERNELS

Connu(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....

Aucune donnée connue

COUSINS

Connu(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....

Aucune donnée connue

COUSINES

Connue(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....

Aucune donnée connue

TANTES PATERNELLES

Connue(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....

Aucune donnée connue

COUSINS

Connu(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....

Aucune donnée connue

COUSINES

Connue(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....

Aucune donnée connue

ONCLES MATERNELS

Connu(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....

Aucune donnée connue

COUSINS

Connu(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....

Aucune donnée connue

COUSINES

Connue(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....

Aucune donnée connue

TANTES MATERNELLES

Connue(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....

Aucune donnée connue

COUSINS

Connu(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....

Aucune donnée connue

COUSINES

Connue(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....

Aucune donnée connue

<p 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 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 align="center">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 align="center">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>Connue(s) hémophile(s)</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>	<p align="center">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 align="center">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 align="center">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 align="center">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>Connue(s) hémophile(s)</p> <p>Signes suspectant une hémophilie</p> <p>.....</p> <p>Aucune donnée connue <input type="checkbox"/></p>	<p align="center">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 align="center">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 3: Localisation géographique des groupes ethniques en Côte d'Ivoire



Source : IGT (Institut de Géographie Tropicale)



Annexe 4 : Groupes ethniques de Côte d'Ivoire et leurs composantes.

AKAN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbey ▪ Abidji ▪ Abouré ▪ Abron ▪ Adjoukrou ▪ Agni ▪ Ahizi ▪ Akyé ▪ Alladian ▪ Appolo ▪ Avikam ▪ Baoulé ▪ Ebrié ▪ Ega ▪ Ehotilé ▪ Essouma ▪ Krobou ▪ M'batto 				
KROU	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bakwé ▪ Bété ▪ Dida ▪ Gnaboua ▪ Godié ▪ Guéré ▪ Kodia ▪ Kouya ▪ Kouzié ▪ Kroumen ▪ Neyo ▪ Niédéboua ▪ Oubi ▪ Wané ▪ Wobè 				
MANDE	<table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; border: none;">Mandé du Nord</th> <th style="text-align: left; border: none;">Mandé du Sud</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border: none;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bambara ▪ Bêrê ▪ Dioula ▪ Gbin ▪ Malinké ▪ Nigbi ▪ Peuhl ▪ Siaka </td> <td style="border: none;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gagou ▪ Gouro ▪ Mona ▪ N'gain ▪ Ouan ▪ Toura ▪ Yacouba ▪ Yaourê </td> </tr> </tbody> </table>	Mandé du Nord	Mandé du Sud	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bambara ▪ Bêrê ▪ Dioula ▪ Gbin ▪ Malinké ▪ Nigbi ▪ Peuhl ▪ Siaka 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gagou ▪ Gouro ▪ Mona ▪ N'gain ▪ Ouan ▪ Toura ▪ Yacouba ▪ Yaourê
Mandé du Nord	Mandé du Sud				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bambara ▪ Bêrê ▪ Dioula ▪ Gbin ▪ Malinké ▪ Nigbi ▪ Peuhl ▪ Siaka 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gagou ▪ Gouro ▪ Mona ▪ N'gain ▪ Ouan ▪ Toura ▪ Yacouba ▪ Yaourê 				
GOUR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Birifor ▪ Degha ▪ Gondja ▪ Gouin ▪ Kamara ▪ Komono ▪ Koulango ▪ Lobi ▪ Lohron ▪ Nafana ▪ Samogho ▪ Sénoufo ▪ Siti ▪ Toonie 				

Annexe 5 : Tableau récapitulatif des résultats de dosage des patients

Patient N°	Age	Sexe	Statut	Taux TP (%)	TCK(s)	FVIII (%)
1	3	M	Hémophile A sévère	77.2	95.7	<1
2	22	M	Hémophile A sévère	74	94.5	<1
3	24	M	Hémophile A modéré	100	86.3	4.2
4	14	M	Hémophile A mineur	96,8	82,9	6,4
8	4	M	Hémophile A sévère	98,4	94.4	<1
10	13	M	Hémophile A mineur	98.4	93.8	7
11	39	M	Hémophile A modéré	88.2	78.6	4.4
13	21	M	Hémophile A modéré	86	84.5	2.8
14	6	M	Hémophile A mineur	98.4	90.2	7.4
15	28	M	Hémophile A mineur	101.6	47	18.4
16	12	M	Hémophile A modéré	74	81.6	5.2
17	12	M	Hémophile A sévère	88.2	82.8	<1
19	19	M	Hémophile A mineur	70.1	66.6	6.8
20	27	M	Hémophile A mineur	116.2	82	6
21	10	M	Hémophile A sévère	89.5	104.6	<1
24	5	M	Hémophile A mineur	114.2	77.2	8
25	6	M	Hémophile A mineur	78.4	81.5	6.2
26	26	M	Hémophile A mineur	116.2	78.3	6.2

Patient N°	Age	Sexe	Statut	Taux TP (%)	TCK(s)	FVIII (%)
27	22	M	Hémophile A mineur	116.2	82	6
29	12	M	Hémophile A mineur	103.3	87.9	7.4
30	10	M	Hémophile A sévère	86.9	61.7	<1
31	8	M	Hémophile A mineur	118.2	84.6	6.4
32	6	M	Hémophile A modéré	120	97.5	4.6
33	61	M	Hémophile A mineur	106	42.7	36.8
36	12	M	Hémophile A mineur	90.9	56.2	7.6
37	4	M	Hémophile A sévère	86.9	92	<1
38	16	M	Hémophile A modéré	92.3	86.3	4.6
39	37	M	Hémophile A mineur	101.6	57.5	7.2
40	4	M	Hémophile A sévère	98.8	84.3	<1
41	7	M	Hémophile A mineur	112	91.4	6.4
44	9	M	Hémophile A mineur	89.5	87.9	6.8

Annexe 6 : Tableau récapitulatif de la connaissance des patients sur leur degré de sévérité avant et après dosage

Patient N°	Statut selon le questionnaire	Statut après dosage
1	Hémophile A sévère	Hémophile A sévère
2	Hémophile A sévère	Hémophile A sévère
3	Hémophile A modéré	Hémophile A modéré
4	Hémophile A modéré	Hémophile A mineur
8	Hémophile A sévère	Hémophile A sévère
10	Hémophile A mineur	Hémophile A mineur
11	inconnu	Hémophile A modéré
13	Hémophile A sévère	Hémophile A modéré
14	Hémophile A mineur	Hémophile A mineur
15	Hémophile A sévère	Hémophile A mineur
16	Hémophile A modéré	Hémophile A modéré
17	Hémophile A sévère	Hémophile A sévère
19	inconnu	Hémophile A mineur
20	Hémophile A sévère	Hémophile A mineur
21	Hémophile A sévère	Hémophile A sévère
24	Hémophile A sévère	Hémophile A mineur
25	Hémophile A sévère	Hémophile A mineur
26	Hémophile A sévère	Hémophile A mineur
27	Hémophile A sévère	Hémophile A mineur
29	Hémophile A mineur	Hémophile A mineur
30	Hémophile A modéré	Hémophile A sévère
31	Hémophile A sévère	Hémophile A mineur
32	inconnu	Hémophile A modéré
33	Hémophile A mineur	Hémophile A mineur
36	inconnu	Hémophile A mineur
37	Hémophile A sévère	Hémophile A sévère
38	Hémophile A sévère	Hémophile A modéré
39	Hémophile A mineur	Hémophile A mineur
40	Hémophile A sévère	Hémophile A sévère
41	inconnu	Hémophile A mineur
44	Hémophile A sévère	Hémophile A mineur

RESUME

Introduction

L'hémophilie A est une maladie hémorragique héréditaire rare, mais la plus courante des maladies hémorragiques héréditaires. En Afrique, particulièrement en Côte d'Ivoire, cette maladie reste peu connue des patients eux-mêmes et de leurs familles. Nous nous sommes donc fixé comme objectif d'établir le profil épidémiologique, clinique et biologique des hémophiles A suivis au CHU de Yopougon à Abidjan en Côte d'Ivoire.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude transversale qui s'est déroulée de septembre 2014 à janvier 2015 à l'Unité d'Hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon. 42 patients ayant donné un consentement écrit ont été reçus pour l'étude. Cependant, notre travail a porté sur 31 patients qui présentaient des déficits en facteur VIII après dosage. Sur chaque plasma pauvre en plaquettes, recueilli à partir de prélèvements dans des tubes d'hémostase, ont été réalisés le TP, le TCA, le dosage du facteur VIII sur le coagulomètre option 4 plus de bioMérieux.

Résultats

- Sur le plan socio-démographique :

L'âge moyen était de $16,8 \pm 12,95$ et des extrêmes allant de 3 à 61 ans. Le groupe Akan était le groupe majoritairement rencontré avec 29% des patients. Avec un pourcentage de 67,7%, la plupart de nos patients étaient des élèves et étudiants et avaient un niveau socio-économique moyen et bas.

- Concernant les données cliniques

La maladie a été découverte dans les premiers mois de vie dans 61,3% des cas et les principales circonstances de découverte étaient les circoncisions à 38,7%. Les hémarthroses et les hématomes ont constitué les signes cliniques fréquemment retrouvés chez nos patients, avec des pourcentages respectifs de 83,9% et 80,6%.

- Sur le plan biologique

Le temps de prothrombine avait une moyenne de $97,1 \pm 14,03$, le TCK était de $79,1s \pm 16,1$, le taux de facteur VIII $9,8 \pm 11,58$. 54,8% de nos patients étaient hémophiles A mineurs, 25,8% hémophiles A sévères, et 19,4% hémophiles A modérées.

54,8% des patients se disaient hémophiles sévères mais après dosage, seulement 25,8% l'étaient en réalité.

Conclusion

L'hémophilie A reste une maladie peu connue des patients eux-mêmes. Ce travail nous a permis de déterminer le profil biologique de 31 personnes présentant un déficit en facteur VIII de la coagulation. Il pourrait être amélioré par le dosage du facteur Willebrand.

Mots clés : Facteur VIII, Hémophilie, Troubles héréditaires de la coagulation, Abidjan