

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL



N°1903/18

Année : 2017– 2018

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

KOUADIO KOUAME PARFAIT

**PROFILS ÉPIDÉMIOLOGIQUE, CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
DE 39 CONDUCTRICES DE L'HEMOPHILIE SUIVIES AU
CHU DE YOPOUGON, ABIDJAN (CÔTE D'IVOIRE) EN 2017**

Soutenue publiquement le 20 Avril 2018.

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur MONNET DAGUI, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Madame SAWADOGO DUNI, Professeur Titulaire
Asseseurs : Monsieur KOUASSI DINARD, 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 †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur IRIE-N'GUESSAN Amenan
Sous-directeur Chargé de la Recherche	Professeur DEMBELE Bamory
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	Pharmacie Clinique
Mmes AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
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 Gisèle	Pharmacologie
MM. MALAN Kla Anglade MENAN Eby Ignace	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité Parasitologie - Mycologie
M. MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme SAWADOGO Duni	Hématologie
M. YAVO William	Parasitologie - Mycologie

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. AMIN N'Cho Christophe BONY François Nicaise DALLY Laba Ismael DEMBELE Bamory DJOHAN Vincent GBASSI K. Gildas	Législation Chimie Analytique, Contrôle Qualité Chimie Analytique, Contrôle Qualité Pharmacie Galénique Immunologie Parasitologie –Mycologie Chimie Physique Générale
Mme IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M. KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme SACKOU-KOUAKOU Julie	Santé Publique
MM.KOUASSI Dinard LOUKOU Yao Guillaume OGA Agbaya Stéphane OUASSA Timothée OUATTARA Mahama	Hématologie Bactériologie-Virologie Santé Publique et Economie de la Santé Bactériologie-Virologie Chimie Organique et Thérapeutique
Mmes POLNEAU-VALLEE Sandrine SANGARE TIGORI Béatrice	Mathématiques-Statistiques Toxicologie
MM. YAPI Ange Désiré	Chimie organique et thérapeutique

AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes AKOUBET-OUAYOGODE A.	Pharmacognosie
ALLOUKOU-BOKA Paule-M.	Législation
APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
BEDIAKON-GOKPEYA M.	Santé Publique
BLAO-N'GUESSAN Amino R. J.	Hématologie
MM. BROU Amani Germain	Chimie Analytique
BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie Clinique
COULIBALY Songuigama	Chimie Organique et Thérapeutique
DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes DONOU-N'DRAMAN Aha E.	Hématologie
DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M. EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
MM. KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
KACOU Alain	Chimie Organique et Thérapeutique
KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
KOFFI Kouamé	Santé Publique
KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM. KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie Organique et Thérapeutique
KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
KOUAME Jérôme	Santé Publique
KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
Mme KRIZO Gouhonon Anne-A.	Bactériologie-Virologie
MM. LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie

N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Organique et Thérapeutique
Mmes N'GUESSAN Kakwokpo C.	Pharmacie Galénique
N'GUESSAN-AMONKOU A. C.	Législation
ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique et Thérapeutique
TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M. TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme TUO Awa	Pharmacie Galénique
M. YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

5. CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé Publique

6. ATTACHE DE RECHERCHE

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

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

MM. DIAINE Charles	Biophysique
OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2. MAITRES DE CONFERENCES

M. KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3. MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
------------------------	------------------------

4. NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
COULIBALY Gon	Activité Sportive
M. DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
M.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
LABORATOIRES ET
DEPARTEMENTS DE L'UFR
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs OUASSA Timothée ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs CABLAN Mian N'Dédey Asher KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître-assistant Maitre-assistant
APETE Sandrine	Assistante
DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
LATHRO Joseph Serge	Assistant

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

Professeur MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs HAUHOUOT ép. A. M.L. AHIBOH Hugues	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs KONAN Konan Jean Louis YAYO Sagou Eric	Maître-assistant Maître-assistant
KONE Fatoumata	Assistante
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. **BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

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

IV. **CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs AKE Michèle	Professeur Titulaire
AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
GBASSI Komenan Gildas	Maître de Conférences Agrégé
BROU Amani Germain	Assistant

KPAIBE Sawa André Philippe Assistant

TRE Eric Serge Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur OUATTARA Mahama Maître de Conférences Agrégé
Chef de Département

Professeur YAPI Ange Désiré Maître de Conférences Agrégé

Docteurs COULIBALY Songuigama Assistant

KACOU Alain Assistant

KOUAHO Avi Kadio Tanguy Assistant

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Assistant

SICA-DIAKITE Amelanh Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace H. Professeur Titulaire
Chef de Département

Professeurs YAVO William Professeur Titulaire

Professeur DJOHAN Vincent Maître de Conférences Agrégé

Docteurs BARRO KIKI Pulchérie Maître-assistante

ANGORA Kpongbo Etienne Maître-assistant

KASSI Kondo Fulgence Maître-assistant

KONATE Abibatou Maître-assistante

VANGA ABO Henriette Maître-assistante

MIEZAN Jean Sébastien Assistant

TANOH-BEDIA Valérie Assistante

**VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE,
COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION
PHARMACEUTIQUE**

Professeur KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-assistante
N'GUESSAN Alain	Maître-assistant
ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante
LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
N'GUESSAN-AMONKOU A. C.	Assistante
TUO Awa	Assistante

**VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE
VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE**

Professeur KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-assistant
FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-assistante
ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
ODOH Alida Edwige	Assistante

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

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

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES,
STATISTIQUES ET INFORMATIQUE**

Professeur POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteur KONAN Jean-Fréjus	Maître-assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

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

Docteurs CLAON Jean Stéphane	Maître-assistant
MANDA Pierre	Maître-assistant
DIAKITE Assata	Maître-assistante
HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-assistante
KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-assistante
OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
KOFFI Kouamé	Assistant
NGBE Jean Verdier	Assistant

DEDICACES

Je dédie cette thèse...

A JESUS, Le Dieu qui a fait le monde et tout ce qui s'y trouve

Etant le Seigneur du ciel et de la terre.

Pour tous ses bienfaits qu'Il nous octroie,

Pour toute sa Protection,

Pour sa Justice et son Amour,

Rien ne suffit à te glorifier,

Pardonne nos erreurs, continue de nous guider.

Merci infiniment.

A PATRICE,

Mon compagnon de route, mon ami fidèle,

Merci d'avoir toujours été là pour moi.

Nos nuits passées à étudier, dans la même chambre, nos luttes

m'ont permis d'arriver là aujourd'hui.

Je te dédie cette thèse,

Puisse le Tout Puissant t'accorder longue vie auprès de ta famille.

A ma cousine Mme TOURE née Yao Affoué Léa

Tu n'es pas ma génitrice comme on le dit dans certaines cultures, mais pour moi, tu es ma mère. Car tu as su m'accompagner de tes prières, de tes conseils. Tu m'as guidé tout au long de mes études. Tu as eu mal pour moi quand il y a eu deux années de fermeture de l'université, et encore une autre année blanche. Ce jour ne serait jamais arrivé sans toi. Je n'aurais jamais pu devenir pharmacien sans toi. Je ne cesserai jamais de te dire merci. Merci, et que Dieu te récompense de grâces et bénédictions, tous les jours de ta vie. Qu'il comble tous tes désirs les plus profonds, et qu'il veille sur toi et ta famille. Je t'aime.

A mes oncles MM. KOUADIO KRA, KOUADIO N'guessan

Emile et KOUADIO Kouassi Emmanuel

Je vous dis merci de tout ce que vous faites pour moi. Merci de m'avoir permis d'étudier. Merci de m'avoir accueilli comme votre fils. Merci de vos conseils et de votre aide. Je vous rassure que je n'ai point senti l'absence de mon père et de ma mère.

A mes tantes Siallou Kan, Djaha Hélène, Yao Amenan et Paulette

Je vous dis merci de tout ce que vous faites pour moi. Depuis l'école primaire jusqu'aujourd'hui, vous ne vous laissez point de vous soucier de mes études. Les mots me manquent pour vous qualifier toutes. Avec vous, je n'ai manqué d'aucune affection. Que DIEU vous le rende au centuple.

A mes frères et sœurs dans la foi

Merci à vous pour toutes vos prières et votre aide. Je vous aime énormément, et je prie Dieu qu'il soit notre soutien tous les jours de notre vie. Qu'il nous garde toujours unis, et qu'il soit notre guide, qu'il nous maintienne toujours sur le chemin qu'il a tracé pour nous. Ce jour est pour nous tous un jour de joie et source de notre fierté.

Je vous aime.

A mes cousins, cousines Rodrigue, Jacob, Aubin, Fiacre, Aristide, Tatiana, Gladys, Huguette, Benjamine, Miriam

Toute ma sympathie en ce jour. Que Dieu nous permette de nous aimer davantage, les uns les autres, et qu'il bénisse chacun de nous.

A mes enfants Emmanuella, Morel et Epainète

En ce jour, je prie pour que Dieu vous fasse grandir en sagesse et vous accorde d'être obéissants et travailleurs. Je vous aime. Merci de m'apporter du bonheur chaque jour.

A Dr KADJO T. Evrard, pharmacien titulaire de la pharmacie la Paix ABOBO ABIDJAN

Je vous remercie, ainsi que tout le personnel de votre officine. Merci de m'avoir gardé comme assistant jusqu'à ce jour depuis mon stage optionnel au sein de votre entreprise. Votre manière de gérer une officine pharmaceutique m'aidera tous les jours. Plus qu'un employeur, vous avez été un grand frère beaucoup respectueux et respectable.

Que Dieu vous bénisse.

A Docteur Adjambri Euseube

Que Dieu vous bénisse pour tout votre soutien durant toute la réalisation de ce travail. Vous êtes pour nous, un exemple à suivre dans notre vie quotidienne.

A Docteur Meïté N'Dogomo

Merci de nous avoir mis en contact avec les patients. Ce travail achevé est pour nous, un signe de notre reconnaissance à votre endroit.

A mes aînés de la faculté, Docteurs Brou Ya, Issoufou Kouakou, Grah Annick, Diabo Nadro, Adjo

Je vous dis merci de toute l'aide apportée. Merci de vos conseils qui m'ont aidée à valider les unités de valeurs. Que Dieu vous accorde ses grâces.

A Docteur N'CHO Théodore,

Je vous remercie, ainsi que votre fils Dr N'CHO STEPHANE et le personnel de la pharmacie Esperance de Divo. Merci de montrer et de partager l'exercice de la profession. Votre manière de gérer une officine pharmaceutique m'aidera tous les jours. Plus qu'un patron, vous avez été pour moi un père, un conseiller et un formateur. Que Dieu ne cesse de vous combler de sa bonté, ainsi que votre famille.

**A mes ami(e)s de la 33^{ème} promotion, particulièrement
ALICE, DETTO, KOLO, ADAMO, SIE, LESIN, CYNTHIA**

Merci pour ces belles années passées ensemble.

**A mon groupe de thèse JEAN JACQUES, PATRICE, ISMAEL,
MOHAMED**

*Ce travail est l'accomplissement de nombreuses années de travail. Que Dieu continue de nous
bénir au-delà de nos espérances.*

A tous ceux que je n'ai pu nommer

Je sollicite votre indulgence, et vous dédie cette thèse.

REMERCIEMENTS

**A tout le personnel de l'Unité d'Hématologie du Laboratoire
Central du CHU de Yopougon,**

Merci pour votre disponibilité, votre encadrement et votre soutien.

A tous les enseignants de l'UFR des Sciences pharmaceutiques et biologiques,

Merci de toujours être aux côtés de vos jeunes successeurs.

**A tout le personnel des services dans lesquels j'ai effectué mes
différents stages tout au long de mon cursus,**

*Merci de m'avoir transmis votre savoir-faire. Que Dieu vous bénisse ainsi que vos familles
respectives.*

A mes professeurs de lycée, principalement M TRAORE,

Merci de m'avoir donné l'amour du travail bien fait.

**A monsieur KOUKOU Vincent, père de ma bien aimée sœur
KOUKOU AVI SYLVIE JOCELYNE,**

Merci pour vos prières et vos conseils.

**A la Fédération Mondiale d'Hémophilie, et à l'Association des
Hémophiles en Côte d'Ivoire,**

Merci d'avoir permis, par vos aides et contributions, la réalisation de cette œuvre.

**A NOS EMINENTS
MAÎTRES ET JUGES**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur MONNET DAGUI

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

Cher Maître,

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

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

Veillez recevoir, cher Maître l'expression de notre profonde gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le Professeur SAWADOGO DUNI

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

Cher Maître,

Par votre professionnalisme, votre dynamisme, votre amour du travail bien fait et votre esprit critique, vous avez su nous guider dans la réalisation de cette œuvre. Plus qu'un professeur, vous êtes pour nous, une mère et un modèle à suivre dans notre vie. Merci pour les conseils et le soutien que vous nous avez apportés, sans cesse, tout au long de ce travail.

Ces quelques mots exprimeront difficilement toute notre reconnaissance et la fierté de vous avoir, pour toujours, comme maître.

Que Jésus-Christ vous bénisse et vous comble de ses grâces inépuisables.

Que DIEU vous bénisse.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur KOUASSI DINARD

- *Maître de Conférence Agrégé d'Hématologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny*
- *Docteur en Pharmacie (Université de Nantes)*
- *Docteur en Biologie option Hématologie (Université Félix Houphouët Boigny)*
- *Biologiste diplômé de l'Université de Brest (Biochimie, Parasitologie, Hématologie, Microbiologie, Immunologie)*
- *Membre de la société Ivoirienne de Biologie Clinique*
- *Membre de la société Africaine d'Hématologie et d'Immunologie*
- *Membre de la société Française d'Hématologie*
- *Ex-Membre du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de Côte d'Ivoire*
- *Membre de la société Ivoirienne d'Hématologie et d'Immunologie*
- *Chef de service du Laboratoire de Biologie de l'Institut National de la Santé Publique d'Abidjan (INSP)*
- *Directeur de l'Institut National de Santé Publique d'Abidjan (INSP) d'Abidjan*

Cher Maître,

Toujours ouvert, disponible, accueillant et bon conseiller, votre rigueur scientifique nous impose une grande admiration et un profond respect.

Permettez-nous de vous témoigner notre profonde gratitude et l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

Que Dieu vous bénisse

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur KOUASSI AGBESSI THERESE

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

Cher Maître

Vous avez accepté avec courtoisie ainsi qu'avec beaucoup de sympathie de juger ce travail.

Veillez trouver ici, cher Maître l'expression de notre profond respect et de notre gratitude pour votre disponibilité et votre humilité.

Que DIEU vous bénisse.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	XXXI
LISTE DES FIGURES.....	XXXI
LISTE DES TABLEAUX.....	XXXIV
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	4
I-GENERALITES.....	5
II-HISTORIQUE.....	11
III- EPIDEMIOLOGIE	13
IV-MANIFESTATIONS CLINIQUES ET COMPLICATIONS	27
V-DIAGNOSTIC DE L'HEMOPHILIE	31
VI- TRAITEMENTS	34
VI-1- BUTS DU TRAITEMENT ET MOYENS THERAPEUTIQUES.....	34
VI.2. COMPLICATIONS DU TRAITEMENT	36
DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE	38
PREMIERE SECTION	39
MATERIEL ET METHODES	39
I-MATERIEL.....	40
II-METHODES.....	46
RESULTATS ET COMMENTAIRES	61
TROISIEME SECTION.....	91
DISCUSSION	91
CONCLUSION.....	97

RECOMMANDATIONS.....	100
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	103
ANNEXES.....	117

LISTE DES ABREVAITIONS

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
Fia	: Fibrine
FIIa	: 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	: Prékallibréine
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

Figure 1 : Schéma illustrant les différentes étapes de l'hémostase, selon Moerlose et Boehlen.....	6
Figure 2 : Schéma simplifié de la cascade d'activation des facteurs de coagulation chez une personne non hémophile.....	10
Figure 3 : Répartition mondiale des Hémophiles, selon le rapport annuel global de la FMH en 2015.....	15
Figure 4 : Mode de transmission de l'hémophilie, selon Belliveau	18
Figure 5 : Schéma simplifié d'un gène eucaryote selon Courtesy	20
Figure 6 : Structure du gène F9 et composition du facteur IX.....	21
Figure 7: Schéma du gène et de la protéine du facteur VIII selon Girodon	24
Figure 8: Schéma du facteur VIII selon Lapalud	26
Figure 9: Saignement intra articulaire du genou	28
Figure 10: Semi-automate de coagulation option 4 plus bioMerieux [®] , du CHU de	
Figure 14 : Diagramme récapitulatif du nombre de patientes.....	62
Figure 15: Répartition des conductrices en fonction du type d'hémophilie familiale	63
Figure 16 : Distribution des conductrices selon la tranche d'âge	64
Figure 17 : Distribution de la population selon le groupe ethnique	65
Figure 18 : Distribution de la population selon le niveau socio-économique	67
Figure 19 : Répartition de la population selon l'activité professionnelle.....	67
Figure 20 : Distribution de la population selon la présence ou l'absence de signes cliniques	86
Figure 21 : Distribution des mères selon le taux de facteurs	89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Tableau regroupant les facteurs de la coagulation.....	7
Tableau II: Dilution du standard.....	55
Tableau III: Répartition de la population selon le lieu d'habitation	66
Tableau IV : Répartition des conductrices en fonction du nombre d'enfants	68
Tableau V: Distribution des conductrices en fonction de la parité généalogique	68
Tableau VI : Répartition des mères selon le sexe de leurs enfants	69
Tableau VII: Répartition des conductrices en fonction de la connaissance de l'existence de la maladie dans leur famille	69
Tableau VIII : Distribution des patientes selon la connaissance du statut de conductrice.....	70
Tableau IX : Répartition des mères en fonction du lien de parenté avec l'hémophile	70
Tableau X : Répartition des familles de conductrices selon le type et la sévérité de la maladie	71
Tableau XI : Distribution des conductrices selon le type et le degré de sévérité de l'hémophilie familiale.....	71
Tableau XII : Distribution des conductrices dites obligatoires et potentielles en fonction du lien avec l'hémophile dans leur famille	85
Tableau XIII: Répartition des patientes selon les signes cliniques présentés.....	86
Tableau XIV: Distribution selon les données biologiques des patientes	87
Tableau XV : Distribution des conductrices selon les paramètres biologiques .	88
Tableau XVI : Distribution des conductrices selon la tranche de facteurs.....	88

Tableau XVII: Répartition des conductrices en fonction des manifestations cliniques présentées et des taux de facteurs 90

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 [39, 64].

L'hémophilie est la plus fréquente des maladies hémorragiques héréditaires graves [75]. 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 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]

L'hémophilie affecte les gens de toutes races, couleurs et origines ethniques, partout dans le monde. Ses formes les plus graves affectent presque exclusivement les hommes ; dans de rares cas, les femmes peuvent aussi en être atteintes [70].

Pour une femme issue d'une famille d'hémophiles, il est très important de connaître son statut de conductrice et les incidences de ce statut sur la vie quotidienne. Et ce, afin que la prise en charge des chirurgies et des grossesses se passe au mieux [27].

L'hémophilie pose un certain nombre de problèmes en rapport avec sa méconnaissance. C'est une maladie dont la prévalence est encore sous-évaluée sur notre continent du fait de l'insuffisance des moyens diagnostiques. Sa prise en charge reste encore onéreuse à cause du coût élevé du traitement substitutif [18].

Les patients en Côte d'Ivoire sont encore plus pénalisés. En effet, ils sont très peu informés, et l'hémophilie est insuffisamment explorée puisque les prélèvements sont encore acheminés en France pour des tests de l'hémostase.

C'est dans cette optique, que nous nous sommes proposé **d'étudier les conductrices de l'hémophilie dans une cohorte de patients souffrant des troubles héréditaires de la coagulation au CHU de Yopougon, pour ainsi améliorer la prise en charge de l'hémophilie.**

Les objectifs spécifiques sont :

- **décrire le profil épidémiologique de cette population ;**
- **élaborer leurs arbres généalogiques de famille ;**
- **identifier les manifestations cliniques ;**
- **doser leurs taux de facteurs anti hémophiliques.**

Première partie :
REVUE DE LA LITTERATURE

I-GENERALITES

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

Elle se décompose en 3 étapes illustrées dans le schéma de la figure 1. Devant une brèche vasculaire, une succession d'étapes se déroule, aboutissant à l'arrêt du saignement [44] :

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

Le processus de la coagulation fait intervenir des facteurs de la coagulation présentés dans le tableau I. Les facteurs antihémophiliques A et B interviennent au cours du processus de la coagulation. De ce fait, nous nous intéresserons particulièrement à la physiologie de la coagulation.

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

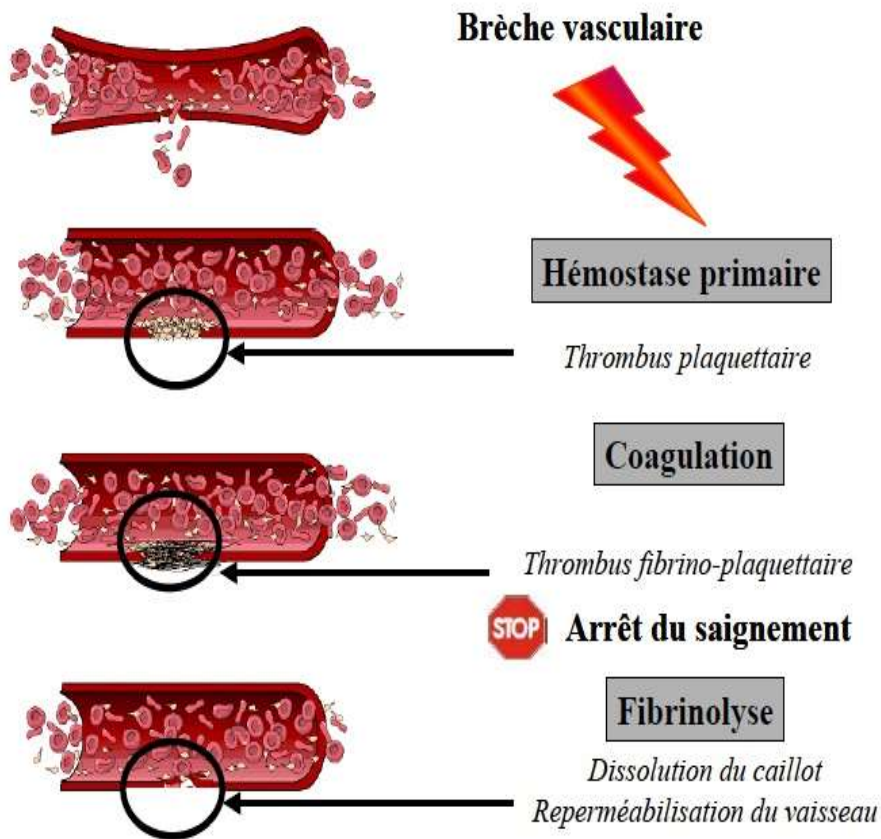


Figure 1 : Schéma illustrant les différentes étapes de l'hémostase selon Moerlose et Boehlen [44]

Tableau I: Tableau regroupant les facteurs de la coagulation [60]

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 ».

✚ La voie extrinsèque ou voie exogène ou directe : de cinétique très rapide, de quelques secondes, elle nécessite, pour être activée, la présence de facteurs tissulaires (FT) libérés par les cellules lors d'une lésion vasculaire. En effet, les cellules capables d'exprimer le FT sont situées de façon stratégique et créent une véritable ligne de défense hémostatique en cas de lésion des tissus. Ce sont les cellules des couches externes de la peau, les fibroblastes, présents dans la capsule entourant de nombreux organes, les cellules du système nerveux central, les cellules placentaires. Le FT a une grande affinité pour le FVII. Ainsi, le FT

exposé active le FVII en FVIIa et forme le complexe FT-VIIa détonateur de la coagulation. Pour cette raison, la voie extrinsèque est la voie la plus importante pour l'initiation de la coagulation. Elle aboutit à la génération de premières traces de thrombine. Cette dernière est indispensable à la continuation et l'amplification de la coagulation en activant les FV et FVIII. Le complexe FT-VIIa aura une double action d'activation. Dans les conditions physiologiques, le FIX sera activé en FIXa dans la voie intrinsèque. Lorsque le FT sera présent en grande quantité, le FX sera activé en FXa : c'est le principe qui sera mis à profit dans la réalisation du temps de Quick *in vitro*. [59,60]

✚ La voie intrinsèque ou voie endogène ou voie du système contact : se caractérise par le fait qu'elle a tous ses éléments présents dans le plasma sans apport extérieur. De cinétique plus lente, elle permet l'amplification et la propagation de la coagulation. Cette voie fait intervenir le système « contact » composé de 4 facteurs : le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM), la prékallitréine (PK), le FXII et le FXI. Ces éléments s'activent lorsqu'ils sont mis en contact avec des surfaces chargées électronégativement telles que le sous endothélium. Le KHPM joue un rôle de transport et de fixation de la PK et du FXI. La PK transformée en Kallitréine par le FXIIa, induit aussi la formation de FXIIa amplifiant ainsi l'activation de la phase contact. Le FXIIa active le FXI en FXIa. Le FXIa active à son tour le FIX en FIXa qui, en présence de calcium (Ca^{2+}) et fixé sur des phospholipides (PL), constitue avec le FVIIIa la ténase intrinsèque. Cette dernière est un complexe formé de PL, de facteurs IXa, VIIIa et de Ca^{2+} , dans lequel le FIX sera considéré comme activateur intrinsèque du FX. La ténase intrinsèque amplifie l'activation du FX en FXa, rejoignant ainsi la voie commune de la coagulation.

✚ La thrombino-formation débute lorsque le FXa est présent. Le FXa permet la formation d'une première quantité de prothrombinase : complexe formé de PL-FXa-FVa- Ca^{2+} . Ce complexe coupe la prothrombine en plusieurs fragments

dont l'un est la thrombine. La génération de FXa appelée activité ténase et la génération de thrombine appelée activité prothrombinase, sont des étapes vitamine K-dépendantes. La carboxylation des acides glutamiques situés dans la région N-terminale des facteurs vitamines K-dépendants leur permet de s'accrocher aux PL anioniques plaquettaires par l'intermédiaire du Ca^{2+} . Ces facteurs sont les PPSB et nécessitent la vitamine K pour la carboxylation qui a lieu dans le foie. La neutralisation du Ca^{2+} par un chélateur lors des prélèvements sanguins dans les tubes citratés permet de différer la coagulation du sang, rendant possible l'étude de l'hémostase au laboratoire.

✚ La fibrinoformation : Chaque molécule de fibrinogène renferme 6 chaînes polypeptidiques : $2A\alpha$, $2B\beta$ et 2 chaînes γ réunies entre elles par des ponts disulfures. La thrombine détache les fibrinopeptides A et B de petits poids moléculaires situés au bout des chaînes $A\alpha$ et $B\beta$, formant des monomères de fibrine. Ces monomères polymérisent spontanément. La thrombine, en présence de Ca^{2+} , active le FXIII. Les polymères solubles nécessiteront alors une action de stabilisation par le FXIIIa qui crée des liaisons covalentes entre les chaînes de monomères voisins, les rendant alors insolubles. Les polymères de fibrine insolubles constituent le caillot de fibrine [59,60].

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

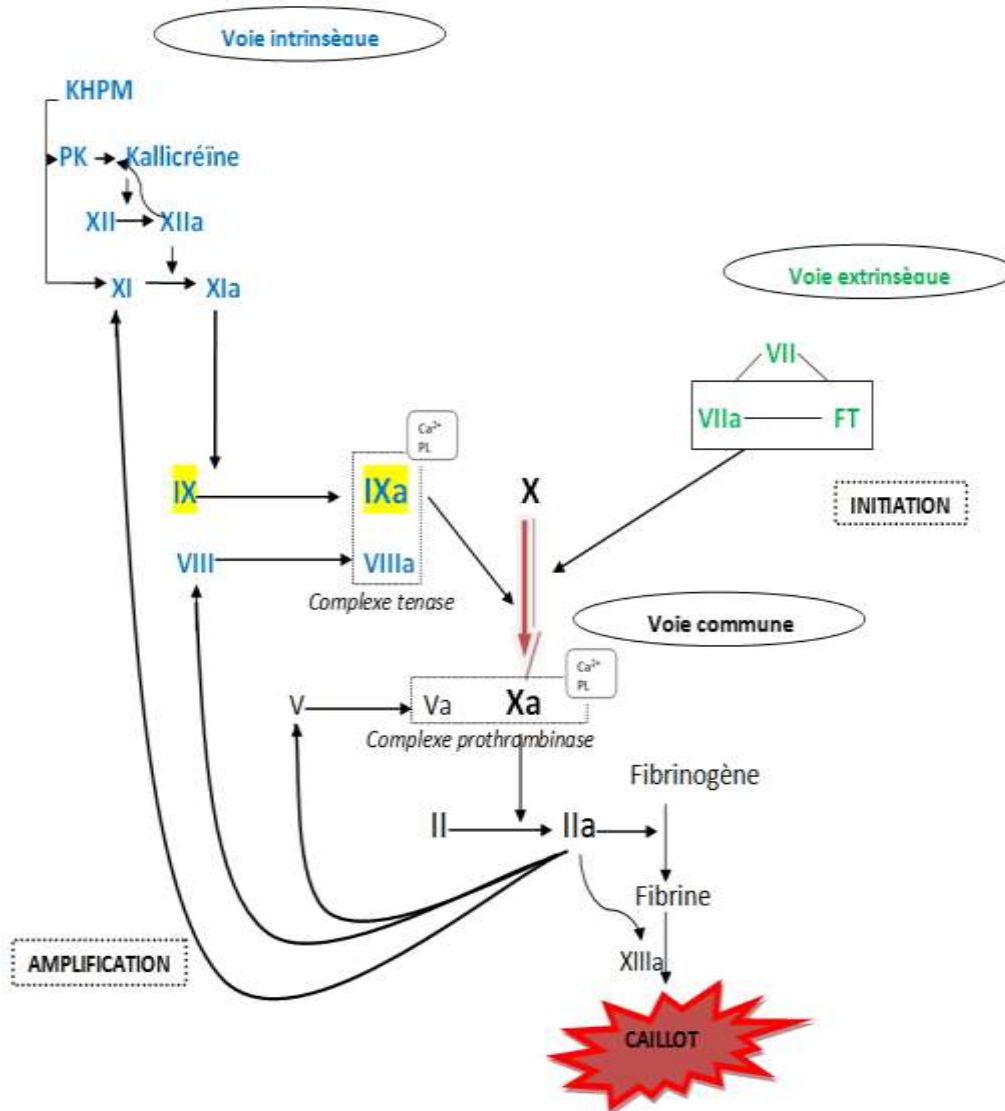


Figure 2 : Schéma simplifié de la cascade d'activation des facteurs de coagulation chez une personne non hémophile selon MALACK.

II- HISTORIQUE

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

Samama et Schved [61] ont tenté de raconter l'histoire de l'hémophilie et ses traitements au congrès du cinquantième anniversaire de l'Association Française des Hémophiles (AFH). Ils remontent au Talmud de Babylone. Ce recueil d'écrits hébraïques du II^{ème} siècle avant Jésus-Christ, annonce une maladie qui serait à l'origine de saignements et met en évidence la transmission par les femmes en dispensant de circoncision le troisième fils d'une mère qui aurait déjà perdu deux enfants victimes de complications hémorragiques après la circoncision [6].

Michelle Raabe [55], dans son article intitulé « Gene and disease series », rapporte qu'un médecin chirurgien arabe du X^{ème} siècle, Albucasis, dans son encyclopédie médicale *Al-Tasrif*, établit la première description précise d'un trouble de la coagulation qui a été transmis par les mères apparemment saines à leurs fils. Il proposa en conséquence, la cautérisation pour arrêter l'hémorragie. A partir des écrits de Albucasis, John Otto (1774-1844), un médecin de Philadelphie, en 1803, retrace l'arbre généalogique à travers trois générations de la famille d'une femme appelée Smith installée aux Etats-Unis. Il propose alors la première description clinique et génétique précise de l'hémophilie mettant l'accent sur trois éléments distincts : c'est une maladie *héréditaire* qui cause des *hémorragies* chez le sexe *masculin* [55]. Il préconise, pour sa part, l'utilisation du sulfate de soude [6].

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

l'hémophilie B [47]. Cela a eu un impact sur le destin de ces grandes familles puisque vingt descendants de la reine Victoria furent hémophiles. Une de ses petites filles, Alix, épousa Nicolas II, prince de Russie. Leur fils, Alexis, naquit hémophile en 1904. Raspoutine, un prêtre, parvint à calmer les douleurs de l'enfant et gagna la confiance de toute la famille. On le soupçonne d'avoir joué un rôle dans la révolution de 1917. Son protocole thérapeutique utilisait outre la prière, le magnétisme, l'hypnotisme, mais aussi les tissus d'animaux qui réduisent la durée des hémorragies, rappelaient Samama *et al* [61].

D'après National Hemophilia Foundation, la maladie resta sans identité jusqu'en 1828, lorsque Friedrich Hopff, étudiant à l'université de Zurich, et son professeur Dr. Schonlein, lui attribuèrent le nom « hémorrhaphilia » [47], plus tard contracté en « hémophilie ».

Autour de 1950, Dr. Alfredo Pavlovsky, en Amérique latine, a été l'auteur de la distinction de deux types d'hémophilie. Il a procédé en mélangeant le sang de deux hémophiles et a obtenu une coagulation normale. Il conclut alors que le déficit n'était pas le même chez les deux patients, bien que les symptômes soient similaires. En 1952, Rose Mary Biggs précise le diagnostic de « l'hémophilie B » et lui donne à l'époque le nom de « Christmas disease » au nom d'un de ses patients [59].

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

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

Selon Schved et Meyer [64], c'est Judith Poole en 1964 qui va véritablement révolutionner la thérapeutique de l'hémophilie avec la découverte du cryoprécipité plasmatique beaucoup plus riche en facteurs de la coagulation que le sang frais et donc nettement plus efficace. La transmission de virus tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et celui de l'hépatite C (VHC) ont limité la transfusion sanguine aux alentours des années 1970. Se sont succédés les autres traitements de l'hémophilie tels que le fractionnement du plasma en 1970, les préparations de PPSB (Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart et facteur antihémophilique B) pour les hémophiles B et la Desmopressine pour les hémophiles A modérés avant d'arriver aux concentrés de facteurs VIII et IX [6,47] encore utilisés de nos jours.

III- EPIDEMIOLOGIE

III-1-Fréquence

L'hémophilie est une maladie ubiquitaire. Selon les sondages mondiaux annuels de la FMH, on estime que 400 000 personnes dans le monde seraient atteintes d'hémophilie [5].

La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ un cas sur 10 000 naissances [72]. Il s'agit donc d'une maladie rare [33]. L'hémophilie B est moins fréquente que l'hémophilie A. Les hémophiles B représentent 15 à 20% des hémophiles dans le monde [21]. L'incidence est de 1 naissance sur 5 000 enfants de sexe masculin pour l'hémophilie A et de 1 sur 30 000 enfants pour l'hémophilie B [60]. En ratio, il y a environ 1 cas d'hémophilie B pour 5 cas d'hémophilie A [37]. La répartition mondiale des hémophiles est représentée dans la figure 3.

Selon l'Annual Global Survey de 2015, en France, on comptait un ensemble de 6 848 hémophiles, en Russie 6 793 hémophiles, en Belgique, 1 177 hémophiles. En Iran, on comptait 6 015 hémophiles.

Sur le continent asiatique, l'on dénombre par exemple pour la Chine 13 624 hémophiles, au Japon 6 050 hémophiles.

En Australie, l'association des Hémophiles identifiait 2451 hémophiles en 2015[32,77].

Sur le continent Américain, nous avons au Canada 3 822 hémophiles, aux Etats-Unis 18 596 hémophiles.

En Algérie, le nombre d'hémophiles recensés en 2015 était de 2 131 patients, en Tunisie, 419 patients [78].

recense 138 patients hémophiles au Cameroun ; 185 cas d'hémophilie au Sénégal ; 22 hémophiles au Togo [78].

En Côte d'Ivoire, la FMH a fait état de 81 cas d'hémophilie dont 7 hémophiles B et 74 cas d'hémophilie A en 2016[77].

Ce 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 [78]. Au total, ce rapport recense 187 183 personnes atteintes d'hémophilie dont 151 159 hémophiles A et 30 310 hémophiles B.

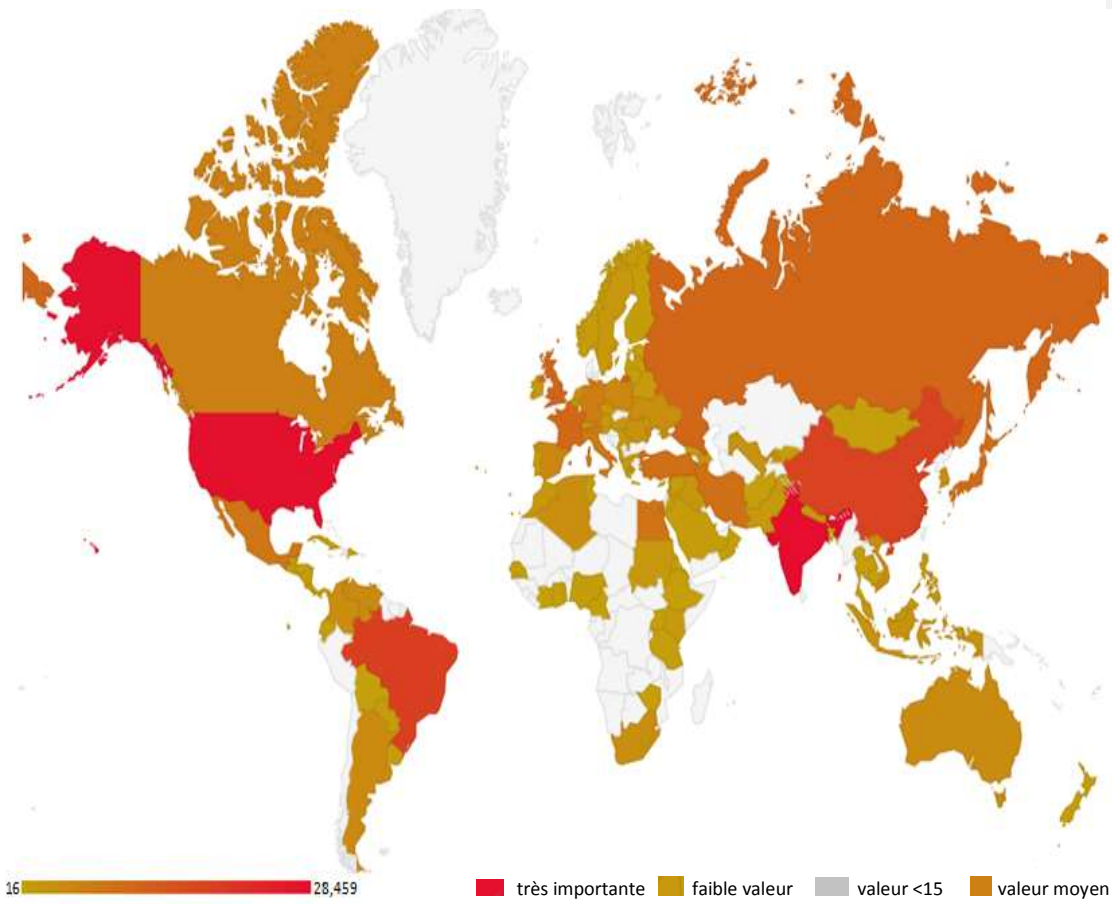


Figure 3 : Répartition mondiale des Hémophiles selon le rapport annuel global de la FMH en 2015 [78]

III-2-Mode de transmission

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

Partant de ce rappel, il est possible d'expliquer l'atteinte quasi-exclusive des garçons qui se retrouvent malades alors que les filles restent généralement indemnes de troubles cliniques. En effet, chez la femme, lorsqu'il y aura mutation d'un gène sur le chromosome X, l'activité normale du gène sur l'autre chromosome X viendra compenser le déficit en facteur de la coagulation, faisant d'elle une conductrice de la pathologie mais non hémophile. Elle est alors dite « conductrice hémophile » lorsqu'elle porte l'anomalie et peut la transmettre sans forcément l'exprimer cliniquement [27].

Les femmes obligatoirement conductrices sont [21] :

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

L'absence de second chromosome X chez l'homme 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.

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

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 conductrice (XX^h) mariée à un homme hémophile (X^hY) donnera naissance à des filles conductrices ou hémophiles (X^hX^h) et des garçons hémophiles (X^hY) ou sains (XY). L'hémophilie de la femme est certes rare mais pas impossible, elle peut être due à un phénomène de lyonisation chez la femme : il s'agit d'une mise au repos ou une inactivation d'un des deux chromosomes X, le chromosome X censé être normal, sera inactif dans la fabrication de la protéine de coagulation [53].

d- Dans 2/3 des cas, l'hémophilie est connue dans la famille ; dans 1/3 des cas, il s'agit de nouvelles mutations spontanées apparaissant au niveau du chromosome X dans les gamètes mâles ou femelles, ou plus tard chez le fœtus lui-même : on parle d'hémophilie sporadique. Elle apparaît dans une famille sans antécédents familiaux connus. Elle peut présenter la première manifestation de l'hémophilie dans une généalogie. Mais cette mutation, bien que spontanée, va se transmettre de façon héréditaire à la descendance du patient [23].

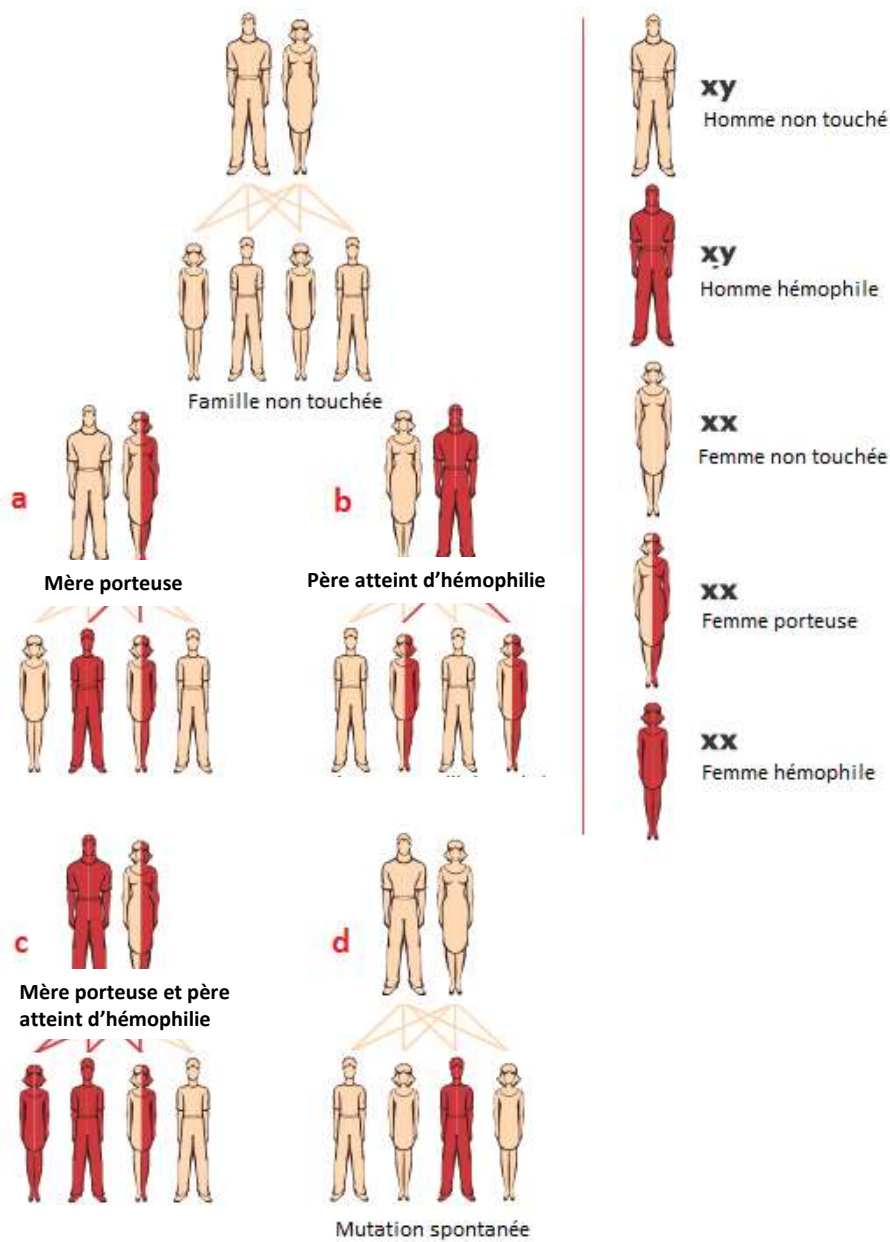


Figure 4 : Mode de transmission de l'hémophilie selon Belliveau [8]

Il est important de signaler qu'un hémophile ayant hérité sa maladie partagera le même type et le même degré de sévérité que sa famille, car portera

le même défaut génétique. Aucune modification de ces éléments n'est observée au cours du temps [60].

Les femmes potentiellement conductrices sont :

- La fille d'une conductrice ;
- La sœur d'une conductrice ;
- La nièce d'un hémophile ;
- La mère d'un enfant hémophile sans histoire familiale évocatrice [27].

III-3 ETIOPATHOGENIE

III-3-1 Génétique

Un gène est une séquence d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui spécifie la synthèse d'une chaîne de polypeptidique 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 des bases azotées, ou séquence de bases, le long de la molécule d'ADN. Il s'agit d'un langage codé en séquence de bases. Il est ainsi dit que l'ADN est le support de l'information génétique. 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 des chaînes de polypeptides associées ou non à des ARN. Le gène est situé à un endroit bien précis appelé locus sur un chromosome. Les exons sont des séquences codantes, alors que les introns sont des séquences non codantes, illustrés dans la **figure 5**.

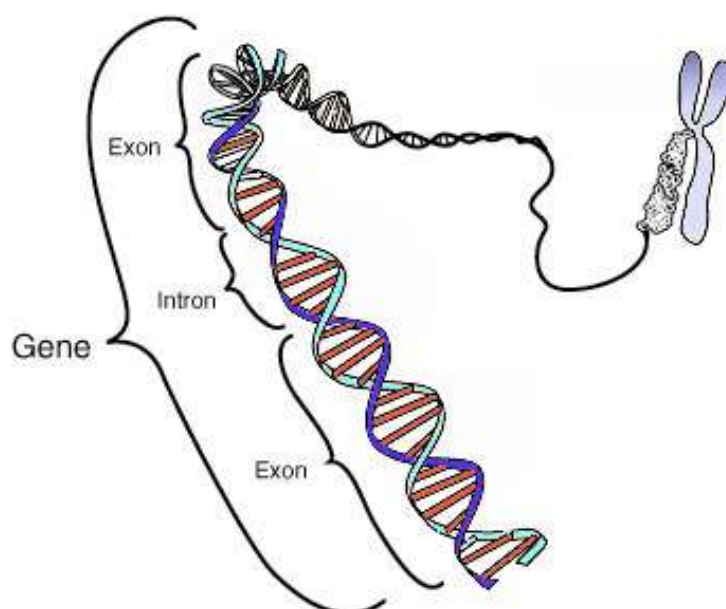


Figure 5 : Schéma simplifié d'un gène eucaryote selon Courtesy [14]

Le FIX est synthétisé par un gène appelé gène *F9* situé sur le bras long du chromosome X dans la région Xq27 [13, 66]. Ce gène composé de 34 000 paires de bases, comporte 8 exons transcrits en un acide ribonucléique messager (ARNm) de 2 803 paires de bases qui code pour les acides aminés (AA) constituant le FIX. Les exons sont entrecoupés de 7 introns qui sont éliminés de l'ARNm avant la traduction. L'ARNm comprend successivement en 5' une courte région non traduite de 29 nucléotides, un cadre de lecture ouvert associé à un codon stop formant un ensemble de 1383 nucléotides, et en 3' une courte région non traduite de 1390 nucléotides. **La figure 6** illustre la structure du gène *F9* et la composition du FIX.

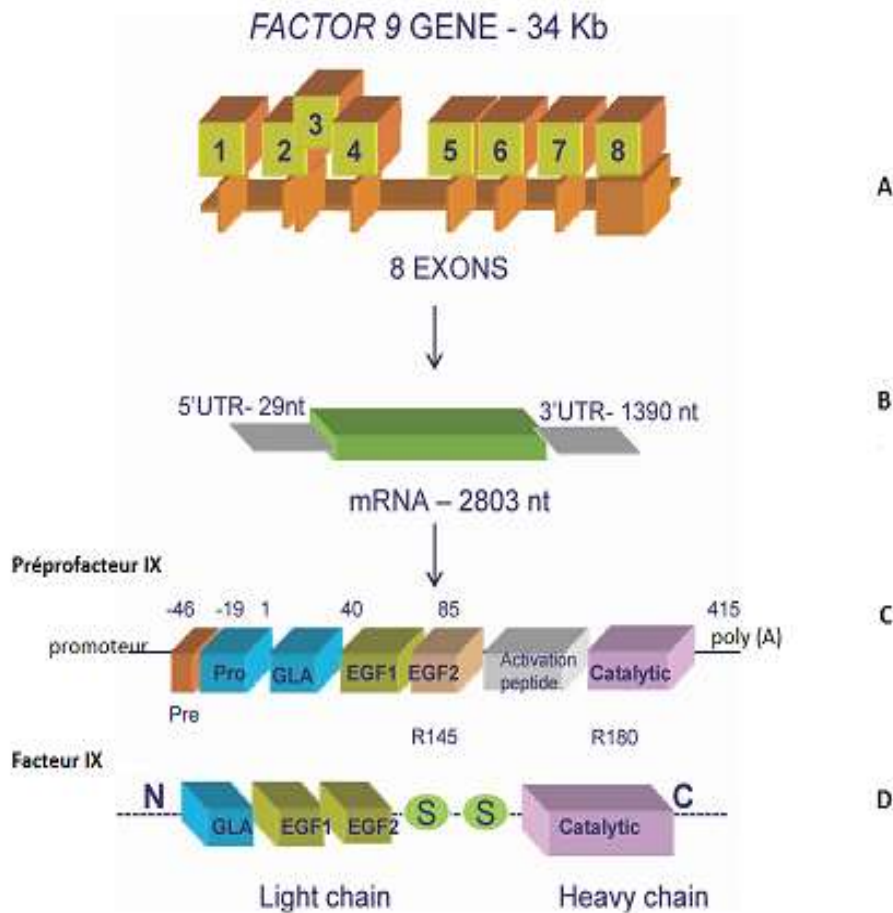


Figure 6 : Structure du gène F9 et composition du facteur IX

A- Schéma du gène du FIX humain B- ARNm issu de la transcription du gène du facteur IX et emplacement du cadre de lecture C- Protéine du facteur IX avant le clivage de la préproséquence D- Facteur IX activé, selon Jayandharan [36]

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

Le facteur IX est une enzyme, vitamine K dépendante, synthétisée dans le foie, sous forme inactive. [71] Il est sécrété dans la circulation à une concentration d'environ 5µg/mL. [11] Il est activé en FIXa pour participer à la coagulation. Depuis le clonage du gène F9 en 1982, son étude chez différents patients a permis d'identifier de nombreuses anomalies génétiques différentes à l'origine de l'hémophilie. Parmi elles, on distingue des anomalies dites majeures telles que les grandes délétions, les mutations non-sens conduisant à un codon stop, à l'origine d'une absence de transcription et donc d'une absence de synthèse du FIX. D'autres mutations peuvent aboutir à l'expression d'un FIX non fonctionnel : ce sont les mutations ponctuelles faux-sens, les petites insertions ou les délétions à l'origine d'anomalies d'épissage [3]. Au total, plus de 3 400 patients hémophiles B et leurs mutations du gène F9 sont répertoriés dans les bases de données internationales. Ces mutations ont été décrites dans toutes les régions du gène. Les mutations sur les exons 1 et 6 sont moins fréquentes du fait de la moindre importance des acides aminés pour lesquels ils codent, à savoir le peptide signal et le peptide d'activation [34, 54]. Les mutations sur les exons 4 et 8 codant respectivement pour le domaine EGF-like et le domaine catalytique sont au contraire plus fréquentes parmi les mutations décrites chez les hémophiles B. 1 094 mutations sont liées à un évènement moléculaire unique dont 814, soit 74% sont des mutations ponctuelles [60]. Un grand nombre de ces mutations ponctuelles implique des doublets CG, chez les hémophiles mineurs particulièrement. Ceci semble être explicable en partie par des effets fondateurs [34], autrement dit des mutations ancestrales communes à plusieurs patients. Des mutations ont été détectées sur 9 des 12 résidus gamma-carboxyglutamiques et sur chacune des 22 cystéines de la protéine circulante, confirmant ainsi le rôle fonctionnel essentiel de ces résidus et des ponts disulfures. Les responsables de la base de données ont reconnu l'existence de possibles biais qui ne peuvent être complètement évités dans le recueil de données. C'est notamment le cas de la surreprésentation des hémophiles B sévères du fait d'une proportion de patients

diagnostiqués plus élevés et de la sous-représentation des double-mutations car tous les laboratoires ne réalisent pas forcément le séquençage complet du gène une fois une mutation décelée [34]. Dans une analyse plus récente des mutations ponctuelles du F9 chez 1 127 patients hémophiles B, la substitution la plus souvent rapportée est celle d'une guanine en adénine, soit 28% et plus généralement celle d'une base guanine dans la première ou la deuxième position du codon à la proportion de 46%. Plusieurs substitutions ponctuelles sont retrouvées sur les mêmes 18 codons sur le gène F9, suggérant l'existence de codons plus propices aux substitutions. Par l'étude de l'énergie libre de Gibbs de l'ARNm sur la base de sa structure secondaire, l'analyse suggère que les mutations à l'origine d'hémophilies B sévères déstabilisent l'ARNm de façon plus importante. Un changement de structure, de stabilité et du taux de traduction de l'ARNm pourrait donc influencer sur le degré de sévérité de l'hémophilie au même titre que le changement de propriétés physico-chimiques des acides aminés substitués. Le génotype associé à l'inventaire des anomalies préalablement décelées et de leurs conséquences pathologiques permet d'évaluer bien souvent les risques encourus pour un nouveau cas d'hémophilie sévère [3].

Le gène codant le facteur VIII est un gène de 186 kilobases situé sur le bras long du chromosome X [22, 54, 58]. La partie codante est dispersée sur 26 exons et représente 4% de la longueur totale du gène [29] (Figure 7).

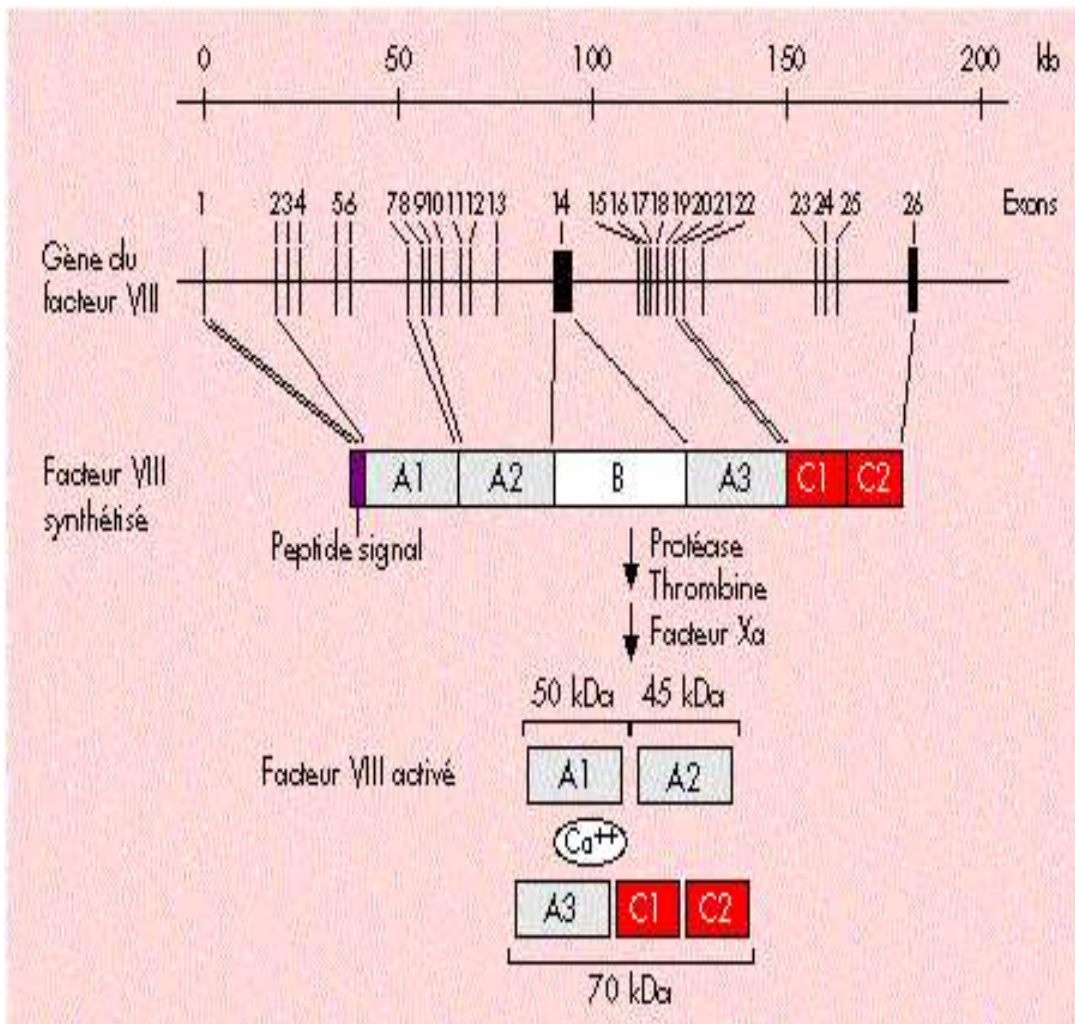


Figure 7: Schéma du gène et de la protéine du facteur VIII selon Girodon [29]

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 [74]. La demi-vie du facteur VIII est de 10-12h. Elle possède 6 domaines structuraux A1/A2/A3, B, C1/C2 [41] (**Figure 8**).

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 [37] :

- 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 [37].

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 [74].

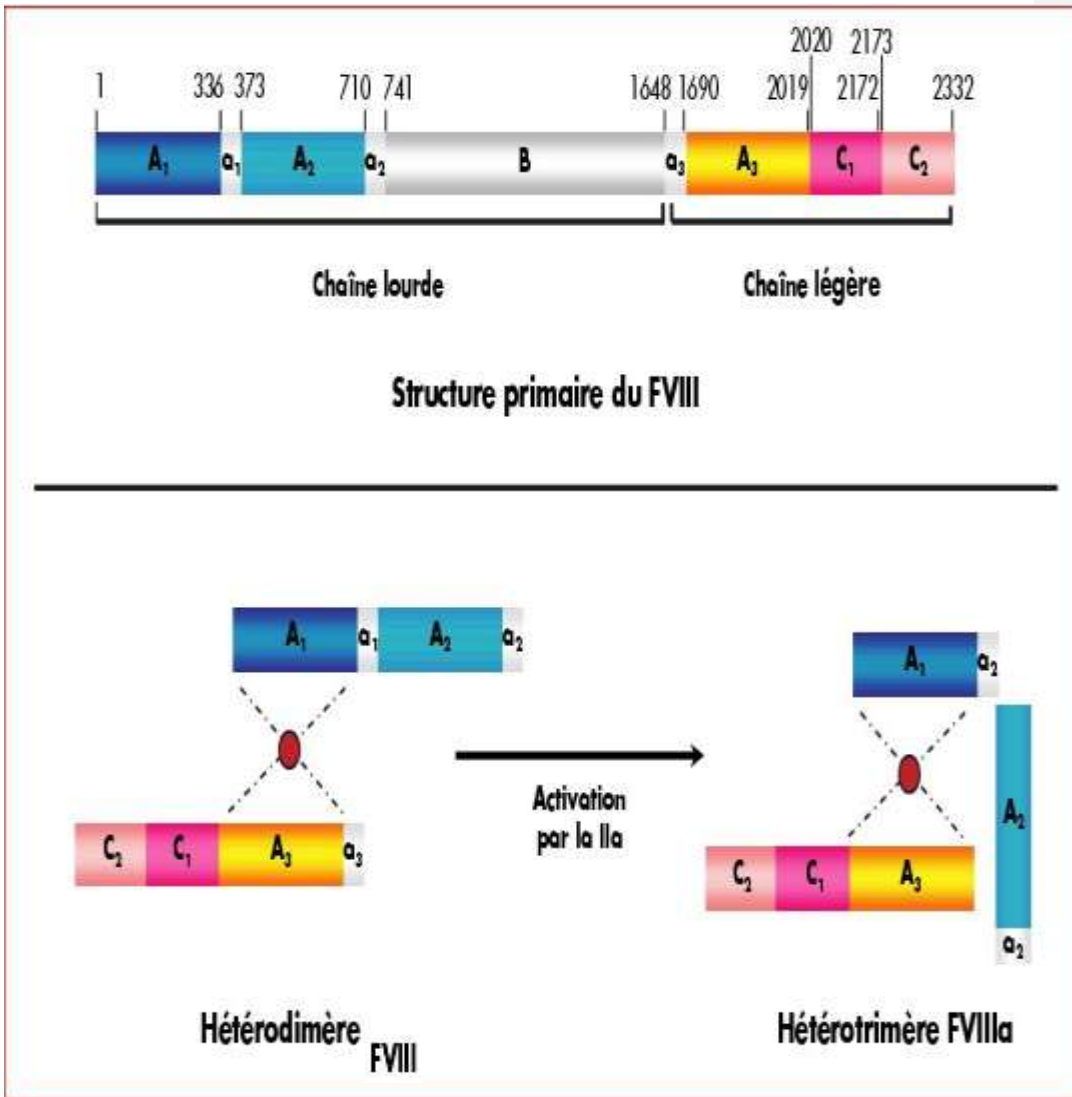


Figure 8: Schéma du facteur VIII selon Lapalud [37]

III-3-2-Physiopathologie

Le saignement dans l'hémophilie est dû à un défaut de la coagulation. L'hémostase primaire, avec formation du clou plaquettaire, se déroule normalement, mais la stabilisation de ce caillot plaquettaire par la fibrine est défectueuse à cause d'un défaut de génération de thrombine. Comme nous l'avons décrit dans le chapitre sur les généralités les FVIII et FIX sont fondamentaux dans le processus de la coagulation sanguine car ils sont nécessaires pour la génération suffisante et adéquate de thrombine lors de phase de propagation. En l'absence de FVIII ou de FIX, le saignement va persister parce que l'amplification et la génération stable de FXa sont insuffisantes pour soutenir l'hémostase.

En effet, le fonctionnement de la seule voie extrinsèque, qui initie le phénomène de coagulation, est insuffisant pour maintenir une hémostase correcte ; la voie intrinsèque générant beaucoup plus de FXa pour permettre la propagation efficace du phénomène de coagulation. L'absence d'un complexe tenase intrinsèque fonctionnel empêche « l'explosion de thrombine » nécessaire à la phase de propagation et indispensable pour conférer une structure stable au caillot. L'hémophilie apparaît ainsi comme un défaut de génération de thrombine à la surface des plaquettes, conduisant à la génération plus lente d'un caillot de structure altérée. [60]

IV-MANIFESTATIONS CLINIQUES ET COMPLICATIONS

IV-1 Type de description : Hémophilie majeure ou sévère

Signes cliniques

La maladie se manifeste essentiellement par un syndrome hémorragique.

Il s'agit d'hémorragies qui débutent en général aux alentours de un an d'âge dans les formes graves au moment où l'enfant apprend à marcher ; mais en Afrique, les premiers signes se voient dans les premiers mois de vie lors de la

circoncision. Elles sont épisodiques, répétitives et provoquées par un traumatisme même minime.

Du point de vue de la nature de ces hémorragies, 3 variétés sont fréquentes : les hémarthroses, les hématomes et les hémorragies extériorisées.

- Les hémarthroses : elles sont retrouvées dans 65 à 75% des cas, c'est la plus fréquente et la plus pathognomonique des manifestations. L'hémarthrose se caractérise par une hémorragie dans une cavité articulaire [26], comme illustré dans la **figure 9**.



Figure 9: Saignement intra articulaire du genou [37]

Les articulations les plus souvent touchées sont celles non protégées par les masses musculaires. Par ordre de fréquence décroissant, il s'agit des genoux, chevilles et des coudes.

D'autres articulations sont plus rarement atteintes : ce sont les poignets, les épaules et les hanches.

L'hémarthrose débute par une douleur vive au niveau de l'articulation, suivie en quelques minutes de tuméfaction, de chaleur et de rougeur.

L'hémarthrose constituée se traduit par :

- une douleur qui est vive, permanente, exacerbée par la mobilisation et par la palpation. Elle se calme en quelques heures par la perfusion de concentré de facteur anti-hémophilique à dose suffisante ; [57]
 - un gonflement articulaire visible ; l'examen clinique du genou permet la mise en évidence d'un choc rotulien signant l'épanchement intra articulaire. Par ailleurs, on note une augmentation de la chaleur locale ;
 - une limitation des mouvements qui est liée à l'épanchement intra articulaire. Le flessum ou flexum doit être mesuré au goniomètre pour suivre l'évolution. L'articulation est généralement maintenue en position antalgique, et la mobilité est limitée.
- L'hématome : il s'agit d'un épanchement hémorragique survenant dans les muscles ou se faisant dans l'espace cellulaire sous-cutané suivi de la constitution d'une collection. Les hématomes peuvent être superficiels et s'accompagnent d'ecchymoses ; ils se résorbent spontanément plus ou moins vite. Certaines localisations sont tout de même dangereuses. C'est le cas du cou, du plancher de la bouche avec risque d'asphyxie, du creux axillaire avec risque de compression nerveuse ainsi que du creux poplité. [37,70]

Plus dangereux sont les hématomes profonds. L'hématome du psoas est fréquent, mais le diagnostic est difficile avant la phase d'état. Au début, il s'agit d'une douleur modérée au niveau du pli inguinal avec flexion de la hanche en rotation interne. L'extension est impossible. La douleur s'étend dans la cuisse avec irradiation dans le genou. La palpation montre une masse au niveau de la fosse iliaque, de chaque côté de l'ombilic à 10 cm environ. La complication à redouter est la compression du nerf fémoral.

D'autres hématomes peuvent se localiser au niveau des muscles abdominaux, des mollets, des bras des avant-bras, du cou, des paumes des mains. Ces

hématomes réalisent parfois de véritables syndromes de compressifs tels que le syndrome de Volkman. Ils peuvent être minimes et spontanément résolutifs. Mais leur répétition peut provoquer une anémie. [56]

- les hémorragies extériorisées :

Il s'agit des hématuries qui sont non spécifiques mais fréquentes. En général, elles sont douloureuses et évoluent vers un tableau d'insuffisance rénale. Souvent des hémorragies digestives, des ménorragies et des saignements per-opératoires qui peuvent être dramatiques chez les hémophiles méconnus ; rarement des épistaxis, des gingivorragies et des hémorragies méningées et cérébrales. [56]

IV-2 - MANIFESTATIONS 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 [70]. En revanche, celles ayant un taux égal ou inférieur à 30% seront dites symptomatiques [27, 37]. 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 [27].

IV-3-LES COMPLICATIONS

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

IV-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, soit en synovite déformante [58].

IV-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 [58].

IV-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 [58].

V-DIAGNOSTIC DE L'HEMOPHILIE

V- 1-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

V-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 [30].

➤ 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 [24, 30]. Dans

l'hémophilie, l'épreuve de mélange du plasma du patient avec un pool de plasmas normaux permet de corriger cet allongement du TCA [12].

➤ 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 [30, 59].

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% [24, 40].

V-1-2-Diagnostic différentiel

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

➤ 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 FVIII [30, 50, 68]. 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 [25, 42].

➤ Hémophilie B

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

➤ 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 [30]. Le diagnostic différentiel est établi en recherchant la présence de ces anticorps inhibiteurs [2, 40].

V-2-DEPISTAGE DES CONDUCTRICES

➤ 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 des taux de facteurs anti hémophiliques VIII ou IX. Chez les conductrices de l'hémophilie A, la détermination du rapport FVIII : C/VWF: Ag, est important. Ce rapport étant égal à $1 \pm 0,5$ chez la femme saine. Si celui-ci est inférieur 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, 76].

➤ 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 [15, 16].

V- 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 [15].

VI-TRAITEMENT

VI-1-BUTS DU TRAITEMENT ET MOYENS THERAPEUTIQUES

VI-1-1-But du traitement

Le traitement médical vise à calmer la douleur, à corriger le déficit en facteur anti-hémophilique absent, et à prévenir ou traiter les complications évolutives rencontrées.

VI-1-2-Moyens thérapeutiques

Les moyens thérapeutiques font appel d'une part, à la transfusion sanguine, des produits dérivés du sang et des produits recombinants, et d'autre part, à l'utilisation de médicaments que nous prendrons soin d'énumérer les uns après les autres.

VI-2-1-1-Transfusion sanguine et produits dérivés du sang

- Produits labiles
 - ✓ Sang total

Celui-ci apporte tous les facteurs de la coagulation, mais c'est un mauvais hémostatique car son pouvoir coagulant est faible au regard du volume injecté [51].

- ✓ Plasma frais congelé ou PFC

Le PFC conserve intégralement les facteurs de la coagulation [51], mais il pose comme le sang, le problème de la dose de facteurs à proposer pour compenser le déficit en facteurs. Il contient 1 UI de facteurs à proposer pour compenser le déficit par ml de plasma. Il est à utiliser lorsque les concentrés de FVIII et de FIX ne sont pas disponibles [23].

➤ Produits stables

✓ Cryoprécipité

C'est un plasma contenant un concentré de facteur VIII à la dose évaluée entre environ 4 et 8 UI par ml de plasma [23].

✓ Concentré en facteur VIII

Celui-ci contient entre 15 et 40 UI de facteur VIII par ml de plasma [38]. Sa demi-vie est d'environ 8 à 12h [38]. Chaque unité de facteur VIII par kg de poids corporel administré par perfusion intraveineuse augmente le niveau plasmatique d'environ 2%. L'objectif de cette augmentation est d'atteindre un taux protecteur à 30% [23, 38].

✓ Concentré en facteur IX

Celui-ci contient 25-40 UI de facteur par ml de plasma. Sa demie-vie est de 18h à 24h [18,65]. Chaque unité de facteur IX par kg de poids corporel administré augmente le niveau plasmatique de 1 à 1,5% [38].

✓ Concentré de complexe prothrombinique : PPSB

C'est un concentré intégrant quatre facteurs de la coagulation dont la Prothrombine, la Proconvertine, le facteur Stuart et le facteur anti-hémophilique B. Il contient 25 UI de facteurs anti hémophiliques B à la dose estimée. Quel que soit le type de concentré, les doses administrées visent à [38] :

- Obtenir immédiatement un niveau hémostatique optimal afin d'arrêter ou de prévenir l'hémorragie ;
- Ne pas laisser le taux plasmatique chuter sous une valeur minimale souvent nécessaire pour empêcher la récurrence de l'hémorragie dans les situations graves.

VI-2-1-2-Produits recombinants

Ce sont des concentrés en FVIII et FIX. Mis sur le marché dans les années 90, ils sont obtenus par génie génétique en introduisant les gènes du FVIII ou du FIX, qui sont vecteurs d'ADN ou de plasmide, dans des cellules d'origine animale. Le produit retenu est ensuite purifié [43]. Ils sont administrés à la même dose que les concentrés de FVIII et de FIX plasmatiques.

VI-2-1-3-Médicament : la desmopressine

La perfusion intraveineuse de desmopressine à la dose de 0,3 µg/kg en perfusion lente pendant 30 min augmente de 3 à 4 fois le taux de base du facteur VIII et du facteur Willebrand. Il est possible de répéter l'injection à 12 ou 24 h d'intervalle et d'obtenir une réponse satisfaisante. Toutefois, cette réponse s'épuise généralement à partir de la 3^{ème} ou 4^{ème} injection [51].

La desmopressine est un traitement de choix pour traiter les hémophiles A mineurs dont le taux de base est supérieur à 10 % [21, 51]. Il n'est pas adapté aux formes sévères de l'hémophilie A et aux personnes atteintes d'hémophilie B.

VI.2. COMPLICATIONS DU TRAITEMENT

Les complications liées au traitement substitutif sont la possibilité de survenue d'une immunisation, à savoir le développement d'allo anticorps dirigés contre le FVIII ou le FIX transfusé [23]. Ce risque est accepté chez l'hémophile compte tenu du bénéfice attendu du traitement substitutif.

Dans les pays occidentaux, les contaminations par les virus des hépatites A, B et C, par le virus VIH d'une part, et par le parvovirus d'autre part, sont devenues hautement improbables compte tenu des différentes étapes de purification et d'inactivation virale des sous-produits sanguins [43].

En effet, ceux-ci sont maintenant traités systématiquement par des solvants détergents, par pasteurisation et nanofiltration.

Cependant, cette sécurité infectieuse des produits utilisés ne dispense pas de l'obligation de vacciner le sujet hémophile contre les virus de l'hépatite A et B.

La possible survenue de l'une de ces complications impose un suivi médical régulier de l'hémophile dans les centres spécialisés de traitement de l'hémophilie.

DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

PREMIERE SECTION
MATERIEL ET METHODES

I-MATERIEL

I-1- TYPE, CADRE ET DUREE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude de type transversal initiée par le département d'Hématologie et d'Immunologie de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Felix Houphouët Boigny Abidjan Côte d'Ivoire. Elle a été réalisée en collaboration avec l'unité d'hématologie du laboratoire central et le service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon sur une période allant du 16 janvier 2017 à juillet 2017. Cette étude avait pour objectif le suivi des conductrices de l'hémophilie et la réalisation de leurs arbres généalogiques. Les analyses effectuées étaient les suivantes : le bilan d'hémostase de routine et les dosages des facteurs VIII et IX.

I-2- PATIENTES

➤ Critères d'inclusion

Nous avons inclus :

Des patientes de tout âge, il s'agissait de femmes ayant a priori un risque d'être porteuse de la maladie, du fait de leur apparenté :

- Mères,
- Sœurs,
- Tantes,
- Nièces,
- Cousines,
- Filles des patients hémophiles connus et suivis au service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon.

➤ Critères de non inclusion

Les patientes qui n'ont pas été incluses sont :

- celles qui ont refusé de donner leur consentement écrit et éclairé ;
- celles qui avaient des prélèvements coagulés ;
- les patientes ayant de la fièvre et utilisant des contraceptifs oraux.

I-3- APPAREILS

L'ensemble des appareils utilisés pour la réalisation de notre étude comporte les éléments suivants :

- Un coagulomètre semi-automatique BioMerieux[®] Option 4 plus pour la réalisation des tests de coagulation (voir figure 10) ;
- Une centrifugeuse réfrigérée ALC PK 121R pour la centrifugation des échantillons ;
- Un réfrigérateur à 4°C pour l'entreposage des réactifs ;
- Un congélateur à -25°C pour l'entreposage des plasmas ;
- Un bain marie réglable pour décongeler les plasmas.



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

Figure 10: Semi-automate de coagulation option 4 plus bioMérieux[®], du CHU de Yopougon BioMérieux[®] (Archive du CHU de Yopougon)
Option 4 Plus- Manuel d'utilisation. Ref.95605 version A. Germany.
10/2003

I-4-RÉACTIFS ET PETITS MATÉRIELS

I-4-1- petit matériel

➤ Pour le prélèvement sanguin

- Des tubes de prélèvement de couleur bleue, contenant du citrate trisodique 0.109M à 3,2%,
- Des aiguilles de prélèvement,
- Un garrot,
- Des gants propres,
- Du coton hydrophile,
- De l'alcool à 70°C,
- Des sparadraps.

➤ Pour la réalisation des dosages

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

I-4-2 Réactifs de dosage

Temps de Quick/ Taux de Prothrombine

- Un réactif BIO-TP[®] de BIOLABO[®] Ref. 13880 pour la détermination du TQ et TP. Il contient :
 - un flacon R1 de thromboplastine lyophilisée,

- un flacon R2 de Tampon de reconstitution.



Figure 11: Réactif BIO-TP[®] de BIOLABO[®] Ref. 13880

Temps de Céphaline activé

Un réactif Hemosil[®] SynthAsil Ref. 0020006800. Le coffret SynthASil contient:

APTT Reagent Réf. 0020006810: 5 flacons de 10 ml d'un réactif constitué de phospholipides synthétiques en milieu tamponné associés à un activateur qui est de la silice micronisée contenant des stabilisants et un conservateur.
Calcium Chlorure Réf. 0020006910: 5 flacons de 10 ml d'une solution aqueuse de chlorure de calcium (0,020 mol/l) contenant un conservateur

Fibrinogène

Un réactif BIO-FIBRI de BIOLABO[®] Ref.13451. Il contient :

- Un flacon R1 de thromboplastine lyophilisée,
- Un flacon R2 de Tampon de reconstitution.



Figure 12 : Flacon R2 et réactif de dosage du fibrinogène

Facteur IX et facteur VIII

Facteur IX

Hemosil® Factor IX déficient plasma (Plasma déficient en Facteur IX)

Réf. 0008466500 contient 5 flacons de 1 ml de plasma humain lyophilisé, artificiellement déplété en Facteur IX, du tampon et des stabilisants. L'activité du Facteur IX est inférieure ou égale à 1 % de l'activité normale, alors que tous les autres facteurs de la coagulation sont présents à des taux normaux.

Facteur VIII

Hemosil® Factor VIII déficient plasma (Plasma déficient en Facteur VIII)

Factor VIII déficient plasma Réf. 0008466400 contient 5 flacons de 1 ml de plasma humain lyophilisé, artificiellement déplété en Facteur VIII, du tampon et des stabilisants. L'activité du Facteur VIII est inférieure ou égale à 1% de l'activité normale, alors que tous les autres facteurs de la coagulation sont présents à des taux normaux.

➤ Réactifs auxiliaires et plasmas de contrôle

Plasma de calibration : pool de plasma

Contrôle normal 0020003120 /0020003110

Contrôle Tests Spéciaux Taux 2 0020010200

Hemosil® factor diluent (Diluant facteur) Réf 0009757600

II-METHODES

II-1-Recrutements et circuits des patientes

Les patientes, parfois accompagnées de leurs parents, ont été accueillies le matin au laboratoire central du CHU de Yopougon. Par ordre d'arrivée, il a été attribué à chacun des malades un numéro d'identification. Elles ont ensuite été reçues individuellement afin de leur expliquer en détails l'objectif de notre étude dans le but d'obtenir un consentement éclairé et signé du patient ou d'un membre de sa famille lorsqu'il s'agissait d'un enfant. Celles ayant accepté de faire partie de l'étude ont lu et signé une fiche de consentement. L'étape suivante a consisté à leur poser une série de questions afin de remplir la fiche d'enquête. C'est après toutes ces étapes que leur sang a été prélevé. Nous rappelons que les patientes ont été reçues par groupe, d'abord ceux de l'intérieur du pays et ensuite les patientes résidant à Abidjan. L'interrogatoire durait en moyenne 25 minutes.

II-2-Fiche d'enquête

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

- leur identité,
- les paramètres sociodémographiques renseignant sur l'âge, le sexe, la nationalité, la profession, le groupe ethnique et le lieu d'habitation des patients,

Le niveau socioéconomique : le niveau économique a été défini en fonction du type d'habitation, de l'existence d'électricité et d'eau courante, de la profession des membres du ménage, du nombre d'enfants à la charge des parents

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

● Niveau bas

Patientes habitant une cour commune ou une baraque, ne bénéficiant pas d'eau courant ou d'électricité à domicile.

Patientes sans revenu fixe, mariées ou non avec à leur charge au moins un enfant et ne bénéficiant pas de couverture sociale.

● Niveau moyen

Patientes habitant une villa ou un appartement dans un quartier bénéficiant d'eau courant et d'électricité à domicile.

Patientes mariées ou non, avec un revenu fixe et des charges faibles et bénéficiant d'une couverture sociale.

● Niveau élevé

Patientes habitant une villa ou un appartement dans un quartier résidentiel, bénéficiant d'eau courant et d'électricité à domicile.

Patientes mariées ou non avec un revenu fixe et des charges faibles, bénéficiant d'une couverture sociale.

– Les données cliniques et thérapeutiques : Nous nous sommes intéressés aux circonstances de découverte de la maladie, à la localisation ainsi qu'à la durée et l'abondance des saignements lors des menstrues et éventuellement en cas d'interventions chirurgicales. Les antécédents cliniques et familiaux de la maladie ont été également pris en compte.

– Les données biologiques telles que le groupe sanguin s'il était connu et une éventuelle anémie.

- Réalisation de l'arbre généalogique familiale des différentes familles reçues

II-3- Bilan de coagulation de routine

- ✓ Phase pré analytique

- Prélèvement

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

Les prélèvements sont réalisés au pli du coude chez un sujet à jeun. Ils sont effectués par ponction veineuse franche sous vide directement dans les tubes de prélèvement en respectant strictement l'ordre suivant : tube rouge, tube bleu et tube violet. Le tube rouge permet de recueillir le facteur tissulaire qui se serait libéré après effraction du vaisseau sanguin occasionnée par l'aiguille de prélèvement. En effet, le facteur tissulaire pourrait initier la coagulation et rendre inexacts les résultats du dosage. Le tube bleu utilisé pour les tests de l'hémostase est rempli avant le tube violet afin d'éviter toute contamination par l'Éthylène Diamine Tétra-Acétique (EDTA) contenu dans le tube violet. Pour être conforme, le tube bleu doit être rempli au moins jusqu'au trait de remplissage minimum afin d'obtenir un rapport 1 volume d'anticoagulant pour 9 volumes de sang.

Après recueil du sang, les tubes sont soigneusement homogénéisés par retournements et déposés sur un portoir, avant d'être acheminés au laboratoire pour traitement.

- Préparation du plasma pauvre en plaquette (ppp) et conservation des échantillons

Les échantillons sont traités au plus tard dans les 4 heures qui suivent leur prélèvement. Les tubes citratés sont centrifugés entre 18 et 22°C, à 3000 tours par minute pendant 15 minutes. Le surnageant est recueilli et disposé dans des

aliquotes identifiés : il s'agit d'un plasma pauvre en plaquettes (PPP) utilisé pour la réalisation des tests d'hémostase.

Le PPP est congelé à -20°C et conservé ainsi pendant 2 semaines lorsque les tests sont différés à une date ultérieure. Au moment du dosage, il sera décongelé au bain-marie à 37°C pendant 30 minutes au maximum.

- Principe de fonctionnement de l'Option 4 plus BioMerieux®

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

- La détection optique du caillot : l'agitation magnétique constante du milieu réactionnel conduit à la formation du caillot. Ce dernier est révélé grâce à une photodiode qui mesure les variations de densité optique (DO) du milieu réactionnel. La lumière est émise par une photodiode qui, en émettant une lumière clignotante, élimine l'interférence avec la lumière extérieure. La rotation de la bille assure l'homogénéisation du milieu réactionnel et l'absence de sédimentation en cas d'utilisation de réactifs particuliers.
- Le déclenchement automatique de la mesure se fait par addition du réactif. La modification de la DO due à l'addition du réactif déclenchant entraîne l'initialisation des mesures.
- L'arrêt de la mesure est le résultat d'une modification de la DO du milieu réactionnel. En effet, la réaction se traduit par une augmentation de la DO lorsque la concentration en fibrinogène est forte, ou une diminution de la DO dans le cas contraire.

Dans ce dernier cas, le rôle de la bille, outre son action d'homogénéisation, est d'entraîner dans son voisinage la fibrine formée, ce qui éclaircit la solution.

II-3-1 Détermination du temps de quick et du taux de prothrombine

II-3-1-1 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 [74]. 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%. [17].

II-3-1-2 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 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	0,1ml
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% [17].

II-3-2 Détermination du Temps de Céphaline Activé (TCA)

II-3-2-1 Principe

Le TCA est le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, recalcifié 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 [7, 60].

II-3-2-2 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 TCA du plasma de contrôle ou témoin.

● Réalisation du dosage

Décongeler le PPP. Dans une cupule contenant une bille,

Ajouter le plasma	100 µL
Introduire le Réactif Synthasil homogénéisé	100 µL
Agiter, incubé exactement 120 secondes à 37°C	
Ajouter CaCl ₂ 0,025M à 37°C pré incubé	100 µL

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 TCA patient/TCA témoin normal est compris entre 0,8 et 1,2. C'est cette valeur qui est de plus en plus utilisée [31].

Le TCA est allongé lorsque :

- ✓ TCA patient > TCA malade + 8 secondes,
- ✓ le ratio TCA patient/ TCA témoin est supérieur 1,2.

II-3-3-Détermination du taux de fibrinogène

II-3-1-1 Principe

Il s'agit d'un dosage fonctionnel du 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.

II-3-1-2 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 taux de fibrinogène, déterminée avec les réactifs Bio-Fibri®. La calibration 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 la concentration de fibrinogène correspondant, en g/L.

Une fois l'appareil calibré, la détermination de la concentration en fibrinogène des patients peut commencer.

- Réalisation du dosage

Technique de détermination de la concentration de fibrinogène des patients

Elle consiste à :

Pré incuber pendant 15 minutes au moins à 37°C le réactif de la thrombine calcique	
Décongeler le plasma pauvre en plaquette à 37°C	
Ajouter dans une cupule le plasma	100 µL
Incuber 120 secondes à 37°C	
Insérer la cupule dans le coagulomètre et Ajouter la thrombine calcique pré incubée à 37°C	100 µL

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. A l'aide de la droite d'étalonnage, on convertit ce temps en concentration.

- Valeurs normales

Normal : 2-4 g/L [17].

Si concentration en fibrinogène est élevée = syndrome inflammatoire.

II-4- Détermination des taux des facteurs VIII et IX

II-4-1 Facteur VIII

II-4-1-1 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 TCA du mélange de plasmas sera allongé [17].

II-4-1-2 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 de calibration

- diluer le calibrateur conformément au schéma suivant :

Tableau II: Dilution du standard

		Dilution	Calibrant	Facteur diluent	Volume total
Standard 1	100%	1	Ne pas diluer. Utiliser calibrant directement		
Standard 2	50%	1/2	50	50	100
Standard 3	25%	1/4	20	60	80
Standard 4	14,2%	1/7	20	120	160
Standard 5	5%	1/20	10	190	190
Standard 6	2%	1/50	10	490	500
Standard 7	1%	1/100	10	990	1000

* Valeur donnée par la notice du standard.

- Tracer sur un papier semi-logarithmique la courbe d'étalonnage, en reportant sur l'axe des abscisses les pourcentages d'activité du FVIII ou du FIX, et sur l'axe des ordonnées les temps de coagulation mesurés (**Figure 13**).

-Ou dans Excel :

Pour modèle linéaire

Une colonne avec les concentrations de chaque standard

Une colonne avec les temps correspondants

Une troisième colonne avec le log de base 10 de la concentration (=log10(valeur))

Etablir un graphique avec le temps (sec) en abscisse et le log10 de la concentration (%) en ordonnée. (choisir « nuage de points », « avec marques »)

Cliquer sur le graphique et demander l'ajout d'une courbe de tendance (Graphique, Disposition du Graphique, Courbe de tendance, Option Courbe de Tendance, cliquer sur « Linéaire » et dans « Options » à gauche, sélectionner « Afficher l'équation.. » et « Afficher le Coefficient de Corrélation... »)

Pour calculer le pourcentage de facteur d'un patient, remplacer x par le temps mesuré sur le Bio-Mérieux Option 4 plus.

La valeur de y obtenue correspond au log de base 10 de la concentration.

Pour obtenir la valeur en % du patient, introduire dans Excel =puissance(10 ;valeur obtenue)

Le tableur Excel donne directement le résultat en % du facteur de la patiente.

●Détermination du taux en FVIII

Le mode opératoire consiste à :

Diluer le plasma pauvre en plaquette, selon le même protocole de dilution du calibrateur. Pour notre travail, nous avons utilisé la dilution au 1/10. Dans une cupule contenant une bille préchauffée à 37°C,

Introduire le plasma exempt de FVIII	50 µL
Ajouter la dilution de l'échantillon (45 µL facteur diluent+5 µL plasma patient)	50 µL
Ajouter le réactif synthasil	100µL
Incuber à 37°C 120 secondes	
Ajouter une solution de CaCl ₂ préchauffée à 37 °C	100 µL

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

- Lecture du résultat

Pour obtenir la valeur du taux de facteur en pourcentage du patient, introduire dans une fonction d'Excel le temps en seconde obtenu.

Le tableur Excel donne directement le résultat en % de facteur de la patiente.

- Résultat

L'activité physiologique du FVIII est de 60 à 120% [31].

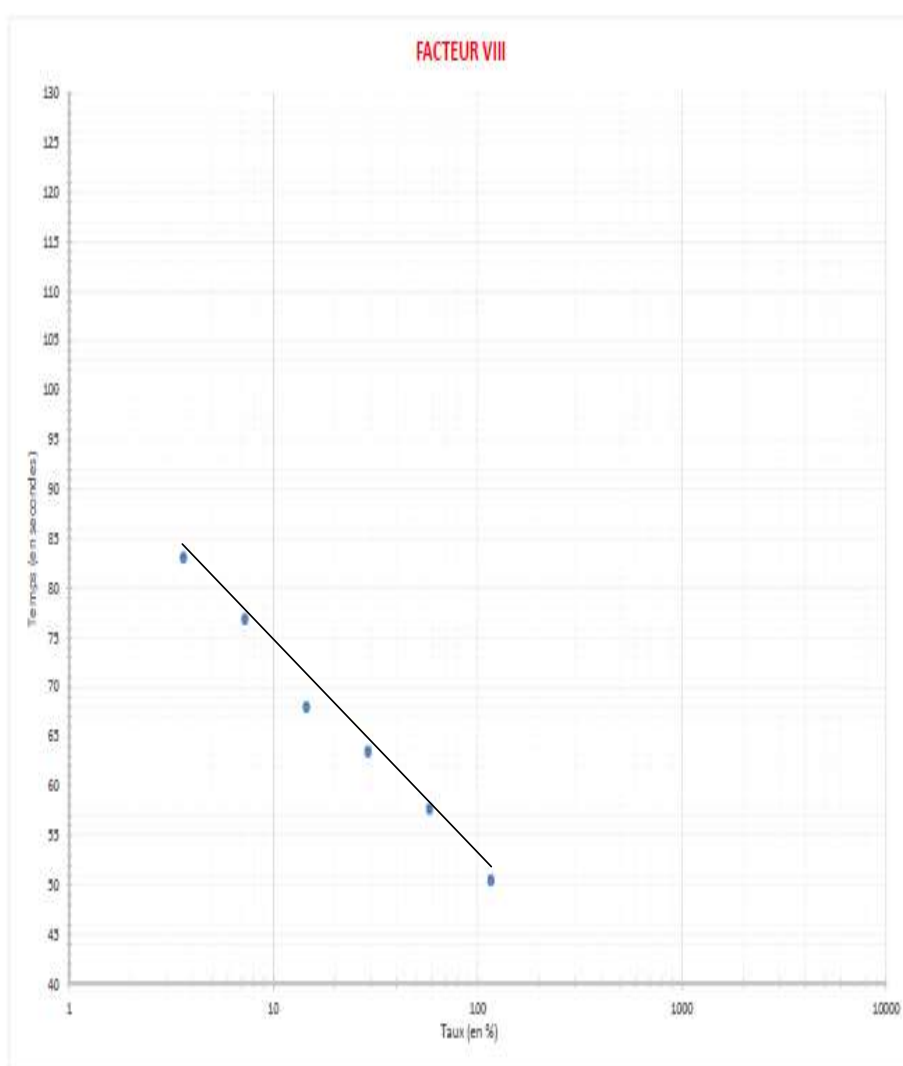


Figure 13: Droite de calibration du facteur VIII

II-4-2 Facteur IX

II-4-2-1 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 IX de la coagulation est incapable de compenser l'absence de ce facteur dans le plasma exempt du facteur IX de la coagulation : en conséquence, le TCA du mélange de plasmas sera allongé [17].

Commentaire [U1]:

II-4-2-2 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 du calibrateur conformément au schéma du tableau II.

* Valeur donnée par la notice du calibrateur.

Dans Excel

Pour modèle linéaire

Une colonne avec les concentrations de chaque standard

Une colonne avec les temps correspondants

Une troisième colonne avec le log de base 10 de la concentration (=log₁₀(valeur))

Etablir un graphique avec le temps (sec) en abscisse et le log₁₀ de la concentration (%) en ordonnée. (Choisir « nuage de points », « avec marques »)

Cliquer sur le graphique et demander l'ajout d'une courbe de tendance (Graphique, Disposition du Graphique, Courbe de tendance, Option Courbe de Tendance, cliquer sur « Linéaire » et dans « Options » à gauche, sélectionner « Afficher l'équation.. » et « Afficher le Coefficient de Corrélation... »)

Pour calculer le pourcentage de facteur d'un patient, remplacer x par le temps mesuré sur le Bio-Mérieux Option 4 plus

La valeur de y obtenue correspond au log de base 10 de la concentration

Pour obtenir la valeur en % du patient, introduire dans Excel =puissance(10 ;valeur)

Le tableur Excel donne directement le résultat en % du patient.

● Détermination du taux en FIX

Le mode opératoire consiste à :

Diluer le plasma pauvre en plaquette, selon le même protocole de dilution du calibrateur. Pour notre travail, nous avons utilisé la dilution au 1/10. Dans une cupule contenant une bille préchauffée à 37°C,

Introduire le plasma exempt de FIX	50 µL
Ajouter la dilution de l'échantillon (45 µL facteur diluent+5 µL plasma patient)	50 µL
Ajouter le réactif synthasil	100µL
Incuber à 37°C 120 secondes	
Ajouter une solution de CaCl ₂ préchauffée à 37 °C	100 µL

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

● Résultat

L'activité physiologique du FIX est de 60 à 120% [31].

● Lecture du résultat

Pour obtenir la valeur du taux de facteur en pourcentage du patient, introduire dans une fonction d'Excel le temps en seconde obtenu.

Le tableur Excel donne directement le résultat en % de facteur de la patiente.

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 forme 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- RECAPITULATIFS DES RESULTATS

Données globales

Nous résumons dans le digramme ci-dessous le nombre total de patientes supposées conductrices de l'étude.

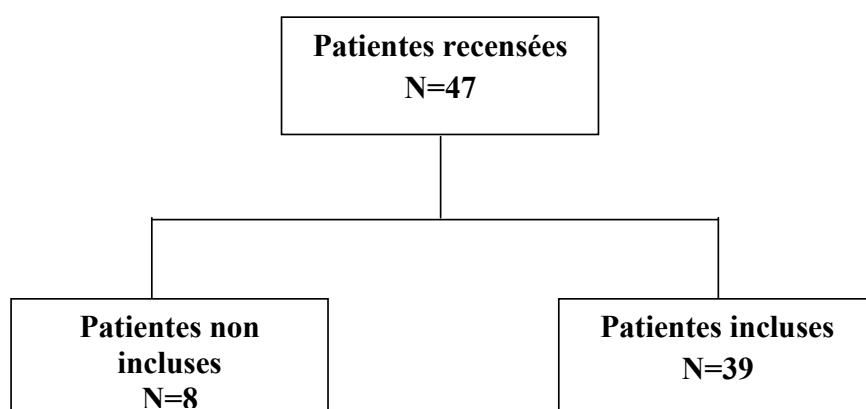


Figure 14 : Diagramme récapitulatif du nombre de patientes

Sur les 47 patientes recensées, notre étude sera effectuée sur 39 ; les 8 exclues avaient des prélèvements défectueux.

Répartition des conductrices en fonction du type d'hémophilie familiale

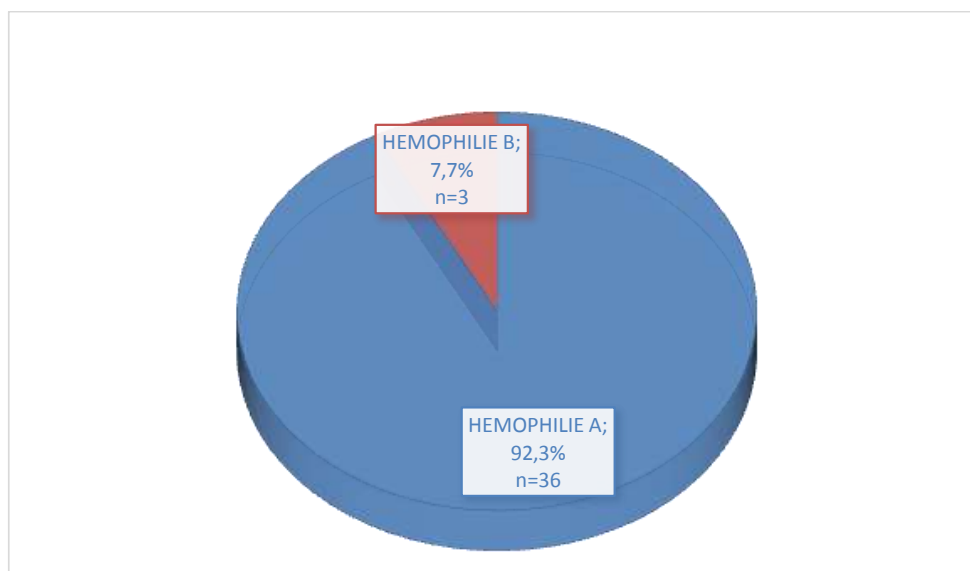


Figure 15: Répartition des conductrices en fonction du type d'hémophilie familiale

On a observé 36 patientes conductrices de l'hémophilie A et 3 patientes pour l'hémophilie B.

II-DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

II-1-Age

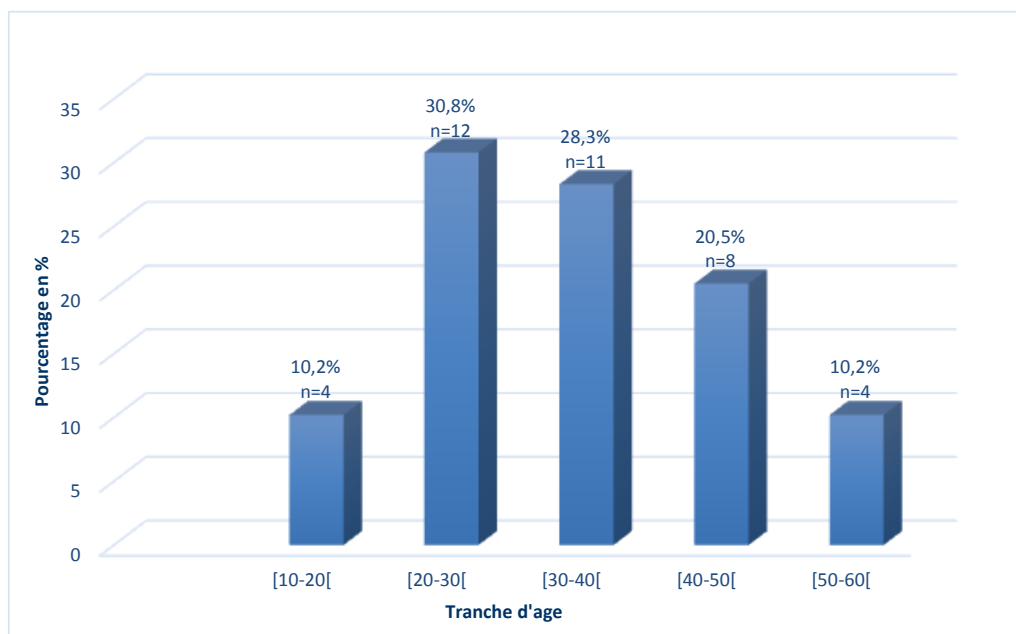


Figure 16 : Distribution des conductrices selon la tranche d'âge

L'âge moyen est de 33 ans avec un écart type, égal à 11,5 et des extrêmes allant de 14 à 58 ans. Les patientes d'âge compris entre 20-30 ans étaient les plus nombreuses avec 12 personnes, soit 30,8%.

II-2-Origine

II-2-1-Groupes ethniques

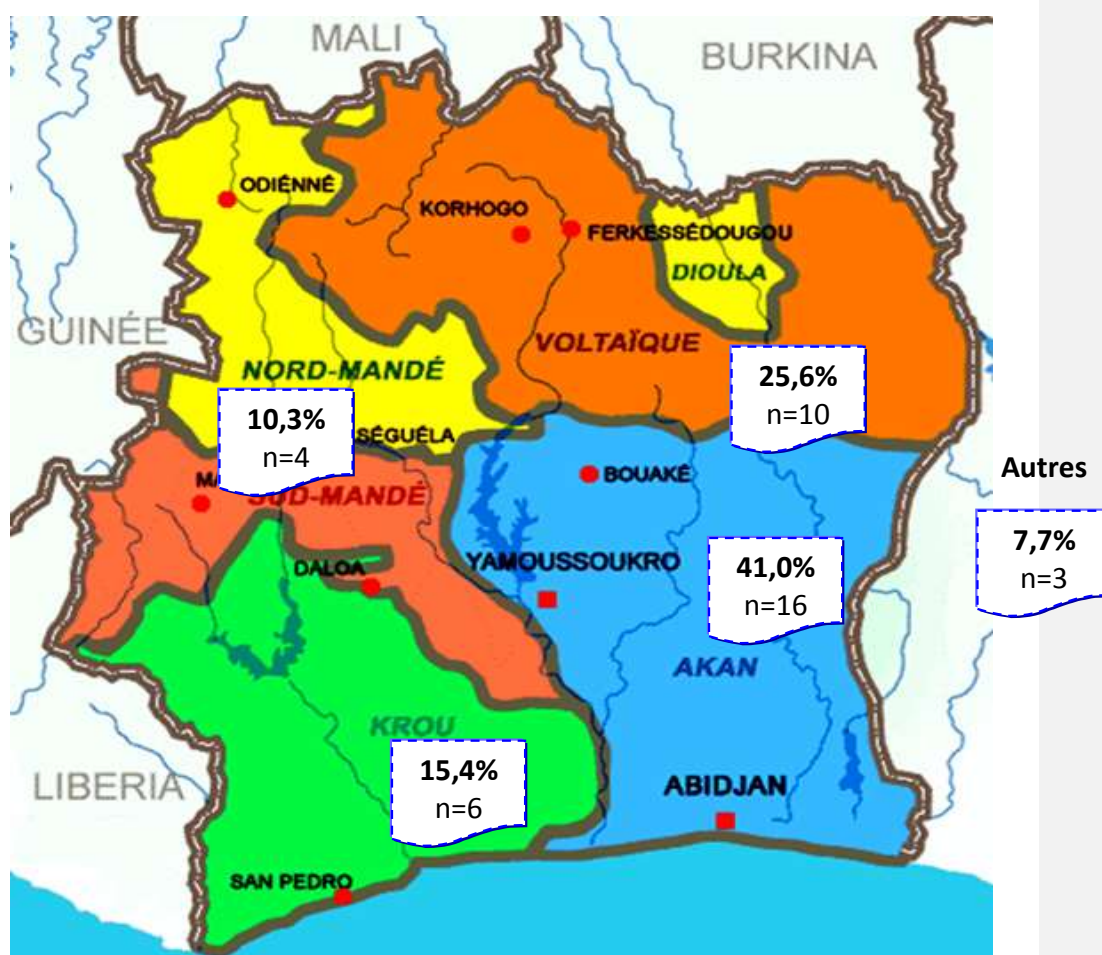


Figure 17 : Distribution de la population selon le groupe ethnique

Nous avons noté une prédominance de nos patientes dans le groupe Akan avec 41%.

II 2-2 Lieu d'habitation

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

	Effectif	Pourcentage (%)
Abidjan	26	66,7
Villes de l'intérieur		
Affery	1	2,6
adzopé	4	10,3
Daloa	1	2,6
Divo	1	2,6
Azaguié	1	2,6
Bouaké	1	2,6
Korhogo	1	2,6
Anyama	1	2,6
Man	2	5,1
Sous-total	13	33,3
Total	39	100

Plus de la moitié de nos patientes résidait à Abidjan.

II-3-Niveau socio-économique et activité professionnelle

Niveau socio-économique

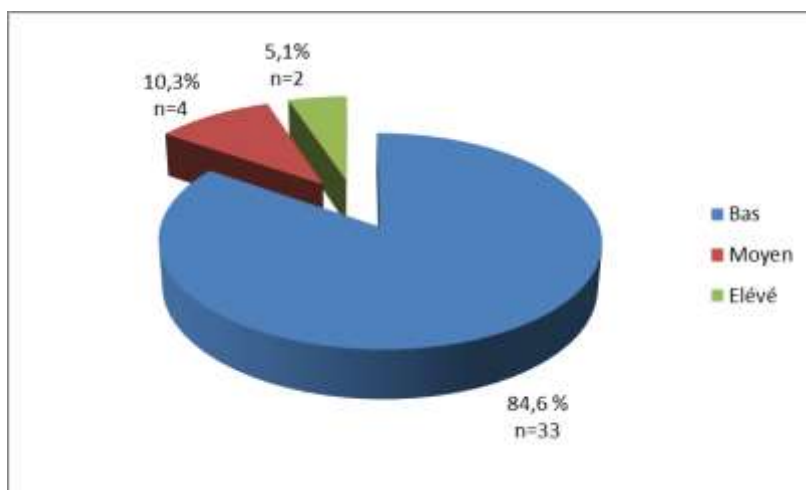


Figure 18 : Distribution de la population selon le niveau socio-économique

Nos patientes étaient pour la plupart de classes socio-économiques basses.

Activités professionnelles

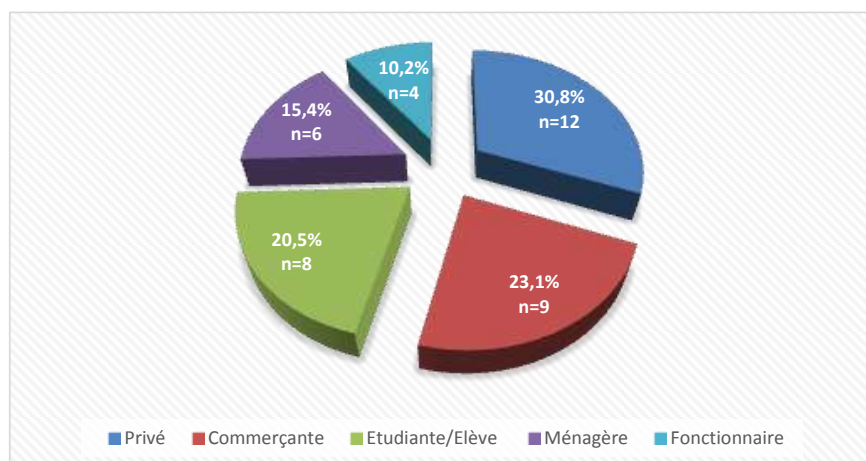


Figure 19 : Répartition de la population selon l'activité professionnelle

La majorité des mères conductrices travaillaient dans le secteur informel et dans le commerce.

II-4-Parités

Tableau IV : Répartition des conductrices en fonction du nombre d'enfants

Nombres d'enfants	Effectif	Pourcentage (%)
0	12	30,8
1	8	20,5
2	5	12,8
3	4	10,3
4	5	12,8
5	3	7,7
6	2	5,1
Total	39	100

La majorité de nos patientes avaient au moins un enfant, soit 69,2%.

Tableau V: Distribution des conductrices en fonction de la parité

	Effectif	Pourcentage (%)
Nullipares (0)	12	30,8
Primipares (1)	8	20,5
Paucipares (2-3)	9	23,0
Multipares (4-5)	8	20,5
Grandes multipares (6 et plus)	2	5,1

Les mères de notre étude étaient pour la plupart des paucipares.

Tableau VI : Répartition des mères selon le sexe de leurs enfants

	Effectif	Pourcentage (%)
Nombre de garçons		
1	10	47,6
2	5	23,8
3	5	23,8
4	1	4,8
Nombre de filles		
1	13	54,1
2	9	37,5
3	1	4,2
4	1	4,2

Plus de la moitié des mères, avaient au moins 2 fils.

II-5-Hémophilie familiale

II-5-1-Connaissances de l'hémophilie

Tableau VII: Répartition des conductrices en fonction de la connaissance de l'existence de la maladie dans leur famille

	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	20	51,3
Non	19	48,7
Total	39	100

Près de la moitié de nos patientes n'était pas suffisamment informée sur l'existence de l'hémophilie familiale.

Tableau VIII : Distribution des patientes selon la connaissance du statut de conductrice

Paramètres	Effectif	Pourcentage (%)
Patientes se sachant Conductrices	25	64,1
Patientes n'ayant aucune Connaissance du statut	14	35,9
Total	39	100

Trois quart de nos patientes étaient des conductrices connues.

Tableau IX : Répartition des patientes en fonction du lien de parenté avec l'hémophile

	Effectif	Pourcentage (%)
Mères	21	53,8
Sœurs	13	33,3
Tantes	04	10,3
Cousines	01	2,6
Total	39	100

Nos patientes étaient pour la plupart les mères d'enfants hémophiles connus.

II-5-2-Conductrices et type d'hémophilie familiale

Tableau X : Répartition des familles de conductrices selon le type et la sévérité de la maladie

SEVERITE	TYPE D'HEMOPHILIE			
	A		B	
	n	%	n	%
Sévère	13	65	2	10
Modérée	4	20	0	00
Mineure	1	05	0	00
Totaux	18	90	2	10

Les familles d'hémophilie type A sévère étaient prédominantes lors de notre enquête (90% de familles).






Tableau XI : Distribution des conductrices selon le type et le degré de sévérité de l'hémophilie familiale

TYPE D'HEMOPHILIE FAMILIALE	Degré de sévérité de l'hémophilie					
	Sévère		Modéré		Mineurs	
	N	%	N	%	n	%
A	25	69,4	8	22,2	3	08,4
B	3	100	0	0	0	0

Les conductrices de notre étude appartenaient pour la plupart à des familles d'hémophile sévère quel que soit le type d'hémophilie.

III-REALISATION DES ARBRES GENEALOGIQUES

Légende :

-  Homme sain
-  Homme hémophile
-  Homme hémophile décédé
-  Femme non conductrice de l'hémophilie
-  Femme supposée conductrice de l'hémophilie

Les numéros sur les arbres généalogiques ont été attribués afin de bien identifier nos patientes et les membres de leurs familles ayant participé à notre étude.

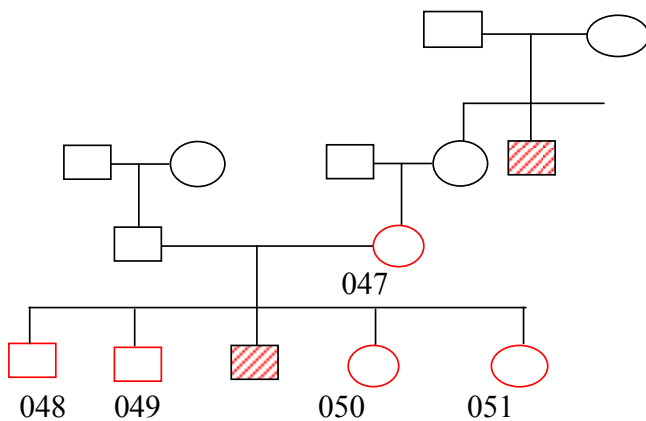
III-1-Hémophilie A

III-1-1-Sévère

Famille 1

Conductrices : 050- 051- 047

Hémophiles : 048- 049

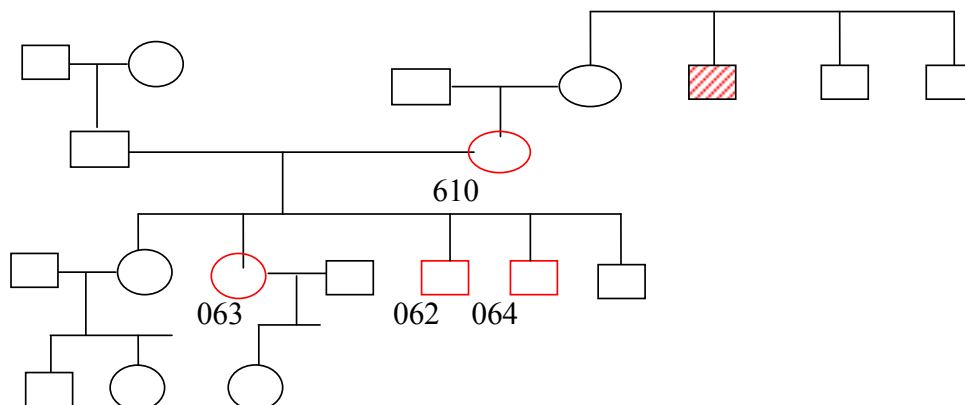


Notre patiente 047 est une conductrice obligatoire, et ses filles 050 et 051 sont conductrices potentielles.

Famille 2

Conductrices : 063-610

Hémophiles : 064-062

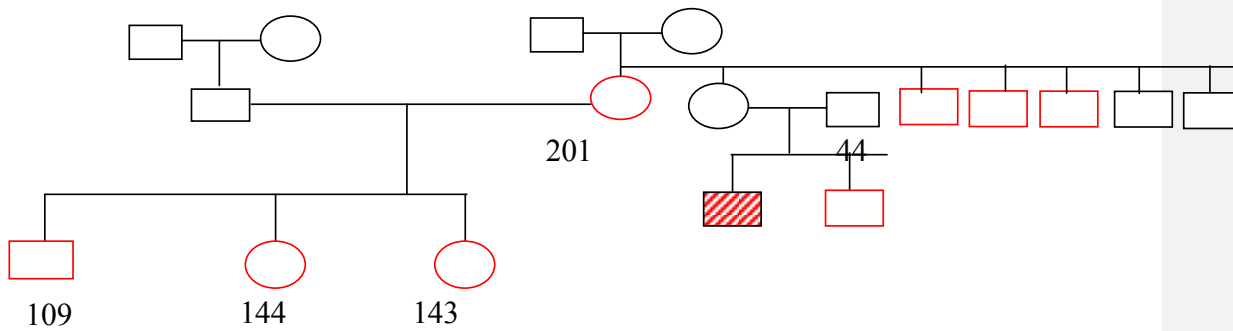


La patiente 610 est conductrice obligatoire tandis que sa fille 063 est conductrice potentielle.

Famille 3

Conductrices: 144-143-201

Hémophiles: 044-109

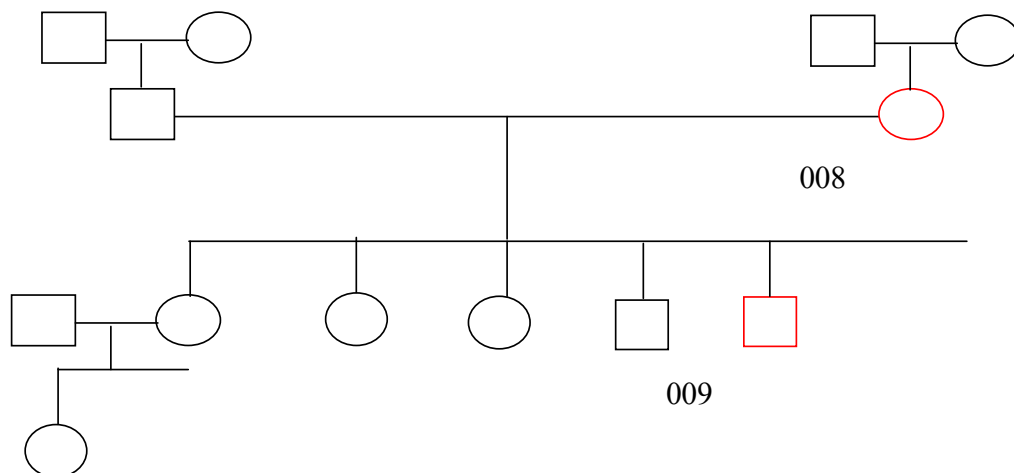


La patiente 201 est conductrice obligatoire, et ses filles 144 et 143 sont conductrices potentielles.

Famille 4

Conductrice: 008

Hémophile: 009

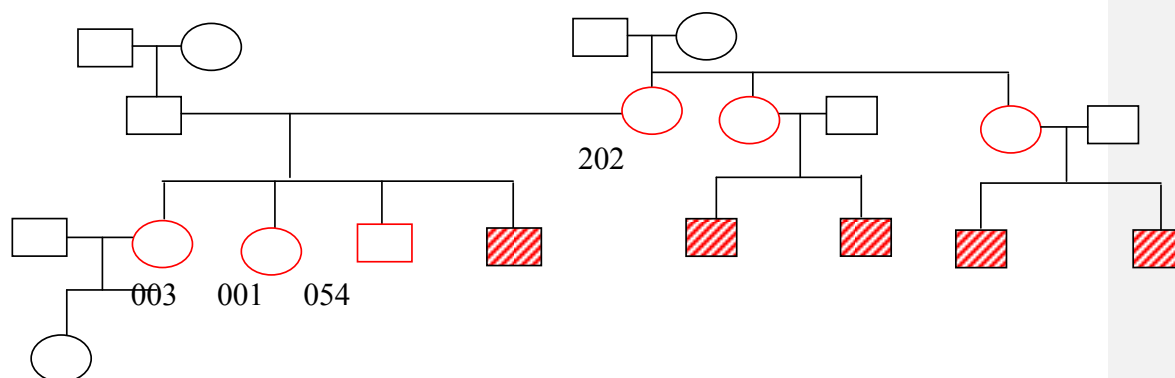


La patiente 008 est conductrice potentielle.

Famille 5

Conductrices : 202-001-003

Hémophile : 054

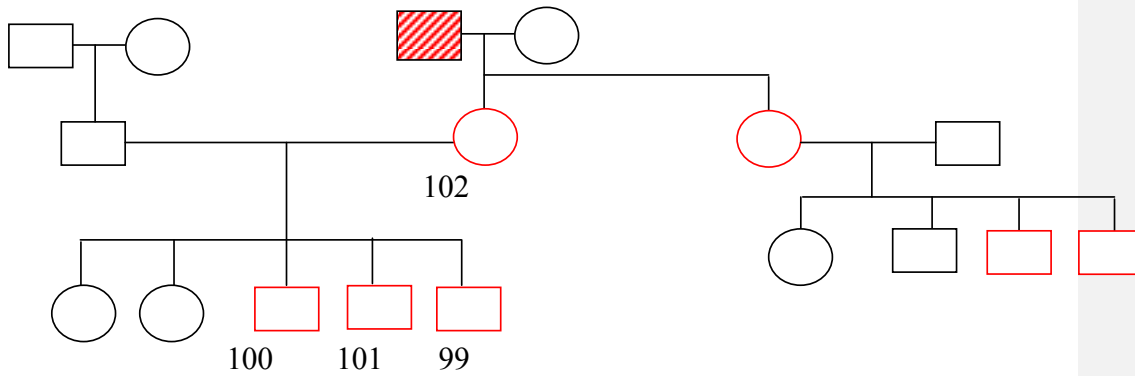


Notre patiente 202 est conductrice obligatoire, et ses filles 003 et 001 sont des conductrices potentielles.

Famille 6 :

Conductrice : 102

Hémophiles : 099-100-101

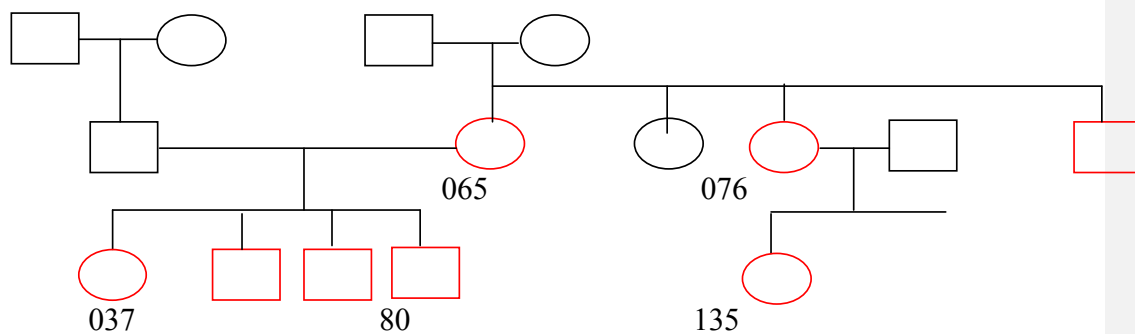


La patiente 102 est conductrice obligatoire.

Famille 7 :

Conductrices : 076-037-065-135

Hémophile : 080

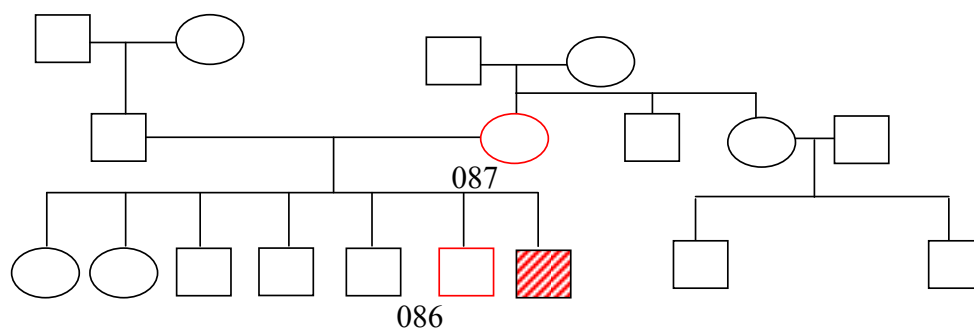


Les patientes 065 et 076 sont des sœurs conductrices obligatoires, et leurs filles respectives 037 et 135 sont des patientes conductrices potentielles.

Famille 8:

Conductrice: 087

Hémophile: 086

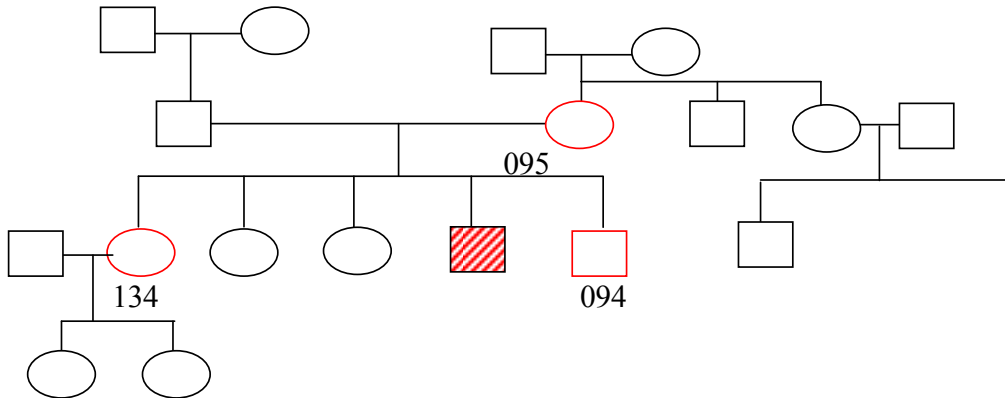


La patiente 087 est conductrice obligatoire avec un fils hémophile décédé à la circoncision.

Famille 9 :

Conductrices : 095-134

Hémophile : 094

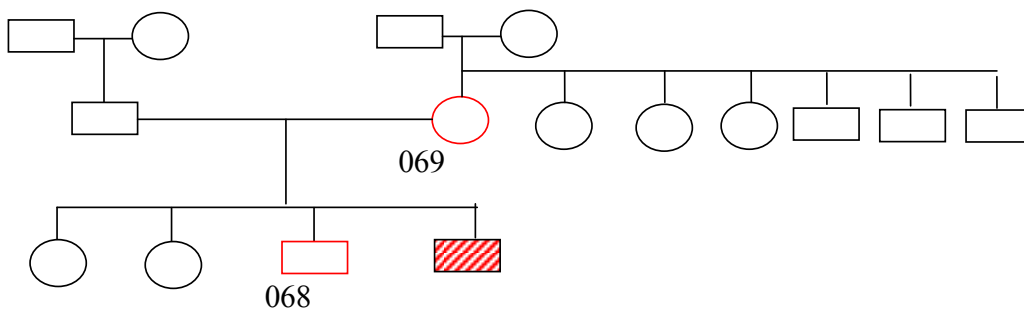


La patiente 095 est une conductrice obligatoire, et sa fille 134 est conductrice potentielle.

Famille 10:

Conductrice: 069

Hémophile: 068

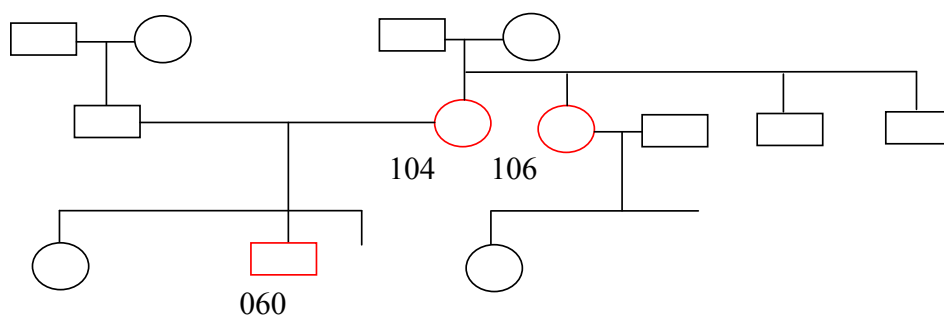


La patiente 069 est une mère conductrice obligatoire.

Famille 11 :

Conductrice : 104-106

Hémophile : 060

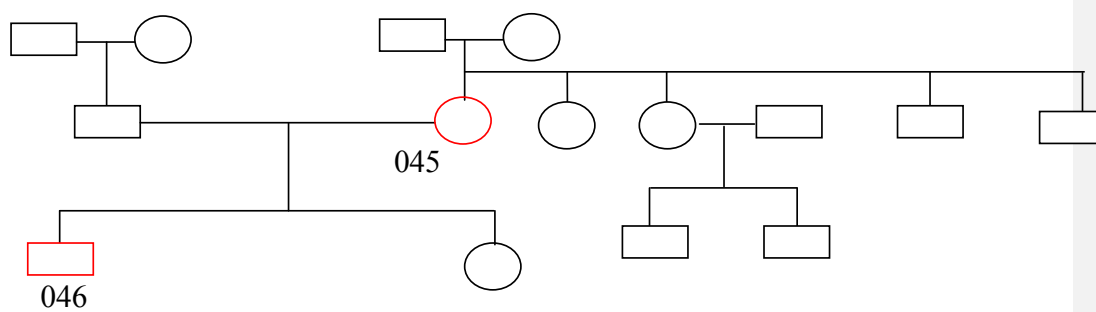


Nos patientes de cette famille 104 et 106 sont des conductrices potentielles.

Famille 12

Conductrice : 045

Hémophile : 046

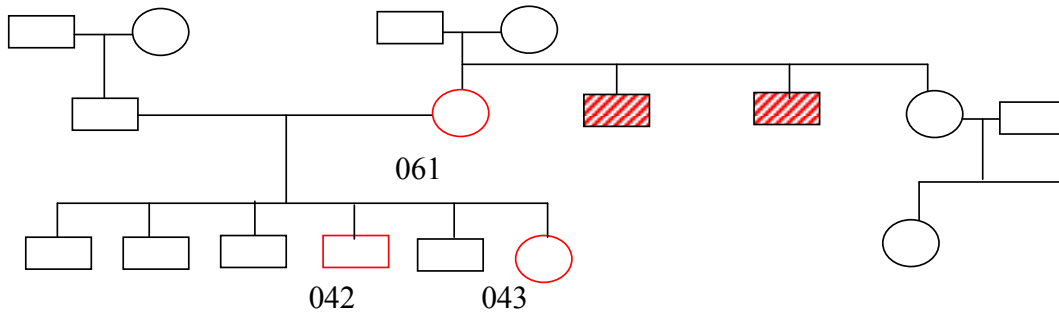


La mère 045 est conductrice potentielle.

Famille 13

Conductrices : 043-061

Hémophile : 042



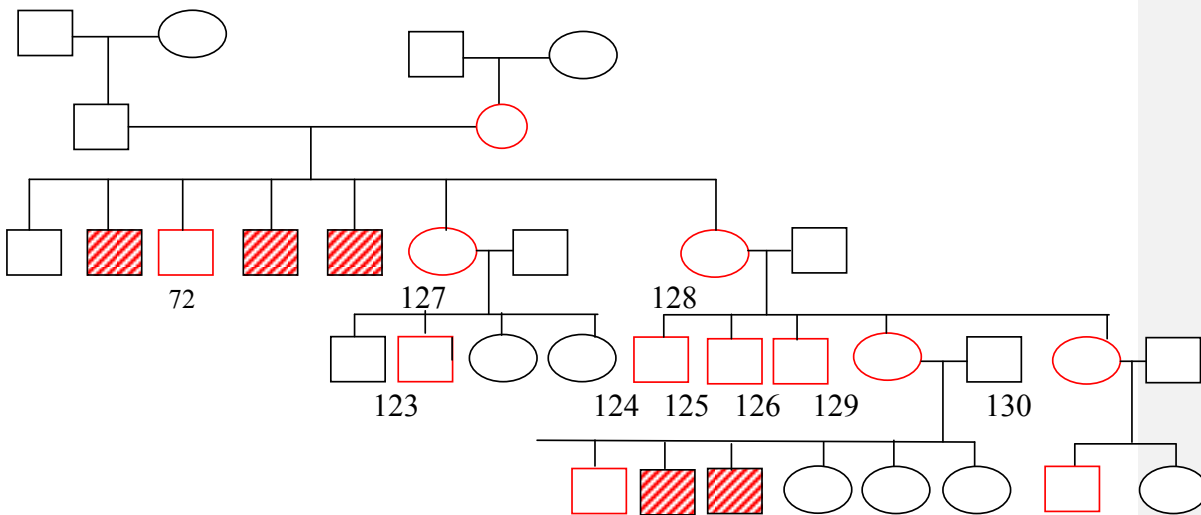
La patiente 061 est conductrice obligatoire, et sa fille 043 est conductrice potentielle.

III-1-2 Modérée

Famille 1 :

Conductrices : 127-128-129-130

Hémophiles : 072-123-124-125-126

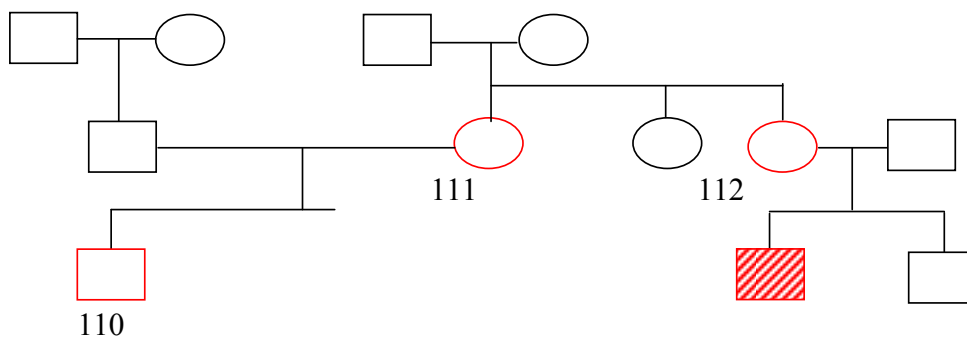


Toutes les patientes de la famille 1 sont toutes conductrices obligatoires de l'hémophilie familiale.

Famille 2 :

Conductrices : 111-112

Hémophilie : 110

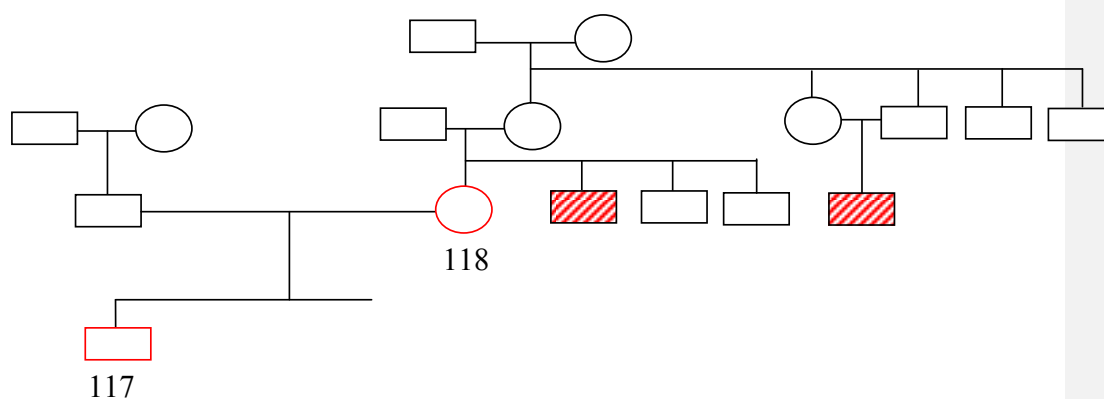


Les deux patientes 111 et 112 sont des conductrices obligatoires.

Famille 3 :

Conductrice : 118

Hémophile : 117

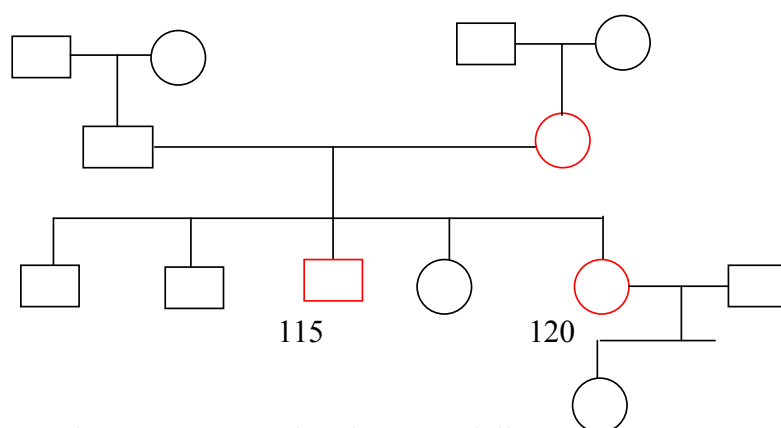


La patiente 118 est conductrice obligatoire.

Famille 4 :

Conductrice : 120

Hémophile : 115

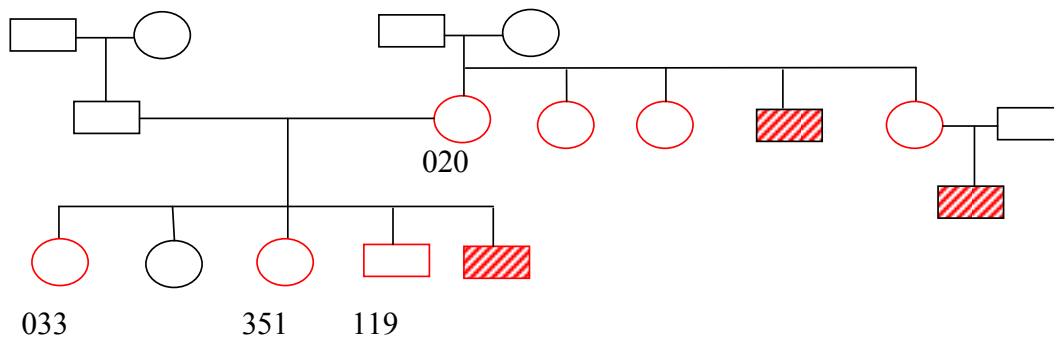


La patiente 120 est conductrice potentielle.

III-1-3 Mineure

Conductrices : 020-033-351

Hémophile : 119



Notre patiente 020 est conductrice obligatoire tandis que ses filles 033 et 351 sont conductrices potentielles.

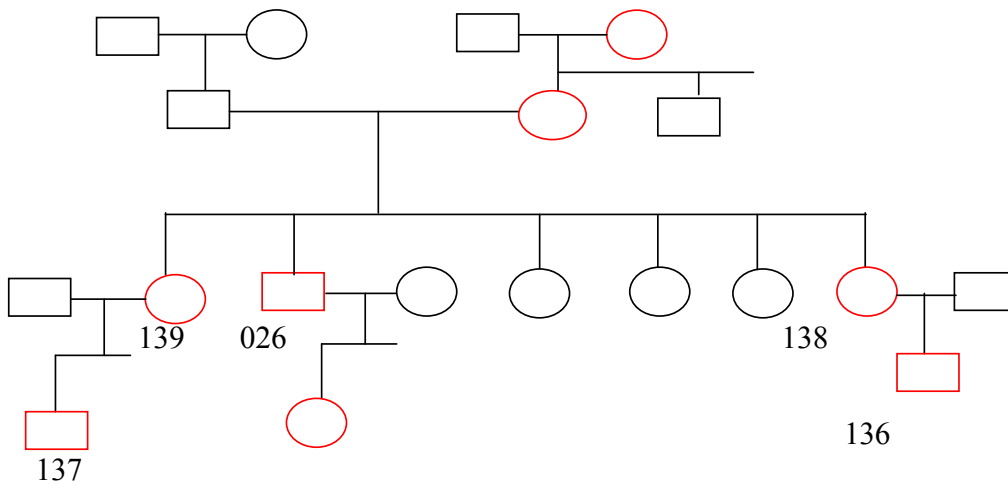
III-2 Hémophilie B

❖ Sévère

Famille 1

Conductrices : 138-139

Hémophiles : 026-136-137

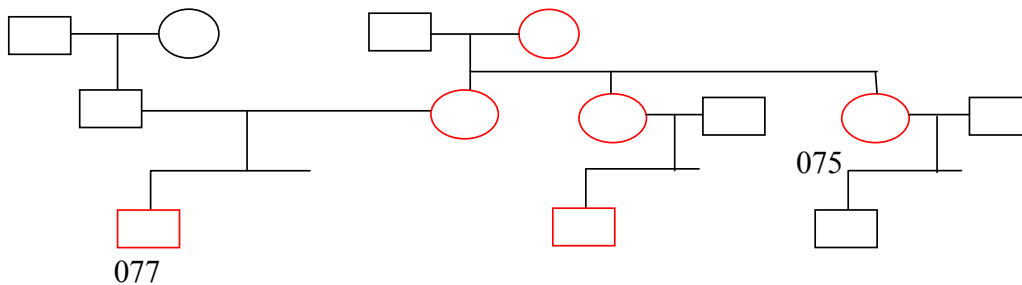


Les patientes 138 et 139 sont des conductrices obligatoires de l'hémophilie B.

Famille 2:

Conductrice: 075

Hémophile: 077



La patiente 075 est conductrice potentielle.

III-3-TYPE DE CONDUCTRICES

Tableau XII : Distribution des conductrices dites obligatoires et potentielles en fonction du lien avec l'hémophile dans leur famille

TYPE DE CONDUCTRICES	LIEN AVEC L'HEMOPHILES	EFFECTIFS N	Pourcentage (%)
Conductrices Obligatoires n (20)	Mères	19	95
	Tantes	1	5
	Sous-total	20	100
Conductrices potentielles n (19)	Mères	2	10,5
	Tantes	2	10,5
	Cousines	1	5,3
	Sœurs	14	73,7
	Sous-total	19	100
Total		39	

Les conductrices obligatoires de notre étude, étaient en majorité des mères d'au moins un fils hémophile, soit 95% de celles-ci.

Les conductrices potentielles étaient en majorité des sœurs d'hémophiles.

IV-DONNEES CLINIQUES

Manifestations cliniques

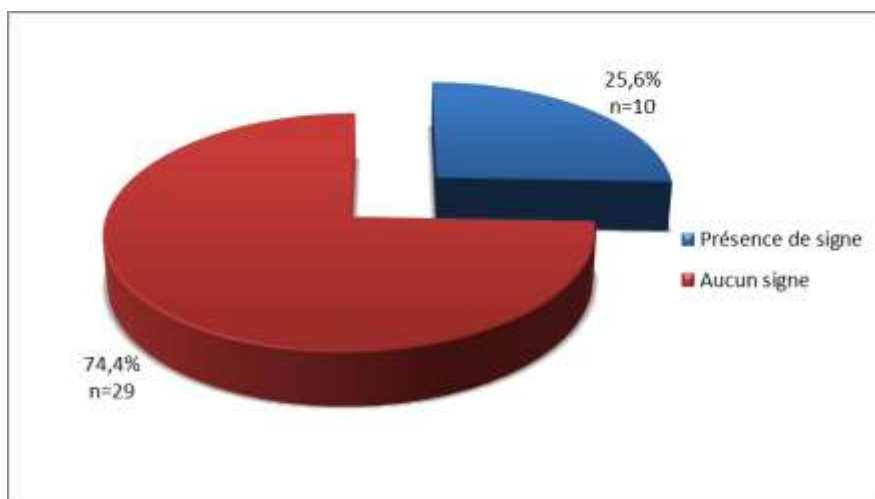


Figure 20 : Distribution de la population selon la présence ou l'absence de signes cliniques

Seulement un quart de nos patientes présentaient des signes cliniques propres aux conductrices de l'hémophilie.

Tableau XIII: Répartition des patientes selon les signes cliniques présentés

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage (%)
Ecchymoses	5	50
Ménorragies	4	40
Méno-métrorragies	2	20
Hémorragies provoquées	8	80

Les conductrices pouvaient présenter plusieurs manifestations cliniques à la fois. La plus grande partie des signes cliniques des conductrices étaient de types d'hémorragies provoquées par les chirurgies ou les accidents.

V- DONNEES BIOLOGIQUES

V-1-Données générales

Tableau XIV: Distribution selon les données biologiques des patientes

	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
TP	90,3	17,9	67	100
TCA	39,9	7,2	26,9	62,6
FIBRINOGENE	2,7	0,6	1,00	4,00
FACTEUR VIII	81,4	36,4	24,2	190,00
FACTEUR IX	88,5	62,0	42,7	176,2

Le taux de prothrombine moyen de nos patientes est de $90,3 \pm 17,9$ avec des extrêmes de 67 et 100%. Ce taux est normal. Il n'y a donc pas d'anomalie de la voie extrinsèque de la coagulation.

Le TCK moyen est de $39,9 \pm 7,2$ avec des extrêmes de 26,9 et 62,6s. Le TCK moyen est normal.

Le taux moyen de facteur VIII est $81,4 \pm 36,4$ et des extrêmes de 24,2 à 190%. Le taux moyen de facteur IX est de $88,5 \pm 62$ et des extrêmes allant de 42,7 à 176,2%.

Le taux de fibrinogène moyen est de $2,7 \pm 0,6$ g/L. Il n'y avait pas de syndromes inflammatoires chez nos patientes.

V-2- DONNEES DU BILAN D'HEMOSTASE DE ROUTINE

Tableau XV : Distribution des conductrices selon les paramètres biologiques

Données biologiques	NORMAL		ALLONGE		ABAISSÉ	
	N	%	N	%	N	%
TP	39	100	0	0		
TCA	16	41	23	59		
FIBRINOGENE	36	92,3	0	0	3	7,7

Nos patientes avaient toutes des TP normaux. Il n'y a donc pas d'anomalie de la voie extrinsèque de la coagulation. Tandis que plus de la moitié des conductrices de notre étude avaient des TCA allongés.

V-3- REPARTITION DES FACTEURS VIII ET IX

IV-3-1- Tranche de Facteur VIII

Tableau XVI : Distribution des conductrices selon la tranche de facteurs

	Effectif	Pourcentage (%)
20-30	1	2,8
30-40	4	11,1
40-50	3	08,4
50-100	16	44,4
100-190	12	33,3
Total	36	100

22,3% des conductrices ont des taux inférieurs à la normale.

IV-3-2- Tranche de Facteurs IX

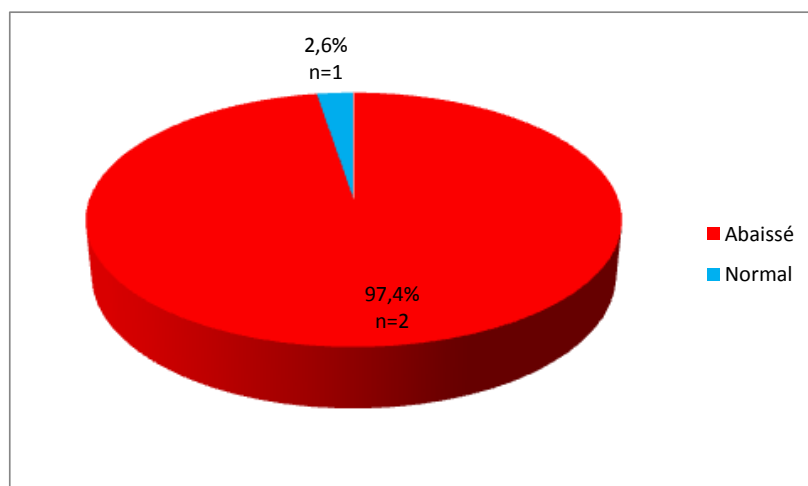


Figure 21 : Distribution des mères selon le taux de facteurs

La plupart des mères conductrices de l'hémophilie B avaient des taux de facteurs inférieurs à la normale.

V-4- RELATION ENTRE LES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET LES TAUX DE FACTEURS ANTIHEMOPHILIQUES

Tableau XVII: Répartition des conductrices en fonction des manifestations cliniques présentées et des taux de facteurs

Manifestations Cliniques	Taux de facteurs					
	5-40 (n=5)		40-50 (n=5)		50-190 (n=29)	
	N	%	N	%	N	%
Ecchymoses	3	60	1	20	1	3,45
Ménorragies	1	20	1	20	2	6,90
Meno- métrorragies	1	20	1	20	0	0
Hémorragies Provoquées	5	100	1	20	2	6,90

Toutes les conductrices dont le taux de facteur était semblable à ceux des hémophiles mineurs présentaient au moins un signe clinique.

TROISIEME SECTION

DISCUSSION

I-DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

I-1 AGE

La moyenne d'âge des patientes était de $33 \pm 11,52$ ans, avec des extrêmes de 14 ans et 58 ans (**Figure 16**). La fréquence était la plus importante entre 20-40 ans; ce qui est le reflet de la population générale ivoirienne. En effet, selon les données statistiques du recensement général de la population ivoirienne de 2014, 56% de la population étaient âgés de 15 à 64 ans et 2,5% avaient plus de 65 ans [31].

L'âge moyen des patientes était ainsi superposable à celui de l'étude de Naicker et al. [37] réalisée Afrique du Sud en 2014. L'étude des conductrices d'hémophilie au CHRU de Montpellier en 2011 par Sauguet et al. [53] réalisée avait trouvé un âge moyen de 23,6 ans et des extrêmes de 8 ans et 52 ans. En revanche, Seck et al. [57] n'avaient pas trouvé de sujet de plus de 50 ans, lors d'une étude effectuée à Dakar en 2017 chez les conductrices de l'hémophilie A.

Selon l'étude hollandaise réalisée par Plug et al. [43] en 2001, l'âge moyen des conductrices était de 39 ans avec des extrêmes de 18 à 77 ans.

I-2 ORIGINE

Le groupe Akan, avec un pourcentage de 41 (**Figure17**), 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 [35]. Selon Sangaré et al. [62], la prédominance du groupe Akan s'expliquerait par le fait que le recrutement des patients a eu lieu dans le Sud de la Côte d'Ivoire où le groupe Akan est le plus important.

Les patientes provenaient d'Abidjan, pour la majorité d'entre elles (66,7%), et un tiers des villes environnantes (**Tableau II**). Ce résultat serait dû au fait que le CHU se trouve dans cette ville.

I-3 Niveau socio-économique et activité professionnelle

Nos patientes étaient pour la plupart de classes socio-économiques basses (84,6%) (**figure 18**). Ce résultat peut être dû au fait que la majorité de la population ivoirienne est de classes socio-économiques moyennes et basses. De même, les hôpitaux publics sont fréquentés par des personnes généralement économiquement faibles. Nos patientes étaient majoritairement représentées dans le secteur informel, le commerce et des étudiantes (**figure 19**).

I-4 Statut de conductrices

35,4% de nos patientes n'avaient aucune connaissance de leur statut (**tableau VIII**). Selon les diverses données de la littérature, environ 30 à 40% des conductrices ignorent leur statut génétique, et parmi elles des conductrices obligatoires. [4]

Les causes sont surtout un défaut d'information du risque encouru, un manque de dialogue au sein des familles où l'hémophilie est taboue et l'ignorance des possibilités ou de l'intérêt des tests génétiques. [27]

I-5- Enquête familiale/ arbres généalogiques familiales

Selon Dr Valérie Gay [27], l'arbre généalogique effectué au cours d'une consultation génétique permet déjà en fonction de la parenté avec l'hémophile, de déterminer si l'on présente le risque d'être conductrice.

Notre série est composée de 20 familles d'hémophiles, avec 18 familles d'hémophile A et 2 familles d'hémophile B (**Tableau X**). Ces résultats se superposent avec ceux Singh et Kaur [69] lors d'une étude du statut des conductrices par l'analyse de pédigrées en Inde en 2002. Elle rapportait 75 familles d'hémophile A et 10 familles pour l'hémophilie B.

L'enquête familiale effectuée auprès de nos patientes et de leurs parents a permis d'obtenir 69,4% des conductrices d'hémophilie A sévère (**Tableau XI**), ce qui semble s'expliquer par le fait que c'est le type et la sévérité les plus

répandus. Nos chiffres se rapprochent de ceux de Sauguet et al. [63] et de Gilbert et al. [28]. Ces deux études effectuées respectivement en France et aux USA ont identifié 67% de conductrices d'hémophile A sévère.

Au regard de notre enquête et la réalisation de l'arbre généalogique de chaque famille, nous avons pu identifier 20 patientes conductrices obligatoires et 19 conductrices potentielles (**Tableau XII**).

Ce résultat s'éloigne de l'étude Sauguet et al. [63] qui a trouvé 21 conductrices obligatoires et 33 conductrices potentielles. Par contre, l'étude de Singh et Kaur [69] a révélé 45 conductrices obligatoires et 40 conductrices probables.

II-MANIFESTATIONS CLINIQUES

Seulement 25,6% des conductrices présentaient des signes cliniques (**Figure 22**). Les signes cliniques rapportés par nos conductrices étaient surtout les hémorragies provoquées par les chirurgies et les blessures soit 80% suivis par les ecchymoses (50%) et les ménorragies (40%) (**Tableau XI**).

Ce constat diffère de celui de Seck et al. [67]. Dans la cohorte de 22 conductrices, 18,1% présentaient des manifestations hémorragiques avec une prédominance de ménorragies, 13,6%. Par contre, la large étude hollandaise réalisée par Plug et al. [52] rapporte que les conductrices avaient présentés des ecchymoses, 19% et des gingivorragies, 60%.

III-DONNEES BIOLOGIQUES

III-1 DONNEES GENERALES

Le bilan de la coagulation de routine (**tableau XIV**) nous indique que le taux de prothrombine de nos patientes est de 90,3 s en moyenne. Le TP est normal. Ce résultat exclut une atteinte de la voie extrinsèque de la coagulation. Le TCA est en moyenne de 39,9 s. Il est allongé pour 59% des conductrices de notre étude. Il y a donc une anomalie de la voie intrinsèque de la coagulation.

Celle de Sauguet et al. [63] a donné un TCA moyen de 27,7s, et le TCA était allongé chez 1/3 (34%) des conductrices de l'hémophilie A et 1/4 (25%) des conductrices du B.

Le dosage des facteurs de la coagulation rapportait une moyenne de FVIII à 81,4% avec des extrêmes à 24,2 et 190 ; FIX moyen 88,5% avec des extrêmes de 42,7-176,2. Cette variation des taux de facteurs concorde bien avec celle de la littérature. Les taux de facteurs chez les conductrices varient de 5-200% avec une moyenne de 60% [70].

III-2 LES FACTEURS VIII ET IX CHEZ LES CONDUCTRICES

Selon la société canadienne de l'hémophilie [70], seulement 20% des conductrices ont des taux inférieurs à la normale. Ce test ne permet pas d'affirmer avec certitude, si une femme est conductrice.

Dans notre étude, 2,9% des conductrices de l'hémophilie avaient des taux de facteurs inférieurs à 30%. 13,9% des patientes avaient un taux de facteurs VIII inférieurs à 40%. La plupart des conductrices ont des taux de facteurs à l'intérieur des limites de la normale (tableau XVI) (**Figure 21**). Nos résultats s'écartent de ceux de Sauguet et al. [63] qui montrent que 29% des conductrices ont un taux de FVIII inférieur à 40%.

Le dosage des facteurs était aussi important chez nos patientes car selon la FMH, les parents proches (mères, sœurs et filles) d'une personne atteinte d'hémophilie doivent faire vérifier leurs taux de facteurs avant un acte médical invasif, un accouchement ou en cas d'apparition de symptômes [20].

III-3- RELATION ENTRE LES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET LES TAUX DE FACTEURS ANTIHEMOPHILIQUES

Dans la plupart des cas, les patientes conductrices de l'hémophilie ont des taux de facteurs supérieurs à 30%, ce qui n'engendre aucun signe clinique, et ses conductrices sont dites asymptomatiques. Si ce taux est inférieur à 30% celles-ci peuvent avoir des signes cliniques tels que les ecchymoses et les saignements au moment des règles ou lors d'une chirurgie [27].

La fréquence des manifestations cliniques chez nos conductrices, était plus importante chez celles à taux de facteurs bas (inférieure à 50%). Les patientes avec des taux de facteurs compris entre 5-40% avaient toutes présenté des hémorragies provoquées (**tableau XVII**). Notre résultat se rapproche de celui de Plug et al. [52] qui ont retrouvé une grande variabilité de signes hémorragiques entre les conductrices. Ainsi dans cette étude Hollandaise, les conductrices présentant des taux inférieurs ou égaux à 40% avaient des hémorragies provoquées dans 84% des cas.

IV- DIFFICULTES ET LIMITES DE L'ETUDE

La principale limite de notre étude est l'impossibilité pour nous de déterminer si nos patientes étaient des vraies conductrices ou des patientes présentant la maladie de Von Willebrand, le coût du réactif de dosage du Willebrand étant assez élevé.

Les difficultés de ce travail ont été liées aux déplacements des patientes, car certaines d'entre elles résidaient à l'intérieur du pays.

CONCLUSION

Notre étude des patientes conductrices de l'hémophilie nous a permis d'apporter quelques informations sur l'état de cette pathologie en Côte d'Ivoire. Cette étude transversale réalisée à l'Unité d'Hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon a pour but d'inciter les patientes au suivi tant biologique que thérapeutique, afin de permettre une amélioration de leur prise en charge. Elle parcourt les profils épidémiologique, clinique, biologique des patientes et la réalisation de l'arbre généalogique de familles d'hémophiles.

Sur le plan épidémiologique, la population est composée majoritairement de femmes âgées en moyenne de 33 ans. Cette population appartient majoritairement au groupe Akan. La plupart habite à Abidjan et est de classe socio-économique basse. Concernant la parité, 69,2% des patientes étaient des mères. La plupart d'entre elles étaient des paucipares (33%) et des multipares.

L'enquête familiale a rapporté que 53,8% des patientes sont des mères d'hémophiles. Nous avons reçu 18 familles pour l'hémophilie A et 2 familles pour l'hémophilie B. La réalisation de l'arbre généalogique a permis d'identifier 20 conductrices obligatoires et 19 potentielles. 64,1% des patientes connaissaient leur statut de conductrice.

Sur le plan clinique, seulement 25,6% avaient des manifestations cliniques. Les manifestations cliniques rapportées sont surtout des hémorragies provoquées et des ecchymoses.

Sur le plan biologique, le taux de prothrombine est normal chez toutes les patientes, le temps de céphaline activé est allongé de manière isolée pour 59% des conductrices. Le taux de facteur est bas pour 22,3% (8/36) des conductrices de l'hémophilie A et pour 97,4% (2/3) des conductrices de l'hémophilie B.

Les conductrices symptomatiques représentaient 23,1% (9/39). Nos patientes qui avaient des taux de facteurs bas présentaient plus de manifestations cliniques.

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, plus grandes, 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 des centres régionaux de traitement de l'hémophilie pour un meilleur diagnostic dès la naissance et une meilleure prise en charge,
- Equiper les laboratoires des centres hospitaliers universitaires, des centres hospitaliers régionaux et des hôpitaux généraux pour permettre la réalisation complète 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.
- Etendre le dépistage de l'hémophilie sur toute l'étendue du territoire national aussi bien dans les établissements privés que publics.
- Poursuivre les études pour rechercher les autres troubles hémorragiques héréditaires.

A l'endroit des hémophiles et de leur famille

- Respecter les rendez-vous du suivi médical et adopter une bonne hygiène de vie,
- Se faire recenser au sein de l'association des hémophiles,
- Pratiquer du sport (exemple la natation).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aillaud M-F.

Antihémophilique A .Biologie clinique. 90-20-0045.2004 (consulté le 12 avril 2017)

<http://www.em-consulte.com/article/61185/facteur-viii -antihémophilique-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-Aledort LM.

Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor by pass activity.

J Thromb Haemost 2004; 2:1700-1708.

4-Association Française des Hémophiles. Paris

Femmes et hémophilie : des besoins spécifiques à chaque âge. Science et médecine ; Hémophilie 194-juin 2011. (Consulté le 29 janvier 2017)

< http://afh.asso.fr/femmes_et_hemophilie_des_besoins_specifiques.pdf >

5-Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al.

Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. Br J Haematol 1999 ; 105 (4) :1109-1113.

6-Auzanneau M.

Histoire de l'hémophilie et de ses traitements. Hémophilie. 2005 ; 171 : 11-4.

7-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 30 janvier 2017)

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

8- Belliveau D, Flanders A, Harvey M et al.

L'hémophilie légère. Société Canadienne de l'hémophilie, Octobre 2007
(Consulté le 25 janvier 2017).

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

9-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. (Consulté 10 mars 2017)

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

10-BioMerieux®.

Option 4 Plus- Manuel d'utilisation. Ref.95605 version A. Germany. 10/2003

11- Camire M. R.

Molecular Genetics of Hemophilia: Current Concepts. Pennsylvania ; mis à jour le 16/04/2010.(Consulté le 29 novembre 2017)

<http://www.cyberounds.com/cmecontent/art317.html?pdf=yes> >

12-Chambost H., Meunier S.

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

13-Chance P.F., Dyer.K.A., Kurachi.K.A., et al

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

14-Courtesy A.

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

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

15-DelahousseB.

Cours DES 2012 Diagnostic biologique d'une Hémophilie. (Consulté le 15 mars 2017)

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

16-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 27 septembre 2017)

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

17- Dieusart. P.

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

18-Diop S, Touré AO, Thiam D, et al.

Aspect épidémiologiques et impact médico-social de l'hémophilie au CHU de Dakar. Med Trop 2003 ; 63 (2) :139-142.

19-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

20-Fédération Mondiale de l'Hémophilie.Montréal

Les porteuses et femmes hémophiles. FMH, 2012. 20p

21-Fédération Mondiale de l'Hémophilie.Montréal

Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie. 2^{ème} éd. Montréal : Blackwell Publishing., 2012. 74 p.

22-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>

23-Fédération Mondiale de l'Hémophilie.Montréal

Troubles de coagulation. D'où vient l'hémophilie ?. Canada : WFH,juillet 2011 ;(Consulté le 21/septembre/2016)

< <http://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1102> >

24- 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.

25-Fressinaud E, Meyer D.

Maladie de Willebrand : Hématologie. 2008 Jan;3 (4) :1–15. (Consulté le 8 Mars 2017)

<<http://www.em-select.com/article/195754/auto>>

26-Garnier M., Delamare V., Delamare J., Delamare Riche T.

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

27-Gay Valérie, Ferrer S. F.

Conductrices de l'hémophilie ce qu'il faut savoir. (Consulté le 4 mai 2017)

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

28-Gilbert.L, Paroskie.A, Gailani.D , et al

Haemophilia A carriers experience reduced health related quality of life.

Haemophilia. 2015; 21: 761-765.

29-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&text=Emmanuelle+Girodon>>

30-Guérois C, Leroy J.,

L'hémophilie. In: Najman A, Verdy E., Potron G. et al. Hematologie. T2. Chap 35. Paris : Ellipses, 1994. p 429-430.

31- 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>>

32-Haemophilia Foundation Australia. Melbourne

Bleeding Disorders- Haemophilia. Australia March 2015. (Consulté le 28 Octobre 2017)

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

33-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 octobre 2017)

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

34-Hoots WK., Lee CA, Berntorp EE et al

Emergency management in hemophilia. In: Textbook of Hemophilia, 2nd ed, Oxford: Wiley-Blackwell, 2010. P.394.

35-Institut National de la Statistique. Abidjan.

RGPH 2014. principaux indicateurs : résultats globaux. Publié le 21/12/2015

(Consulté le 12 décembre 2017)

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

36-Jayandharan G.R, Srivastava. Arun., Srisvastava. Alok

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

37-Jenny G, Laurian Y.

L'hémophilie A et B. Encyclopédie Orphanet Grand Public. Association Française des Conseillers en Génétique, Association Française des Hémophiles.10p (Consulté le 08 février 2017)

<https://www.orphana.net/data/patho/pub/fr/Hemophilie-FRfrpub646v01.pdf/Mai2006> >

38-Jobin F.

L'hémostase. Paris : Maloine, 1995 ; p1-67.

39-Lacroix-Desmazes S.

Hémophilie. (Consulté le 4 mai 2017)

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

40-Lamarche V.

Etude de la consommation de produits anti-hémophiliques à l'occasion de chirurgies orthopédiques et dentaires chez les hémophiles. 76p

Th. Pharm: Toulouse. Université Paul Sabatier de Toulouse, 2006.

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

Les anticorps anti-FVIII : caractérisation, mécanismes d'action et méthodes de détection. 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

42-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>

43-Merah F.

Étude Épidémiologique De L'hémophilie Au Chu Tlemcen.

Thèse Med.: Algérie, 2013.130 p.

44-Moerloose P., Boehlen F.

Hémostase 2005-2006. Genève. 2006. (Consulté le 30 avril 2017)

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

45-Naicker.T, Aldous.C, and Thejpal.R

Haemophilia: A disease of women as well.

S Afr J Child Health. March 2016; 10 (1) :29-32.

46-Nathwani.A.C, Reiss.ulreke.M, Tuddenham.Edgard.G.D,et al

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

47-National Hemophilia Foundation. New York

History of Bleeding Disorders. New York, 2013. (Consulté le 17/04/2017)

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

48-Nelson MD Jr, Maeder MA, Usner D, et al.

Prevalence and incidence of intracranial haemorrhage in a population of children with haemophilia. The Hemophilia Growth and Development Study. Haemophilia .1999; 5: 306.

49-OMS.Génève.

Méthode de dépistage des conductrices d'hémophilie :

Memorandum (Consulté le 14 décembre 2017)

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

50-Pernod G.

La maladie de Willebrand. Corpus médical de la faculté de médecine de Grenoble. Mise à jour janvier 2005. (Consulté le 28 mars 2017)

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

51-Piguet H.

Le traitement de l'hémophilie Gazete Méd. 1972 ; 73 (33) : 5813-5821

52-Plug.I, Eveline Mauser-Bunschoten.P, Annette.H, et al

Bleeding in carriers of hemophilia. Blood. 1 Jul 2006; 108 (1) : 52-56

53- Poon M.-C, Jackson S., Brown M., et al.

Tout sur l'hémophilie : un guide à l'intention des familles. 2^{ème} édition.
Montréal : La Société canadienne de l'hémophilie (SCH). : 2010; 17 p.

54-Pothen A., Jean S.

Les gènes des hémophilies. (Consulté le 17 janvier 2017)

<http://www.svt.acversailles.fr/archives/docpeda/banques/electro/ph%E9notypes/html/hemogeneB.htm>

55-Raabe M.

Hemophilia: Genes and disease series. New York Infobase Publishing, 2008.
133 p. (Consulté le 7 avril 2017)

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

56-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>

57-Roosendaal G., Lafeber F.P.

Pathogenesis of haemophilic arthropathy.

Haemophilia. 2006 ;(12 Suppl3):117-21(Consulté le 30 novembre 2017)

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

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

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

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

59-Samama M.M.

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

60-Samama M.M

Hémorragies et Thromboses : du diagnostic au traitement.

Paris : Ed. Masson, 2009. 473 p. (Collection « Les Abrégés »)

61-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>](http://afh.asso.fr/IMG/pdf/dossier_actu_revue_171_2-2.pdf)

62-Sangare A., Sanogo I., Koffi CI., et al.

Prévalence et profil clinique de l'hémophile du noir africain en zone urbaine en Côte d'Ivoire. Publications Médicales Africaines, 1990 ; 105 :21-266.

63-Sauguet P., Aguilar-Martinez P., Boulot P. et al

Conductrices d'hémophilie: Expérience d'un CHRU en France. Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2015 ; 44 : 565-576

64-Schved J.-F.

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

65-Schved J. F

Prise en charge de l'hémophile aux urgences.

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

66-Schwartz.C., Fitch.N., Phelan.M.C., et al

Two sisters with a distal deletion at the Xq26/Xq27interface: DNA studies indicate that the gene locus for factor IX is present. Hum.Genet.1987; 76:54-57.

67-Seck M., FayeBlaise.F, Sall A. et al

Bleeding risk assessment in hemophilia A carriers from Dakar, Senegal.

Blood Coagulation and Fibrinolysis. Nov 2017; 28: 642-645

68-Sharath kumar AA, Pipe SW.

Congenital Bleeding Disorders. In: MD

AHS, FACP HMLM, editors. Concise Guide to Hematology.WileyBlackwell, 2011. p. 112–130.(Consulté le 10 avril 2017)

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

69-Singh.M and KAUR.H

Assessment of the carrier's status by pedigree analysis in some families from India.

Haemophilia. 2002; 8: 680-684

70-Société Canadienne de l'Hémophilie. Montréal

Tout sur les porteuses : un guide à l'intention des porteuses de l'hémophilie A et B. Montréal : SCH ,2007. 134 p.

71-Sтивен R., Presnell, Darrel W. Stafford.

The vitamin K-dependent carboxylase. Thromb Haemost 2002; 87: 937-946

72-Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, et al.

A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. Haemophilia. May 2012 ; 91-94

73-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

74-Trzeciak M.C, Denninger M.H.

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

75-Université Louis Pasteur – Faculté de Médecine. Strasbourg

DCEM3 - Module 17 - Maladies du Sang et Transfusion 2005/2006
(Consulté le 22 janvier 2017)

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

76-Vaubourdolle M.

Biochimie, hématologie. T2. Hémostase, aspects génétique P.1045, 2007.
(Consulté le 7 novembre 2017)

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

77-World Federation of Hemophilia. Montréal

Report on the annual global survey 2016. Montréal.

(Consulté le 17 janvier 2018)

<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1690.pdf>

78-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>

ANNEXES

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

M ou Mme

Si mineur, Tuteur légal

Dr m'a proposé de participer à l'étude « Profil biologique de sujets supposés hémophiles 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, Dr, certifie avoir expliqué à la personne susnommée, l'intérêt et les modalités de participation à notre étude. Je m'engage à faire respecter les termes de ce formulaire de consentement, les droits et libertés individuels ainsi que les exigences d'un travail scientifique.

Fait à Abidjan le /.../....

Signature

STATUT : (1=dépistage, 2=suivi, 3=mères conductrices) ___\ PATIENT N°= ___\

FICHE D'ENQUETE (Hémophilie)

IDENTITE

Nom et prénoms \ _____ \

Ville d'origine \ _____ \

Ethnie \ _____ \ Groupe \ _____ \

Lieu de naissance \ _____ \

Résidence habituelle \ _____ \

Age (année) _____ _ _ \

Sexe (1= masculin, 2= féminin) _____ _ \

Nombre d'enfants _ _ \ Garçons _ _ \ Filles _ _ \

Profession (pour les enfants, profession des parents) _____ \

Religion (1=chrétienne 2=musulmane 3=animiste 4=autre) _____ _ _ \

Trouble de la coagulation (1=hémophilie type A 2=hémophilie type B,
3=willebrand) _____ _ _ \

Sévérité (1=sévère 2=modérée 3= mineure) _____ _ _ \

Téléphone personnel _____ _ _ \ _ _ \ _ _ \ _ _ \

Téléphone du père _____ _ _ \ _ _ \ _ _ \ _ _ \

Téléphone de la mère _____ _ _ \ _ _ \ _ _ \ _ _ \

Autres contacts _____ _ _ \ _ _ \ _ _ \ _ _ \

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Age de découverte de la maladie (en mois) _____ _ _ \

Bilan systématique (1=oui 2=non) _____ _ _ \

Circoncision (1=oui 2=non) _____ _ _ \

Hémarthrose (1=oui 2=non) _____ _ _ \

Hématome (1=oui 2=non) _____ _ _ \

Hémorragie spontanée (1=oui 2=non) _____ _ _ \

Hémorragie extériorisée : (1=oui 2=non) _____ _ _ \

Epistaxis _ _ \ gingivorragie _ _ \ hématurie _ _ \

ménorragie ___\ métorragie ___\ méno-métorragie ___\ autres

Hémorragie méningée (1=oui 2=non) ___\

ANTECEDENTS CLINIQUES

Infection récurrente (1=oui 2=non) ___\

Si oui, laquelle _____ \

Préciser le nombre par mois (1=oui 2=non) ___\

Notion d'inhibiteur familial (1=oui 2=non) ___\

Asthme (1=oui 2=non) ___\

Vaccination contre l'hépatite virale B (1=oui 2=non) ___\

Autres vaccins _____ \

HTA (1=oui 2=non) ___\

Infections récurrentes (1=oui 2=non) _ \ préciser le nombre par mois ___\

Diabète (1=oui 2=non) ___\

UGD (1=oui 2=non) ___\

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 3=sans activité) ___\

Si perdue, pourquoi _____ \

Secteur d'activité professionnelle (1=propre compte 2=privée 3=publique) ___\

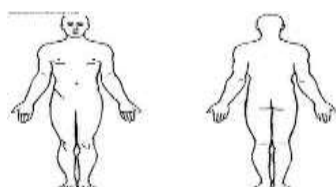
CLINIQUE ET BIOLOGIE

Groupe sanguin (1=connu 2=inconnu) ___\

Typage érythrocytaire (1= A 2= B 3= AB 4= 0) _____\ \\
 Rhésus (1= positif, 2= négatif) _____\ \\
 Hémarthrose (1=oui 2=non) _____\ préciser le nombre _____\ \\
 Hématome (1=oui 2=non) _____\ préciser le nombre _____\ \\
 Hémorragie extériorisé (1=oui 2=non) _____\ préciser le nombre _____\ \\
 Hémorragie provoquée _____\ préciser le nombre _____\ \

COMPLICATIONS ET EVOLUTION

Hémarthroses répétitif (1=oui 2=non) : _____\ préciser le siège _____\ \\
 Arthropathie hémophilique (1=oui 2=non) : _____\ préciser le siège _____\ \\
 Pseudotumeur hémophilique (1=oui 2=non) : _____\ préciser le siège _____\ \



Hématomes compressif (1=oui 2=non) _____\ \\
 Déformation articulaire (1=oui 2=non) _____\ \

TRAITEMENT

Traitement spécifique :

Traitement utilisé : 1= Concentré en facteur VIII, 2= Concentré en facteur IX _____\ \

Traitement non spécifique :

Traitement utilisé : 1= Sang total, 2= Concentré érythrocytaire, 3= Plasma frais congelé, 4= Cryoprécipité _____\ \

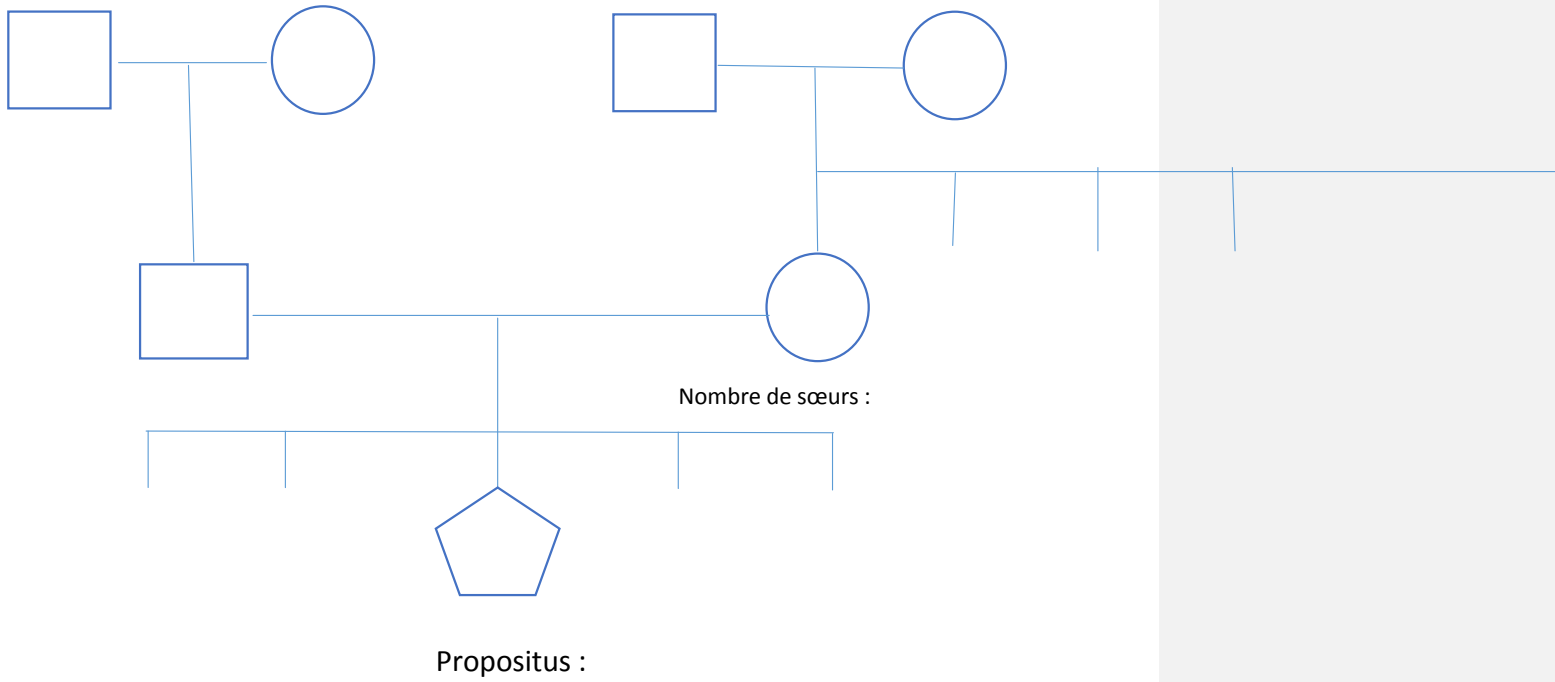
Traitement martial (1= oui, 2=non) _____\ \\
 Prise d'anti fibrinolytiques (1=oui 2=non) _____\ \\
 Concentre en facteur plasmatique (1=oui 2=non) _____\ précisé la fréquence _____\ \\
 Concentre en facteur recombinant (1=oui 2=non) _____\ précisé la fréquence _____\ \

Complications liées au traitement

Hépatite virale B (1=oui 2=non) _____\ \\
 Date de survenue _____\ \ _____\ \ _____\ \\
 Hépatite virale C (1=oui 2=non) _____\ \\
 Date de survenue _____\ \ _____\ \ _____\ \

AUTRES

VIH	
AgHBS	
AgHBE	
Ac anti-HBc IgM	
Ac anti-HBc totaux	
Ac anti-HBe	
Ac anti-HVC	



RESUME

Introduction

L'hémophilie est une maladie héréditaire rare, la plus courante des maladies hémorragiques héréditaires. En Afrique, particulièrement en Côte d'Ivoire, cette maladie reste méconnue des familles. Les conductrices peuvent, en effet présenter des problèmes hémorragiques à divers moments par exemple, lors des menstruations, pendant les actes chirurgicaux invasifs. Nous nous sommes donc fixé comme objectif d'étudier les profils épidémiologique, clinique et biologique des conductrices de patients hémophiles suivies 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 janvier à juillet 2017 à l'Unité d'Hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon. 39 conductrices sur 47 patientes reçues dans le cadre de l'étude, ont été sélectionnées. Sur les plasmas pauvres en plaquettes, recueillis à partir des tubes citrates, nous avons réalisé, grâce au coagulomètre option 4 plus de bioMérieux le Taux de Prothrombine, le Temps de Céphaline Activée, les dosages du fibrinogène et des facteurs VIII ou IX.

Résultats

- Sur le plan sociodémographique :

L'âge moyen était de $33 \pm 11,5$ et des extrêmes allant de 11 à 58 ans. Le groupe Akan était le majoritairement rencontré, avec 41% des patientes. Avec un pourcentage de 30,8, la plupart de nos patientes travaillaient dans le secteur informel, et 84,6% avaient un niveau socio-économique bas.

- Concernant l'enquête familiale et l'arbre généalogique

Nous avons trouvé 36 conductrices d'hémophilie A et 3 conductrices d'hémophilie B. Elles provenaient de 18 familles d'hémophilie A et seulement 2 familles d'hémophilie B. 71,8% (28/39) des conductrices étaient issues de familles d'hémophilie sévère. Nous avons identifié 20 conductrices obligatoires et 19 conductrices potentielles. Nos patientes étaient dans 53,8% (21/39) des cas, mères d'au moins un fils hémophile connu du service. 64,1% (25/39) des patientes connaissaient leur statut de conductrices.

- Concernant les données cliniques

25,6% (10/39) avaient une fois observé des signes cliniques. Les hémorragies provoquées, ecchymoses et les ménorragies ont constitué les manifestations cliniques les plus fréquemment retrouvées chez nos patientes symptomatiques, avec des pourcentages respectifs de 80%, 50% et 40%.

- Sur le plan biologique

Le taux de prothrombine était de $90,3 \pm 17,9\%$, le Temps Céphaline Activée était de $39,9 \pm 7,2s$; le taux de facteur VIII $81,4 \pm 36,4\%$ et le taux de facteur IX $88,2 \pm 62\%$. (10/39) 25,6% de nos patientes avaient des taux de facteurs inférieurs à la normale allant 50-150%. Une sur les 39 patientes (2,6%) avait un taux de facteur inférieur à 30% et était considérée comme une hémophile mineure.

Nous avons trouvé 23,1% (9/39) conductrices symptomatiques, et 76,9% (30/39) conductrices asymptomatiques.

Conclusion

L'hémophilie est une maladie qui touche principalement les hommes mais les femmes dites conductrices peuvent avoir des taux de facteurs bas, et présenter des signes cliniques nécessitant une prise en charge dans un centre de traitement adéquat.

Cette étude pourrait être améliorée par le dépistage d'autres troubles hémorragiques héréditaires tels que la maladie de Willbrand.

Mots clés : Conductrice, Hémophilie, Mères d'hémophile, Abidjan.