



N°1910/18

Année : 2017 – 2018

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

M. Bouila Bi Tanny Patrice

**DETECTION DES INHIBITEURS DES FACTEURS
ANTIHEMOPHILIQUE A ET B CHEZ DES HEMOPHILES
SUIVIS AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
YOPOUGON A ABIDJAN (COTE D'IVOIRE) EN 2017**

Soutenue publiquement le 04 Mai 2018

Composition du jury

PRESIDENT : Monsieur YAVO WILLIAM, Professeur titulaire
DIRECTEUR : Madame SAWADOGO DUNI, Professeur Titulaire
ASSESSEURS : Monsieur DEMBELE BAMORY, Maître de conférences agrégé
Monsieur AMARI SERGE ANTOINE, Maître de conférences agrégé

**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 Ag AMARI Antoine Serge G.
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	Chimie Ana., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie

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

3. MAITRES ASSISTANTS

MM.	ADJAMBRI Adia Eusebe	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
MM.	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie - Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie - Mycologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie - Mycologie
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM.	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie - Mycologie
M.	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

4. ASSISTANTS

MM.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie - Virologie
	BEDIKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique
	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
MM.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique

	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie - Virologie
Mmes	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	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, chimie 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, chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Dénis Rodrigue	Immunologie
	KOUAME Jérôme	Santé publique
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	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, chimie thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
	TANOAH-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

Mme	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 COMOIE 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

MAITRES DE CONFERENCES

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

2. MAITRE-ASSISTANT

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

3. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

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

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef 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 APETE Sandrine DJATCHI Richmond Anderson DOTIA Tiepordan Agathe KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde LATHRO Joseph Serge	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistant Assistante Assistante Assistant

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

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

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André DEMBELE Bamory KOUASSI Dinard	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusebe	Maitre-Assistant Maitre-Assistant

AYE-YAYO Mireille	Maitre-Assistant
BAMBA-SANGARE Mahawa	Maitre-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
Docteurs BROU Amani Germain	Assistant
KPAIBE Sawa Andre 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
Docteur 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 DJOHAN Vincent	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne BARRO KIKI Pulchérie KASSI Kondo Fulgence KONATE Abibatou VANGA ABO Henriette MIEZAN Jean Sébastien TANOH-BEDIA Valérie	Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Assistant 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. DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S. N'GUESSAN Alain ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille LIA Gnahoré José Arthur NGUESSAN Kakwokpo Clémence N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia TUO Awa	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Attaché de recherche Assistante Assistante Assistante

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

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistant Maître-Assistant

ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
ODOH Alida Edwige	Assistante

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

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

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

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

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	DIAKITE Aissata	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 ...

Au Dieu Créateur

Je te dis merci, toi, tu as permis que je vienne au monde, car ma naissance et ma survie ont été tes miracles. Je ne peux oublier aucun de tes bienfaits à mon endroit. Tu es toujours à mes côtés et c'est toi qui me fortifiait lorsque je faiblissais.

Sois béni et sois loué, toi qui es tout pour moi.

A toi, maman chérie

Tu as su toujours, m'encourager, en ces termes « i bli là dô plèlè, Bali gbô i va », me consoler, me conseiller.

Je t'aime.

A mon grand frère M. Tra Bi Elie

Tu as joué dans ma vie trois rôles très important ;

Tu m'as aimé comme un père aime son fils,

Tu m'as donné de sages conseils, comme un bon oncle les donne à son neveu,

Tu m'as aussi encouragé, aidé, défendu, comme un grand frère encourage, aide et défend son petit frère.

Grand frère, vraiment, grand merci à toi et que, le véritable dispensateur de toutes grâces excellentes te comble de ses grâces.

A mes frères et sœurs en Christ

Je vous remercie, pour vos soutiens, prières et votre amour car c'est tout cela qui a aussi permis que j'achève ce travail.

Que l'Eternel vous bénisse.

A toute ma grande famille,

Je vous suis reconnaissant. Vous m'avez soutenu, aidé, donné des conseils et c'est ce qui a contribué aussi à la réussite de ce travail.

A Docteur Adjambri Euseube

Grand merci à vous Docteur, vous vous êtes investis dans ce travail. Merci pour votre disponibilité, pour votre savoir-faire et votre savoir être.

En aucun moment, vous avez hésité de m'apporter votre aide, que Dieu vous bénisse.

A Parfait

Tu es plus qu'un ami pour moi. Tout ce temps passé à tes côtés m'a appris beaucoup de choses. Tu as été toujours prompte à me venir en aide, merci mon frère. Dieu, te bénisse.

A mon groupe de thèse ; Parfait, Ismaël, Jean-Jacques, Mohamed

Ensemble, nous avons travaillé dans une bonne entente. Je tiens à vous dire merci pour votre amour du travail bien fait et pour votre aide.

A Docteur Ouraga et épouse

Je vous suis reconnaissant pour ce plus que vous avez apporté à ma formation car vous m'avez permis d'apprendre le métier de pharmacien d'officine dans votre officine de pharmacie.

Que le Seigneur vous bénisse.

A Docteur Taki Lydie

Merci Docteur, pour votre professionnalisme. Auprès de vous, j'ai appris beaucoup de choses en ce qui concerne la bonne gestion d'une officine de pharmacie. Puisse Dieu vous bénir.

A ma tendre fiancée Coulibaly Kida Alice

Merci pour ton aide et tes prières. Que l'Eternel te comble de ses grâces.

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 Sciences pharmaceutiques et
biologiques,***

Merci de m'avoir transmis vos connaissances.

***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.

***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 DU JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR YAVO WILLIAM

- *Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan au Département de Parasitologie-Mycologie*
- *Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody*
- *Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, de Biochimie clinique et Hématologie)*
- *Pharmacien-biologiste au laboratoire de Microbiologie de l'INSP d'Adjamé*
- *Titulaire d'une maîtrise en Santé Publique*
- *Chef du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme de l'INSP*
- *Titulaire d'un Doctorat unique de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie*
- *Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire (Lauréat du Concours d'Internat de 1997),*
- *Membre titulaire de la Société de Pathologie Exotique (France)*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Parasitologie*

Cher Maître

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites de présider le jury de notre thèse malgré vos multiples occupations. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos enseignements de qualités tout au long de notre cursus universitaire.

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

Que DIEU vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le Professeur SAWADOGO DUNI

- *Professeur Titulaire en Hématologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,*
- *Chef du département de Biologie générale (Histologie-Cytologie-Cytogénétique) d'Hématologie et d'Immunologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,*
- *Docteur en Biologie Cellulaire option Hématologie de l'Université de Navarre, Pampelune, Espagne,*
- *Biologiste des hôpitaux,*
- *Docteur en Pharmacie de l'Université d'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 Hematology oncology (SOHO)*

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 le Christ Jésus vous bénisse et vous comble de ses grâces inépuisables.

Que DIEU vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur DEMBELE BAMORY

- *Maître de conférences Agrégé au département de Biologie Générale, Hématologie et Immunologie UFR SPB ;*
- *Docteur de l'Université de Paris XI, Option immunologie ;*
- *Vice doyen chargé de la recherche ;*
- *Titulaire d'un Diplôme d'Université en transfusion Sanguine de Paris VI ;*
- *Pharmacien Biologiste au Centre National de Transfusion Sanguine de Côte d'Ivoire ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux ;*
- *Membre de la Société Ivoirienne d'Hématologie, Immunologie ; Oncologie et Transfusion (SIHIO-TS)*
- *Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire(SOPHACI).*

Cher maître

Merci de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous vous remercions d'avoir bien voulu y accorder un intérêt. Vos solides connaissances, votre simplicité, votre humilité font de vous un enseignant admirable. Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

Que DIEU vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur AMARI ANTOINE SERGE

- *Professeur agrégé de législation pharmaceutique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan ;*
- *Docteur en Droit Pharmaceutique de l'Université de Strasbourg (Thèse Unique, spécialité Droit Pharmaceutique) ;*
- *Sous-directeur de la Pharmacie et des laboratoires à la Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires de Côte d'Ivoire ;*
- *Titulaire du Diplôme d'Etudes d'Etat Supérieures Spécialisées de contrôle de qualité des Médicaments, des aliments et des produits cosmétiques à l'Université de Cocody ;*
- *Titulaire de la Maîtrise professionnalisée de santé publique à l'Université de Cocody ;*
- *Titulaire de la Licence de Droit Privé à l'Université de Cocody ;*
- *Secrétaire général du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de Côte d'Ivoire.*

Cher maître

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

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

Que DIEU vous bénisse.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	XXX
LISTE LES FIGURES.....	XXXII
LISTE DES TABLEAUX.....	XXXIII
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LITTERATURE.....	4
I. HEMOSTASE.....	5
II. HEMOPHILIE.....	9
III. TRAITEMENT.....	27
IV. INHIBITEURS.....	34
V. EVOLUTION.....	36
DEUXIEME PARTIE :ETUDE EXPERIMENTALE.....	40
PREMIERE SECTION :.....	41
MATERIEL ET METHODES.....	41
I. MATERIEL.....	42
II. METHODES.....	46
DEUXIEME SECTION :.....	60
RESULTATS ET COMMENTAIRES.....	60
I. SELECTION DES PATIENTS.....	61
II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	62
III. DONNEES CLINIQUES.....	68
IV. DONNEES BIOLOGIQUES.....	75
TROISIEME SECTION : DISCUSSION.....	83
CONCLUSION.....	91

RECOMMANDATIONS.....	94
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	96
ANNEXES.....	109

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
Ag	: Antigène
AFH	: Association Française d'hémophilie
ARN	: Acide Ribonucléique
BIO-FIBRI	: Biofibrinogène
Ca²⁺	: Calcium
CaCl₂	: Chlorure de calcium
CHU	: Centre Hospitalier et Universitaire
EDTA	: Ethylène Diamine Tétra-Acétique
ET	: Ecart Type
FEIBA	: Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
F_{Ia}	: Fibrine
F_{Ia}	: 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
IgG	: ImmunoglobulineG
InVS	: Institut de Veille Sanitaire
INSA	: Institut National de la Statistique Abidjan
KHPM	: Kininogène de Haut Poids Moléculaire

MI	: millilitre
N	: Nombre
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PFA-100	: Platelet Function Analyzer
PFC	: Plasma Frais Congelé
PK	: Prékalligréine
PL	: Phospholipides
PPP	: Plasma Pauvre en Plaquettes
PPSB	: Complexe de Prothrombine, Proconvertine, Facteur Stuart, Facteur antihémophilique B
REF	: Référence
S	: Seconde
TCA	: Temps de Céphaline Activée
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
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

LISTE DE FIGURES

Figure 1: Les différentes étapes de l'hémostase	6
Figure 2: Schéma simplifié de la cascade d'activation des facteurs de la coagulation chez une personne non hémophile.....	8
Figure 3: Répartition mondiale des Hémophiles	13
Figure 4: Mode de transmission de l'hémophilie	18
Figure 5: Schéma d'hémarthrose.....	21
Figure 6: Coagulomètre semi-automatique Option 4 plus Biomerieux	43
Figure 7: Droite de calibration du facteur VIII	55
Figure 8: Recherche d'un inhibiteur anti-FVIII	59
Figure 9 : Diagramme récapitulatif du nombre de patients	61
Figure 10: Répartition des patients selon l'âge	62
Figure 11: Distribution des patients selon le groupe ethnique.....	63
Figure 12: Distribution des patients selon leur activité professionnelle	65
Figure 13 : Répartition selon la connaissance sur la sévérité de la maladie	67
Figure 14 : Répartition des patients selon la présence ou non de complication .	71
Figure 15: Répartition selon le type de traitement spécifique	73
Figure 16 : Fréquence d'apparition des inhibiteurs	79

LISTE DE TABLEAUX

Tableau I: Tableau regroupant les facteurs de la coagulation	7
Tableau II: Pourcentage d'activité du facteur en fonction de la dilution.....	52
Tableau III: Répartition des patients selon leur lieu d'habitation	65
Tableau IV: Répartition des hémophiles selon leur activité sportive	67
Tableau V : Distribution des patients selon le type d'hémophilie	67
Tableau VI : Distribution des patients selon l'âge de découverte de la maladie	69
Tableau VII : Répartition selon les circonstances de découverte de la maladie .	70
Tableau VIII : Distribution selon les signes cliniques	71
Tableau IX : Distribution des patients selon la nature des complications	73
Tableau X : Distribution des patients selon le type de traitement non spécifique	75
Tableau XI : Bilan de coagulation de routine	76
Tableau XII : Bilan du dosage des facteurs	76
Tableau XIII : Répartition du taux de FVIII selon Type le degré d'hémophilie A	77
Tableau XIV: Distribution du taux de FIX selon Type le degré d'hémophilie B.	78
Tableau XV : Répartition de l'activité résiduelle.....	79
Tableau XVI : Répartition des inhibiteurs selon le type et le degré d'hémophilie	81
Tableau XVII : Inhibiteurs et titre.....	81

INTRODUCTION

L'hémophilie est la plus fréquente des maladies hémorragiques héréditaires graves [92]. Sa transmission est récessive et liée au chromosome X. Elle touche particulièrement le sujet de sexe masculin, le sexe féminin n'étant que conducteur dans la majorité des cas.

L'hémophilie est une maladie ubiquitaire mais rare avec une incidence de 1/5 000 naissances masculines pour l'hémophilie A et 1/25 000 naissances pour l'hémophilie B dans le monde [1].

L'hémophilie est un trouble de la coagulation causé par un déficit en facteur anti hémophilique A appelé facteur VIII (FVIII) de la coagulation dans l'hémophilie A et en facteur anti hémophilique B appelé facteur IX (FIX) dans l'hémophilie B [54, 82].

Les manifestations cliniques, identiques dans les deux formes A et B, sont fonction du taux du facteur anti-hémophilique déficient. Ces manifestations cliniques sont caractérisées par un syndrome hémorragique qui, dans les formes sévères, associe les hématomes correspondant à une accumulation de sang dans un tissu et des hémarthroses qui sont des épanchements de sang dans une articulation [35]. Il existe trois degrés d'hémophilie, à savoir: l'hémophilie sévère lorsque le taux de facteur VIII ou IX est inférieur à 1%, l'hémophilie modérée, quand le taux de facteur VIII ou IX est compris entre 1 et 5 % et l'hémophilie mineure lorsque le taux de facteur VIII ou IX est supérieur à 5% mais inférieur à 40% [79].

Le traitement de l'hémophilie quel que soit le type consiste en la substitution du facteur déficitaire. Deux complications majeures peuvent être dues à la mise en œuvre de ce traitement substitutif: il s'agit de la transmission d'agent infectieux et du développement d'anticorps dirigés contre le facteur déficitaire. Ces anticorps sont encore appelés des inhibiteurs.

La survenue d'inhibiteurs est plus fréquente au cours de l'hémophilie A qu'au cours de l'hémophilie B [3]. L'apparition de l'anticorps complique la prise en charge de l'hémophile. Elle constitue la plus grave des complications possibles du traitement de l'hémophilie. Ces inhibiteurs rendent inefficace le traitement substitutif et augmentent le risque de morbidité et de mortalité. Ils entraînent aussi une élévation substantielle du coût du traitement [89]. Les patients hémophiles avec inhibiteurs sont aussi plus largement sujets à des complications orthopédiques ou à des accidents hémorragiques graves.

En Côte Ivoire, la recherche des inhibiteurs n'est pas encore effective, ce qui rend difficile la prise en charge des hémophiles. Pour prévenir les complications dues à l'apparition des inhibiteurs et surtout pour une prise en charge optimale et efficiente des patients hémophiles, il nous est apparu opportun de mener ce travail dont l'objectif général est de

Detecter les inhibiteurs des facteurs Antihémophiliques A et B chez une population d'hémophiles suivis au centre hospitalier et universitaire (CHU) de Yopougon à Abidjan.

Pour atteindre cet objectif, nous nous sommes donnés comme objectifs spécifiques de :

- 1-Décrire les caractéristiques épidémiologiques de ces hémophiles ;
- 2-Doser le facteur VIII et le facteur IX ;
- 3-Rechercher les inhibiteurs des facteurs VIII et IX
- 4-Titrer les inhibiteurs.

Première partie : REVUE DE LITTERATURE

I. HEMOSTASE

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes qui permettent d'arrêter un saignement. [46, 52] Elle se structure en trois étapes que sont l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

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

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

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

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

La coagulation est divisée en deux voies que sont la voie intrinsèque et la voie extrinsèque. Ces deux voies se rejoignent dans l'activation du facteur X de la coagulation et aboutissent à la formation d'un complexe enzymatique appelé prothrombinase. Une voie commune permet à la prothrombine d'être transformée en thrombine (FIIa) sous l'action de la prothrombinase : c'est la thrombino-formation. La thrombine est l'enzyme qui permet de transformer le fibrinogène en fibrine (FIIa) : c'est la fibrino-formation. **(Figure 2)**

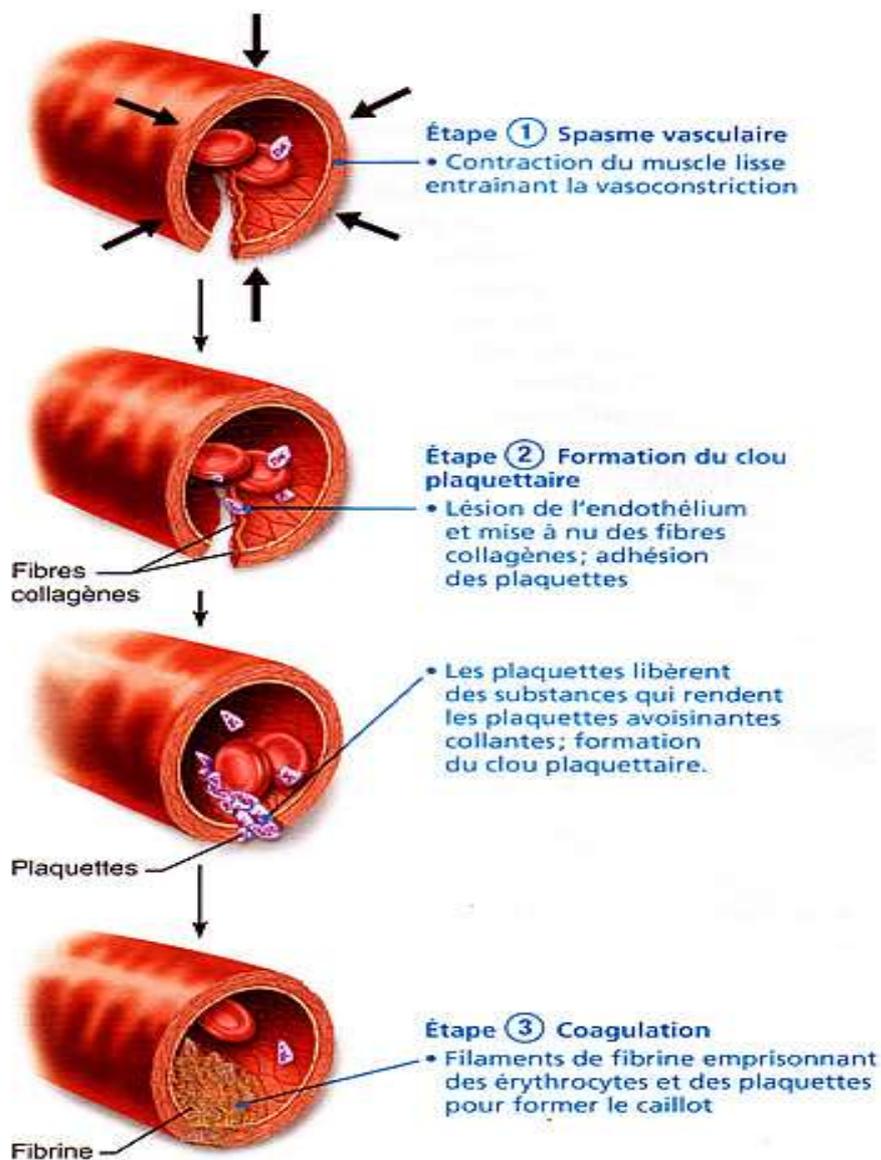


Figure 1: Les différentes étapes de l'hémostase selon René [72]

Tableau I: Tableau regroupant les facteurs de la coagulation selon Samama [80]

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 Rosenthal
XII	Facteur Hageman
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine ou facteur Laki-Lorand

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

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

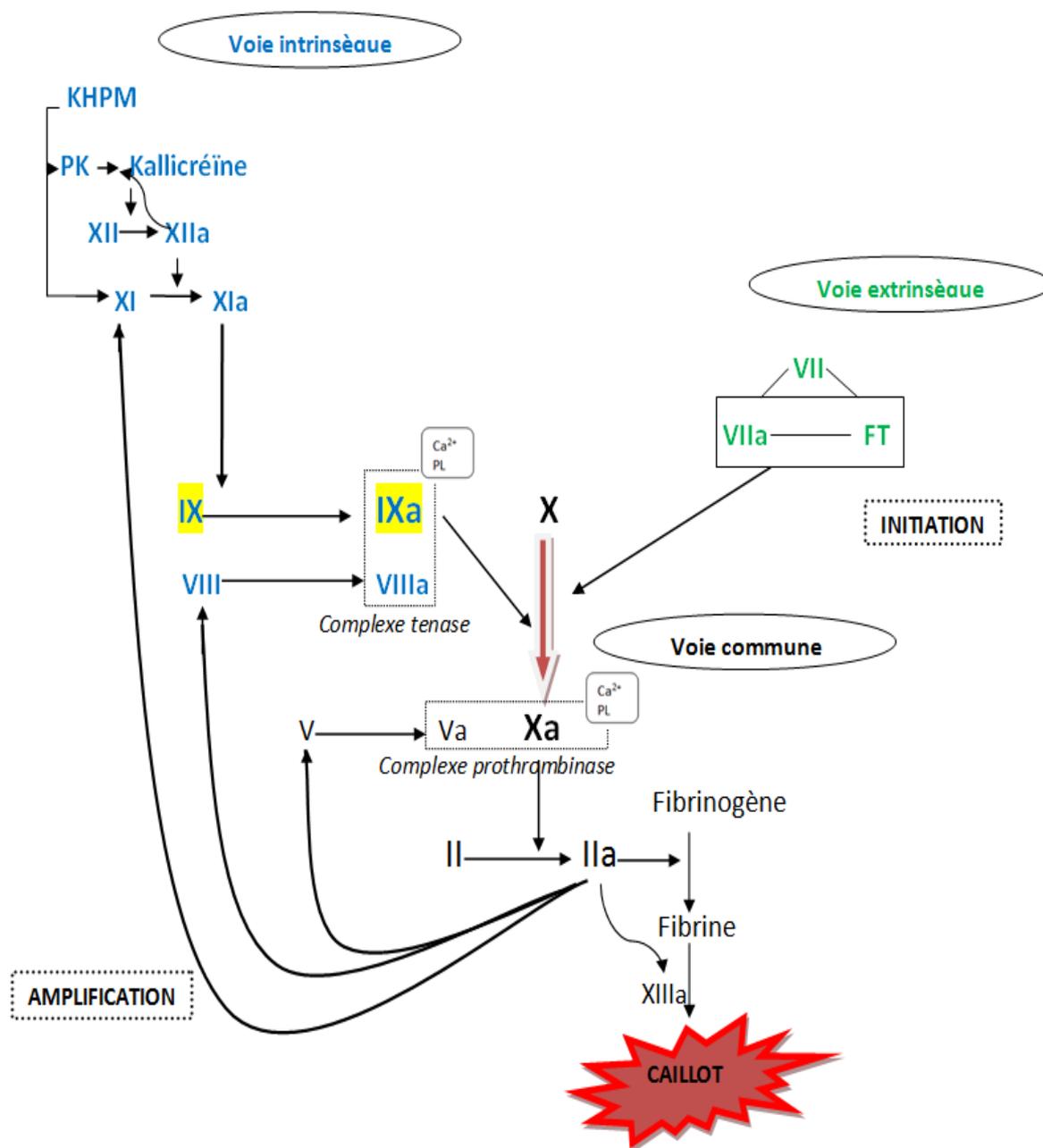


Figure 2: Schéma simplifié de la cascade d'activation des facteurs de la coagulation chez une personne non hémophile, selon Malak

II. HEMOPHILIE

II.1.DEFINITION

L'hémophilie est l'une des plus fréquentes maladies hémorragiques graves [1]. Le mot «hémophilie» trouve son origine dans deux mots grecs :«Haima», qui signifie «sang» et «philia» qui signifie affection. La maladie existe sous deux types (A et B) selon le facteur de coagulation déficient. C'est une maladie héréditaire, à transmission récessive, liée au chromosome X qui touche particulièrement le sexe masculin et dans laquelle le sexe féminin n'est que conducteur.

L'hémophilie A est caractérisée par un déficit en facteur anti-hémophilique A ou facteur VIII et l'hémophilie B correspond à un déficit en facteur anti-hémophilique B ou facteur IX.

II.2. HISTORIQUE

L'hémophilie est une affection connue depuis très longtemps. Ses aspects cliniques et héréditaires avaient été révélés avant même la naissance de Jésus-Christ (JC). En effet, la circoncision, pratique sacrée du judaïsme, s'accompagnait parfois d'accidents hémorragiques redoutables [42].

Selon Samama et Schved [42], le Talmud de Babylone, recueil d'écrits hébraïques du II^{ème} siècle avant J.C, a annoncé une maladie qui serait à l'origine de ces saignements. Ce recueil avait aussi mis en évidence le fait que la femme soit vectrice de transmission. Après deux décès suite à des complications hémorragiques lors de circoncisions, le troisième fils issu de la même mère était dispensé de circoncision [42]. Progressivement, une idée plus précise du mode de transmission de l'hémophilie semble s'imposer, puisque l'on trouve dans les écrits rabbiniques qu'une femme est dispensée de faire circoncire ses enfants si

une de ses sœurs a perdu des fils suite à des complications hémorragiques après circoncisions.

Selon Raabe [71], un médecin chirurgien arabe du X^{ème} siècle, Albucasis, dans son encyclopédie médicale Al-Tasrif, aurait établi la première description précise d'un trouble de la coagulation. Cette pathologie aurait été transmise à leurs fils par des mères apparemment saines. Il proposa, en conséquence, la cautérisation pour arrêter l'hémorragie [71].

C'est en 1803, à partir des écrits d'Albucasis, que John Otto, un médecin de Philadelphie, retrace la généalogie sur trois générations de la famille d'une femme appelée Smith installée près de Plymouth dans le New Hampshire, en 1720. Il propose alors la première description clinique et génétique précise de l'hémophilie avec trois éléments distincts. Il s'agit d'une maladie héréditaire qui cause des hémorragies chez le sexe masculin [71]. Il préconise, pour sa part, l'utilisation du sulfate de soude [71].

Au XIX^{ème} siècle, l'hémophilie a aussi été appelée « maladie des rois ». En effet, elle a affecté les familles royales d'Angleterre, d'Allemagne, de Russie et d'Espagne. La Reine Victoria d'Angleterre aurait été porteuse de l'hémophilie [64]. Cela a eu un impact sur le destin de ces grandes familles puisque vingt descendants de la Reine Victoria furent hémophiles. Une de ses petites filles, Alix, épousa Nicolas II, Prince de Russie. Leur fils, Alexis, naquit hémophile en 1904. Raspoutine, un prêtre, parvint à calmer les douleurs de l'enfant et gagna la confiance de toute la famille. Il est presque certain qu'il aurait joué un rôle dans la révolution de 1917. Son protocole thérapeutique utilisait outre la prière, le magnétisme, l'hypnotisme, mais aussi les tissus d'animaux qui réduisent la durée des hémorragies [81].

La maladie resta sans identité jusqu'en 1828, lorsque Friedrich Hopff, étudiant à l'université de Zurich et son professeur Dr. Schonlein, lui attribuèrent

le nom d'«hémorrhaphilia», plus tard contracté en «hémophilie» [64]. Selon Hopff cité par Samama, l'hémophilie ne touchait que des hommes délicats, minces, aux cheveux blond-roux, aux yeux bleus, anxieux et timides [81].

Vers 1845, Buchanan observe que l'addition de plusieurs extraits tissulaires du sang accélère la coagulation.

En 1859, Denis réalise la première étude sur la chimie du sang pour comprendre sa coagulation. Il découvre alors le premier facteur de coagulation le plus abondant : le fibrinogène. Il constate que le fibrinogène se transforme en fibrine pour arrêter les hémorragies. Selon Samama et Schved, peu d'années après, vers 1870, Arthus Pages observe que le sang est incoagulable sans calcium [81].

Pendant très longtemps, l'hémophilie a été expliquée par la présence dans le sang d'un anticoagulant. C'est vers 1937 que Patek et Taylor découvrent que l'hémophilie est, au contraire, caractérisée par l'absence d'un composant plasmatique participant normalement à la coagulation : la « globuline antihémophilique ».Vers 1938, Brinkhous précise ces résultats en parlant de déficit en « facteur antihémophilique » appelé aujourd'hui « facteur VIII » [64].

Vers 1950, Dr. Alfredo Pavlovsky, en Amérique latine, a été l'auteur de la distinction de deux types d'hémophilie. Il y est arrivé en mélangeant le sang de deux hémophiles pour obtenir une coagulation normale. Il en conclut alors que le déficit n'était pas le même chez les deux patients bien que les symptômes soient similaires [81].

Et enfin, après la cautérisation proposée par Albucassis, l'utilisation de sulfate de soude par John Otto, de tissus d'animaux par Raspoutine, vint l'inhalation d'oxygène et l'utilisation de moelle osseuse, puis la dilution de venin de serpent, en 1930.

C'est dans les années 1940 que la transfusion sanguine a soufflé un brin d'espoir en apportant une correction du facteur de coagulation manquant. Malheureusement, la transmission de virus tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et celui de l'hépatite C ont limité cette pratique aux alentours des années 1970 [64].

Selon Meyer et Scheved [81], c'est Judith Poole en 1964 qui a révolutionné la thérapeutique de l'hémophilie avec la découverte du cryoprécipité plasmatique. Les autres traitements tels que le fractionnement du plasma en 1970, les préparations de complexe prothrombinique, la Desmopressine ont été découverts. De nos jours, la priorité est donnée à l'utilisation de concentrés de facteurs VIII et IX [64, 81].

II.3. EPIDEMIOLOGIE

L'hémophilie est une maladie ubiquitaire touchant toutes les races et ethnies [10]. La Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH) estime en 2015 à environ 400 000 le nombre de personnes souffrant de l'hémophilie dans le monde [11]. Mais seulement 20% d'entre-elles sont diagnostiquées et ont accès aux traitements [14].



The WFH has a total of 134 National Member Organizations (NMOs). The Report on the Annual Global Survey 2015 includes data from 111 NMOs.

Figure 3: Répartition mondiale des Hémophiles selon le rapport annuel global de la FMH en 2015 [100]

L'hémophilie est une maladie ubiquitaire. Les déficits en facteurs anti hémophiliques peuvent affecter n'importe quelle population masculine de la planète [37, 40]. L'hémophilie A est la plus fréquente. Elle touche 1 garçon sur 5 000 naissances tandis que l'hémophilie B touche 1 garçon sur 25 000 [44]. Il s'en dégage une variation de ratio entre les hémophilies A et B de 4 pour 1 [37] jusqu' à 5 pour 1 [36], selon différentes études. Le rapport annuel de la Fédération Mondiale des Hémophiles (FMH ou WHF) de 2015 contient des données issues de 111 pays, correspondant à 91% de la population mondiale [100]. Au total, ce rapport recense 187 183 personnes atteintes d'hémophilie dont 151 159 hémophiles A et 36 024 hémophiles B, parmi lesquels il existe 6 848 en France dont 5 581 hémophiles A et 1 267 hémophiles B, en Belgique 1 177 dont 945 hémophiles A et 232 hémophiles B ; et en Angleterre 4 443 dont 3 768 hémophiles A et 675 hémophiles B.

Sur le continent asiatique, l'on dénombre par exemple pour la Chine 13 624 hémophiles dont 11 837 hémophiles A et 1 787 hémophiles B ; au Japon 6 050 hémophiles dont 4 986 hémophiles A et 1 064 hémophiles B [100].

Sur le continent américain, nous avons au Canada 3 822 hémophiles dont 3 110 hémophiles A et 712 hémophiles B, au Etats Unis 18 596 hémophiles dont 14 175 hémophiles A et 4 421 hémophiles B [100].

Sur le continent africain : en Algérie 2 131 hémophiles dont 1 776 hémophiles A et 355 hémophiles B ; au Cameroun 138 hémophiles dont 123 hémophiles A et 15 hémophiles B, en Tunisie 419 hémophiles dont 330 hémophiles A et 89 hémophiles B ; et au Sénégal 185 hémophiles dont 167 hémophiles A et 18 hémophiles B.

Ce rapport révèle qu'en Côte d'Ivoire, il existe 79 hémophiles dont 72 hémophiles A et 7 hémophiles B.

Ce rapport fait des révélations concernant les hémophiles ayant développé des inhibiteurs. Ainsi, il montre qu'en France il y a 113 hémophiles A ayant développés des inhibiteurs et 3 cas pour l'hémophilie B. En Algérie, 39 cas ont été recensés pour l'hémophilie A et aucun cas pour l'hémophilie B. Au Ghana voisin, 2 cas pour l'hémophilie A et aucun cas pour l'hémophilie B ont été enregistrés. Au Sénégal, 7 cas pour l'hémophilie A et aucun cas pour l'hémophilie B ont été recensés. Quant à la Côte d'Ivoire, aucune valeur n'est encore publiée.

II.4. 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'avions décrit dans le chapitre sur les généralités, les FVIII et FIX sont centraux 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 génère beaucoup plus de FXa pour permettre la propagation efficace du phénomène de coagulation. L'absence d'un complexe ténase 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 [80] (voir figure. 2).

II.5. 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 [21].

Les femmes obligatoirement conductrices sont :

- 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 [92].

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. On désigne par X^h le chromosome malade (figure 4) :

- 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 [25].
- 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 [25].

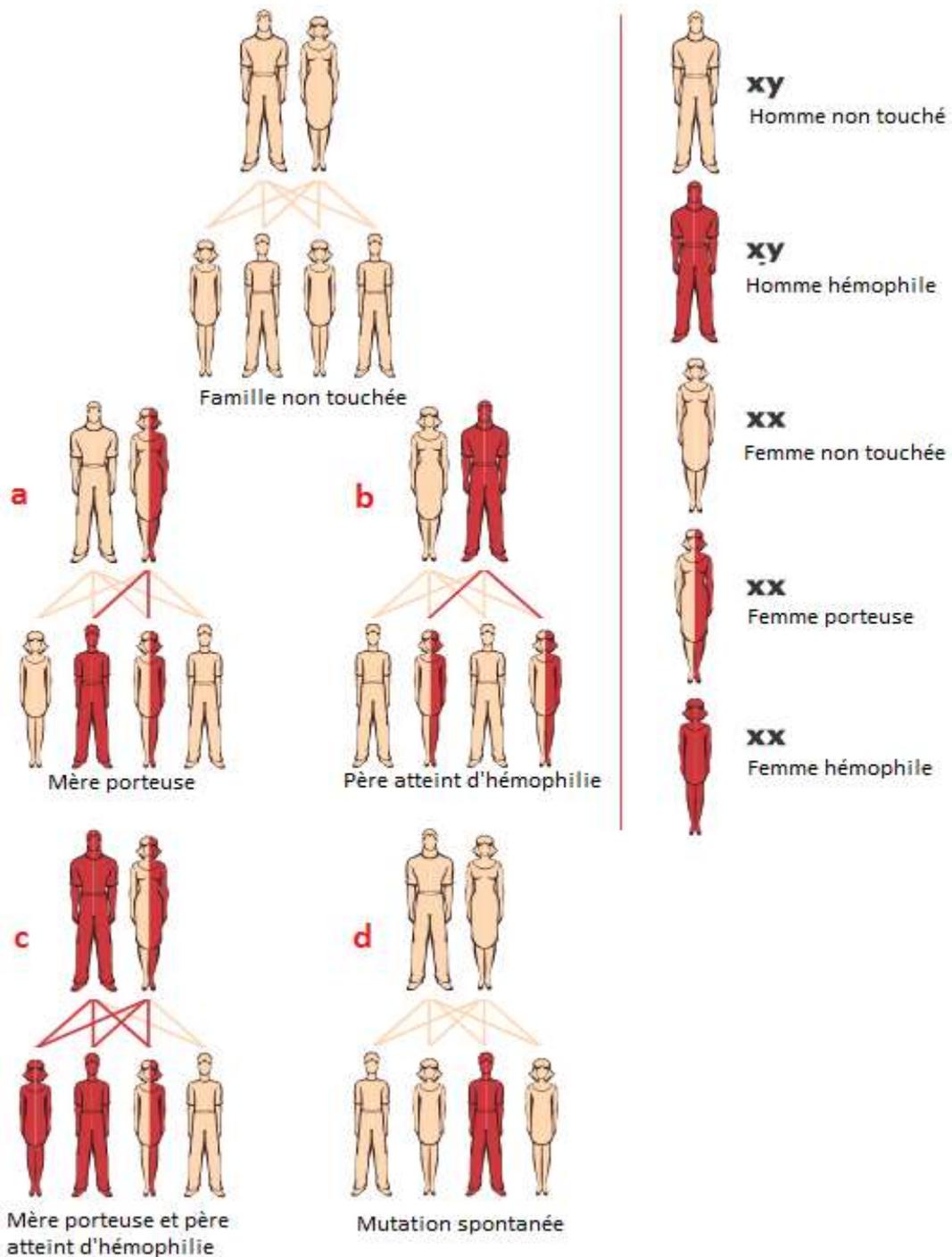


Figure 4: Mode de transmission de l'hémophilie selon Béliveau [25]

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 il portera le même défaut génétique. Aucune modification de ces éléments n'est observée au cours du temps [7].

II.6. MANIFESTIONS CLINIQUES ET COMPLICATIONS

II.6.1. 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. Les hémorragies sont habituellement provoquées par les traumatismes les plus minimes. Elles surviennent par poussées avec des périodes d'accalmie [38].

II.6.1.1. Formes mineures

Les hémorragies sont post opératoires ou surviennent après un traumatisme important. La découverte de la maladie est généralement faite à l'âge adulte, lors d'un bilan systématique préopératoire par exemple [7, 31, 55].

II.6.1.2. Formes modérées

Ici, les hémorragies spontanées sont moins fréquentes. Mais les saignements sont graves en cas de traumatisme ou d'interventions chirurgicales [31, 55]. Comme la forme mineure, la découverte peut être tardive.

II.6.1.3. Formes majeures ou sévères

Là, les manifestations hémorragiques sont nombreuses et spontanées, principalement au niveau des articulations et des muscles [31, 55, 56].

II.6.2. Hémorragies caractéristiques

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

Les hémarthroses sont des épanchements de sang dans une articulation ou plus précisément dans une cavité articulaire [43]. Elles atteignent les articulations soumises à des pressions importantes telles que les chevilles, les genoux, les hanches ou les articulations peu protégées comme les poignets et les coudes. Elles réalisent un tableau d'arthrite aiguë avec articulation chaude, gonflée, douloureuse et une impotence fonctionnelle [82, 96] (Figure 5).

Les hématomes sont définis comme une collection de sang qui s'est enkystée. Cette collection apparaît soit dans un organe, soit dans un tissu [95].

Les hématomes s'accompagnent d'ecchymoses et peuvent être superficiels. Ils se résorbent spontanément, plus ou moins vite. Il existe des hématomes profonds. Ce sont les plus dangereux [3, 38, 76]. Il s'agit :

- des hématomes comprimant un tronc nerveux médian et cubital à la loge antérieure de l'avant-bras, sciatique à la fesse ou au creux poplité [83] ;
- des hématomes entraînant une réaction tendineuse ;
- des hématomes du plancher de la bouche avec risque d'asphyxie ;
- des hématomes rétro-orbitaires avec risque de cécité ;
- des hématomes difficiles à diagnostiquer du fait de leur topographie.

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

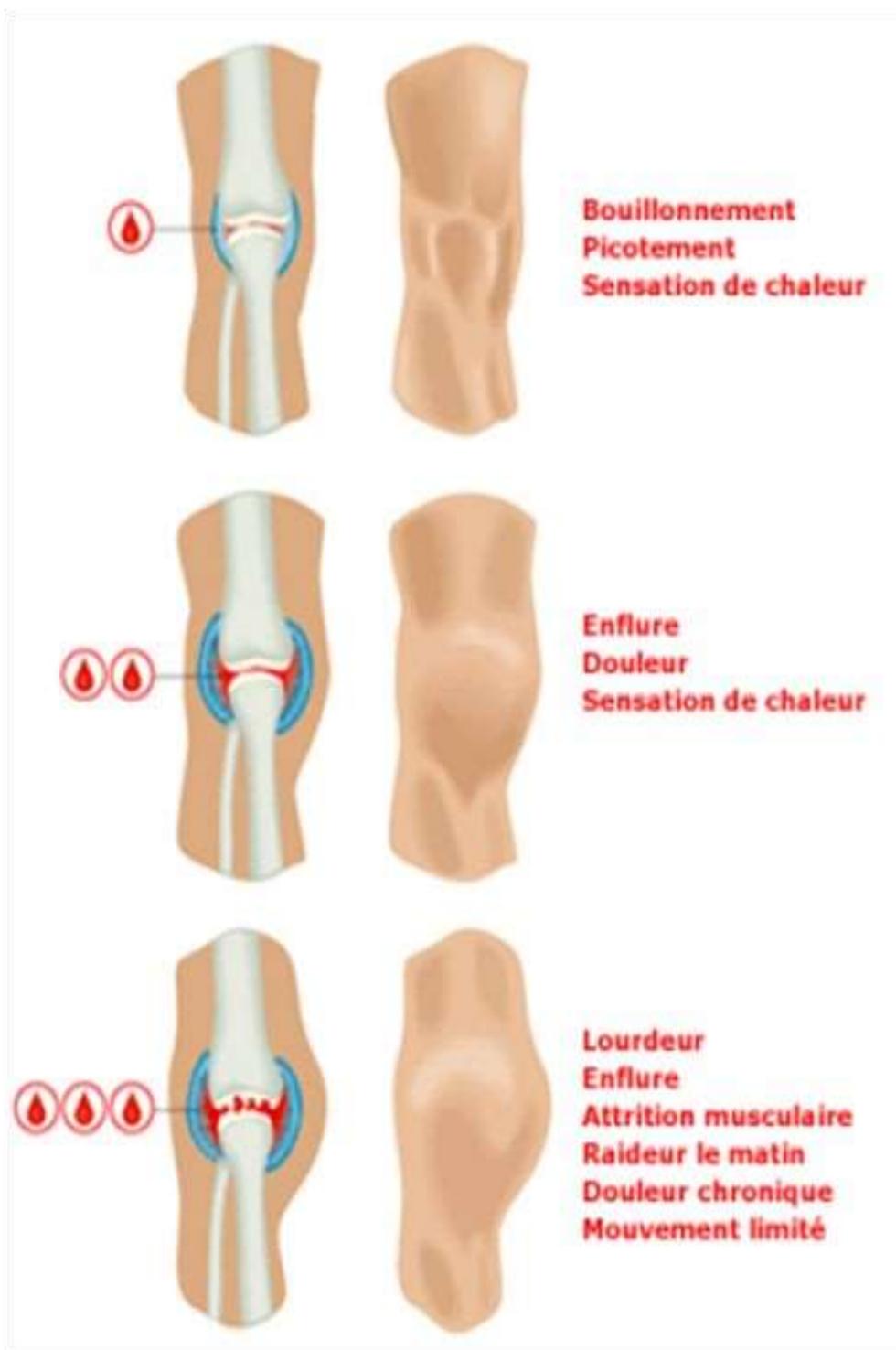


Figure 5: Schéma d'hémarthrose selon Yan [101]

II.6.3. Hémorragies moins spécifiques

Il s'agit d'une part des hémorragies provoquées, et d'autre part des hémorragies viscérales. Les hémorragies provoquées peuvent survenir suite à une opération même minime. Elles se localisent au niveau cutané par coupure, et au niveau de la bouche par morsure de la langue. [37, 94]. En ce qui concerne les hémorragies viscérales, il existe des formes digestives et des localisations intracrâniennes.

II.6.4. Manifestations chez les mères

Les manifestations cliniques chez des femmes conductrices dépendent du taux en facteur. Les conductrices dont le taux en facteur se situe autour de 50% [86] ne présenteront pas de symptômes. En revanche, celles ayant un taux égal ou inférieur à 30% [34, 51] seront dites symptomatiques. Elles peuvent présenter des hémorragies. Il s'agira d'ecchymoses, de saignements au moment des règles ou lors d'une intervention chirurgicale. Elles doivent être suivies médicalement au même titre que les hémophiles mineurs et modérés, particulièrement en cas de chirurgie ou d'accouchement [34].

II.6.5. Les complications

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

II.6.5.1. 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 [6].

II.6.5.2. Complications immunologiques

Elles sont dues à l'immunisation des patients lors d'un traitement par des concentrés de facteur VIII ou IX. Les anticorps qui apparaissent neutralisent le facteur VIII ou IX 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 [6].

II.6.5.3. Complications infectieuses

Elles sont liées à certains produits sanguins d'origine humaine utilisés dans le traitement de l'Hémophilie A ou B. Historiquement, la transmission des virus VIH, hépatites B et C, a constitué une complication majeure du traitement de l'hémophilie. Depuis l'introduction de procédés d'inactivation virale efficaces à la fin des années 1980, ce risque est devenu extrêmement minime [6].

II.7. DIAGNOSTIC DE L'HEMOPHILIE

II.7.1. Diagnostic biologique

II.7.1.1. Circonstances de découverte

-Parfois lors d'un examen systématique dans le cadre d'une enquête familiale ou avant une intervention chirurgicale.

-Le plus souvent, il s'agit de manifestations hémorragiques :

- ✓ Rares en période néonatale (risque d'hémorragie cérébrale)
- ✓ Parfois avant 1 an ; le diagnostic est évoqué lors d'une circoncision rituelle très hémorragique, des hématomes récidivantes ou au point d'injection des vaccinations, une plaie hémorragique.
- ✓ Elles apparaissent surtout au moment de la marche ou les hématomes et les hémarthroses deviennent de plus en plus fréquentes.

II.7.1.2. 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 [38].

II.7.1.3. 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 [31, 38]. Dans l'hémophilie, l'épreuve de mélange du plasma du patient avec un pool de plasmas normaux permet de corriger cet allongement du Temps de Céphaline Activée (TCA) [15].

II.7.1.4. 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 [38, 80].

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% [31, 55].

II.7.1.5. Diagnostic différentiel

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

II.7.1.5.1. Maladie de Willebrand

Le facteur de Von Willebrand est une glycoprotéine impliquée à la fois dans l'hémostase primaire et dans la coagulation. En effet, il participe à l'attraction des plaquettes vers la lésion vasculaire et permet aussi le transport et la stabilisation du facteur VIII. De ce fait, la carence ou les défauts du facteur VWF peuvent également provoquer une diminution FVIII [38, 66, 86]. 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 [33, 57].

II.7.1.5.2. La présence d'auto anticorps anti-FVIII ou anti-FIX

Le déficit en FVIII ou en FIX peut être associé à la présence d'auto anticorps anti-facteur VIII ou anti-facteur IX neutralisants « anticoagulants circulants». Ces anticoagulants circulants peuvent survenir dans le cadre de désordres auto-immuns [38]. Le diagnostic différentiel est établi en recherchant la présence de ces anticorps inhibiteurs [2, 55].

II.7.2. Dépistage des conductrices

II.7.2.1. Etude phénotypique

Jusqu'au progrès de la génétique, le diagnostic des conductrices était uniquement fondé sur l'étude phénotypique des conductrices potentielles. L'étude phénotypique consiste en la détermination du rapport FVIII : C/VWF: Ag, ce rapport étant égal à $1 \pm 0,5$ chez la femme saine. Si celui-ci est compris entre 0,6 et 0,7, le diagnostic sera en faveur du statut de conductrice. Cependant de grandes variations inhérentes aux méthodes de dosage, à la période du cycle menstruel lors du prélèvement et enfin à l'inactivation aléatoire du chromosome X limitent l'utilisation de cette méthode [2, 48].

II.7.2.2. Analyse génotypique

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

II.7.3. Diagnostic anténatal

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

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

III. TRAITEMENTS

III.1. PRINCIPE DU TRAITEMENT

La prise en charge de l'hémophilie implique une approche multidisciplinaire coordonnée par un médecin spécialiste, responsable d'un centre de traitement de l'hémophilie. Ce médecin a pour mission de veiller au suivi biologique, transfusionnel, orthopédique et social de l'hémophile, de planifier le conseil génétique, d'informer le malade et sa famille des conduites à tenir dans les différentes circonstances [87]. Chaque patient doit être porteur d'une carte d'identification indiquant le type et la sévérité de l'hémophilie de même que l'existence ou non d'un inhibiteur.

III.2. LES MOYENS THERAPEUTIQUES

III.2.1. Pour l'hémophilie A

La Desmopressine ou MINIRIN®. La perfusion intraveineuse de MINIRIN® 0,3 µg/kg en perfusion lente de 30 min augmente de 3 à 4 fois le taux de base du facteur VIII. Le MINIRIN® est un traitement de choix pour traiter les

hémophiles A mineurs dont le taux de base est supérieur à 10 % [5, 16, 54]. Le MINIRIN® est inefficace chez l'hémophile A sévère et bien entendu chez l'hémophile B.

Le concentré de facteur VIII, Il existe plusieurs catégories de facteur VIII utilisées pour traiter un hémophile A. L'Hémophil M®, et le Monoclata® sont purifiés par méthode d'immuno-affinité à partir du plasma [57, 80]. Le Recombinate®, le Kogenate®, l'Hélixate® et le ReFacto® [57] sont des facteurs VIII recombinants. Tous ces produits subissent des procédés d'atténuation virale variés qui sont le chauffage, la pasteurisation, le traitement par solvant détergent et la nanofiltration. Ils sont présentés sous forme lyophilisée en flacons de 5 ml à 250 U, de 10 ml à 500 U ou 20 ml à 1000 U. Leurs indications respectives relèvent du spécialiste [57].

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

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

III.2.2. Pour l'hémophilie B

Le concentré de facteur IX

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

Le facteur IX dérivé du plasma est une fraction plasmatique humaine, concentrée en FIX. Elle est obtenue par nanofiltration à 15 nanomètres du

plasma humain afin d'éliminer tous les virus enveloppés tels que le VIH, VHC et VHB ou non enveloppés tels que le VHA et le Parvovirus [89].

Le r FIX est un produit génétiquement modifié par l'insertion du gène du FIX humain dans le code génétique de cellules hôtes telles que les cellules de hamster, capables de produire de grandes quantités de facteurs de coagulation. [90] Connu sous le nom BENEFIX[®], sa demi-vie plasmatique est comprise entre 11 et 36 heures [89].

Ces deux produits sont les plus utilisés lorsque de fortes doses de FIX sont requises [92, 9]

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

-Le facteur IX de coagulation recombinant, protéine de fusion Fc (rIX FP) retrouvé dans ALPROLIX[®]. Il s'agit de molécule de FIX recombinant couplée de façon covalente au fragment constant (Fc) d'IgG1, ce qui prolonge sa demi-vie par rapport à un FIX recombinant non modifié. En effet, la région Fc de l'IgG1 se lie au récepteur Fc néonatal exprimé par les cellules endothéliales et monocytes circulants. RnFc est connu pour son rôle de recyclage, c'est-à-dire que lorsqu'il se lie à l'IgG, il le remet en circulation, retardant ainsi son acheminement au lysosome pour la dégradation [94,95]. De ce fait, rIX-FP présente une demi-vie plasmatique de 54 à 90 heures, contrairement à une moyenne de 18 heures pour les concentrés FIX non modifiés [97]. Une étude réalisée sur 123 patients de plus de 12 ans hémophiles B sévères a montré que le rIX-FP peut être utilisé en prophylaxie chez les patients hémophiles B. Il a prouvé une efficacité bien meilleure que le FIX recombinant usuel, puisque le taux de survenue des épisodes hémorragiques annualisés a été significativement bien inférieur. D'autres études portant sur 138 patients ont montré qu'il n'y avait aucun cas de formation d'inhibiteurs. ALPROLIX[®] commence déjà à être utilisé au Canada [96, 97].

-Le facteur IX recombinant glycopegylaté ou nonacog beta pegol (N9-GP). Il s'agit d'un produit de FIX développé par addition de molécules de polyéthylène glycol à la séquence d'activation du FIX. Les polymères de polyéthylène glycol créent un nuage de diffusion autour de la protéine, la protégeant contre l'exposition à des enzymes protéolytiques, les récepteurs de clairance et les cellules immunitaires effectrices [98]. Il en résulte un allongement du temps de demi-vie de N9-GP jusqu'à 93 heures [72]. Un essai sur 74 patients hémophiles B a montré que jusqu'à 99% des hémorragies ont été résolues avec une seule injection. 70% des patients ayant des articulations cibles établies à l'entrée de l'étude n'ont pas saigné dans leurs articulations cibles au cours de l'étude. En plus, aucun cas d'inhibiteur n'a été relevé [99]. Ce produit n'est pas actuellement utilisé en thérapie car encore soumis à des essais.

III.2.3. Autres médicaments utiles dans le traitement de l'hémophilie

Quand un hémophile présente une plaie qui saigne dans une cavité close, le caillot se forme à retardement et le saignement se poursuit souvent indéfiniment au niveau de sa zone d'implantation, sur la blessure vasculaire. La persistance du saignement résulte d'un phénomène de fibrinolyse locale contre lequel les antifibrinolytiques administrés par voie générale sont souvent efficaces. C'est l'indication de l'acide tranexamique dans Exacyl® dont l'utilisation ne dispense pas de la nécessité de supprimer le caillot hémostatique défectueux et de comprimer localement [7].

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

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

améliorer les phénomènes inflammatoires qui accompagnent les arthropathies hémophiliques.

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

III.3. LA STRATEGIE DU TRAITEMENT

Cette stratégie est décidée par le médecin coordonnateur du centre d'hémophilie après concertation de l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale qui prend en charge l'hémophile. Il s'agit de l'orthopédiste, du rééducateur, du pédiatre, et du travailleur social. Un des objectifs du traitement est d'aboutir à l'autonomisation de l'hémophile qui pratiquera ses perfusions à domicile, d'abord par ses parents, puis lui-même par auto-injection, dès qu'il en sera capable [11]. Cette autonomisation ne supprime pas la nécessité d'un suivi médical régulier selon le rythme décidé par le médecin coordonnateur. Schématiquement, nous avons le choix entre un traitement à la demande et un traitement prophylactique [11].

IV.3.1. Traitement à la demande

Le traitement à la demande est le traitement de choix des hémophiles modérés et mineurs [57, 58]. Il existe différentes possibilités :

- lorsque les incidents hémorragiques sont peu fréquents, par exemple tous les 15 jours ou tous les mois, l'incident est traité au coup par coup ;
- un début d'hémarthrose nécessite une perfusion de 20 à 30 U/kg de facteur VIII [57, 58]. Il faut éventuellement répéter l'injection toutes les 8 h, 12 h ou

24 h selon l'évolution clinique. En cas d'hémarthrose constituée, plusieurs perfusions sont souvent nécessaires ;

- lorsqu'il s'agit de couvrir une intervention chirurgicale, le traitement sera poursuivi tant que persiste le risque hémorragique. C'est-à-dire 15 jours à 3 semaines pour une intervention lourde orthopédique, moins longtemps s'il s'agit d'une intervention viscérale dont l'hémostase chirurgicale est possible et de qualité.

L'objectif du traitement est de normaliser le taux de facteur VIII pendant la période péri-opératoire ; taux supérieur à 70 %. Une unité de facteur VIII par kg augmente le taux circulant de facteur VIII d'environ 2 % [57, 58].

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

III.3.2. Traitement prophylactique

La prophylaxie est un schéma thérapeutique consistant à injecter des facteurs antihémophiliques dans un but préventif de l'apparition de manifestation hémorragique [44]. Ce traitement a pour but de maintenir le taux de facteur VIII au-dessus de 2 à 3 %, c'est-à-dire de transformer une hémophilie sévère en hémophilie modérée. Il permet de préserver l'appareil locomoteur en évitant les hémarthroses ou les hématomes spontanés. Il se discute notamment en cas d'incidents hémorragiques répétés qui compromettent l'avenir fonctionnel d'une ou plusieurs articulations. Il peut être entrepris pour une durée limitée de quelques mois ou pour plusieurs années. Les doses 30 à 60 U/kg et le rythme des injections dépendent du type de l'hémophilie et surtout du taux de facteur

résiduel avant l'injection suivante, fonction de la demi-vie du facteur transfusé chez l'hémophile [57].

III.4. TRAITEMENT DES HEMOPHILES AVEC INHIBITEUR

Les problèmes thérapeutiques posés sont difficiles. S'il s'agit d'un hémophile faible répondeur et dont le titre d'anticorps est bas, les doses de facteur VIII seront augmentées pour saturer l'anticoagulant circulant. S'il s'agit d'un hémophile fort répondeur ou si le titre d'anticorps est élevé, cette stratégie est inefficace. Pour un hémophile A, cas de loin le plus fréquent, il est de bonne règle d'éviter de restimuler la réponse immune par l'administration de facteur VIII. Il faut utiliser les facteurs de coagulation activés Feiba®, Autoplex®, Acset®, Novoseven® [57, 60] dépourvus de facteur VIII. Ainsi, souvent le titre de l'anticorps diminue pour devenir indétectable. En cas d'urgence vitale, le facteur VIII peut être réintroduit et exercer son effet hémostatique pendant quelques jours avant la réponse immunitaire.

Depuis quelques années, des protocoles de tolérance immunitaire ont été développés, associant traitement immunosuppresseur, la Cyclophosphamide, et l'administration de fortes doses répétées de facteur VIII. Ces traitements qui font disparaître l'inhibiteur ont d'autant plus de chance de réussir qu'ils sont entrepris précocement après l'immunisation [77].

IV. LES INHIBITEURS

IV.1. DEFINITION

Les anticorps (Ac) sont des immunoglobulines dirigés contre des antigènes. Dans le cas de l'hémophilie, les inhibiteurs sont des anticorps circulants dirigés contre le facteur déficitaire c'est-à-dire contre le facteur VIII ou contre le facteur IX. Ils sont capables d'inactiver les fonctions du facteur déficitaire.

Le plus souvent, ce sont des anticorps de type IgG qui surviennent chez les hémophiles sous traitement substitutif ; concentré de facteur de coagulation. Il s'agit d'inhibiteurs anti facteur VIII pour l'hémophilie A ou anti facteur IX pour l'hémophilie B. L'apparition d'un inhibiteur complique considérablement le traitement puisque les produits de substitution classique ne sont plus efficaces. Elle augmente le risque de développer une arthropathie hémophilique, elle compromet aussi le pronostic vital puisqu'il augmente le risque de décès [67]. On observe plus fréquemment la présence d'inhibiteurs chez les personnes atteintes d'hémophilie sévère par rapport à celles atteintes d'hémophilie modérée ou légère [70, 71]. Dans la plupart des cas, les inhibiteurs se manifestent pendant les 75 premières expositions au concentré de facteur, le risque étant le plus aigu entre la 10^{ème} et la 20^{ème} administration du traitement. L'incidence cumulative (c'est-à-dire le risque à vie) de formation d'un inhibiteur dans le cas de l'hémophilie A sévère est de 20 à 30% et d'environ 5 à 10% dans le cas de l'hémophilie modérée et légère [70, 71].

Par contre, les sujets atteints d'hémophilie B développent des inhibiteurs dans 1 à 6% des cas [75].

Dans le cas de l'hémophilie A sévère, l'âge minimum d'apparition d'un inhibiteur est de trois ans selon Kempton [53]. Dans le cas de l'hémophilie A modérée ou légère, cet âge avoisine 30 ans et est souvent observé en parallèle

avec l'administration du facteur VIII, lequel est administré lors d'intervention chirurgicale [73,74].

D'autres facteurs sont associés à un risque accru de développer des inhibiteurs, à savoir :

- antécédents d'inhibiteurs dans la famille ;
- anomalie graves (défauts génétiques importants : délétions, mutations non-sens et inversions de l'intron 22) au niveau du gène du facteur ;
- traitement précoce intensif avec de fortes doses de concentré de facteur (particulièrement les 50 premières doses) [3].

IV.2. SYMPTOMES

La présence d'un inhibiteur sera suspectée lorsque le syndrome hémorragique ne s'améliore pas après un traitement à base de concentré de facteur.

L'apparition des inhibiteurs chez les hémophiles sévères, ne modifie en rien la fréquence, ni la gravité des saignements. Dans l'hémophilie légère ou modérée, l'inhibiteur peut neutraliser de manière endogène le facteur synthétisé, ce qui convertit en fait le phénotype du patient à sévère. Cela explique une aggravation des épisodes hémorragiques rappelant plus fréquemment ceux que l'on observe chez les patients d'hémophilie A acquise [75].

V. EVOLUTION

V.1. EVOLUTION SANS TRAITEMENT

L'hémarthrose se résorbe en général en 1 à 3 semaines, laissant place à une amyotrophie qui va créer une instabilité articulaire responsable de survenue d'une hémarthrose.

S'ils ne sont pas correctement traités, les saignements articulaires répétés provoquent : L'arthropathie hémophilique qui est une détérioration progressive de l'articulation et du muscle.

V.1.1. Arthropathie hémophilique

La physiopathologie est fonction de l'action première du sang sur les cellules synoviales ou de l'action du fer directement sur les cellules cartilagineuses. Une combinaison des deux phénomènes est ensuite à l'origine de l'entretien de la destruction de l'articulation qui devient irréversible.

D'un point de vue clinique, l'arthropathie hémophilique évolue en deux stades : la synovite puis l'arthropathie hémophilique chronique.

Dans le cas de la synovite, après une hémarthrose aiguë, la membrane synoviale commence à s'enflammer, se remplit de sang (hyperhémie) et est extrêmement friable. Une mauvaise prise en charge de la synovite aiguë peut occasionner des hémarthroses à répétition. A ce stade, l'articulation nécessite d'être protégée par une attelle mobile et des bandages compressifs. Les activités physiques doivent être restreintes jusqu'à ce que le gonflement, la douleur et la température de l'articulation reviennent à la normale. L'amplitude de mouvement est préservée à des stades précoces de cette synovite. La présence d'hypertrophie synoviale peut être confirmée par l'échographie.

En cas de saignements répétés, la membrane synoviale s'enflamme et s'hypertrophie de manière chronique, et l'articulation semble enflée. Ce

gonflement n'est généralement pas ferme, ni particulièrement douloureux : il s'agit d'une synovite chronique.

Lors de l'arthropathie hémophilique chronique, le processus est initié par les effets immédiats du sang sur le cartilage articulaire au cours de l'hémarthrose. Il est renforcé par une synovite chronique persistante et des hémarthroses récurrentes, qui causent des dommages irréversibles. Au fur et à mesure que le cartilage se détériore, une pathologie arthritique progressive survient comprenant :

- des contractures secondaires des tissus avec perte d'amplitude des mouvements ;
- une atrophie musculaire ;
- des déformations angulaires.

Le mouvement articulaire et le port de poids peuvent être extrêmement douloureux. Au fur et à mesure que l'articulation se détériore, le gonflement s'atténue en raison de la fibrose progressive de la membrane synoviale et de la capsule.

La répétition de ces hémarthroses aboutit inéluctablement au blocage et la fixation de l'articulation en position définitive : c'est l'ankylose. Si l'articulation s'ankylose, la douleur peut diminuer ou disparaître.

Les caractéristiques radiographiques de l'arthropathie hémophilique chronique dépendent du stade de la pathologie. Les radiographies ne montreront que les changements ostéo-cartilagineux tardifs. L'examen échographique ou l'IRM ne montrera que les tout premiers changements ostéo-cartilagineux des tissus mous. Le rétrécissement de l'espace cartilagineux varie d'une perte minimale à une perte totale. Des érosions osseuses et des kystes osseux sous chondraux se forment, causant des irrégularités de la surface osseuse des articulations qui peuvent provoquer des déformations angulaires.

L'ankylose fibreuse ou osseuse peut être présente. L'aspect radiographique des arthropathies hémophiliques est fortement corrélé au nombre d'épisodes d'hémarthroses. Ces arthropathies sont classées en différents stades correspondant à des aspects radiologiques divers.

V.1.2. Pseudotumeurs hémophiliques

Elles sont rares (moins de 2% des cas) et correspondent à des collections hématiques chroniques. Elles peuvent être intra-osseuses ou sous périostées, et affectent essentiellement le fémur, le bassin, le tibia et les petits os de la main.

L'évolution naturelle se fait vers l'augmentation du volume de la tumeur à la suite de saignement intra tumoraux. Cela entraîne une lyse de l'os ou du muscle concerné. Cette lyse menace la solidité squelettique et risque d'entraîner des fractures, des compressions des structures neuro-vasculaires adjacentes et/ou des fistulisations. Le diagnostic est posé par la constatation physique d'une masse dans les tissus mous avec une destruction osseuse adjacente.

V.2. EVOLUTION SOUS 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 [30]. 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 [63]. 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 : ETUDE EXPERIMENTALE

PREMIERE SECTION :
MATERIEL ET METHODES

I. MATERIEL

I.1. TYPE ET CADRE D'ETUDE

Notre étude a été initiée par le département de Biologie Générale d'Hématologie et d'Immunologie de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny de Côte d'Ivoire. Il s'agit d'une étude de type transversal effectuée au laboratoire central du CHU de Yopougon, de janvier à juillet 2017. Cette étude avait pour objectif de détecter les inhibiteurs des facteurs VIII et IX chez les hémophiles suivis au CHU de Yopougon afin d'améliorer leur prise en charge.

I.2. POPULATION ETUDIEE

I.2.1. Critères d'inclusion

- Patients hémophiles suivis au CHU de Yopougon et ayant déjà reçu des facteurs comme traitement.

I.2.2. Critères de non inclusion

- Patients ayant reçu des concentrés de facteur à la veille du prélèvement.
- Patients dont le prélèvement était coagulé.

I.3. APPAREILLAGE

I.3.1. Appareil pour le dosage des facteurs et la recherche des inhibiteurs

- Un coagulomètre semi-automatique BioMerieux® Option 4 plus pour la réalisation des tests de coagulation (**Figure 6**). Cet appareil contient :
 - Une zone d'incubation ;
 - Une zone réservée aux réactifs ;
 - Une zone de lecture.



Figure 6:Coagulomètre semi-automatique Option 4 plus Biomerieux

I.3.2. Pour la conservation et la préparation des échantillons

- Centrifugeuse Universal 320TM pour la centrifugation des échantillons ;
- Congélateur à -20°C pour l'entreposage des plasmas ;
- Réfrigérateur dont la température est comprise entre 4°C et 8°C pour l'entreposage des réactifs ;
- Bain-marie réglable pour décongeler les plasmas et mettre à 56 et 37°C les échantillons.

I.3.3. Petits matériels

➤ Pour le prélèvement sanguin

- Tubes vacutainer® bleu ;
- Aiguilles pour vacutainer® ;
- Coton hydrophile ;
- Gants propres ;
- Alcool à 70°C ;
- Sparadrap ;
- Garrot.

➤ **Pour la réalisation des dosages**

- Aliquotes ;
- Cupules REF 95 660 BIOMERIEUX®+billes REF 95 660 ;
- Micropipettes réglables (P5, P100, P200, P1000) ;
- Embouts jaune et bleu pour micropipettes ;
- Portoir échantillons ;
- Portoir de micropipettes ;
- Portoir pour embouts jetables.

I.4. LES REACTIFS

I.4.1. Temps de Quick/ Taux de Prothrombine

Un réactif TP-CAL/SET® de BIOLABO® (3 taux) Ref. 13965 pour la réalisation de la droite de calibration du TP. Il contient 3 flacons TP-CAL1®, TP-CAL2® et TP-CAL3®.

Un réactif BIO-TP® de BIOLABO® Ref. 13880 pour la détermination du TQ et TP. Il contient : un réactif R1 de thromboplastine lyophilisée et un réactif R2 de tampon de reconstitution.

I.4.2. Temps de Céphaline activée

Un réactif Hemosil® SynthAsil de BIOLABO® 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.

I.4.3. Facteur VIII

Hemosil® Factor VIII deficient plasma (Plasma déficient en Facteur VIII)
Factor VIII deficient plasma Réf. 0008466400 contient 10 flacons de 1 ml de plasma humain lyophilisé, artificiellement déplété en Facteur VIII, contenant 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.

I.4.4. Facteur IX

Hemosil® Factor IX déficient plasma (Plasma déficient en Facteur IX) Réf. 0008466500 contient 10 flacons de 1 ml de plasma humain lyophilisé, artificiellement déplété en Facteur IX, contenant 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.

I.4.5. Réactifs auxiliaires et plasmas de contrôle

Plasma de calibration : pool de plasma

Contrôle normal 0020003120/0020003110

Contrôle Tests spéciaux Taux 20020010200

Hemosil® factor diluent de BIOLABO® (Diluant facteur) Réf 0009757600

I.4.4.Fibrinogène

- Un réactif BIO-FIBRI de BIOLABO® Ref. 13451.

II. METHODES

II.1. CIRCUITS DU PATIENT

Les patients ont été convoqués par téléphone par le médecin traitant. Tous les patients reçus se sont vus proposer une fiche de consentement. Après lecture et signature de cette fiche, les patients eux-mêmes ou leurs parents ont répondu aux questions de la fiche d'enquête. Cela nous a permis de recueillir des données sociodémographiques et cliniques.

II.2. FICHE D'ENQUÊTE

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

II.2.1. Données sociodémographiques

Sur le plan épidémiologique, nous nous sommes intéressés à l'âge, la nationalité, la région d'origine, le groupe ethnique, l'activité quotidienne.

II.2.2. Données cliniques

Chaque patient a été soumis à un interrogatoire dans le but de rechercher les circonstances de découverte de la maladie, la localisation et la fréquence des signes cliniques, les complications liées aux traitements.

II.2.3. Données biologiques

Ils ont porté sur le dosage des facteurs et la recherche des inhibiteurs.

II.3. PHASE PRE-ANALYTIQUE

II.3.1. Prélèvement

Les prélèvements ont été réalisés au pli du coude chez un sujet à jeûn, dans un tube bleu, l'infirmier procédait ainsi : après une identification des tubes en inscrivant le numéro d'identification du patient, il relâchait le garrot posé dès que le sang s'écoulait.

Après le recueil, il homogénéisait le prélèvement par retournement du tube contenant l'anticoagulant.

II.3.2. Préparation du plasma pauvre en plaquettes (PPP) et conservation de l'échantillon

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

II.4. PHASE ANALYTIQUE

II.4.1. Détermination du temps de Quick et du taux de prothrombine

➤ Principe

Le temps de quick (TQ) est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté en excès, pauvre en plaquettes, recalifié par addition de thromboplastine calcique. C'est un test qui explore globalement la voie exogène de la coagulation : il explore les facteurs VII, X, II, V et le fibrinogène [85]. Converti en « Taux de Prothrombine », il permet d'apprécier l'activité prothrombinique du plasma à tester en comparaison à un plasma normal témoin à 100% [20].

➤ 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® de BIOLABO®. La calibration par technique semi-automatique, consiste à déterminer les temps de coagulation de chaque plasma, puis paramétrer le coagulomètre, en entrant les valeurs trouvées, en seconde, et le taux de prothrombine correspondant, en pourcentage. Une fois l'appareil calibré, la détermination du TP des patients peut commencer.

● **Réalisation du dosage**

Technique de détermination du TP des patients

Elle consiste à :

Pré incuber pendant 15 minutes au moins à 37°C le réactif de la thromboplastine	
Décongeler le plasma pauvre en plaquette à 37°C	
Ajouter dans une cupule le plasma	0,1 ml
Incuber 2 minutes à 37°C	
Insérer la cupule dans le coagulomètre et Ajouter la thromboplastine pré incubée à 37°C	0,2 ml

Le chronomètre se déclenche automatiquement jusqu'à la formation d'un 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 de référence**

TP normal : 70 et 100% [20].

II.4.2. Détermination du Temps de Céphaline Activée (TCA)

➤ 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.

Le TCA explore la voie endogène de la coagulation, permettant ainsi d'identifier un déficit quantitatif ou qualitatif en FVIII, FIX, FXI et FXII, en prékallicréine ou en kininogène de haut poids moléculaire [8, 73].

➤ Mode opératoire

●Préparation du réactif

Le réactif est prêt à l'emploi.

●Réalisation du dosage

Ajouter le plasma	100 µL
Introduire le Réactif Synthasil homogénéisé	100 µL
Agiter, incuber 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

Noter le temps de coagulation.

●Valeurs de référence

Les résultats sont rendus en seconde et en rapport temps du patient/ temps du témoin.

Le rapport TCA patient/TCA témoin normal (M/T) est compris entre 0,8 et 1,2 [39].

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

II.4.3. Dosage du Facteur VIII

➤ 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 sera allongé [20].

➤ Mode opératoire

● Préparation des réactifs

Plasmas exempts : dissoudre le contenu avec 1ml d'eau stérile. Avant utilisation, laisser reposer pendant au moins 15 minutes, à la température du laboratoire (15 et 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 le standard conformément au schéma suivant et le doser

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

Dilution	1	1/2	1/4	1/7	1/20	1/50	1/100
Pourcentage d'activité du FVIII (%)	116*	58	29	16,57	5,8	2,32	1,16
TCA (sec)	50,5	57,7	63,5	68	76,9	83,1	90,2

* 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.

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

●Détermination du taux de FVIII

Le mode opératoire consiste à :

Diluer le plasma pauvre en plaquette, selon le même protocole de dilution de l'unicalibrateur.

Pour notre travail, nous avons utilisé la dilution au 1/10. Dans une cupule contenant une bille,

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.

- **Résultat**

L'activité physiologique du FVIII est de 60 à 120% [19, 56]

II.4.3. Dosage du Facteur IX

➤ **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 plasma sera allongé [22].

La suite du dosage du FIX est identique à celui du FVIII.

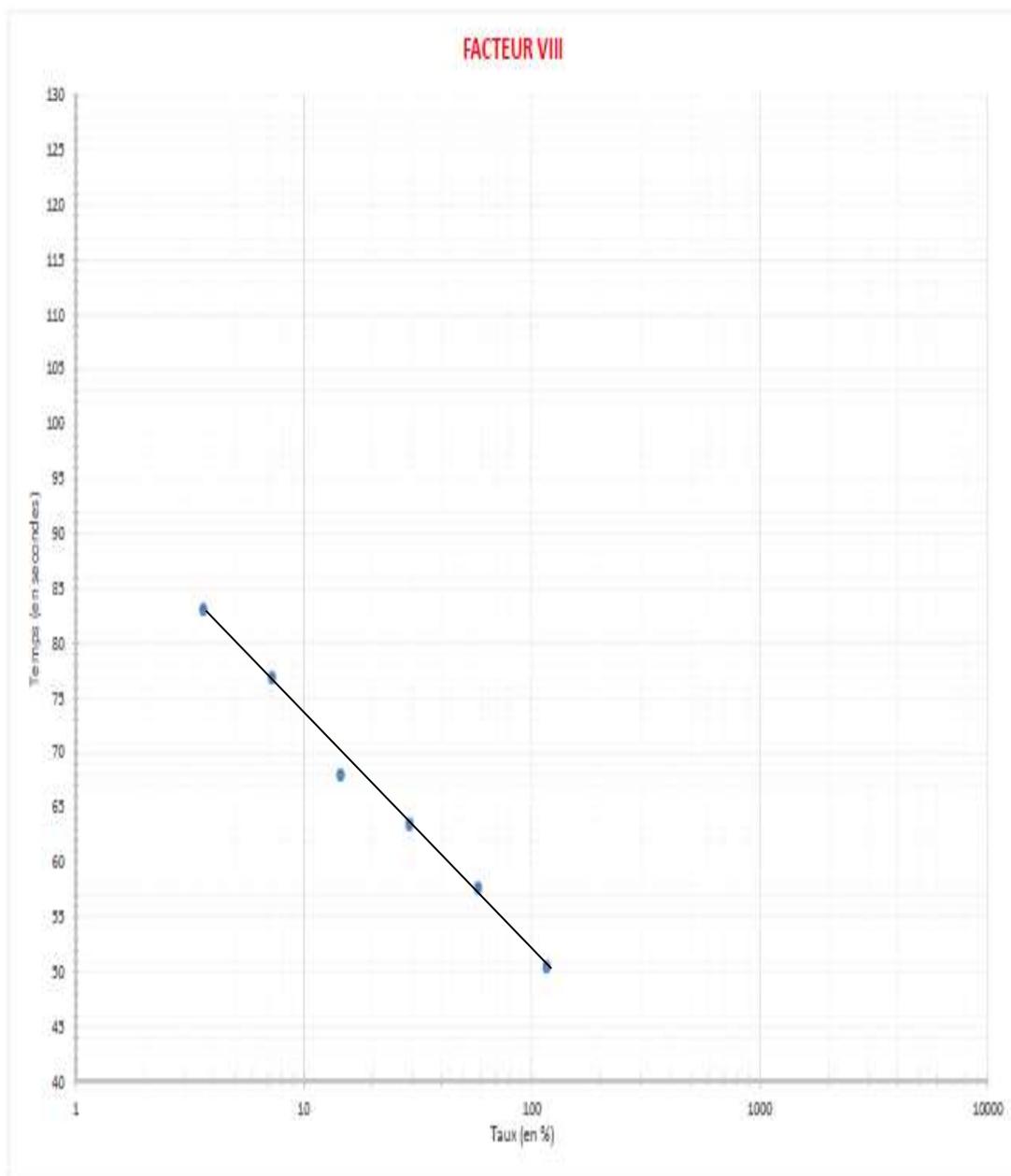


Figure 7: Droite de calibration du facteur VIII

II.4.4. Recherche et titrage d'inhibiteurs

II.4.4.1. Principe

Il s'agit d'une méthode dépendante d'un dosage de FVIII ou de FIX résiduel sur un mélange de plasma du malade (et en parallèle d'un témoin) avec une source de FVIII ou de FIX. Il consiste à la détermination d'une neutralisation de l'activité du FVIII ou FIX.

II.4.4.2. Mode opératoire

Se déroule en plusieurs étapes :

- **Préparation des échantillons**

Etape 1 : Préparation du pool

Prélever 5 individus sains (5 tubes citratés/personne).

Faire une double centrifugation des tubes citratés.

Pendant la phase de préparation, conserver les plasmas à 4°C pour éviter la dégradation du facteur VIII.

Dosage du facteur VIII chez les 5 individus.

Mélanger les plasmas des individus sains ayant une valeur de facteur VIII proche de 100%. Maintenir le mélange à 4°C.

Doser le facteur VIII sur le mélange.

Etape 2 : Bain-marie et inactivation à la chaleur

Allumer les bains-marie (37°C) et (56°C).

Laisser stabiliser les températures.

Inactiver à 56°C (20 min) environ 300 µL pour chaque patient.

Faire les inactivations dans des tubes en plastique.

Centrifuger pendant 10 min après inactivation.

Etape 3 : Préparation l'Option 4 Plus Biomérieux pour dosage FVIII ou FIX en fonction des inhibiteurs

A effectuer pendant les 20 minutes d'inactivation.

Etape 4 : Préparation des échantillons

Pour chaque patient, dans un tube en plastique, mélanger 200 µL du pool et 200 µL du Patient.

Par série : préparer un échantillon de Référence Incubation : mélanger 200 µL du pool et 200 µL du déficient

Mettre des parafilms sur les échantillons.

Etape 5 : Incubation à 37°C

Incuber les échantillons préparés à l'étape 4 à 37°C pendant 2H.

Etape 6 : Dosage des facteurs

Doser le facteur VIII (ou IX) sur les échantillons incubés pendant 2H à 37°C par la méthode de dosage des facteurs.

Etape 7 : calcul

Pour chaque patient, calculer la quantité de facteur VIII résiduelle.

Activité VIII résiduelle = (Activité VIII Patient/Activité VIII Référence Incubation) x100.

Pour calculer le nombre d'unité Bethesda pour les patients, utiliser l'équation suivante : $UB = \text{LOG} ((\text{Activité Résiduelle} - 2) / (-0,3))$.

- **Interprétation**

Si l'activité résiduelle en FVIII ou FIX est comprise entre 25 et 75% : présence d'un inhibiteur et reprendre le titre en unité Bethesda.

Si activité résiduelle < 25% (c'est-à-dire que les inhibiteurs sont en très forte concentration), il faut faire si possible une titration après dilution.

Si l'activité résiduelle est > à 75%, il n'y a pas d'inhibiteur.

La **figure 8** résume le dosage et le titrage du facteur VIII ou du facteur IX.

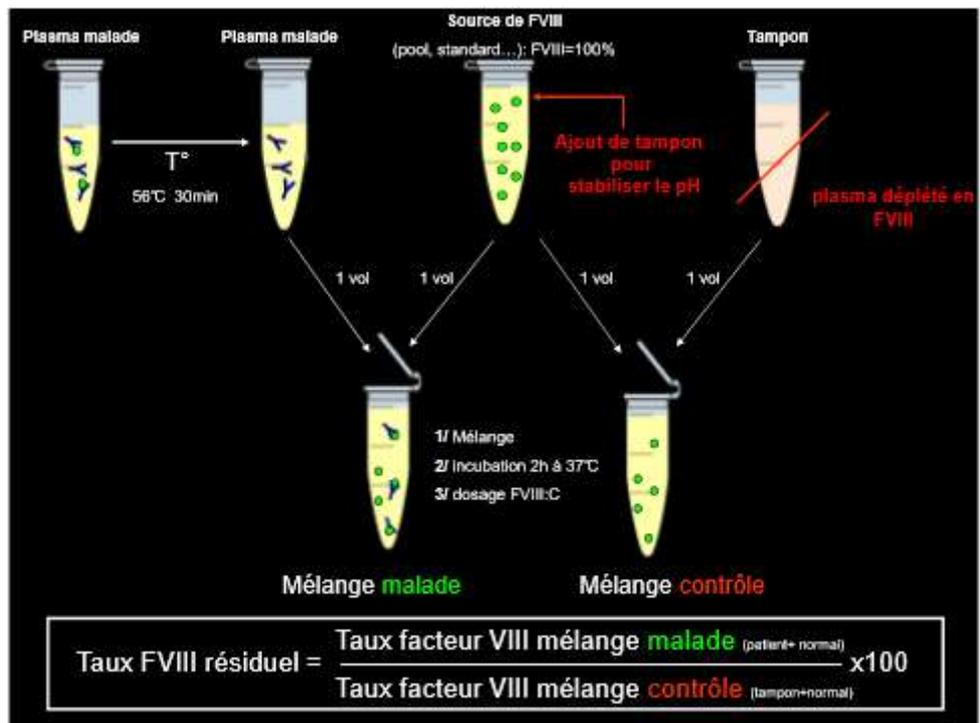


Figure 8: Recherche d'un inhibiteur anti-FVIII selon la méthode de Nijmegen selon NOUGIER [16]

DEUXIEME SECTION :
RESULTATS ET COMMENTAIRES

I. SELECTION DES PATIENTS

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

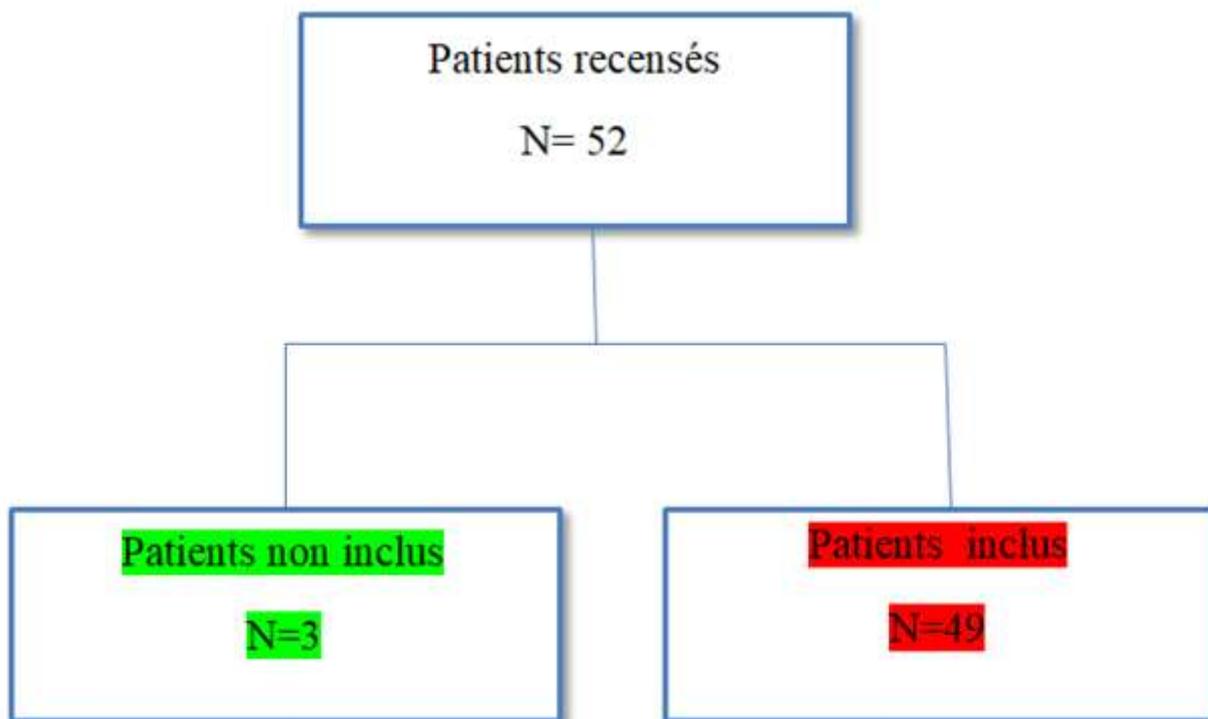


Figure 9 : Diagramme récapitulatif du nombre de patients

Nous résumons dans le diagramme ci-dessus les données sur le nombre total de patients de l'étude. Les patients retenus pour l'étude étaient au nombre de 49, soit 94% des sujets recensés.

II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

II.1. CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES

✓ Age

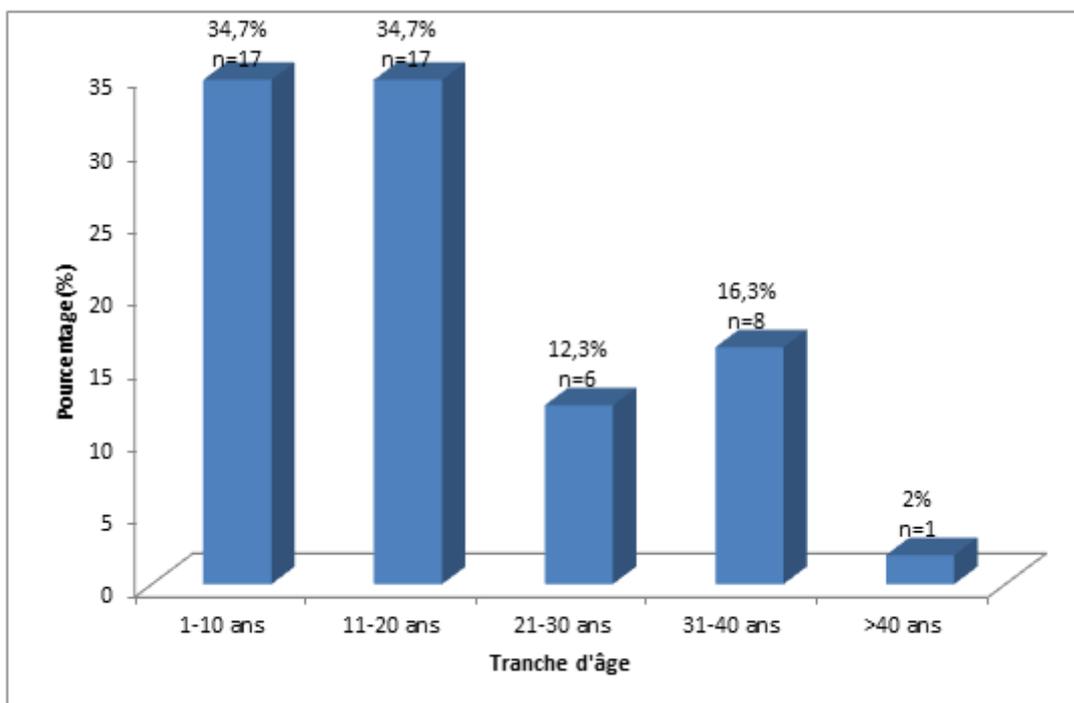


Figure 10: Répartition des patients selon l'âge

Les patients d'âge compris entre 1 à 10 ans puis ceux de 11 à 20 ans étaient les plus représentés avec un pourcentage de 69,4%. La moyenne d'âge était de $16,8 \pm 4,4$ ans et des extrêmes 2 ans et 48 ans.

✓ Origine

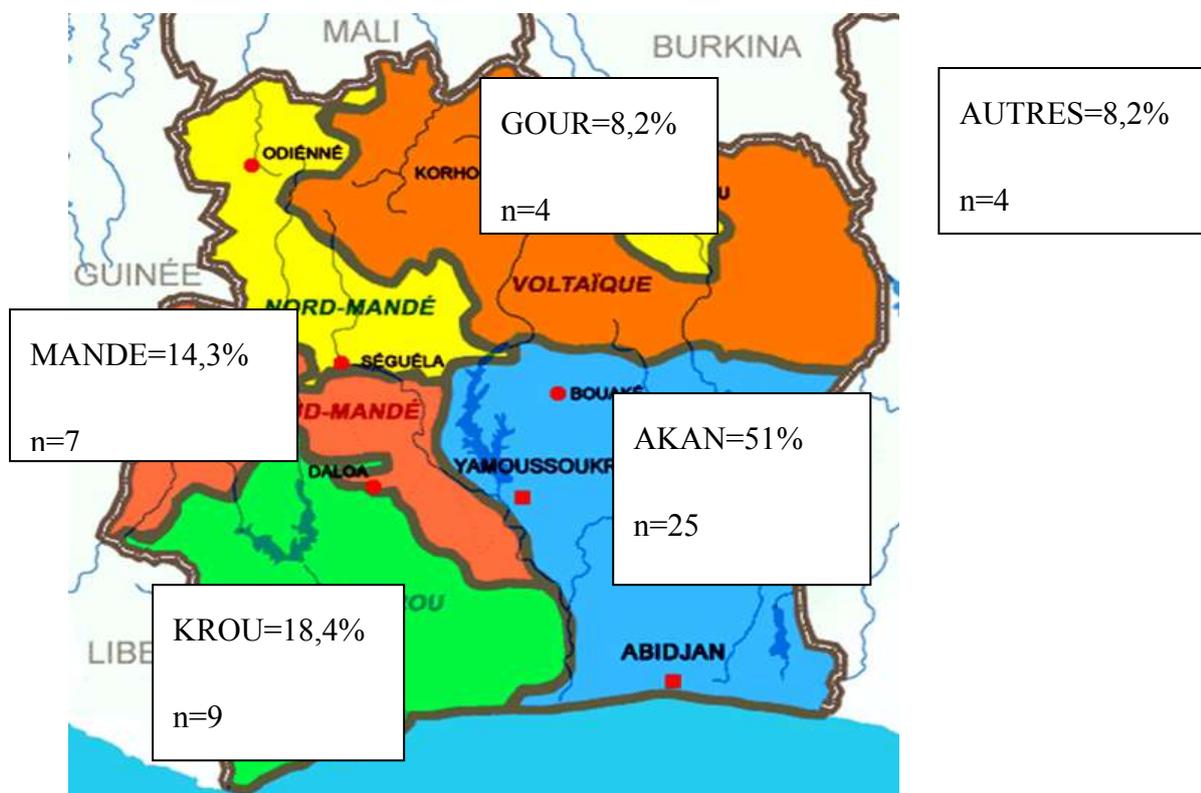


Figure 11: Distribution des patients selon le groupe ethnique

Les patients appartenant au groupe ethnique AKAN constituaient plus de la moitié des patients de l'étude, soit 51%.

✓ Résidence

Tableau III: Répartition des patients selon leur lieu d'habitation

	N	%
Abidjan	23	46,9
Villes de l'intérieur		
Aboisso	1	2
Adzopé	5	10,2
Anyama	2	4,1
Ayamé	3	6,1
Azaguié	1	2
Bouaké	3	6,1
Dabou	1	2
Daloa	2	4,1
Grand-bassam	1	2
Grand-lahou	1	2
Korhogo	1	2
Man	1	2
Sakassou	1	2
Sinfra	1	2
Tabou	1	2
Vavoua	1	2
Sous total	26	53,1
Total	49	100

Les patients venant de l'intérieur du pays étaient les plus représentés, avec 53,1% des cas

II.2. Activité du quotidien

✓ Activité professionnelle

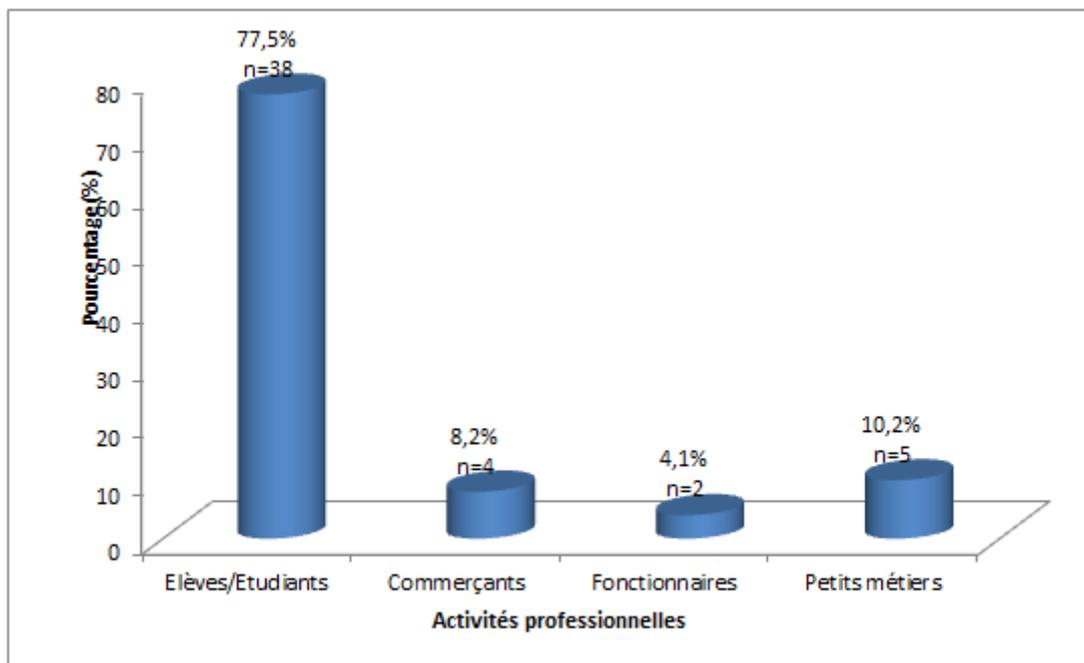


Figure 12: Distribution des patients selon leur activité professionnelle

Les patients étaient pour la plupart des élèves et étudiants, ils représentaient 77,5% de la population.

✓ **Activité sportive**

Tableau IV: Répartition des hémophiles selon leur activité sportive

Activité	N	%
Football	10	20,4
Marche	1	2
Natation	3	6,2
Footing	1	2
Vélo	1	2
Aucune	33	67,4
Total	49	100

Le football était le sport le plus pratiqué, avec 62,5%, soit 10 individus sur 16.

II.3. Connaissance de la maladie

✓ **Type d'hémophilie**

Tableau V : Distribution des patients selon le type d'hémophilie

	N	%
Hémophilie A	44	89,8
Hémophilie B	5	10,2
Total	49	100

La majorité des patients se savait hémophiles A.

✓ **Sévérité de la maladie**

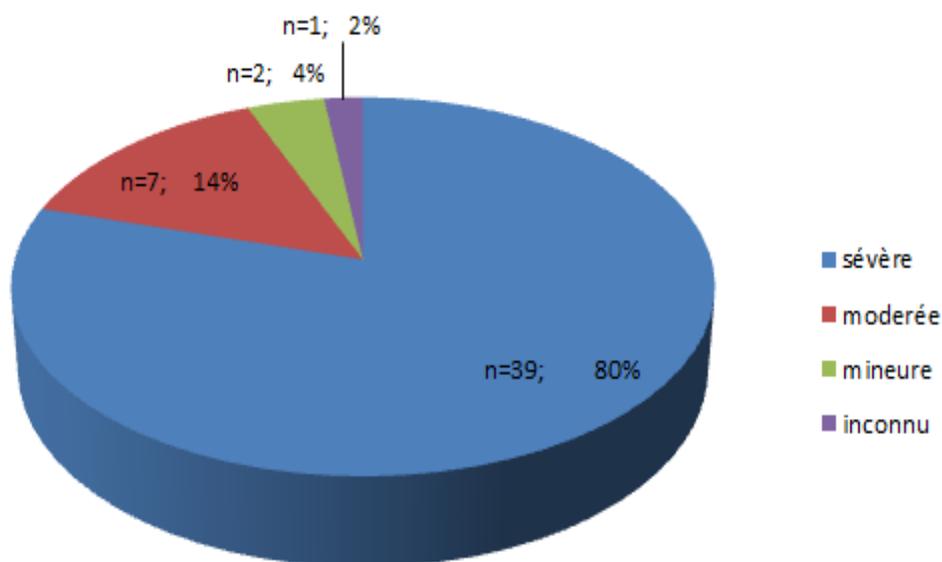


Figure 13 : Répartition selon la connaissance sur la sévérité de la maladie

La plupart des patients interrogés se savait hémophile sévère.

III. DONNEES CLINIQUES

III.1.AGE ET CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DE LA MALADIE

**Tableau VI : Distribution des patients selon l'âge de découverte de la
maladie**

Age de découverte (Mois)	N	%
1-12	32	65,3
13-24	13	26,6
25-36	1	2
37-48	1	2
>48	2	4,1
Total	49	100

La maladie a été découverte chez la plupart de nos patients (65,3%) avant l'âge de 13 mois. L'âge moyen de découverte de la maladie était de 46,8 mois, soit 3 ans 11 mois avec des extrêmes de 1 mois et 429 mois.

Tableau VII : Répartition selon les circonstances de découverte de la maladie

Circonstance de découverte	N	%
Bilan systématique	12	24,5
Circoncision	19	38,8
Hémarthrose	6	12,2
Hématome	1	2
Hémorragie spontanée	2	4,1
Hémorragie extériorisée	9	18,4
Total	49	100

La maladie a été découverte chez la plupart de nos patients lors de la circoncision (38,8%).

III.2. MANIFESTATIONS CLINIQUES

✓ *Signes cliniques présentés*

Tableau VIII : Distribution selon les signes cliniques

Signes cliniques	N	%
Hémarthrose	37	75,5
Hématome	18	36,7
Hémorragie extériorisée	20	40,8
Hémorragie provoquée	15	30

Certains patients avaient plusieurs signes cliniques à la fois. Les hémarthroses étaient le signe clinique le plus retrouvé (75,5%).

✓ **Patients présentant ou non des complications**

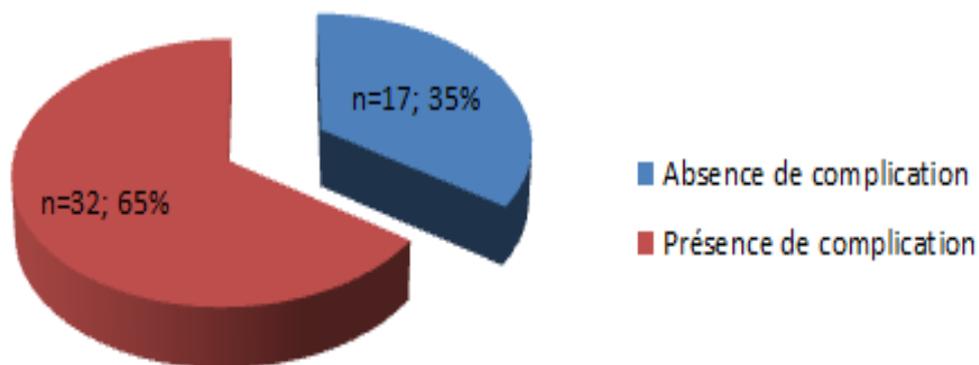


Figure 14 : Répartition des patients selon la présence ou non de complication

Plus de la moitié des patients présentait une complication.

✓ **Complications**

Tableau IX : Distribution des patients selon la nature des complications

Complication	N	%
Hémarthrose répétitif	10	31,3
Arthropathie hémophilique	5	15,6
Déformation articulaire	17	53,1
Total	32	100

La déformation articulaire était la complication la plus représentée.

III.3. TRAITEMENS

✓ Traitements spécifiques

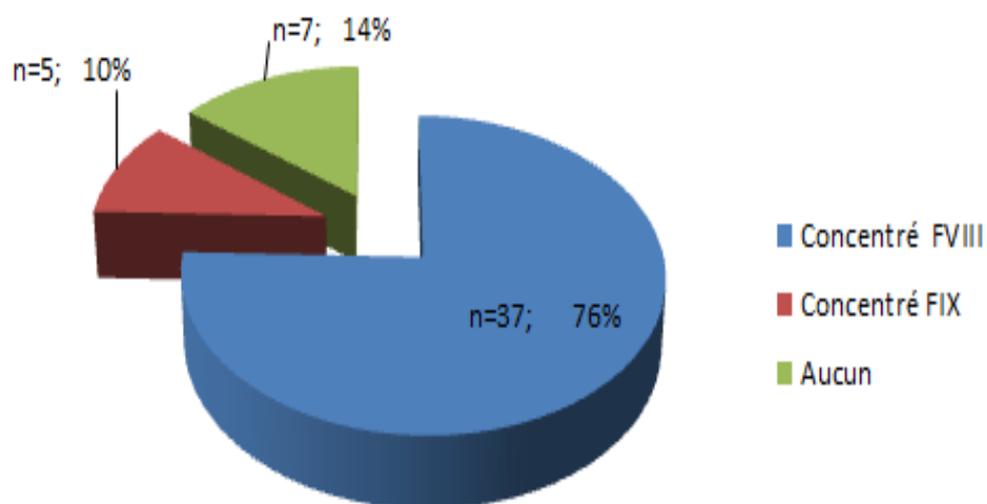


Figure 15: Répartition selon le type de traitement spécifique

Plus de la moitié des patients, soit 76%, utilisait les concentrés de FVIII.

✓ **Traitements non spécifiques**

Tableau X : Distribution des patients selon le type de traitement non spécifique

	N	%
Aucun	18	36,7
Sang total	21	42,8
Concentré érythrocytaire	4	8,2
Plasma frais congelé	22	44,9
Cryoprécipité	10	20,4

Certains patients ont reçu à la fois plusieurs traitements non spécifiques. Les traitements non spécifiques les plus administrés à nos patients étaient le plasma frais congelé dans 44,9% et sang total dans 42,8% des cas.

IV DONNEES BIOLOGIQUES

IV.1. BILAN DE ROUTINE DE LA COAGULATION

Tableau XI : Bilan de coagulation de routine

	Moyenne	Minimum	Maximum
TP (%)	89,7 ± 9,3	67	100
TCA (s)	121,5 ± 39,7	38,5	195
Fibrinogène (g/l)	2,4 ± 0,4	1,5	4

Tous les patients avaient un TCA allongé de façon isolée.

IV.2. DOSAGE DES FACTEURS

Tableau XII : Bilan du dosage des facteurs

	N	Moyenne	Minimum	Maximum
FVIII (%)	44	2,2 ± 1,3	0,9	27,2
FIX (%)	5	0,97 ± 0,1	0,9	1,1

89,8% des patients étaient des hémophiles A.

IV.3. TYPE ET DEGRE D'HEMOPHILIE

✓ Hémophilie A

Tableau XIII : Répartition du taux de FVIII selon le degré d'hémophilie A

	Degré		Moyenne (%)	Taux facteur	
	N	%		Min	Max
Sévère	34	77,3	0,94 ± 0,3	0,9	0,99
Modérée	8	18,2	1,37 ± 0,3	1	2,1
Mineure	2	4,5	27,09±0,02	26,98	27,2
Total	44	100			

Les hémophiles A sévères étaient les plus représentés avec un taux moyen de facteur VIII < à 1%.

✓ **Hémophilie B**

Tableau XIV: Distribution du taux de FIX selon le degré d'hémophilie B

	Degré		Taux facteur		
	N	%	Moyenne (%)	Min	Max
Sévère	4	80	0,94 ± 0,02	0,9	0,99
Modérée	1	20	1,1	1,1	1,1
Total	5	100			

Les hémophiles B sévères étaient les plus représentés avec un taux moyen < à 1 %.

IV.4. RECHERCHE DES INHIBITEURS

Tableau XV : Répartition de l'activité résiduelle

Activité résiduelle(%)	Valeur moyenne (%)	Patients	
		N	%
>75	93,92	43	87,8
absence d'inhibiteurs			
25-75	43,02	5	10,2
Présence d'inhibiteur			
<25	16,51	1	2
Inhibiteurs en forte concentration			

La plupart des patients (87,8%) avaient une activité résiduelle > à 75% donc ne présentaient pas d'inhibiteurs. 6 patients avaient des inhibiteurs. Parmi eux, 1 (2%) présentait des inhibiteurs à forte concentration.

✓ **Fréquence**

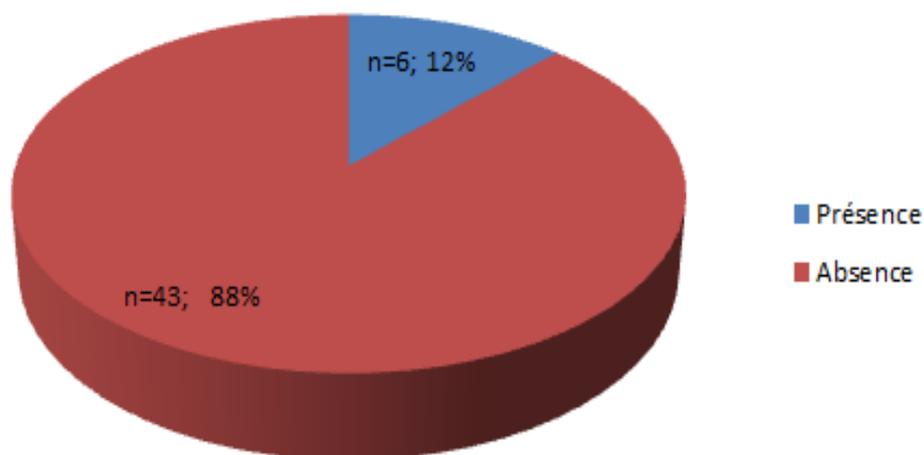


Figure 16 : Fréquence d'apparition des inhibiteurs

Parmi nos patients, six (6) ont développé des inhibiteurs, soit 12% des hémophiles.

✓ **Relation entre apparition d'inhibiteurs type et degré d'hémophilie**

Tableau XVI : Répartition des inhibiteurs présents selon le type et le degré d'hémophilie

	Type hémophilie	
	Hémophilie A	Hémophilie B
Nombre	5	1
Degré hémophilie	Sévère	Modéré

Les patients hémophiles ayant développé des inhibiteurs étaient dans 83,3% des cas (5/6) des hémophiles A sévères.

✓ **Titre des inhibiteurs**

Tableau XVII : Inhibiteurs et titre

	Nombre	Moyenne	Min	Max
Unité Bethesda (UB)	6	1,52±0,5	1,14	2,59

Chez tous les hémophiles avec des inhibiteurs, le titre des inhibiteurs était bas.

ANALYSE DES DONNEES

Pour l'analyse de nos données, nous avons utilisé le logiciel Epi info.6.
Nous avons utilisé le logiciel Excel pour la réalisation des histogrammes, des diagrammes de même que l'enregistrement de nos fichiers et la réalisation de certains calculs. Pour la saisie du texte et la réalisation des tableaux, le logiciel Word 2010 a été utilisé.

TROISIEME SECTION : DISCUSSION

Quarante-neuf (49) patients hémophiles ont constitué l'échantillon de l'étude. Il ne s'agit pas de tous les patients répertoriés au service d'hématologie du CHU de Yopougon mais de ceux qui étaient disponibles pour l'étude et qui respectaient les critères d'inclusion.

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

I.1. DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

I.1.1. Age

L'âge moyen de nos patients était de $16,8 \pm 4,4$ ans avec des extrêmes de 2 à 48 ans (Fig.10). Cette moyenne d'âge est le reflet de la population ivoirienne qui est jeune selon le recensement 2014 [93]. L'âge moyen de nos patients était superposable à celui noté au cours de l'étude de Lova [58] réalisée à Madagascar qui avait trouvé un âge moyen de 12 ans.

I.1.2. Résidence

Les patients qui venaient d'Abidjan constituaient à eux seuls 46,9% de nos patients (**Tableau III**). Ce résultat peut s'expliquer par le fait qu'Abidjan est la ville la plus peuplée de la Côte d'Ivoire selon le recensement de la population effectué en 2014[48] mais aussi parce que c'est à Abidjan que l'étude a été faite.

I.1.3. Activité professionnelle

Les élèves et étudiants constituaient plus de la moitié de nos patients, soit 77,5% (**Fig.12**) de notre échantillon. Ces résultats se rapprochent de ceux trouvés par Guissou [39] qui a trouvé 58% d'élèves et étudiants dans son échantillon.

I.2. CONNAISSANCE DE LA MALADIE

I.2.1. Type et sévérité de l'hémophilie

Notre étude a révélé une prédominance des hémophiles de type A 89,8% par rapport au type B 10,2% (**Tableau V**). Ces résultats se rapprochent de ceux de l'étude de la FMH entre 2015 et 2016 mais publiée en octobre 2017. Cette étude montre une proportion de 82,4% pour le type A, 16,3% pour le type B et 1,3% pour les cas inconnus [100].

Quatre-vingt pour cent (80%) de nos patients étaient des hémophiles sévères, 14% modérés, 4% mineurs et 2% ne connaissaient pas leur degré hémophilie. Ces résultats rejoignent ceux des études faites aux Etats-Unis [93]. Par contre, Diop rapportait une prédominance des formes modérées suivies des formes majeures puis mineures qu'il estime être lié à la forte mortalité des formes majeures et la difficulté diagnostique des formes mineures [24].

II. DONNEES CLINIQUES

II.1. AGE ET CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

L'âge moyen de découverte, selon notre étude, était de 46,8 mois avec des extrêmes de 1 mois et 429 mois (**Tableau VI**) contrairement à Ryu le sud-coréen qui a trouvé en 2015 une moyenne de $7,6 \pm 9,8$ mois [51]. Cette différence peut s'expliquer par le fait que dans les pays développés, le tissu sanitaire étant bien développé, alors devant les premiers signes cliniques, les patients vont se faire consulter d'où l'âge de découverte est un peu plus précoce dans ces pays.

La principale circonstance de découverte était la circoncision dans 38,8% des cas (**Tableau VII**). Ces résultats se rapprochent de ceux obtenus par Benajiba [11] au Maroc. Celui-ci a trouvé que la maladie a été révélée dans 50%

des cas par des hémorragies post-circoncisionnelles. Par contre, le réseau FranceCoag dans son étude «la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire, le point 2014» a montré que la principale circonstance de découverte à partir de l'an 2000 était le bilan systématique dans 46% des cas [74]. Cette différence pourrait être due au fait que dans les pays développés, devant des cas d'antécédent d'hémophilie dans une famille ou de syndromes hémorragiques inexplicables, un bilan systématique d'exploration de l'hémostase est réalisé.

II.2. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET COMPLICATIONS

Les hémarthroses, hémorragies extériorisées, étaient les signes cliniques fréquemment retrouvés chez nos patients avec des pourcentages respectifs : 75,5%, 40,8% (**Tableau VIII**). Ces mêmes signes cliniques ont été observés par Diop [23] dans son étude sur le profil évolutif de l'hémophilie A au Sénégal. Les déformations articulaires irréversibles sont observées dans 53,1% chez nos patients (Tableau IX). Notre résultat se rapproche de celui de Guissou [39] qui a trouvé 61,9% de complications orthopédiques au sein de sa population.

II.3. TRAITEMENTS RECUS

Parmi nos patients, 44,9% avaient reçu des perfusions de plasma frais congelé et 42,8% du sang total (Tableau X). Ce résultat se rapproche de celui de Benajiba [11] qui avait trouvé que la prise en charge consistait généralement en la perfusion de plasma frais congelé, compte tenu du coût élevé des concentrés de facteurs. Avec l'aide de l'association des hémophiles, 90% de nos patients bénéficient maintenant de concentré de facteurs : 76% pour le FVIII et 14% pour le FIX (**Fig.15**). Ces résultats se rapprochent de ceux de Sagna A. qui rapportait que la quasi-totalité des patients avait des antécédents de traitement par des concentrés de FVIII [79].

III. DONNEES BIOLOGIQUES

III.1. TYPE ET DEGRE D'HEMOPHILIE

L'hémophilie A sévère était majoritairement représentée avec 77,3% des cas d'hémophilie A suivie de la forme modérée 18,2% puis de la forme mineure 4,5% (**Tableau XIII**). Ces résultats se superposent à ceux Madouni dans son étude «la prise en charge de l'hémophilie en Algérie». Il a montré une prédominance d'hémophilie A sévère 72,5%, suivie de la forme modérée 23,2 % puis de la forme mineure 4,3% [59]. Diop [24], quant à lui, pour l'hémophilie A, a trouvé une prédominance de la forme modérée 55,6%, suivie de la forme sévère 29,6% et de la forme mineure de 14,8% qu'il estime être lié à la forte mortalité des formes sévères et la difficulté diagnostique des formes mineures.

Pour l'hémophilie B, nous avons trouvé une prédominance de la forme sévère 80%, suivie de la forme modérée 20% (**Tableau XIV**). Par contre, Madouni a trouvé 47,1% de la forme sévère et modérée puis 5,8% de la forme mineure.

III.2. RECHERCHE DES INHIBITEURS

III.2.1. Fréquence

Notre étude a montré une prévalence globale d'apparition des inhibiteurs de 12% (Fig.16). Nos résultats se rapprochent de ceux de Tayou de Yaoundé [95] qui a trouvé une prévalence de globale de survenue des inhibiteurs de 19%. Par contre, nos résultats sont éloignés de ceux de Scharer [85] avec une prévalence de survenue des inhibiteurs de 55,6%. Nous avons trouvé pour la survenue des inhibiteurs 14,7% chez les hémophiles A sévères. Ce résultat se superpose à celui de Thierry [97] qui rapportait une prévalence pour l'hémophilie A de 15-35%. Nos résultats se rapprochent également de ceux d'Astemark [6] qui a

observé 20-30% de prévalence pour les hémophiles A sévère et 5 à 10% pour les hémophiles A modérés et mineurs.

III.2.2. Relation entre apparition d'inhibiteurs le type et le degré d'hémophilie

Nous avons observé 5 cas d'hémophiles A sévère avec inhibiteurs, soit 14,7% des hémophiles A sévères et 1 cas d'hémophile B modéré avec inhibiteurs, soit 100% d'hémophile B modéré.

Concernant les inhibiteurs chez les hémophiles A, nos résultats se rapprochent de ceux de Hermans [98] qui rapporte une prévalence de 20 à 30% chez les hémophiles A sévères et 0,9 à 7% chez les hémophiles A modérés et mineurs. Pour les hémophiles B avec inhibiteurs, nous avons trouvé 100% d'hémophile B modéré. Il y avait 1 hémophile B modéré, le seul diagnostiqué qui a développé des inhibiteurs. Ce pourcentage fort élevé est certainement dû à la faible proportion d'hémophile B modéré que nous avons eue dans notre échantillon.

III.2.3. Titre des inhibiteurs

Chez les 6 hémophiles qui avaient des inhibiteurs, ce titre était bas avec une valeur moyenne de $1,52 \pm 0,5$ et des extrêmes de 1,14 et 2,59 (Tableau XVII). Ces résultats sont superposables de ceux de Sagna [79] qui a trouvé des titres bas avec des extrêmes allant de 1,5 à 3,8. Par contre, Calvez [97], dans son étude, rapportait que 20,8% des patients qui avaient développé des inhibiteurs, avaient leurs titres d'inhibiteurs élevés. Cette différence serait due certainement à sa population d'hémophiles A sévères qui était très élevée (741 au total) par rapport au notre qui n'était que de 34. Tous nos patients qui avaient des inhibiteurs, avaient des titres d'inhibiteurs faibles ce sont donc des inhibiteurs dits transitoires. Ils ne sont pas compliqués à être traités [60].

En effet ces titres sont faiblement influencés par l'exposition au facteur (pas ou peu de réponse anamnétique). Ces anticorps ne gênent que peu ou pas le traitement substitutif [49].

DIFFICULTES ET LIMITES DE NOTRE ETUDE

Les principales difficultés dans cette étude étaient la constitution de notre population. Il a fallu parfois payer le transport des patients qui venaient de l'intérieur du pays. Il nous fallait aussi convaincre les mères des enfants hémophiles que leurs enfants n'auront pas à souffrir lors du prélèvement et qu'ils n'allaient pas saigner abondamment.

Le coût élevé des réactifs du dosage des facteurs VIII et IX de même que les réactifs du dosage des inhibiteurs anti hémophiliques A et B.

CONCLUSION

L' étude transversale portant sur la détermination des inhibiteurs chez les sujets hémophiles suivis au CHU de Yopougon a permis de retenir comme résultats :

➤ **Sur le plan épidémiologique :**

La population de l'étude était jeune avec comme âge moyen $16,8 \pm 4$ ans. Elle était constituée majoritairement d'étudiants et d'élèves dans 77,5% des cas et 46,9% de cette population venait de la ville d'Abidjan.

➤ **Sur le plan clinique :**

L'âge moyen de découverte de la maladie était de 3,9 ans, et la principale circonstance de découverte était la circoncision dans 38,8%. Les hémarthroses étaient la manifestation clinique la plus observée dans 75,5% des cas. La déformation articulaire était la complication la plus représentée. 90% des hémophiles utilisaient pour le traitement des concentrés de facteurs.

➤ **Sur le plan biologique :**

Le bilan de routine de la coagulation a montré un allongement isolé du TCA de $121,5 \pm 39,7$ s. Le dosage de facteurs a donné comme valeur, pour le facteur anti-hémophilique A $2,2 \pm 1,3\%$ et $0,97 \pm 0,1\%$ pour le facteur anti-hémophilique B. Quel que soit le type A ou B de l'hémophilie, les formes sévères prédominaient. Nous avons retrouvé les inhibiteurs chez 6 patients dont 5 hémophiles A et 1 hémophile B soit 12% de la population. Ces inhibiteurs avaient un titre bas $1,52 \pm 0,5$ UB. Ce titre bas d'inhibiteurs n'est pas une contre-indication au traitement par les facteurs de la coagulation.

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. Il pourrait être amélioré par l'étude de l'origine :

plasmatique ou recombinante des concentrés de facteurs et de leurs fréquences
d'administration.

RECOMMANDATIONS

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

A l'endroit des autorités sanitaires et politiques,

- Créer un institut de veille sanitaire (InVS) inspiré du réseau FranceCoag.
- Créer des centres régionaux de traitement de l'hémophilie pour un meilleur diagnostic dès la naissance et une meilleure prise en charge, de même qu'une insertion professionnelle.
- Mettre à disposition des structures spécialisées les moyens nécessaires au diagnostic, au dépistage des inhibiteurs et à la prise en charge des hémophiles

A l'endroit du personnel médical

- Faire connaître la maladie aux patients et s'assurer de leur bonne compréhension.
- Rechercher et titrer les inhibiteurs pour une meilleure prise en charge de l'hémophilie.

A l'endroit des hémophiles et de leur famille

- Respecter les rendez-vous au cours du suivi médical.
- Eviter les jeux dangereux surtout les jeux de contact.
- Informé le personnel soignant de tout accident hémorragique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aillaud M-F.

Antihémophilique A.

Biologie clinique. 90-20-0045.2004. (Consulté le 12 avril 2016).

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

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

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

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

3. Alcalay M.

Complications musculaires de l'hémophilie.

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

4. Aledort LM., Haschmeyer RH., Petterson H.A.

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

J Inter Med. 1994 oct; 236 (4) : 391-399.

5. Association Française des Hémophiles. Paris.

Diagnostics et thérapeutiques : guide pratique du symptôme. (Consulté le 5 février 2017).

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

6. Astermark J., Altisent C., Batorova A., et al.

European Haemophilia Therapy standardisation Board. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in Haemophilia: a comprehensive review and consensus report.

Haemophilia. 2010;16(5):747-766.

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

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

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

8. Bagan J., Jimenez S Y., Jover C A., et al.

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

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

9. Belhani M. Epidemiologie de lhémophiles en Algerie .

Revue Algerienne d'Hématologie. 2009 sep;1:32.

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

L'hémophilie légère. Société Canadienne de l'hémophilie, Octobre 2007

(Consulté le 5 janvier 2017).

[<http://www.hemophilia.ca/fr/documentation/documents-imprimés/1-hemophilie/>](http://www.hemophilia.ca/fr/documentation/documents-imprimés/1-hemophilie/)

11. 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 le 27 avril 2017).

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

12. Bioverativ Canada Inc.

Product monograph ALPROLIX®. Mississauga, Ontario L5B 3C3.

Submission Control No: 203852. (Consulté le 27 juillet 2017)

[<https://www.bioverativ.ca/Files/Files/Corporate/ca_EN/pdfs/2017_05_17_Alprolix_PM_E.pdf>](https://www.bioverativ.ca/Files/Files/Corporate/ca_EN/pdfs/2017_05_17_Alprolix_PM_E.pdf)

13. Bolton-Maggs PH., Pasi KJ.

Haemophilias A and B.

Lancet. 2003 May 24;361(9371):1801-1809.

14. Casassus P., Le Roux G.

L'hémophilie : décision en hématologie. Paris: Vigot, 1996. P 326-33.

15. Chambost H., Meunier S.

Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère.

Archives de Pédiatrie. 2006; 13: 1423-1430.

16. Christoph N.

Diagnostic biologique de l'hémophilie Aspect phénotypique.

[<www.adrhec-diuhemostaseclinique-lyon.com/DIU_BIOLOGIE/cours_session_1/3_Mercredi_PDF_DIU_HBBH/1-Exploration_biological_HemophilieNougier.pdf>](http://www.adrhec-diuhemostaseclinique-lyon.com/DIU_BIOLOGIE/cours_session_1/3_Mercredi_PDF_DIU_HBBH/1-Exploration_biologique_HemophilieNougier.pdf)

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

Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial.

Blood. 2014; 124:3880.

18. Decker K, McIntosh P.

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

[<http://www.hemophilia.ca/fr/documentation/documents-imprimés/1-hemophilie/>](http://www.hemophilia.ca/fr/documentation/documents-imprimés/1-hemophilie/)

19. Delahousse B.

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

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

20. Delpech M., Kaplan J.C.

Détection des hémophiles par analyse de l'ADN : physiologie de l'hémostase et de la thrombose.

Progrès en Hématologie 1996 ; 8 : 243-252. (Consulté le 2 mai 2016).

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

21. Depasse F., Samama MM.

Conditions pré-analytiques en hémostase.

Spectra Bio. 1999 ; 18/103 : 27-31

22. Dieusart. P.

Guide pratique des analyses médicales. 5^{ème} éd.

Paris : Maloine, 2009. 1704p

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

Articular complications of haemophilia in Senegal.

Haemophilia. 1998;4(3):218.

24. 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.

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

Tout savoir sur l'hémophilie. (Consulté le 23 mars 2017).

<<http://hemophilieab.blogspot.fr/2012/08/genetique-de-lhemophilie.html>>

26. Dorosz Ph.

Guide pratique des médicaments. 30^{ème} éd.

Paris : Maloine, 2011. 1892p.

27. Eckhardt CL., Menke LA., Van Ommen CH., et al.

Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593 ->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A.

J ThrombHaemost. 2009;7:930-937.

28. Ehrenforth S., Kreuz W., Scharrer I., et al.

Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in

haemophiliacs.

Lancet.1992 ; 339 : 594-598.

29. Federation Mondiale de l'Hémophilie. Montreal.

Que sont les inhibiteurs.(Consulté le 10 juillet 2016).

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

30. 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> >

31. Femke VH., Joost CM., 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.

32. Franchini M., Frattini F., Crestani S., Bonfanti C.

Haemophilia B : current pharmacotherapy and future directions.

Expert Opin Pharmacother. 2012; 13(14):2053–2063.

33. Fressinaud E, Meyer D.

Maladie de Willebrand.

Hématologie. 2008 Jan;3(4):1–15. (Consulté le 8 mai 2017).

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

34. Gay V., Ferrer SF.

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

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

35. Goudemand J.

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

36. Goudemand J., Laurian Y.

L'hémophilie A et B : Association Française des Conseillers en Génétique, Association Française des Hémophiles Encyclopédie Orphanet Grand Public. Mai 2006. (Consulté le 15 octobre 2017).

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

37. Guerois C.

L'hémophilie aujourd'hui: hemophiliatoday. Kinésithérapie.
La Revue. Apr. 2009 ; 9 (88) : 32-36

38. Guérois C., Leroy J.

L'hémophilie. In: Najman A, Verdy E., Potron G. et al.
Hématologie. T2. Chap 35. Paris : Ellipses, 1994. P429-430.

39. Guissou S.I.

Morbidité et séquelles orthopédiques de l'hémophilie : étude réalisée chez 31
patients suivis au service d'hématologie du CHU de Dakar).
Th. Méd : Dakar, 2006,13

40. Haute Autorité de Santé. Paris.

Guide-affection de longue durée. Hémophilies et affections constitutionnelles de
l'hémostase graves : Protocole national de diagnostic et de soins pour une
maladie rare. 2007. (Consulté le 8 novembre 2016).
<www.has-sante.fr/.../07-030_hemophilies-guide_edite_sans_lap.pdf>

41. Hay CR., Ludlam CA., Colvin BT., et al.

Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A.
ThrombHaemost. 1998 ; 79 : 762-766.

42. Hay CR., Brown S., Collins PW., et al.

The diagnosis of management of inhibitor VIII and IX inhibitors: a guideline
from the united kingdom haemophiliacentre doctor organization.
Br J Haematol. 2006; 133:591-605

43. Hémarthrose

Encyclopédie médicale. (Consulté le 28 février 2017).
<<http://www.vulgarismedical.com/encyclopedie-medicale/hemarthrose>>

44. Hémophilie

Encyclopédie orphaned grand public. Mai 2006 (Consulté le 30 octobre 2016).
<<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf>>

45. Hermans C., Kathelijne P.

Les inhibiteurs : un guide pour le patient hémophile et sa famille.
Bruxelle : AHVH, 2009.24p. (Consulté le 23 avril 2017).
<<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf>>

46. Hordé P.

Hemostase définition. Journal des Femmes. (Consulté le 25 mars 2017).
<<http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/13439-hemostase-definition>>

47. Husson M-C.

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

48. Institut National de la Statistique. Abidjan.

RGPH 2014. Principaux indicateurs : résultats globaux. Publié le 21/12/2015.
(Consulté le 12 Décembre 2016).
<<http://www.ins.ci/n/resultats%20globaux.pdf>>

49. Jenny G.

Les anticorps anti-facteur VIII chez l'hémophile. 2001, (7) 170-183. (Consulté le 18 septembre 2017).
<http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/les_anticorps_anti_facteur_viii_chez_l_hemophile_140130/article.phtml?tab=texte.>

50. 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>>

51. Ji ER., Young SP., Ki YY., et al.

Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia A with inhibitors.
Blood Res. 2015;50:248-253.

52. Jobin F.

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

53. Kempton CL., Soucie JM., Miller CH., et al.

In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study.
JTH. 2010 Oct; 8 (10):2224-31.

54. Lacroix-Desmazes S.

Hémophilie. (Consulté le 4 mai 2016).

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

55. Lamarche V.

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

Th. Pharm: Toulouse, 2006.

56. Lenting P., Neels J., Van den Berg B., al.

The Light Chain of Factor VIII Comprises a Binding Site for Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein.

J Biol Chem. 1999 Aug 20; 274(34):23734–23739 .

57. 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>

58. Lova H. R., Feno H. R., Faralahy R. R., et al.

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

Pan Afr Med J. 2014 ; 19 :287.

59. Madouni S., Madani K.

La prise en charge de l'hémophilie. (consulté le 02/01/2018).

<http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/6589/1/la-prise-en-charge-de-lhemophilie.pdf>

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

FcRn, un récepteur d'IgG aux multiples facettes.

Med Sci. 2009 Dec; 25(12): 1053–1056.

61. McMillan CW., Shapiro SS., Whitehurst D., et al.

The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with haemophilia A: a national cooperative study. II Observation on the initial development of factor VIII:C inhibitors.

Blood. 1988 ; 71 : 344-348

62. Metcalfe P.

Platelet antigens and antibody detection.2004, (87) 82-86.

(Consulté 12 novembre 2016).

<http://williams.medicine.wisc.edu/platelet_antigens.pdf>

63. Merah F.

Étude Épidémiologique De L'hémophilie Au Chu Tlemcen.

Thèse Med.: Algérie, 2013.130 p.

64. National Hemophilia Foundation. New York.

History of Bleeding Disorders. (Consulté le 10 octobre 2016).

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

65. Negrier C.

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

Hémophilie. Juin 2009 ; 186 :15-18.

66. Négrier C., Knobe K., Tiede A., et al.

Enhanced pharmacokinetic properties of a glycopegylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B.

Blood. 2011; 118(10): 2695-2701

67. 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/>>

68. Pollman H, Linnenbecker S.

The frequency of joint bleeding in early childhood in patients with severe hemophilia. 1996; 76(17):651–662.

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

Comparaison of the recovery and half-life of a high-purity factor IX concentrate with those of a factor IX complex concentrate.

Factor IX Study Group.

Transfusion. 1995; 35:319.

70. Powell JS., M.D., K., John Pasi, et al.

Phase 3 Study of recombinant Factor IX Fc fusion protein in Hemophilia B.

N Engl J Med.2013 ; 369 :2313-2323.

71. RaabeM.

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

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

72. René S.

L'hémostase la coagulation : différentes étapes de l'hémostase. (Consulté le 3 avril 2017).

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

73. René S.

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

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

74. Réseau FranceCoag :

la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire. Le point en 2014.

Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 6. (Consulté le 13 mars 2017).

<<http://www.invs.sante.fr>>

75. Rizza CR, Spooner RGD.

Treatment of haemophilia and related disorders in Britain and Northern Ireland during 1976-80: report on behalf of the directors of haemophilia centres in the United Kingdom.

Br Med J. 1983 ; 286 : 929-93.2

76. 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>>

77. Roberts HR, Eberst ME.

Current management of hemophilia B.

Hematol Oncol Clin North Am. 1993; 7:1269

78. Roosendaal G., Lafeber F.P.

Pathogenesis of haemophilic arthropathy.

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

(Consulté le 25 novembre 2016).

<http://www.stago.fr/1-hemostase/tests-clinique/hemophilie-a/quelles-sont-les-complications/>

79. Sagna A., Seck M., Ndoye M.

La Circoncision des hémophiles par la technique de section cutaneo-muqueuse en deux temps sous pince guide : étude préliminaire à propos de 26 cas.
Uro'Andro. Jan2017 ;1(7) : 310-314.

80. Samma M.M, Elalamy I., Conard J., et al.

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

81. 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 >

82. Schved J.F.

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

83. Schved J. F.

Prise en charge de l'hémophile aux urgences.

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

84. 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.

85. Société Canadienne de l'Hémophilie(SCH) Quebec.

Tout sur les inhibiteurs.

(Consulté le 15 février 2017).

<www.hemophilia.ca/files/all_abt_inhibitorsFR.pdf>

86. Scharer, Bray, Neutzling.

Incidence of inhibitors in haemophilia A patients – a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates
Haemophilia. 1999 ;5 :145-154

87. Seka G.

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

Th.Pharm : Abidjan. Université Felix Houphouet Boigny,2016,1761

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

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

Blood. 2012; 119:666.

89. Sherman A., Biswas M., Herzog WR.

Innovative approaches for immune tolerance to Factor VIII in the treatment of haemophilia A.

Front. Immunol. 2017 ; 8 :1604.

90. Soucie JM., Evatt B., Jackson.

Occurrence of hemophilia surveillance system Project investigators.

Am J Hematol. 1998 Dec;59(4):288-294.

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

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

92. Sultan Y.

Prevalence of inhibitors in a population of 3,435 hemophilia A patients in France.

Thromb Haemost. 1992 ; 67 : 600-602.

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

A study of reported factor VIII use around the world. In: World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey.

Haemophilia. 2009;14.(Consulté le 7 mai 2016).

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

94. Tailhefer H.

Hémophilie B : actualités et perspectives thérapeutiques. 186p.

Th.SP.B : Lyon, 2013, 3

95. Tayou CT., Balôgôg P.N., Ndoumba A., et al.

FVIII and FIX inhibitors in people living with hemophilia in Cameroon, Africa: a preliminary study.

International Journal of Laboratory Hematology. 2014 ; 36(5) : 566-570.

96. Terrand. M.

Hématologie clinique 4. Physiologie de l'hémostase. (Consulté le 25 février 2017).

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

97. Thierry C., Hervé C., Ségolène C., et al.

Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014;07:586347.

98. Université Louis Pasteur. Faculté de Médecine. Strasbourg.

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

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

99. Wight J., Paisley S.

The epidemiology of inhibitor in Haemophilia A: a systematic review. *Hemophilia*. 2003;9(4):418-435

100. World Federation of Hemophilia (WFH). Montréal

Report on the annual global survey 2016: WFH, 2017. (Consulté le 29 décembre 2017).

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

101. Yan Y.

Tout savoir sur l'hémophilie.

Expression clinique de l'hémophilie. (Consulté le 3 avril 2017).

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

ANNEXES

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

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 négatif) __\ \

__\ \

__\ \ Rhésus (1= positif, 2=

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 __\ \

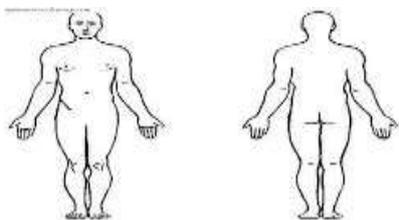
préciser le nombre __\ \

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 __\ \ __\ \ __\ \

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

Date de survenue __\ \ __\ \ __\ \

Inhibiteurs (1=présents 2=absents) __\ \

Taux __\ \

PARAMETRES BIOLOGIQUES

Tubes utilisés (préciser le nombre) : __\ \ tube bleu citraté __\ \

tube violet EDTA __\ \

tube rouge sec

Aliquotes : sérum __\ \
lames MGG __\ \

Plasma __\ \

Plasma citraté __\ \

HEMOGRAMME

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

HEMOSTASE

COAGULATION		TAUX RESIDUELS DES FACTEURS	
TP témoin		F. VIII	
TP patient		F. IX	
TCA témoin		F. VW	
TCA patient		F. XI	
INR		INHIBITEUR	
Fibrinémie			

ELECTROPHORESE DE L'HEMOGLOBINE

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 hémorragique héréditaire. C'est la plus fréquente des maladies hémorragiques héréditaires. En Afrique, particulièrement en Côte d'Ivoire, cette maladie reste peu connue des patients eux-mêmes et de leurs familles. La plus grave des complications induites par le traitement, c'est l'apparition d'inhibiteurs anti facteur VIII ou IX . Ces anticorps rendent inefficace le traitement substitutif et augmente le risque de morbidité et de mortalité. Ils élèvent aussi substantiellement le coût du traitement. Nous nous sommes donc fixés comme objectif de détecter des inhibiteurs dans une population présentant des troubles hémorragiques héréditaires, suivie au Centre Hospitalier et Universitaire (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 dans l'Unité d'Hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon. Notre travail a porté sur 49 patients. Sur chaque plasma pauvre en plaquettes, recueilli à partir de prélèvements sanguins dans des tubes citratés, nous avons réalisé, sur un coagulomètre option 4 plus de bioMérieux, le Temps de Prothrombine (TP), le Temps de Céphaline Activée (TCA), le taux fibrinogène, le dosage du facteur VIII ou IX . Le dosage et le titrage des inhibiteurs ont été effectués par la méthode Nijmegen.

Résultats

- Sur le plan sociodémographique :

L'âge moyen était de $16,8 \pm 4,4$ ans, des extrêmes allant de 2 ans à 48 ans. Les patients qui venaient d'Abidjan représentaient à eux seuls 46,9% de la population. Avec un pourcentage de 77,5, la plupart de nos patients étaient des élèves et étudiants.

- Sur le plan clinique :

La maladie a été diagnostiquée dans la première année de vie dans 65,3% des cas, et la principale circonstance de découverte (38,8%), était la circoncision. Les hémarthroses et les hémorragies extériorisées ont constitué les signes cliniques fréquemment retrouvés, avec des pourcentages respectifs de 75,5 et de 40,8. La déformation articulaire était la complication la plus observée chez 17/32 patients.

- Sur le plan biologique :

Le temps de prothrombine était de $89,7 \pm 9,3\%$, le TCA de $121,5 \pm 39s$, le taux de fibrinogène de $2,4 \pm 0,4g/l$, le taux de facteur VIII de $2,2 \pm 1,3\%$, de facteur IX de $0,97 \pm 0,1\%$. La répartition des patients le degré de sévérité était la même quel que soit le type d'hémophilie avec 77,3% des hémophiles A sévères et 80% des hémophiles B sévères. 6/49 (12%) des patients ont développé des inhibiteurs dont 5 hémophiles A sévères et un hémophile B modéré. Ils avaient tous en moyenne un titre peu élevé qui allait de 1,14 à 2,59 unité Bethesda. Ce titre bas ne constituait pas un obstacle pour que les hémophiles puissent continuer à recevoir le traitement substitutif par des facteurs.

Conclusion

L'hémophilie reste une maladie peu connue des patients eux-mêmes. Ce travail nous a permis de détecter des inhibiteurs chez 6 hémophiles et de les titrer. Il pourrait être amélioré par l'étude de l'origine des concentrés de facteurs : plasmatique ou recombinante et de leurs fréquences d'administration.

Mots clés : Facteurs VIII et IX, Hémophilie A et B, Inhibiteurs, Abidjan.