



N°1761/16

Année : 2015 – 2016

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mlle SEKA Brou Estelle Gertrude

Bilan de l'hémostase et dosage du facteur Rosenthal (XI) : à propos de 42 patients atteints de troubles hémorragiques héréditaires suivis au service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon (Côte d'Ivoire) en 2014

Soutenue publiquement le 29 Juillet 2016

Composition du jury

- Président : Monsieur **MONNET Dagui**, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Madame **SAWADOGO Duni**, Professeur Titulaire
Assesseurs : Monsieur **YAVO William**, Maître de Conférences Agrégé
: Monsieur **DEMBELE Bamory**, 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 †

II. ADMINISTRATION

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

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme	AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
M	ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie, Physique Générale
	INWOLEY Kokou André	Immunologie

M	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3. MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

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

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mme	BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
MM	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
	DALLY Laba	Pharmacie Galénique
	DJOHAN Vincent	Parasitologie - Mycologie
Mmes	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie - Mycologie
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie - Mycologie
	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie -Virologie
M	MANDA Pierre	Toxicologie
Mmes	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques - Statistiques
	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
	SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
	VANGA ABO Henriette	Parasitologie - Mycologie
M	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire

5. ASSISTANTS

MM	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mme	AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
M	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie -Virologie
	AYE YAYO Mireille	Hématologie

MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie Clinique
	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie -Virologie
	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mme	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie -Virologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
M	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO Awa	Pharmacie Galénique
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

6. ATTACHES DE RECHERCHE

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

7. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOË 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	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

2. MAITRES DE CONFERENCES

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

3. MAITRE-ASSISTANT

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

4. NON UNIVERSITAIRES

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

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

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	ZINZENDORF Nanga Yessé OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse APETE Sandrine CABLAN Mian N'Dédey Asher DOTIA Tiepordan Agathe LATHRO Joseph Serge	Maître-Assistant Assistante Assistant 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 DIAFOUKA François	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric KONAN Konan Jean Louis KONE Fatoumata SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Maître-Assistant Assistant Assistante Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

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

AYE YAYO Mireille	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	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade AKE Michèle YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BONY Nicaise François BROU Amani Germain KPAIBE Sawa André Philippe TRE Eric Serge	Maître-Assistant Assistant Assistant Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	COULIBALY Songuigama KACOU Alain N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant Assistant Assistant

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

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

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

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

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistant
	ADIKO N'dri Marcelline	Attachée de recherche
	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Assistant
	OUAYOGODE-AKOUBET A.	Assistante

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

Professeur	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département par intérim
Professeur	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître Assistante
	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	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département par intérim
Docteur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître-Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien OGA Agbaya Stéphane	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane KOUAKOU-SACKOU J. MANDA Pierre SANGARE-TIGORI B. DIAKITE Aïssata HOUNSA-ALLA Annita Emeline KOFFI Kouamé N'GBE Jean Verdier YAO ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistante Assistant Assistant Assistante

SOMMAIRE

	Page
LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS-----	xxviii
LISTE DES TABLEAUX-----	xxix
LISTE DES FIGURES-----	xxx
INTRODUCTION-----	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE-----	4
SECTION I: GENERALITES SUR LES TROUBLES HEMORRAGIQUES HEREDITAIRES-----	5
I- DEFINITION-----	6
II- EPIDEMIOLOGIE-----	10
III- SIGNES CLINIQUES-----	11
IV- DIAGNOSTIC-----	14
V- TRAITEMENT-----	18
SECTION II : DEFICIT CONGENITAL EN FACTEUR XI-----	22
I- DEFINITION-----	23
II- EPIDEMIOLOGIE-----	23
III- SIGNES CLINIQUES-----	24
IV- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE-----	25
V- TRAITEMENT-----	26
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE-----	28
METHODOLOGIE-----	29

I-	MATERIEL-----	29
II-	METHODES-----	32
	RESULTATS ET COMMENTAIRES-----	42
	DISCUSSION-----	56
	CONCLUSION-----	64
	RECOMMANDATIONS-----	66
	REFERENCES-----	68
	ANNEXES-----	78

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

CaCl₂	: Chlorure de calcium
CCP	: Concentré de complexe prothrombique
CHU	: Centre Hospitalier et Universitaire
DDAVP	: Desmopressine (1-desamino-8-D-arginine vasopressine)
FVIII	: Facteur VIII
FIX	: Facteur IX
FXI	: Facteur XI
FMH	: Fédération Mondiale de l'Hémophilie
g/l	: Gramme par litre
GPIb	: Glycoprotéine Ib
µl	: Microlitre
ml	: Millilitre
PFA-100	: Platelet Function Assay-100
PFC	: Plasma frais congelé
PPP	: Plasma pauvre en plaquettes
PPSB	: Prothrombine, Proconvertine, Facteur Stuart, Facteur antihémophilique B
TCA	: Temps de céphaline activée
TCK	: Temps de céphaline kaolin
TCKp	: Temps de céphaline kaolin patient

TCKt	: Temps de céphaline kaolin témoin
TP	: Taux de prothrombine
TQ	: Temps de Quick
TS	: Temps de saignement
UFR	: Unité de Formation et de Recherche
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VWF	: Facteur Von Willebrand

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau I : Facteurs de la coagulation selon Samana-----	6
Tableau II : Classification de la maladie de Willebrand selon Gaudefroy---	8
Tableau III : Classification et expressions cliniques de l'hémophilie-----	16
Tableau IV : Distribution de la population selon le lieu d'habitation-----	47
Tableau V : Répartition des patients selon l'activité sportive-----	49
Tableau VI : Distribution des patients selon leur état vaccinal contre l'hépatite B-----	50
Tableau VII : Répartition des patients selon l'âge de découverte de la maladie-----	50
Tableau VIII : Distribution des patients selon les circonstances de découverte de l'affection-----	51
Tableau IX : Répartition des hémorragies selon leur nature-----	51
Tableau X : Distribution des patients selon les signes cliniques présentés--	52
Tableau XI : Répartition des hémarthroses selon leur localisation préférentielle-----	52
Tableau XII : Distribution des patients selon le traitement-----	53
Tableau XIII : Répartition des patients selon les autres traitements reçus-----	53
Tableau XIV : Distribution des données biologiques-----	54
Tableau XV : Répartition des patients selon les données biologiques-----	55
Tableau XVI : Distribution des patients selon l'indice de Rosner-----	55

LISTES DES FIGURES

	Page
Figure 1 : Schéma d'une hémarthrose-----	12
Figure 2 : Schéma de la localisation des hématomes-----	13
Figure 3 : Coagulomètre option 4 plus de BioMérieux TM -----	30
Figure 4 : Photographie d'un patient adulte présentant une arthropathie déformante-----	33
Figure 5 : Photographie d'un enfant présentant une hémarthrose-----	33
Figure 6 : Exemple de courbe d'étalonnage-----	40
Figure 7 : Diagramme récapitulatif des données-----	43
Figure 8 : Distribution de la population selon l'âge-----	44
Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe-----	45
Figure 10 : Distribution de la population selon le groupe ethnique-----	46
Figure 11 : Répartition des patients selon l'activité professionnelle-----	48
Figure 12 : Distribution des sujets selon l'activité professionnelle conservée ou non-----	49

INTRODUCTION

Les maladies hémorragiques héréditaires sont des pathologies de l'hémostase, résultant d'une anomalie congénitale. Leurs manifestations cliniques sont de type hémorragique et d'intensité variable selon l'affection. Elles peuvent aller d'un simple saignement cutanéomuqueux à une hémorragie musculo-squelettique [46].

Il s'agit d'affections rares dont les plus courantes sont l'hémophilie et la maladie de Willebrand [46]. La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ un cas sur 10 000 personnes [11]. Celle de la maladie de Willebrand quant à elle est estimée à 1% de la population [33]. A côté de ces deux principales affections, il existe des déficits congénitaux en facteurs de la coagulation encore moins connus, tel que le déficit en facteur XI ou facteur Rosenthal, dont la prévalence est estimée à un cas sur 1 000 000 de personnes [34].

Malgré les études et les progrès réalisés, dans tous les pays, mais surtout en Afrique, les troubles hémorragiques héréditaires restent peu connus des malades, de leur famille et même de certains praticiens.

En Côte d'Ivoire, les données actuelles sur les personnes atteintes de troubles hémorragiques héréditaires dans la population sont rares. Le diagnostic est parfois posé chez le patient sur la base de l'interrogatoire et de l'histoire de la maladie, en attendant la réalisation du bilan de confirmation. Ceci, pour plusieurs raisons, notamment le coût des examens et le peu de structures effectuant le bilan d'hémostase complet ; moyen permettant de poser le diagnostic de certitude de ces affections.

Cependant, dans la cohorte de patients présentant des troubles hémorragiques héréditaires suivis au service d'hématologie clinique du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yopougon, des déficits en facteurs

antihémophiliques A et B, en facteur Willebrand et même en facteur X ont été notifiés après envoi de prélèvements des patients en Europe.

L'unité d'hématologie du laboratoire central du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yopougon, dans l'optique de dresser le profil épidémiologique et biologique des patients atteints de troubles hémorragiques héréditaires en Côte d'Ivoire, a entrepris une série de recherche, dans laquelle s'inscrit notre étude.

Nous nous sommes assignés comme objectif général dans ce travail de :

Identifier les perturbations du bilan d'hémostase dans cette population.

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- **Décrire le profil épidémiologique de ces patients,**
- **Identifier les principales manifestations cliniques retrouvées,**
- **Effectuer le bilan de la coagulation de routine et le calcul de l'indice de Rosner,**
- **Doser le facteur XI.**

PREMIERE PARTIE :

REVUE DE LA LITTERATURE

SECTION I :

GENERALITES SUR LES TROUBLES HEMORRAGIQUES HEREDITAIRES

I- DEFINITION

Les maladies hémorragiques héréditaires sont des pathologies de l'hémostase d'origine constitutionnelle [47]. Bien qu'étant rares, ces troubles sont assez variés et impliquent les facteurs de la coagulation présentés dans le tableau suivant (**Tableau I**).

Tableau I: Facteurs de la coagulation selon Samana [42]

Numéro du facteur	Synonyme
I	Fibrinogène
II	Prothrombine
V	Proaccélérine
VII	Proconvertine
VIII	Facteur antihémophilique A
IX	Facteur antihémophilique B
X	Facteur Stuart
XI	Facteur Rosenthal
XII	Facteur Hageman
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine

I-1. HEMOPHILIE

L'hémophilie est l'une des plus fréquentes maladies hémorragiques graves. Le mot « hémophilie » trouve son origine dans deux mots grecs :

« Haïma » qui signifie sang et « philia » qui signifie affection.

La maladie existe sous 2 types selon le facteur de coagulation déficient. L'hémophilie A, caractérisée par un déficit en facteur anti-hémophilique A ou facteur VIII (FVIII) et l'hémophilie B, correspondant à un déficit en facteur anti-hémophilique B ou facteur IX (FIX) [4].

Selon Samana [43], une observation rapportée dans le Talmud de Babylone, recueil d'écrits hébraïques datant du IIème siècle avant J.C, est généralement considérée comme se rapportant à l'hémophilie. En effet il était dispensé de circoncire le troisième fils d'une mère qui aurait déjà perdu deux enfants victimes de complications hémorragiques après un tel acte. Cette observation permet d'apprécier à la fois la gravité et l'ancienneté de la maladie, et met en évidence la transmission par les femmes.

En outre, les familles royales européennes ont été atteintes à partir de la descendance de la reine Victoria. L'hémophilie est alors appelée à cette époque la « maladie des rois » ; cela a contribué largement à la connaissance scientifique et populaire de cette pathologie [26, 30].

I-2. MALADIE DE WILLEBRAND

La maladie de Willebrand porte le nom du médecin qui l'a décrite pour la première fois [53]. C'est en 1926 que le Finlandais Erik Von Willebrand fit part de ses observations sur cette maladie hémorragique chez les membres d'une famille vivant sur les îles Åland au large de la côte de la Finlande [27]. Il s'agit d'un déficit quantitatif ou qualitatif du facteur Von Willebrand (VWF) [15]. Cette maladie résulte d'une anomalie moléculaire d'au moins l'un des 2 allèles du gène du facteur Willebrand situé sur le chromosome 12 [40].

La maladie de Willebrand est caractérisée par une grande hétérogénéité clinique, biologique et moléculaire due à la structure complexe et aux fonctions du facteur Willebrand [37].

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 Willebrand peuvent également provoquer une diminution du facteur VIII [32].

Il existe 3 types de la maladie de Willebrand: type 1, type 2, type 3 ; dont les descriptions sont données dans le tableau ci-dessous (**Tableau II**).

Tableau II: Classification de la maladie de Willebrand selon Gaudefroy [16]

Type	Description
Type 1	Déficit quantitatif partiel en facteur
Type 2	Déficit qualitatif en facteur
<i>Sous-type 2A</i>	Diminution de l'affinité du facteur pour la GPIb avec absence de multimères de haut poids moléculaire
<i>Sous-type 2B</i>	Augmentation de l'affinité du facteur pour la GPIb et perte des multimères de haut poids moléculaire et de poids moléculaire intermédiaire
<i>Sous-type 2M</i>	Diminution de l'affinité du facteur vis-à-vis des plaquettes sans perte des multimères de haut poids moléculaire
<i>Sous-type 2N</i>	Diminution de l'affinité du facteur vis-à-vis du facteur VIII
Type 3	Déficit quantitatif quasi-total en facteur

La maladie de Willebrand de type 2 présente plusieurs variantes. Les variantes 2A, 2B et 2M ont en commun une interaction anormale du facteur Willebrand avec les plaquettes et éventuellement le sous-endothélium, tandis que la variante 2N est caractérisée par une fixation défectueuse du facteur au FVIII [10].

I-3. AUTRES TROUBLES HEMORRAGIQUES HEREDITAIRES

Outre l'hémophilie et la maladie de Willebrand qui sont les troubles les plus communs, il existe d'autres affections beaucoup plus rares caractérisées par l'absence ou le dysfonctionnement d'un ou plusieurs facteurs de la coagulation [46]. Il s'agit des déficits constitutionnels isolés en facteurs I, II, V, VII, X, XI, XIII et des déficits combinés en facteurs V et VIII [35, 36].

Ces déficits sont pour la plupart de transmission autosomique récessive [25,36].

- Le déficit en facteur I regroupe des troubles de coagulation attribuables à des défauts congénitaux du fibrinogène. L'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie sont des anomalies quantitatives. La dysfibrinogénémie est un défaut qualitatif, qui indique un mauvais fonctionnement du fibrinogène et l'hypo-dysfibrinogénémie présente les deux aspects, un faible taux et un dysfonctionnement du fibrinogène [76].

L'afibrinogénémie correspondant à l'absence totale de fibrinogène est un trouble autosomique récessif tandis que l'hypofibrinogénémie, la dysfibrinogénémie et l'hypodysfibrinogénémie peuvent toutes les trois avoir un mode de transmission récessif ou dominant [1].

- Le déficit combiné en facteurs V et VIII est dû aux faibles concentrations sanguines des facteurs V et VIII, simultanément. Il s'agit d'un trouble autosomique récessif [35].
- Le déficit combiné en facteurs vitamino-K-dépendants est un trouble de coagulation héréditaire très rare qui est dû à une anomalie simultanée des facteurs II, VII, IX et X. Il s'agit d'un trouble autosomique récessif [12].
- Les déficits en facteurs II, V, VII, XI, XIII sont dus à des anomalies qualitatives ou quantitatives respectivement en prothrombine, facteur V, facteur VII, facteur XI, facteur XIII et sont tous de transmission autosomale récessive [35].

II- EPIDEMIOLOGIE

La prévalence des troubles hémorragiques héréditaires varie en fonction du déficit considéré.

L'hémophilie est une maladie ubiquitaire touchant toutes les races et les origines ethniques [4]. Dans son rapport du sondage mondial de 2014, la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH) a identifiée 178 500 personnes atteintes de l'hémophilie dans le monde. Ce nombre est sans nul doute plus élevé vu que tous les cas ne sont pas dépistés [55]. En 2014, le nombre d'hémophiles en Côte d'Ivoire, a été par ailleurs estimé à 73 [55].

L'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B [13]. L'incidence mondiale est d'environ 1 naissance sur 5 000 enfants de sexe masculin pour l'hémophilie A et 1 sur 30 000 enfants pour l'hémophilie B [42].

En ce qui concerne la maladie de Willebrand, on estime qu'elle affecte jusqu'à 1% de la population mondiale [20], mais seulement un petit nombre d'entre elles se savent atteintes. En effet, des recherches démontrent que

jusqu'à 9 personnes sur 10 atteintes de cette affection ne sont pas diagnostiquées.

En revanche, les estimations fondées sur la prise en charge des formes symptomatiques c'est-à-dire, les manifestations hémorragiques ayant nécessité une hospitalisation et le plus souvent, un traitement par des médicaments dérivés du sang indiquent une prévalence d'environ 100 cas par million, soit 0,01 %.

Au sein de ces formes symptomatiques, la prévalence de la forme sévère, est de l'ordre d'1 cas par million, soit 0,0001 % [41].

La maladie de Willebrand de type 1, de transmission autosomique dominante représente 50 à 75% des maladies de Willebrand. Le type 2 étant de transmission autosomique dominante ou récessive représente 20 à 45% des cas. Enfin, le type 3 de transmission autosomique récessive est la forme la plus grave et représente 5 % des cas [5, 31].

La prévalence des déficits congénitaux en facteurs I, II, V, VII, X, XI et XIII varie entre 1/500 000 et 1/2 000 000 selon le déficit considéré [25, 36]. Leur prévalence est plus importante dans les populations avec consanguinité. Cependant certains déficits sont particulièrement fréquents dans certaines populations.

III- SIGNES CLINIQUES

Les hémorragies constituent les principales manifestations cliniques de ces troubles. Elles surviennent particulièrement lors d'une chirurgie, de traumatismes, d'extractions dentaires, de la circoncision, en post-partum... [46].

Les ecchymoses, épanchements de sang sous la peau produisant des taches colorées, peuvent se produire suite à un traumatisme. Des saignements au niveau du nez aussi appelés épistaxis sont également observés. Des

hémorragies peuvent en outre survenir au niveau des muscles et des articulations. Il s'agit d'hématomes et d'hémarthroses.

La présence de sang dans les urines (hématurie), les hémorragies gastro-intestinales, les hémorragies intracrâniennes peuvent aussi être observées.

En outre, les femmes présentant un déficit en facteurs de coagulation sont susceptibles d'avoir des ménorragies se manifestant par des saignements menstruels abondants ou prolongés.

Les troubles hémorragiques héréditaires se caractérisent par une très grande hétérogénéité clinique. Ils peuvent être asymptomatiques ou entraîner des saignements peu importants, modérés ou sévères. Cette variabilité est surtout marquée pour les formes dites légères dans lesquelles le taux de facteur varie entre 5 et 50 %.

Les hémorragies spontanées se produisent le plus souvent chez les personnes homozygotes et la gravité des symptômes est liée au facteur en cause et au degré du déficit [25].

Dans le cas de l'hémophilie par exemple, on rencontre avant tout des hémorragies internes par saignement prolongé dont les manifestations caractéristiques sont les hémarthroses et les hématomes [13] (**Figures 1 et 2**).

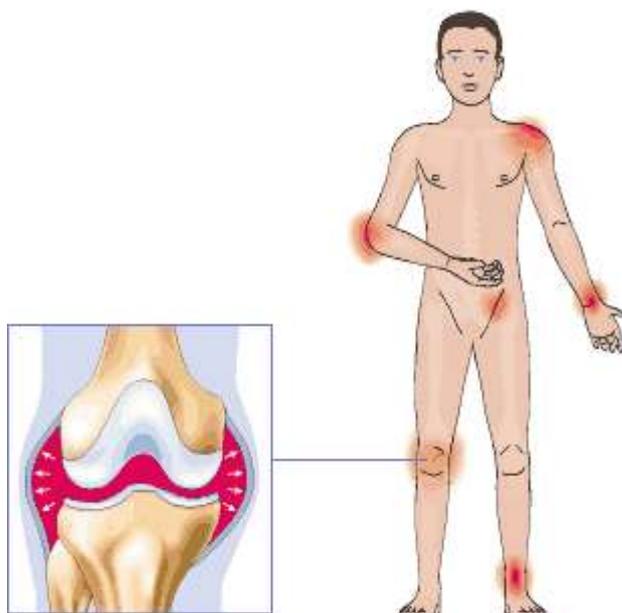


Figure 1: Schéma d'une hémarthrose [23]

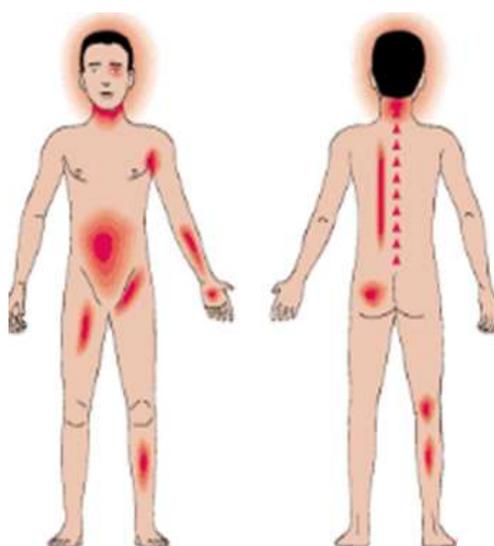


Figure 2: Schéma de la localisation des hématomes [24]

Les hémarthroses ont plusieurs localisations et sont retrouvés en particulier au niveau des genoux, des chevilles et des coudes. Lorsqu'elles sont fréquemment observées, leur récurrence va entraîner progressivement d'importantes séquelles articulaires avec douleurs chroniques et handicap locomoteur.

La maladie de Willebrand quant à elle se traduit par des signes cliniques hémorragiques typiques des anomalies de l'hémostase primaire [16]. Il s'agit de saignements cutanéomuqueux à type d'épistaxis, d'ecchymoses, de gingivorragies, de saignement digestifs et de ménorragies [7, 20, 21].

Les saignements sont inconstants et d'intensité variable. Les hémorragies surviennent surtout après des traumatismes, des interventions chirurgicales ou des extractions dentaires [20, 56]. Ces circonstances sont souvent révélatrices de la maladie.

Dans les formes sévères de maladie de Willebrand, le syndrome hémorragique d'origine plaquettaire est associé à des hémorragies identiques à celles retrouvées dans l'hémophilie. Il s'agit des hématomes et des hémarthroses.

Le type 1 de la maladie de Willebrand est caractérisé par une symptomatologie hémorragique très variable et certaines personnes atteintes sont asymptomatiques.

En ce qui concerne les différentes formes du type 2, la symptomatologie hémorragique est relativement constante et le type 3 quant à lui est associé à un syndrome hémorragique sévère [5].

IV- DIAGNOSTIC

Bien que le premier épisode de saignement puisse survenir tôt dans la vie, la plupart de ces troubles hémorragiques sont diagnostiqués tard et souvent même à l'âge adulte [12].

L'hémophilie par exemple est très souvent décelée au cours d'une circoncision, après l'injection d'un vaccin ou au moment de la marche où les manifestations hémorragiques deviennent fréquentes [6].

Beaucoup plus souvent, ces troubles sont découverts à l'occasion d'un bilan d'hémostase de routine, d'une enquête familiale ou avant une

intervention chirurgicale. Le diagnostic est souvent établi à partir de l'historique clinique et il est donc important d'effectuer un interrogatoire minutieux au patient à la recherche d'antécédents personnels et familiaux d'hémorragies [52].

IV-1. DIAGNOSTIC POSITIF

Les tests de dépistage de première intention permettent de soupçonner ces affections [14, 51, 52]. Ils comprennent:

- l'examen du frottis de sang périphérique pour examiner la morphologie des plaquettes et des érythrocytes,
- le temps de saignement (TS). Non spécifique et opérateur dépendant, il est remplacé de plus en plus par un test de fonction des plaquettes tel que le temps d'occlusion plaquettaire (PFA-100),
- le temps de Quick (TQ) explorant la voie exogène de la coagulation,
- le temps de céphaline activé (TCA) explorant la voie endogène de la coagulation,
- le dosage du fibrinogène.

En second lieu, un dosage des facteurs sera nécessaire pour confirmer le déficit [14, 51].

IV-1-1. Hémophilie

Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur des tests d'orientations et des tests de confirmation [51]. Le bilan biologique d'orientation permet de suspecter l'hémophilie devant une exploration de l'hémostase primaire normale, un temps de quick normal et un allongement du temps de céphaline activé [51]. Dans l'hémophilie l'épreuve de mélange du

plasma du patient avec un pool de plasmas normaux permet de corriger cet allongement du TCA [6].

Le diagnostic de confirmation repose sur le dosage spécifique de l'activité des facteurs FVIII et FIX qui permettra de préciser le type de l'hémophilie et sa sévérité [51].

La précocité et les circonstances d'apparition des premières manifestations hémorragiques, leur fréquence et leur intensité dépendent de la sévérité du déficit biologique en facteur [13] (**Tableau III**).

Tableau III: Classification et expressions cliniques de l'hémophilie selon la Fédération Mondiale de l'Hémophilie [13]

Gravité	Activité du facteur	Episodes hémorragiques
Sévère	1%	Saignements spontanés, principalement au niveau des articulations et des muscles
Modérée	1-5%	Saignements spontanés à l'occasion, saignements graves en cas de traumatisme ou d'interventions chirurgicales
Mineure	5-40%	Saignements graves en cas de traumatisme ou d'interventions chirurgicales

IV-1-2. Maladie de Willebrand

Les symptômes hémorragiques dans la maladie de Von Willebrand étant généralement bénins, le diagnostic est donc souvent retardé [24].

Le diagnostic de la maladie de Von Willebrand repose sur les symptômes cliniques et les données biologiques permettant par ailleurs d'identifier le type de maladie de Von Willebrand [10].

Le diagnostic de cette maladie comporte des tests de dépistage, des tests spécifiques et des tests discriminants [16].

Les tests de dépistage sont ceux compris dans le bilan d'hémostase de routine [20]. La numération des plaquettes est normale mais peut être diminuée dans les types 2B. Le temps d'occlusion plaquettaire (PFA-100) est très sensible à toutes les anomalies du VWF sauf celles du type 2N.

Le temps de céphaline activé est allongé et cet allongement est corrélé à l'importance du déficit en FVIII et fonction de la sensibilité du réactif utilisé vis-à-vis des déficits modérés en FVIII [7].

Les tests spécifiques comprennent les dosages de l'antigène du facteur Willebrand (VWF:Ag), de l'activité cofacteur de la ristocétine (VWF:RCo), de l'activité de liaison au collagène (VWF:CB) et du facteur VIII (FVIII:C) [16]. En effet, les concentrations plasmatiques de la fraction C du facteur VIII (FVIII:C) étant liées à la concentration plasmatique du facteur Willebrand, le dosage du facteur VIII est souvent utile.

L'agrégation plaquettaire induite par la ristocétine, l'étude de la répartition des multimères du facteur Willebrand, l'étude de la capacité du VWF à se lier au facteur VIII, le test de liaison du facteur Willebrand aux plaquettes, l'analyse moléculaire du gène du facteur sont autant de tests discriminants pouvant être effectués [16].

Dans moins de 5 % des cas de tous les déficits en facteur Willebrand, il ne s'agit pas d'une maladie constitutionnelle mais d'un syndrome de Willebrand

acquis par le biais de divers mécanismes dont le plus fréquent est le développement d'un auto-anticorps dirigé contre le facteur Willebrand [53].

IV-2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel se fera avec les maladies hémorragiques acquises. Il est posé devant l'origine non congénitale de l'anomalie, les déficits en facteurs acquis étant plus fréquents que les carences héréditaires en facteurs [51].

S'il y a diminution de plus d'un facteur de la coagulation, cela est généralement dû à une anomalie acquise. Il peut s'agir de maladies du foie ou de la présence d'inhibiteurs.

Une carence en vitamine K ou un traitement avec un antagoniste de la vitamine K comme la warfarine par exemple, doivent également être écartés.

V- TRAITEMENT

V-1. Moyens thérapeutiques

Plusieurs options thérapeutiques existent. Ce sont entre autre les concentrés de facteurs, le plasma frais congelé, les agents antifibrinolytiques [2, 12, 46].

- CONCENTRÉ DE FACTEURS

Quand ils sont disponibles, les concentrés de facteurs constituent le traitement idéal contre les troubles de coagulation [46]. Mais ils n'existent malheureusement que pour certains facteurs. Ils sont habituellement fabriqués à partir de plasma humain et traités pour l'élimination des virus tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et ceux de l'hépatite B et C. Il existe

aussi des concentrés de facteur recombinants qui sont eux exempts de tout risque d'infection [45].

- CONCENTRÉ DE COMPLEXE PROTHROMBIQUE (CCP)

Ce concentré extrait de plasma humain contient quelques facteurs de coagulation, dont les facteurs II, VII, IX et X. Il est également appelé complexe PPSB (Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B). Ce traitement convient pour le déficit en facteur II et X ou le déficit combiné héréditaire en facteurs vitamine K-dépendants [14].

- PLASMA FRAIS CONGELÉ (PFC)

Tous les facteurs de coagulation ainsi que d'autres protéines sont présents dans le plasma frais congelé.

Il permet de traiter les troubles de coagulation rares en l'absence du concentré du facteur déficient.

Mais lorsqu'il n'est pas soumis à une technique d'inactivation virale, il s'accompagne d'un risque de transmission de maladies infectieuses plus élevé. Il existe cependant un PFC à « virus inactivés » [28].

Le traitement au PFC peut causer une surcharge de volume sanguin. En effet, puisqu'il ne contient qu'une faible quantité de chaque facteur, il faut en administrer beaucoup afin d'obtenir un taux de facteur acceptable. D'autres complications peuvent survenir, en particulier les réactions allergiques ou le syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel [44].

Ces problèmes sont beaucoup moins fréquents lorsque le PFC a été soumis à un procédé d'inactivation virale.

- CRYOPRÉCIPITÉS

Fabriqués à partir de plasma humain, les cryoprécipités contiennent les facteurs VIII, XIII, I et quelques autres protéines importantes pour la coagulation sanguine [29]. Non soumis à une inactivation virale, ils ne

devraient être utilisés que si on ne dispose pas de concentrés du facteur manquant. Par rapport au PFC, les cryoprécipités contiennent de plus grandes quantités de certains facteurs [12].

- DESMOPRESSINE

Cette hormone synthétique augmente le taux de facteur VIII.

Il s'agit d'un analogue synthétique de la vasopressine qui induit la libération de facteur Willebrand à partir des cellules endothéliales [50]. Elle peut donc permettre une augmentation significative du taux plasmatique de facteur VIII. Ceci de façon rapide, transitoire et variable d'un patient à l'autre.

Elle est notamment utilisée chez les patients atteints de certaines formes d'hémophilie et de maladie de Willebrand ainsi que dans le déficit combiné en facteurs V-VIII.

Étant une substance synthétique, la desmopressine ne pose aucun risque de transmission d'infections. Elle n'a aucun effet sur les taux des autres facteurs de coagulation.

- AGENTS ANTIFIBRINOLYTIQUES

Ces agents sont utilisés dans les désordres hémorragiques pour stabiliser le caillot de sang formé en des endroits précis du corps comme la bouche, la vessie et l'utérus. Il s'agit entre autres de l'acide tranexamique et de l'acide aminocaproïque [12, 22].

Ils sont inefficaces contre un saignement interne majeur ou lors d'une chirurgie. Les médicaments antifibrinolytiques, administrés par voie orale ou par injection, s'avèrent particulièrement efficaces chez les personnes atteintes du déficit en facteur XI ou qui présentent des saignements menstruels [37].

- CONCENTRES DE PLAQUETTES

On traite parfois le déficit en facteur V au moyen de transfusions de plaquettes [12].

- VITAMINE K ET HORMONOTHERAPIE

La vitamine K peut aider à contrôler les symptômes du déficit combiné héréditaire en facteurs de coagulation vitamine K-dépendants et les contraceptifs oraux, les saignements menstruels [12].

V-2. Stratégies du traitement

Les recommandations de traitement spécifiques sont fonction du type et de la gravité des troubles de la coagulation. Généralement la thérapie de remplacement pour les déficits en facteurs est le pilier du traitement à l'exception des déficits en facteurs II, V et le VII, qui sont traités avec le PFC et les cryoprécipités.

Jusqu'aux années 1990, le traitement substitutif des maladies hémorragiques congénitales reposait sur les concentrés plasmatiques, qu'il s'agisse de l'hémophilie A, de l'hémophilie B, de la maladie de Willebrand ou d'autres déficits plus rares.

Le premier facteur recombinant commercialisé fût le facteur VIII, suivi du facteur IX. Les concentrés de facteurs recombinants occupent actuellement une place de plus en plus importante dans le traitement de l'hémophilie et sont amenés à remplacer totalement les dérivés plasmatiques.

Cependant, l'évolution est beaucoup moins marquée pour les autres déficits congénitaux rares où le traitement reste quasi basé sur les dérivés plasmatiques [45].

La desmopressine est le traitement de choix chez les hémophiles A mineurs avec un taux de base supérieur à 10% [50]. Elle est inefficace chez l'hémophile A sévère et bien entendu chez l'hémophile B. Un traitement adjuvant basé sur les anti-fibrinolytiques est aussi possible [13].

Les trois principales modalités thérapeutiques utilisés dans le traitement de la maladie de Von Willebrand sont quant à elles, la desmopressine (DDAVP), la substitution par concentré de facteur Willebrand, éventuellement de facteur VIII et les agents antifibrinolytiques [20, 53].

Dans la majorité des cas, les symptômes de la maladie sont modérés et le traitement ne sera nécessaire que lors d'un traumatisme important ou d'un acte chirurgical. Le choix du traitement pour les patients atteints de maladie de Von Willebrand dépend de la gravité clinique, du type de la maladie de Willebrand type et du risque de saignement [20]. L'efficacité de la desmopressine dépend du type de la maladie de Willebrand [16].

SECTION II :

DEFICIT CONGENITAL EN FACTEUR XI

I- DEFINITION

Le déficit congénital en facteur XI est une maladie de la coagulation qui a été décrite la première fois en 1953 par Rosenthal, d'où le nom de maladie de Rosenthal souvent attribué à cette affection [8]. Cette maladie se transmet selon un mode autosomique récessif [19]. Elle n'a aucune prédilection de sexe et touche autant les filles que les garçons. La maladie est causée par des mutations du gène 4q35 qui contrôle la production du facteur XI plasmatique situé sur le chromosome 4 [9, 39]. Différents types de mutations peuvent être responsables de la défectuosité génétique causant la déficience en facteur XI, ce qui explique, en partie, la grande variabilité des symptômes chez les personnes atteintes d'un déficit en facteur XI [3].

II- EPIDEMIOLOGIE

Le déficit en facteur XI est rare dans le monde entier [12]. Il est difficile d'établir de façon précise la prévalence de cette maladie puisque plusieurs personnes, particulièrement les hommes, présentent peu de symptômes et sont par conséquent peu portés à consulter un médecin pour obtenir un diagnostic. La prévalence des formes homozygotes est estimée à 1/ 1 000 000 [34]. Dans la population américaine par exemple, une personne sur 100 000 reçoit un diagnostic de déficience en facteur XI, tous niveaux de sévérité confondus [48].

La population juive d'origine ashkénaze [30] ainsi que d'autres groupes isolés font exception à la règle, puisqu'ils sont beaucoup plus touchés, avec une prévalence pouvant atteindre 8 % dans ces populations. Cette prévalence comprend des personnes atteintes par un seul gène anormal et celles atteintes par deux gènes anormaux, ce qui en fait le désordre génétique le plus commun retrouvé dans ces populations [9].

Ce déficit en facteur XI est également fréquent dans la population basque française [57].

Ceci s'explique par la plus grande probabilité que, dans un groupe isolé par des contraintes géographiques, culturelles, religieuses ou autres, des parents porteurs d'un ou plusieurs gènes défectueux conçoivent des enfants porteurs de ce même gène défectueux.

III- SIGNES CLINIQUES

Les manifestations cliniques se résument essentiellement à des saignements des muqueuses qui sont caractéristiques du déficit en facteur XI.

Les symptômes courants sont les épistaxis, les ecchymoses, les ménorragies et les saignements excessifs pendant ou après une blessure, une chirurgie ou un accouchement [48]. Il existe d'autres symptômes beaucoup moins fréquents que sont les hémorragies gastro-intestinales et les saignements buccaux. Une hématurie, présence de sang dans l'urine peut également être observée.

Des saignements prolongés peuvent se manifester lors d'un traumatisme physique important, à la suite d'un accident, ou après une intervention chirurgicale au niveau des tissus à haute activité fibrinolytique tels que les muqueuses buccales, nasales, génitales ou urinaires [2]. Les extractions dentaires, l'amygdalectomie et l'ablation de l'utérus ou de la prostate sont des exemples d'interventions à haut risque de saignement.

Les formes plus graves de la maladie qui se manifeste par des épisodes hémorragiques plus importants et plus fréquents.

Contrairement à la majorité des déficits en facteurs de coagulation, dans le déficit en facteur XI, le syndrome hémorragique est peu corrélé au taux

sanguin de facteur si bien que des personnes n'ayant qu'un léger déficit en facteur peuvent avoir de graves saignements.

En outre, les symptômes varient considérablement d'une personne à l'autre, même parmi les membres d'une famille [8]. Deux personnes avec des taux de facteurs XI similaires peuvent parfois présenter des symptômes complètement différents. Il est donc très difficile de prédire la sévérité et la fréquence des saignements simplement en se basant sur le pourcentage de facteur XI sanguin.

IV- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le déficit en facteur XI peut être diagnostiqué à la suite de saignements inhabituels lors de l'exploration d'un syndrome hémorragique ou encore dans le cadre d'un bilan pré-chirurgical ou d'une enquête familiale [3, 19]. La plupart des personnes présentant un déficit en facteur XI ont peu de symptômes ou n'en présentent pas du tout si bien que la maladie peut être diagnostiquée très tardivement et même en fin de vie.

IV-1. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic biologique du déficit en FXI repose sur des tests de coagulation.

Le bilan de coagulation effectué révélera un allongement du temps de céphaline activé qui motivera le dosage des facteurs de la coagulation de la voie endogène. C'est ainsi qu'un niveau abaissé du facteur XI sera mis en évidence. Tous les autres tests de la coagulation sont normaux [48].

Le diagnostic anténatal n'est pas justifié dans le déficit en FXI étant donné ses conséquences cliniques relativement limitées.

Les normes du taux de FXI sont variables selon les auteurs, mais généralement le taux de FXI normal est compris entre 60-120 %. Un déficit en

FXI est considéré comme sévère pour des taux $< 15 \%$. Le déficit est considéré comme modéré pour des taux compris entre 15 et 50 % [3].

IV-2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel est posé principalement avec l'hémophilie et la maladie de Von Willebrand. Ce diagnostic inclut également les déficits en facteurs II, V, VII, X, XIII, le déficit combiné en facteurs V et VIII, et les anomalies de la fonction plaquettaire [2]. Il repose essentiellement sur le bilan biologique.

V- TRAITEMENT

Le traitement substitutif des déficits en FXI repose sur l'utilisation du plasma frais congelé (PFC) ou des concentrés de FXI [8].

Le plasma frais congelé apportant l'ensemble des protéines de la coagulation, il apporte donc également le FXI mais à des concentrations faibles. L'administration de PFC reste néanmoins un traitement substitutif efficace. Il est le seul traitement disponible dans de nombreux pays en dépit du risque résiduel de transmission d'agents infectieux et de survenue de manifestations allergiques qu'il comporte.

L'utilisation de concentrés de FXI, a quant à elle l'avantage de ne pas nécessiter l'administration de volumes importants de soluté, et de présenter un risque infectieux très faible. Il a en revanche été rapporté dans les années 1990, une activation de la coagulation et des complications thrombotiques liées à l'utilisation de certains concentrés de FXI. Ceci a conduit à l'ajout d'héparine dans le concentré [8].

A côté de ces traitements de substitution, d'autres options thérapeutiques sont possibles.

Il s'agit entre autre de l'acide tranexamique appartenant à la famille des antifibrinolytiques. Il ne corrige donc pas le déficit en facteur XI mais permet

une stabilisation du caillot de fibrine. Son utilisation est proposée au cours de certains gestes invasifs ou d'hémorragies limitées.

Il peut être utilisé seul ou en association avec le traitement substitutif mais dans ce dernier cas le risque thrombotique doit être bien évalué. L'acide tranexamique est particulièrement efficace dans la prévention ou le traitement de saignements des muqueuses. Il permet dans ces situations d'éviter un traitement substitutif par exemple lors des extractions dentaires.

L'utilisation de la desmopressine, traitement de choix des déficits modérés en facteur Willebrand et FVIII, a été proposée dans quelques cas.

Cependant l'augmentation des taux de FXI initialement rapportée n'a pas été confirmée par des études fiables. Son utilisation ne semble justifiée que lorsque le déficit en FXI est associé à un déficit en facteur Willebrand [8].

Les saignements menstruels excessifs chez une femme qui présente un déficit en facteur XI peuvent être maîtrisés par une hormonothérapie ou des agents antifibrinolytiques [48].

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE EXPERIMENTALE

I- MATERIEL

I-1. Type et cadre d'étude

Il s'agit d'une étude de type transversal, initiée par le département d'Hématologie et d'Immunologie de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Côte d'Ivoire. Elle a été réalisée en collaboration avec l'unité d'hématologie du laboratoire central et le service d'hématologie clinique du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yopougon de septembre 2014 à janvier 2015. Cette étude est un travail de groupe de cinq étudiants ayant pour objectif d'établir le profil biologique de sujets présentant des troubles hémorragiques héréditaires afin d'améliorer leur prise en charge. Les analyses réalisées étaient les suivantes : l'étude de l'hémogramme et du taux de réticulocytes, le bilan d'hémostase de routine, les dosages des facteurs VIII, IX, XI et la recherche de certaines infections virales transmissibles.

I-2. Population étudiée

Critères d'inclusion :

- Patients supposés atteints de troubles hémorragiques héréditaires de tout âge, vivant sur toute l'étendue du territoire nationale suivis au service d'hématologie du CHU de Yopougon ;
- Patients ayant donné leur consentement écrit afin de participer à l'étude.

Critères de non-inclusion :

- Patients ayant reçu un concentré de facteurs 24h avant le prélèvement ;
- Prélèvements coagulés ;
- Prélèvements mal conservés.

I-3. Appareillage

I-3-1. Appareils

- Pour la centrifugation des échantillons : Centrifugeuse réfrigérée ALC PK 121R.
- Pour les tests de coagulation : coagulomètre Automed APPT option 4 plus de BioMérieux™.



Figure 3: Coagulomètre option 4 plus de BioMérieux™

- Pour la conservation et la préparation des échantillons :
 - . un congélateur à - 25°C pour l'entreposage des plasmas ;
 - . un réfrigérateur à 4°C pour l'entreposage des réactifs ;
 - . un bain-marie pour décongeler le plasma.

I-3-2. Petits matériels

Pour le prélèvement sanguin :

- Tubes Vacutainer® à bouchon bleu contenant comme anticoagulant le citrate de sodium à 3,2%
- Aiguilles pour Vacutainer®
- Coton hydrophile
- Gants
- Alcool
- Sparadrap

Pour les tests de la coagulation :

- Pipettes pasteur
- Aliquotes
- Tubes à hémolyse
- Micropipettes à embout jetable (100µl-200µl, 1000µl)
- Etiquettes
- Cupules et billes
- Embouts bleus et jaunes

I-3-3. Réactifs

Pour le Temps de Quick :

- Thromboplastine lyophilisée Bio-TP de Biolabo ref 13 880,
- Tampon de reconstitution de Biolabo ref 13 883.

Pour le temps de Céphaline Activé :

- Céphaline kaolin Bio-CK de Biolabo ref 13 570,
- Chlorure de calcium (CaCl₂) ref 13 565.

Pour le taux de fibrinogène :

- Réactif Bio-FIBRI ref 13450 composé de thrombine calcique lyophilisée d'origine animale et de tampon de dilution.

Pour le taux de facteur XI :

- Plasma exempt de facteur XI de la coagulation ref OTXW17 et les réactifs utilisés pour la réalisation du TCK.

II-METHODES

A chaque patient adressé à l'unité d'hématologie, nous avons expliqué les objectifs de l'étude. Ceci, dans le but d'obtenir un consentement éclairé et signé du patient ou d'un membre de sa famille lorsqu'il s'agissait d'un enfant, avant de l'inclure à notre étude.

II-1. Prélèvement des échantillons

Les prélèvements sont réalisés au pli du coude chez un sujet à jeun depuis au moins 8h. Le sang est recueilli dans un tube à bouchon bleu contenant du citrate de sodium à 3,2% en prélevant 9 volumes de sang pour 1 volume d'anticoagulant et soigneusement homogénéisé par retournement du tube. Le sang est ensuite centrifugé à 3000 tours par minute pendant 15 minutes entre 18°C et 22°C. Le plasma pauvre en plaquettes (PPP) est recueilli dans des aliquotes identifiés et congelés à -20°C dans les 4 heures ayant suivi le prélèvement. Au moment du dosage des paramètres de la coagulation, le plasma doit être décongelé rapidement à 37°C.

II.2. Fiche d'enquête

Elle a permis de recueillir différentes données concernant les patients. Ce sont les paramètres socio-démographiques, les données cliniques et les données biologiques.

Données socio-démographiques

Sur le plan épidémiologique, nous nous sommes intéressés à l'âge, le sexe, le groupe ethnique, le lieu d'habitation, l'activité professionnelle et l'état vaccinal contre l'hépatite B.

Données cliniques

Chaque patient a été soumis à un interrogatoire dans le but de rechercher les circonstances de découverte de la maladie, la localisation des signes hémorragiques et les complications liées aux traitements. Nous avons complété ces données avec leur dossier médical.

Ci-après sont présentées quelques photographies des signes cliniques observés.



Figure 4 : Photographie d'un patient adulte présentant une arthropathie déformante (Service d'hématologie clinique C.H.U Yopougon)



Figure 5 : Photographie d'un enfant présentant une hémarthrose (Service d'hématologie clinique C.H.U Yopougon)

Données biologiques

Elles ont porté sur le temps de Quick, le temps de céphaline kaolin, l'indice de Rosner, le fibrinogène et le dosage chromométrique du facteur XI.

II-3. Temps de Quick (TO)

- **Principe**

C'est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma pauvre en plaquettes (PPP) citraté, en présence d'un excès de thromboplastine calcique.

La thromboplastine représente le substitut du facteur III tissulaire et la source de phospholipides. Il explore la voie extrinsèque de la coagulation et donc les facteurs VII, V, X, la prothrombine ainsi que le fibrinogène. Converti en taux de Prothrombine (TP), il permet d'apprécier l'activité prothrombinique du plasma à tester par rapport à un plasma normal témoin à 100% [38].

- **Mode opératoire**

Préparation des réactifs

- Ajouter sans délai au contenu du flacon R1, la quantité de tampon de reconstitution (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.

- Déterminer les temps de coagulation de chaque plasma,
- Paramétrer le coagulomètre en y entrant les valeurs trouvées en seconde et le taux de prothrombine correspondant en pourcentage.

Réalisation du dosage

Il s'agit d'une détermination semi-automatique du TP des patients.

Dans une cupule contenant une bille :

- Ajouter 0,1ml de PPP,
- Incuber 2 min à 37°C,
- Ajouter 0,2ml de thromboplastine préincubée à 37°C, qui déclenchera automatiquement le chronomètre.

Le dosage s'effectue en double et le coagulomètre calibré affichera le temps de coagulation en secondes ainsi que le taux de prothrombine correspondant en %.

- **Valeurs normales**

TP normal : 70 – 100 % [51].

II-4. Temps de Céphaline Kaolin (TCK)

- **Principe**

C'est le temps de coagulation à 37°C, d'un plasma pauvre en plaquettes (PPP) lorsqu'il est recalcifié après activation des facteurs contact par un activateur qui est le kaolin, en présence de céphaline jouant le rôle de substitut du facteur III plaquettaire et des phospholipides. Il explore la voie endogène de la coagulation et donc les facteurs VIII, IX, XI et XII [51].

- **Mode opératoire**

Préparation des réactifs

- Ajouter immédiatement au contenu du flacon la quantité d'eau distillée indiquée sur l'étiquette,
- Mélanger doucement et vérifier la dissolution complète avant d'utiliser le réactif.

Calibration

Elle consiste à déterminer le TCK du plasma de contrôle fourni par le réactif de TCK.

Réalisation du dosage

Dans une cupule contenant une bille :

- Introduire 0,1ml du réactif Bio-CK homogénéisé,
- Ajouter 0,1ml de PPP,
- Incuber 3 min à 37°C,
- Ajouter 0,1ml de CaCl₂ préincubée à 37°C, qui déclenchera automatiquement le chronomètre jusqu'à formation d'un caillot.

- **Valeurs normales**

Le rapport TCK patient/TCK témoin est compris entre 0,8 et 1,2 [51].

II-5. Indice de Rosner (IR)

- **Principe**

Il s'agit d'un indice calculé après réalisation de l'épreuve de correction aussi appelée test de mélange du plasma, à l'aide d'un pool de plasmas témoins sains. Ce plasma normal est chargé d'apporter le facteur déficient chez le patient [54].

L'indice de Rosner (IR) s'exprime selon la formule suivante :

$$\text{IR (\%)} = \frac{(\text{TCK mélange} - \text{TCK témoin})}{\text{TCK patient}} \times 100$$

- **Mode opératoire**

- Réaliser un pool de plasmas témoins provenant de 3-5 donneurs et déterminer le TCK de celui-ci,
- Mélanger 0,1ml de PPP du patient à 0,1ml du pool de plasma,
- Prélever 0,1ml de ce mélange et y ajouter 0,1ml du réactif Bio-CK,
- Incuber 3 min à 37°C,
- Ajouter 0,1ml de CaCl₂ préincubé à 37°C, qui déclenchera automatiquement le chronomètre jusqu'à formation d'un caillot.

- **Résultats et interprétations [51]**

- IR < 12 % : Orientation vers un déficit en facteurs de la coagulation.
- IR > 15% : Présence d'anticorps anti-coagulants circulants.
- 12%<IR<15 % : Zone d'incertitude.

II-6. Dosage du fibrinogène

- **Principe**

La technique de dosage du fibrinogène est basée sur la méthode de Clauss permettant un dosage fonctionnel. En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma préalablement dilué est inversement proportionnel à la concentration en fibrinogène [54].

- **Mode opératoire**

- **Préparation des réactifs**

- Ajouter sans délai au contenu du flacon la quantité d'eau distillée indiquée sur l'étiquette,
- Mélanger doucement et vérifier la dissolution complète avant d'utiliser le réactif.

Calibration

A partir d'un plasma de référence :

- Effectuer 5 dilutions dans un tampon de dilution,
- Déterminer les temps de coagulation de chacune de ces dilutions,
- Paramétrer ensuite le coagulomètre en y entrant les différentes valeurs obtenues.

Réalisation du dosage

Préparer une dilution au 1/10e du plasma.

Dans une cupule contenant une bille :

- Ajouter 0,2ml de plasma dilué,
- Incuber 2min à 37°C,
- Ajouter 0,2ml de thrombine préincubée à 37°C, qui déclenchera automatiquement le chronomètre.

Le dosage s'effectue en double et le coagulomètre calibré affichera le temps de coagulation en secondes ainsi que le taux de fibrinogène correspondant en g/l.

- **Valeurs normales**

La valeur normale de fibrinogène est comprise entre 2 et 4 g/l [51].

II-7. Dosage du facteur XI

- **Principe**

Le dosage chronométrique du facteur XI consiste à mesurer le TCK d'un réactif où tous les facteurs sont présents, constants et en excès, à l'exception du FXI à doser, apporté par le plasma témoin ou le PPP du patient.

Le résultat est interprété à l'aide d'une courbe d'étalonnage obtenue avec les dilutions d'un plasma normal mélangé au plasma exempt de facteur XI de la coagulation [54].

- **Mode opératoire**

Préparation des réactifs

- Dissoudre avec la quantité d'eau distillée indiquée sur l'étiquette, le contenu du flacon contenant le plasma exempt de facteur XI,
- Laisser reposer pendant au moins 15 minutes entre 15 et 25°c,
- Agiter doucement en évitant la formation de mousse,
- Mélanger soigneusement une nouvelle fois avant utilisation.

Calibration

- Diluer l'unicalibrateur conformément au schéma suivant :

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

- Pour chaque dilution, déterminer le TCK.

Dilutions	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320
Pourcentage d'activité du FXI (%)	102*	51	25.5	12.75	6.325	3.187
TCK (en secondes)	54.6	63.1	71.7	80	88	96.9

*Taux donné par le laboratoire fabriquant

- Tracer sur un papier semi-logarithmique ou sur « Microsoft Excel » la courbe d'étalonnage, en reportant sur l'axe des abscisses les pourcentages

d'activité du FXI et sur l'axe des ordonnées les temps de coagulation mesurés (Figure 4).

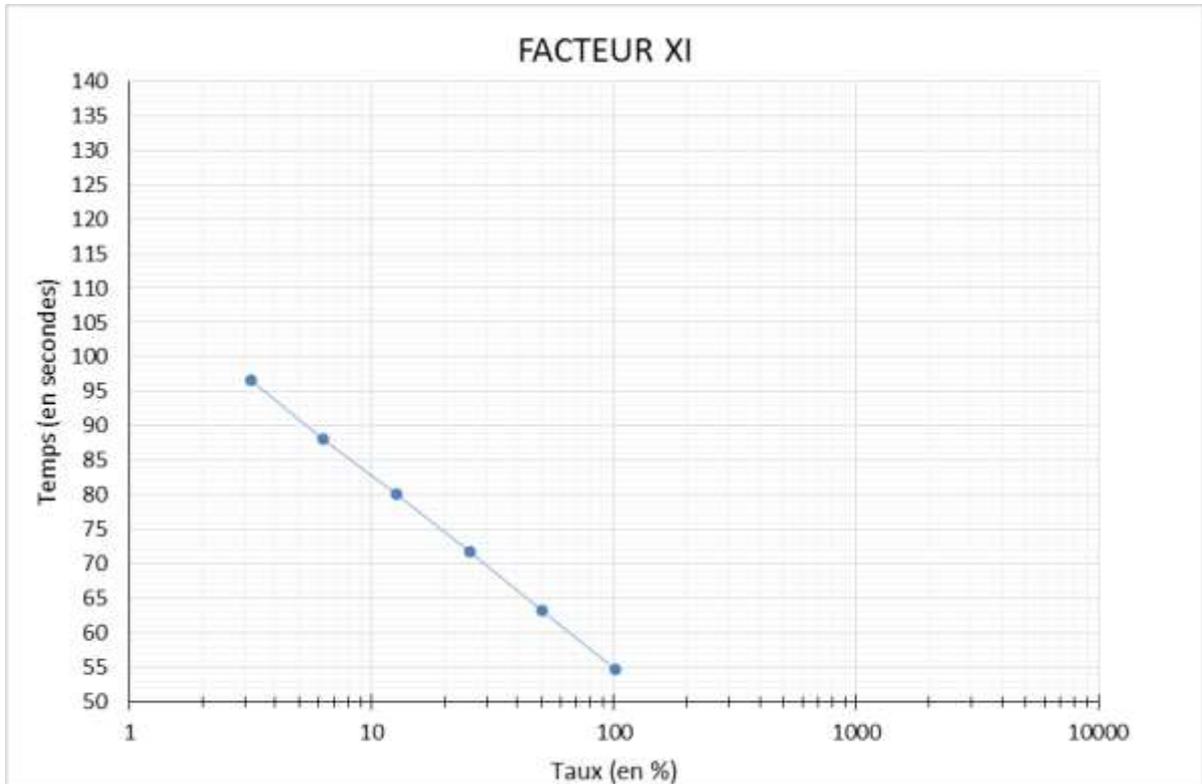


Figure 6 : Exemple de courbe d'étalonnage.

Réalisation du dosage

Diluer le PPP selon le même protocole de dilution que l'unicalibrateur. Pour notre travail, nous avons utilisé la dilution au 1/40^e.

Dans une cupule contenant une bille et préchauffée à 37°C:

- Mettre 0.1ml de PPP, 0.1ml de plasma exempt de FXI et 0.1ml de BIO-CK ;
- Incuber à 37°C pendant 2 minutes ;
- Ajouter 0,1ml de CaCl₂ à 37°C. Le chronomètre se déclenche automatiquement et affiche le temps de coagulation.

• Valeurs normales

La lecture du taux de FXI exprimé en % se fait à partir de la droite d'étalonnage, en projetant sur l'abscisse la valeur du TCK obtenue.

L'on obtient ainsi un pourcentage qu'il faudrait multiplier par un facteur de correction choisi en fonction du rapport de dilution utilisé. Dans notre travail, il a été multiplié par 4.

L'activité physiologique du FXI est comprise entre 60 et 150% [8].

II-8. Saisie et analyse des données

Toutes les données ont été recueillies sur des fiches d'enquêtes individuelles, saisies et traitées par le logiciel Epi info. Les résultats attendus seront présentés sous forme de tableaux et graphiques réalisés grâce au logiciel Microsoft Excel.

RESULTATS ET COMMENTAIRES

I- RECAPITULATIF DES DONNEES

Nous résumons dans le diagramme suivant les données sur les patients reçus pour l'étude :

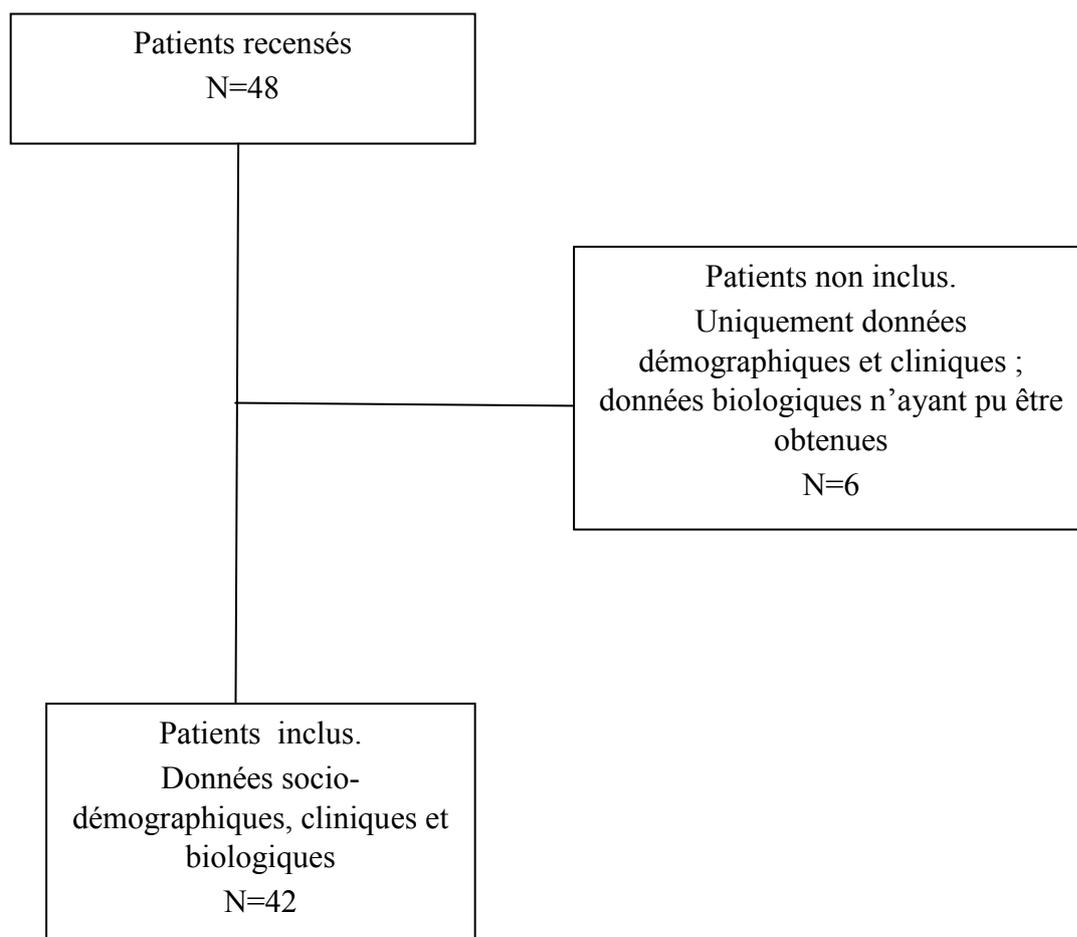


Figure 7: Diagramme récapitulatif des données

Notre étude comporte donc 42 sujets.

II- DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

II-1. Age et sexe

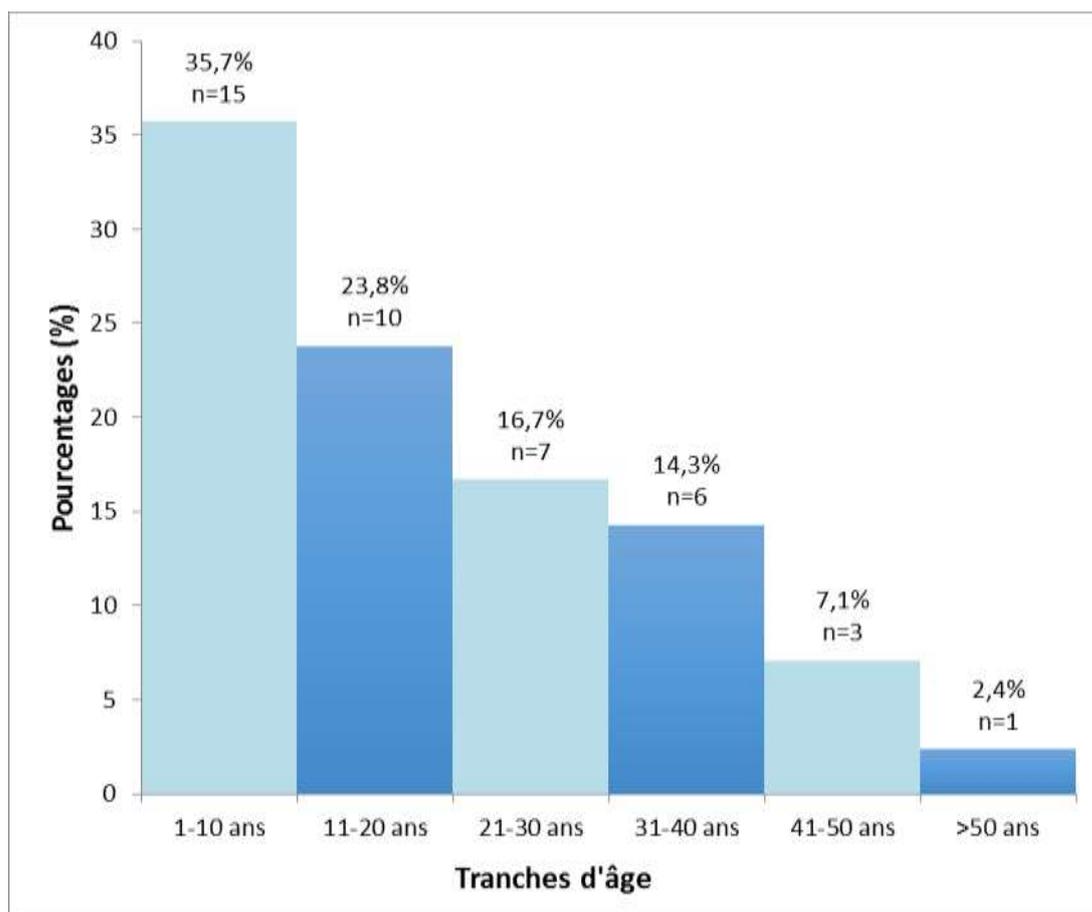


Figure 8: Distribution de la population selon l'âge

Les patients reçus pour notre étude étaient âgés de 1 à 61 ans avec une médiane de 19 ans. La classe d'âge comprise entre 1 an et 10 ans était la plus représentée avec 35,7%.

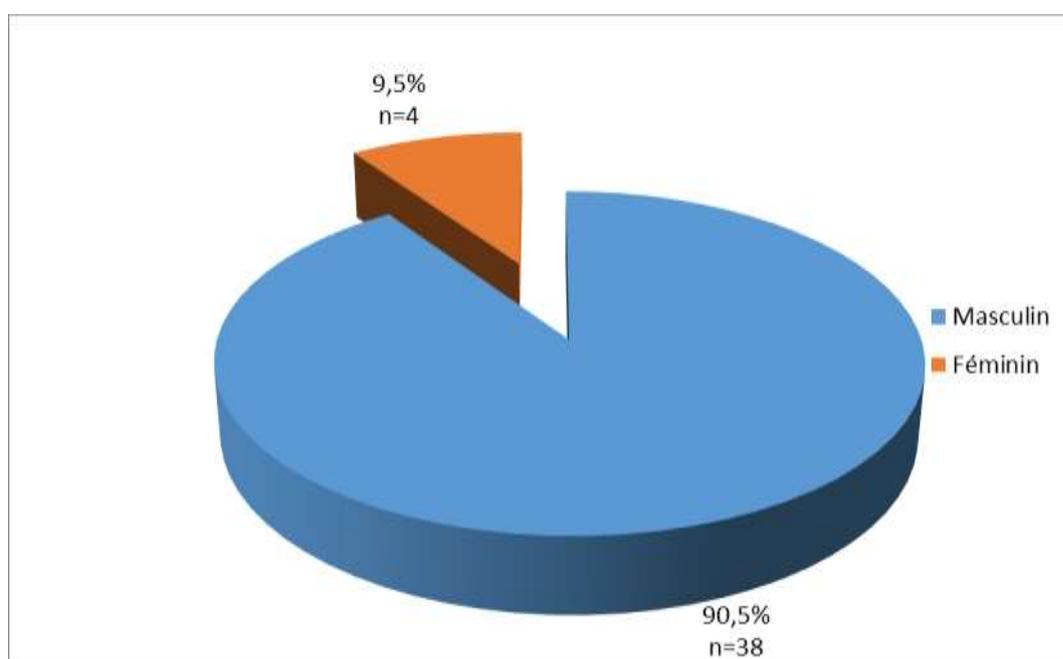


Figure 9: Répartition des patients selon le sexe

Le sex-ratio est de 9,5 en faveur du sexe masculin.

II-2. Origine

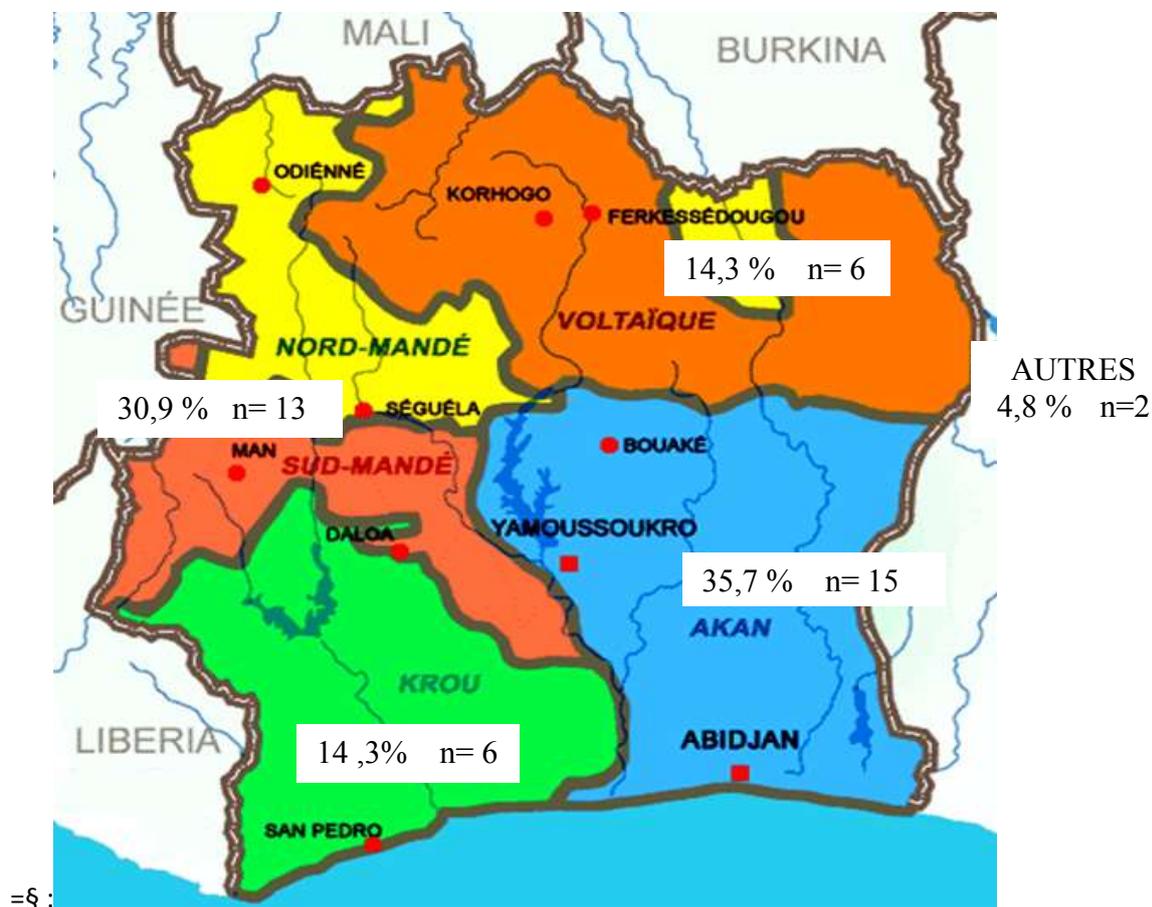


Figure 10: Distribution de la population selon le groupe ethnique

Le groupe Akan prédomine avec un pourcentage de 35,7%.

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

	Effectif	Pourcentage(%)
Abidjan		
Yopougon	9	21,4
Abobo	7	16,7
Adjamé	5	11,9
Port-Bouët	3	7,1
Attécoubé	1	2,4
Marcory	1	2,4
Sous-total	26	61,9
Villes de l'intérieur		
Bouaké	5	11,9
Dabou	2	4,7
Noé	2	4,7
Daloa	1	2,4
Divo	1	2,4
Azaguié	1	2,4
Anyama	1	2,4
Aboisso	1	2,4
Grand-Bassam	1	2,4
Korhogo	1	2,4
Sous-total	16	38,1
Total	42	100

Plus de la moitié des patients réside à Abidjan (61,9%).

II-3. Activité professionnelle

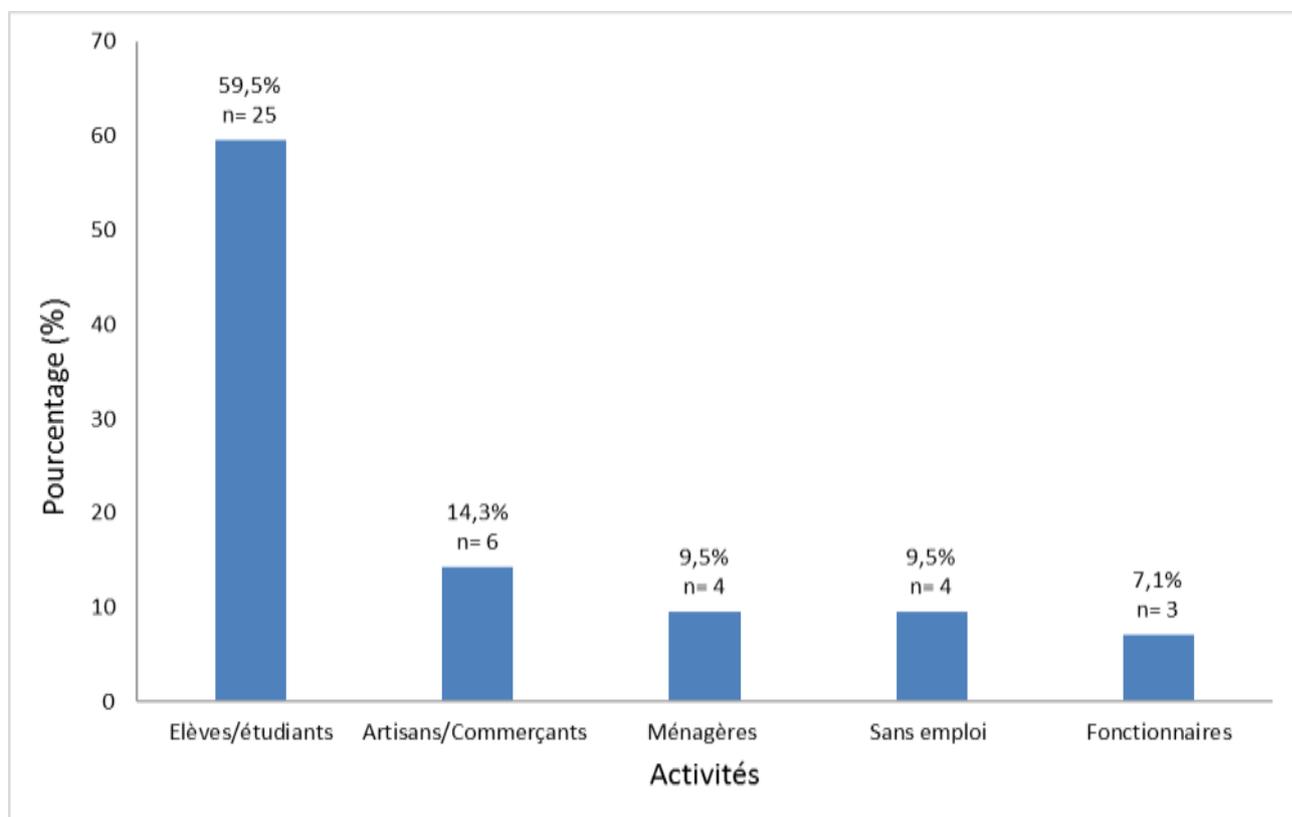


Figure 11: Répartition des patients selon l'activité professionnelle

Avec un pourcentage de 59,5% les patients étaient pour la plupart des élèves et étudiants.

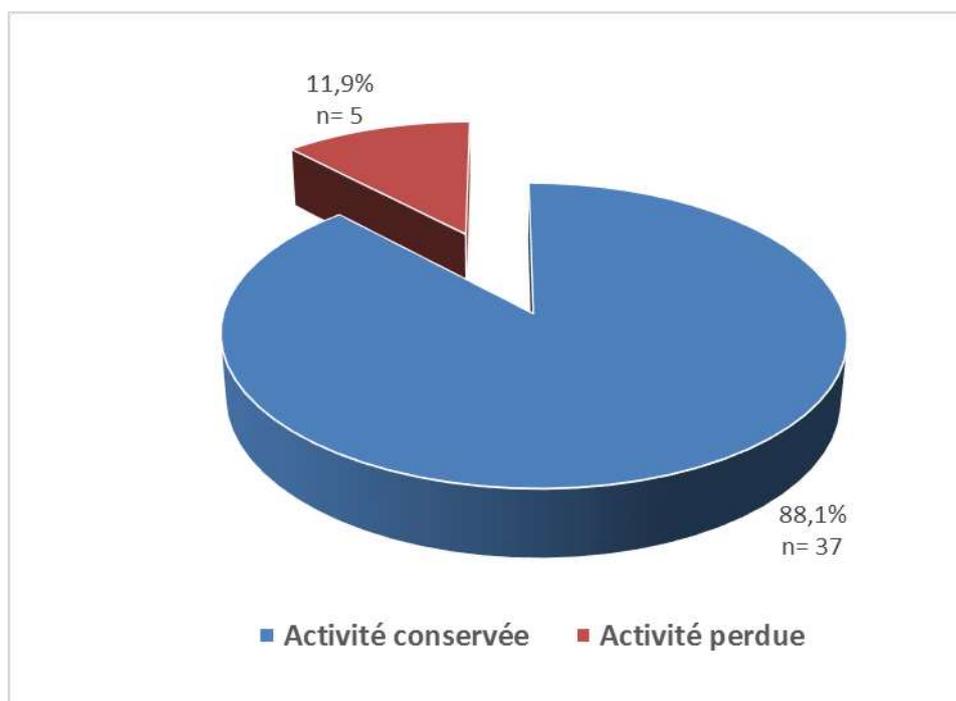


Figure 12: Distribution des sujets selon l'activité professionnelle conservée ou non

11,9% de la population a perdu son emploi suite aux complications des signes cliniques.

II-4. Activité sportive

Tableau V: Répartition des patients selon la pratique ou non d'activité sportive

	Effectif	Pourcentage(%)
Oui	14	33,3
Non	28	66,7
Total	42	100

33,3% des patients pratiquent un sport.

II-5. Etat vaccinal contre l'hépatite B

Tableau VI: Distribution des patients selon leur état vaccinal contre l'hépatite B

	Effectif	Pourcentage(%)
Vaccinés	19	45,2
Non vaccinés	23	54,8
Total	42	100

45,2% de nos patients étaient vaccinés contre l'hépatite B.

III- DONNEES CLINIQUES

III-1. Circonstances de découverte

Tableau VII: Répartition des patients selon l'âge de découverte de la maladie

	Effectif	Pourcentage(%)
1-12 mois	20	47,6
13-24 mois	2	4,8
25-36 mois	3	7,1
> 36 mois	13	31
Non précisé	4	9,5

La maladie a été découverte dans la première année de vie dans 47,6% des cas.

Tableau VIII: Distribution des patients selon les circonstances de découverte de l'affection.

	Effectif	Pourcentage(%)
Circoncision	16	38,1
Hémorragie extériorisée	9	21,4
Bilan systématique	6	14,3
Hémarthrose	6	14,3
Hématome	4	9,5
Autres	1	2,4

La principale circonstance de découverte de la maladie était la circoncision (38,1%).

III-2. Manifestations cliniques

Tableau IX: Répartition des hémorragies selon leur nature

	Effectif	Pourcentage(%)
Hémorragies provoquées	38	64,4
Hémorragies spontanées	21	35,6

La plupart des hémorragies sont provoquées (64,4% des cas).

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

	Effectif	Pourcentage(%)
Hémarthroses	31	33,3
Hématomes	30	32,3
Gingivorragies	22	23,7
Hématuries	8	8,6
Ménorragies	2	2,1

N.B : Plusieurs signes cliniques pouvaient être retrouvés chez un même patient.

Les hémarthroses et les hématomes constituent les signes cliniques fréquemment retrouvés chez nos patients avec des pourcentages respectifs de 33,3% et 32,3%.

Tableau XI: Répartition des hémarthroses selon leur localisation préférentielle

	Effectif	Pourcentage(%)
Genou	35	83,3
Coudes	3	7,1
Poignets	2	4,8
Chevilles	2	4,8

Les hémarthroses se localisaient essentiellement au niveau des genoux (83,3% des cas).

III-2. Traitement

Tableau XII: Distribution des patients selon le traitement

Traitement utilisé	Effectif	Pourcentage(%)
Concentrés en facteurs	31	56,4
Plasmas frais congelés	13	23,6
Sang total	6	10,9
Cryoprécipités	3	5,5
Aucun	2	3,6

N.B : Un même patient a pu recevoir plusieurs traitements.

Le traitement reposait sur les concentrés en facteurs dans 56,4% des cas.

Tableau XIII: Répartition des patients selon les autres traitements reçus

	Effectif	Pourcentage(%)
Anti-fibrinolytiques	2	4,8
Traitement martial	19	45,2
Aucun	21	50

Une supplémentation en fer a été observée chez 45,2% des patients.

IV- DONNEES BIOLOGIQUES

Tableau XIV: Distribution des données biologiques

	MOYENNE	ECART TYPE	MEDIANE	MIN	MAX
TP (%)	97,14	13,64	98,4	74	120
TCK (s)	74,74	18,4	82,05	32,3	107,5
TCKp/TCKt	2,25	0,83	2,64	1,04	3,47
IR (%)	4,14	6,08	2,87	0,24	36,79
FIBRINOGENE (g/l)	3,23	1,07	3,11	1,48	7,43
FACTEUR XI (%)	151,98	29,89	156,38	71,1	195,5

Le taux de prothrombine moyen était de 97,14%.

Le temps de céphaline kaolin avait une valeur moyenne de 74,74s et le rapport TCKp /TCKt était de 2,25.

L'indice de Rosner avait une valeur moyenne de 4,14%.

La moyenne du taux de fibrinogène était de 3,23g/l.

Le dosage du facteur XI a donné un taux moyen de 151,98%.

Tableau XV: Répartition des patients selon les données biologiques

	NORMAL		ABAISSÉ		ÉLEVÉ	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
TP	42	100				
TCK	2	4,8			40	95,2
FIBRINOGENE	40	95,2	1	2,4	1	2,4
FACTEUR XI	42	100				

Un allongement isolé du TCK a été noté chez 95,2% des patients.

Tableau XVI: Distribution des patients selon l'indice de Rosner

	< 12 %		12 -15	> 15 %	
	Effectif	Pourcentage(%)	Effectif	Pourcentage(%)	
IR	39	97,5	1		2,5

Le TCK s'est corrigé chez 97,5% des patients présentant un allongement du TCK.

DISCUSSION

I- DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

Sur les 48 patients reçus, 42 remplissant les conditions d'inclusion ont constitué notre population d'étude (**Figure 7**).

I-1. Age et sexe

Les patients reçus dans le cadre de notre étude, étaient âgés de 1 à 61 ans avec une médiane de 19 ans (**Figure 8**). Nos résultats sont différents de ceux publiés par l'Institut de Veille Sanitaire de France qui a mené une étude au sein d'une cohorte française de patients atteints de maladies hémorragiques héréditaires. En effet, l'âge des patients de leur étude était compris entre 0 et 98 ans [18] et la médiane d'âge était supérieure à 28 ans quel que soit le trouble qu'il s'agisse de l'hémophilie, de la maladie de Willebrand ou des autres troubles plus rares. Les résultats différents obtenus pourraient être liés à l'espérance de vie des patients atteints des troubles hémorragiques héréditaires en Côte d'Ivoire. Le diagnostic et la prise en charge restant encore peu accessibles.

Nous avons eu des patients des deux sexes avec un sex-ratio de 9,5 en faveur des hommes (**Figure 9**). Cette prédominance masculine serait due au caractère autosomique récessif du trouble hémorragique héréditaire le plus connu qu'est l'hémophilie.

I-2. Origine

Le groupe Akan prédominait avec un pourcentage de 35,7%, suivi du groupe Mandé qui représentait 30,9 % de notre population d'étude (**Figure 10**). Ceci semble être le reflet de la population générale de notre pays.

En effet, les données statistiques du recensement général de 2014, font état d'une nette prédominance des groupes Akan et Mandé avec des pourcentages respectifs de 38,1 % et de 28,1 % [17].

Plus de la moitié des patients résidait à Abidjan (61,9%) principalement dans la commune de Yopougon avec un pourcentage de 21,4% (**Tableau IV**). Cette observation découle certainement du fait que la structure dans laquelle s'est déroulée l'étude, est située dans la ville d'Abidjan et précisément à Yopougon. La disponibilité des patients de cette commune a donc été plus grande.

I-3. Activité professionnelle

Nos patients étaient pour la plupart des élèves et étudiants avec un pourcentage de 59,5% (**Figure 11**). Ce résultat est en conformité avec les âges prédominants observés dans l'étude mettant en évidence une population jeune et font état des nombreux efforts entrepris en matière d'éducation en Côte d'Ivoire.

D'autre part, 11,9% des patients avaient perdu leur activité professionnelle (**Figure 12**). En effet, il est établi que les complications hémorragiques découlant des troubles affectent fortement la capacité de production des personnes atteintes. La prise en charge non efficace de l'affection occasionnant des épisodes hémorragiques fréquents qui nécessitent l'immobilisation et souvent des absences répétées pour hospitalisation.

I-4. Activité sportive

33,3% des patients pratiquaient une activité sportive (**Tableau V**). Ce résultat traduit les progrès réalisés par les praticiens pour la promotion du sport auprès des patients et de leurs familles. Ces derniers étant portés à croire que

toute activité physique devrait être exclue chez les personnes atteintes de ces troubles.

I-5. Etat vaccinal contre l'hépatite B

45,2% des patients étaient vaccinés contre l'hépatite B (**Tableau VI**).

Ce taux est supérieur à celui observé au sein de la population ivoirienne en générale. Il est dû certainement à la large promotion du vaccin contre l'hépatite B effectué par les agents de santé auprès des personnes susceptibles de recevoir des produits sanguins dans le cadre d'un traitement.

Néanmoins, la couverture vaccinale incomplète notée, pourrait entre autre s'expliquer par le coût élevé du vaccin.

II- DONNEES CLINIQUES

II-1. Circonstance de découverte

La maladie a été découverte chez 47,6% des patients dans la première année de vie (**Tableau VII**). La principale circonstance de découverte de la maladie était la circoncision dans 38,1% des cas (**Tableau VIII**). En effet, la circoncision constitue une pratique très répandue et pratiquée généralement tôt dans l'enfance en Côte d'Ivoire. Les complications hémorragiques peu fréquentes pouvant en découler constituent donc très souvent la circonstance de découverte des troubles hémorragiques héréditaires. Nos résultats concordent avec ceux de l'institut de veille de France qui avait trouvé que le diagnostic des maladies hémorragiques héréditaires était posé suite à une manifestation hémorragique dans la plupart des cas (47 %).

II-2. Manifestations cliniques

Dans 64,4% des cas, les hémorragies sont provoquées (**Tableau IX**) avec une nette prédominance des hémarthroses et des hématomes représentant respectivement 33,3% et 32,3% des signes cliniques retrouvés (**Tableau X**). Ce résultat se justifie essentiellement par le fait que ce sont ces signes cliniques graves et inquiétants qui attirent l'attention du patient ou de son entourage. Cela motivera la consultation d'un spécialiste et permettra de poser le diagnostic de l'affection chez le patient.

Lorsqu'elles étaient présentes, ces hémarthroses se localisaient essentiellement au niveau des genoux dans 83,3% des cas (**Tableau XI**). Cette localisation préférentielle des manifestations hémorragiques a également été mise en évidence par de l'Institut de veille de France [18]. Elle avait en effet noté que les articulations concernées en orthopédie chez leurs patients étaient les genoux dans plus de la moitié des cas (53%).

II-3. Traitement

Le traitement reposait pour 56,4% sur les concentrés en facteurs (**Tableau XII**). Le pourcentage élevé de personnes sous concentré en facteur découle du fait que ces personnes bénéficiaient de don de l'association des hémophiles. D'autres traitements substitutifs utilisés en cas d'indisponibilité des facteurs ont également été notés dans notre étude. Il s'agit entre autre du plasma frais congelé et des cryoprécipités utilisés dans respectivement 23,6% et 5,5% des cas.

Une supplémentation en fer est prescrite chez 54,8% (**Tableau XIII**) des patients. Cela peut s'expliquer par le besoin des prescripteurs de prévenir une éventuelle carence en fer due aux épisodes hémorragiques fréquents causés par les troubles.

La prise d'antifibrinolytiques était quant à elle présente chez 4,8% des patients (**Tableau XIII**). Les antifibrinolytiques étant prescrits en vue de stabiliser les caillots de sang formés à certains endroits du corps. Cette thérapie

est alors prescrite au besoin en vue de réduire l'administration globale de concentrés de facteurs de coagulation [49].

III- DONNEES BIOLOGIQUES

Le bilan d'hémostase de routine réalisé chez les patients a donné les résultats suivants (**Tableau XIV**).

III-1. Taux de prothrombine

Un taux de prothrombine moyen de 97,14% avec des extrêmes de 74% et 120% a été noté. Les valeurs du TP se situant toutes entre 70% et 100%, tous nos patients avaient donc un TP normal. De ce fait, les déficits congénitaux en facteurs FI, FII, FVII, FX devraient être exclus dans la population. En effet, le taux de prothrombine explorant la voie exogène, une valeur normale de ce paramètre permet d'écarter toute éventuelle anomalie au niveau de l'ensemble des facteurs intervenant au niveau de cette voie.

III-2. Temps de céphaline kaolin

Le temps de céphaline kaolin moyen était de 74,74s.

Le rapport TCK malade/TCK témoin calculé en vue de l'interprétation du TCK avait une valeur moyenne de 2,25. Le rapport normal devant être compris entre 0,8 et 1,2 ; ce résultat supérieur à 1,2 permet de conclure en un allongement du TCK au sein de notre population (**Tableau XV**). Cet allongement serait dû à un déficit en facteurs de la voie endogène tels que les facteurs VIII, IX, XI, XII ou à la présence d'anticorps circulants dirigés contre ces facteurs.

III-3. Indice de Rosner

Le test de correction réalisé afin de situer l'origine de l'allongement du TCK a révélé une moyenne d'indice de Rosner de 4,14 % avec un minimum de 0,24 et un maximum de 36,79.

La moyenne obtenue étant inférieure à 12%, le TCK s'est donc parfaitement corrigé chez 97,5% des patients (**Tableau XVI**).

L'allongement du TCK n'aurait dès lors pas pour cause principale la présence d'anticorps circulants au sein de notre population, mais serait plutôt dû à la présence d'un déficit en facteurs de la voie endogène que sont les facteurs VIII, FIX, FXI et FXII.

III-4. Fibrinogène

Le taux de fibrinogène était de 3,23g/l avec des extrêmes de 1,48g/l et 7,43g/l. Les valeurs normales du fibrinogène étant comprises entre 2 et 4 g/l, la valeur moyenne nous permet de conclure à un taux de fibrinogène normal en général. La valeur extrême de 7,43g/l pouvant s'expliquer par la présence chez le patient d'un syndrome inflammatoire.

III-5. Facteur XI

Après le dosage du facteur XI au sein de notre population, un taux moyen de 151,98% avec des extrêmes de 71,1% et 195,5% a été obtenu. Cette valeur étant normale, nous n'avons donc découvert aucun cas de déficit en facteur XI dans la population.

Ces résultats concordent avec ceux publiés par la fédération mondiale de l'hémophilie parus dans son rapport annuel de 2014, stipulant qu'aucun cas de déficit en facteur XI n'avait été référé au sein de la population ivoirienne [55].

Nos conclusions sont par ailleurs assez proches de celles de Sharma et al [47] qui n'ont identifié qu'un seul cas de déficit en facteur XI lors d'une étude

réalisée au nord de l'Inde visant à établir le profil clinique de 67 patients atteints de troubles héréditaires de la coagulation rares.

Il convient toutefois de noter que ce résultat était prédictif et confirme le statut de maladie rare attribué au déficit congénital en facteur XI [12].

Néanmoins, nos conclusions s'éloignent de celles de l'Institut de veille de France [18] qui avait découvert au sein de la population française, 111 patients atteints d'un déficit en facteur XI dont 57 hommes et 54 femmes.

Ce résultat pouvant être dû à la grande taille de la population. En effet, 4018 patients avaient été inclus dans cette étude. L'étude ayant tout de même conclut que les autres déficits en facteurs de coagulation exceptés l'hémophilie A, l'hémophilie B et la maladie de Willebrand étaient extrêmement rares et ne représentaient que 5 % de la cohorte.

CONCLUSION

Les maladies hémorragiques héréditaires sont des affections de transmission autosomique récessive ou dominante, induisant une perturbation de l'hémostase. Leur dépistage est basé d'une part, sur l'interrogatoire minutieux du patient à la recherche de manifestations hémorragiques permettant d'établir l'histoire de la maladie chez le patient et d'autre part sur le bilan d'hémostase de routine. Le dosage des facteurs et certains tests complémentaires spécifiques sont effectués par la suite, en vue de poser le diagnostic de certitude de ces affections.

Notre étude a mis en évidence une population jeune avec une nette prédominance masculine. La maladie a été découverte au cours de la première année de vie chez 47,6% des patients. Les complications hémorragiques observées à la suite de la circoncision, constituaient la principale circonstance de découverte.

La clinique était marquée par des manifestations hémorragiques d'intensité variable. Les hémorragies étaient pour la plupart provoquées. Les hémarthroses et les hématomes constituaient l'essentiel des signes cliniques dans respectivement 33,3 % et 32,3 % des cas.

Sur le plan biologique, le taux de prothrombine n'a révélé aucune anomalie de la voie exogène. L'allongement isolé du temps de céphaline kaolin nous a conduit à effectuer l'épreuve du mélange de plasmas. L'indice de Rosner a orienté le diagnostic vers un déficit en facteurs de la voie endogène en occurrence les facteurs VIII, IX et XI. Le dosage du facteur XI a donné un taux moyen normal de 151,98%, ce qui a permis d'éliminer un déficit en facteur XI.

L'une des perspectives de ce travail, serait d'effectuer une étude qui inclura un nombre plus grand de patients, surtout ceux vivant à l'intérieur du pays. L'exploration de l'hémostase primaire avec le test de fonction plaquettaire devraient également être entrepris afin de fournir un bilan d'hémostase plus complet.

RECOMMANDATIONS

Aux autorités sanitaires et politiques

- Organiser des campagnes d'information et de sensibilisation du personnel de santé à tous les niveaux de la pyramide sanitaire à travers les différentes régions du pays à propos des maladies hémorragiques héréditaires;
- Vulgariser le diagnostic de ces affections par la création de centres de références dans tout le pays ;
- Créer un registre national d'identification des patients atteints de troubles hémorragiques héréditaires avec leurs renseignements cliniques et biologiques ;
- Mettre en place un système d'assurance pour la prise en charge thérapeutique de ces patients et offrir une thérapie de remplacement, sûre et suffisante.

Aux praticiens et professionnels de santé

- Expliquer la maladie aux patients et s'assurer de leur bonne compréhension ;
- Créer une forte collaboration Médecins-Associations de patients.

Aux patients et leurs familles

- Respecter scrupuleusement les rendez-vous du suivi médical ;
- Avoir un carnet vaccinal à jour contre toutes les affections ;
- Adopter une bonne hygiène de vie.

A l'équipe de l'unité d'hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon

- Faire une étude sur un nombre plus grand de patients ainsi que ceux se faisant suivre dans les établissements privés.
- Réaliser le test de fonction plaquettaire lors du dépistage.



REFERENCES

1. **Acharya S., Dimichele M.**
Rare inherited disorders of fibrinogen.
Haemophilia. 2008; 14: 1151–1158.
2. **Bocchini C.**
Factor XI deficiency
(Consulté le 10 Février 2016)
<<http://omim.org/entry/612416>>.
3. **Bolton-Maggs P.**
Factor XI deficiency: resolving the enigma?
Hematology, ASH Educ Program. 2009; 97–105.
4. **Casassus P., Le Roux G.**
L'hémophilie. Décision en hématologie.
Paris : Vigot, 1996:326-331.
5. **Castaman G., Federici A., Rodeghiero F. et al.**
Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment.
Haematologica. 2003 ; 88(1):94–108.
6. **Chambost A., Meunier S.**
Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère.
Archives de pédiatrie. 2006; 13: 1423-1430.
7. **Dean J., Blanchette V., Carcao M. et al.**
Von Willebrand disease in a pediatric-based population: comparison of type 1 diagnostic criteria and use of the PFA-100 and a von Willebrand factor/collagen-binding assay.
Thromb Haemost. 2000; 84(3):401–409.

8. **De Raucourt E., Bauduer F., Pan-Petes B. et al.**
Déficit en facteur XI.
Hématologie. 2010; 16(4):284–292.

9. **Duga S, Salomon O.**
Factor XI Deficiency.
Semin Thromb Hemost. 2009; 35(4):416–25.

10. **Favaloro E.**
Rethinking the diagnosis of von Willebrand disease.
Thromb Res. 2011; 127:17–21.

11. **Fédération mondiale de l'hémophilie. Montréal.**
Que sont les troubles de coagulation?
(Consulté le 30 Mars 2016)
<<http://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1302>>.

12. **Fédération mondiale de l'hémophilie. Montréal.**
Qu'entend-on par déficits en facteur de coagulation rares?
(Consulté le 12 Décembre 2015)
<<http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1339.pdf>>.

13. **Fédération mondiale de l'hémophilie. Montréal.**
Soins généraux et prise en charge de l'hémophilie.
(Consulté le 05 Novembre 2015)
<<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1503.pdf>>.

14. **Fontana P., Boehlen F.**
Hémostase : diagnostic et prise en charge des syndromes hémorragiques dits mineurs.
Rev Med Suisse. 2008; 122-126.

15. **Fressinaud E, Meyer D.**

Maladie de Willebrand.

Hématologie. 2008; 3(4):1–15.

16. **Gaudefroy R.**

Maladie de Willebrand: épidémiologie, diagnostic et traitement.

(Consulté le 20 Novembre 2015)

<http://www.hematologie-dz.com/download/cong10_05.pdf>.

17. **Institut National de Statistique de Côte d'Ivoire. Abidjan.**

Principaux résultats du Recensement général de la population et de l'habitat 2014.

(Consulté le 02 Février 2016)

<<http://www.ins.ci/n/RGPH2014.pdf>>.

18. **Institut de Veille Sanitaire de France. Saint-Maurice.**

Réseau FranceCoag: cohorte française des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire, le point en 2011.

(Consulté le 06 Novembre 2015)

<http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/pdfs/Plaquette-05_2011.pdf>.

19. **Keskin E., Gürsel T., Kaya Z. et al.**

Molecular basis and bleeding manifestations of factor XI deficiency in 11 Turkish families.

Blood Coagul Fibrinolysis. 2015; 26(1):63–68.

20. **Klaassen R., Halton J.**

The diagnosis and treatment of von Willebrand disease in children.

Paediatr Child Health. 2002; 7(4):245–249.

21. **Kujovich J.**

Von Willebrand's disease and menorrhagia: prevalence, diagnosis, and management.

Am J Hematol. 2005; 79(3):220–228.

22. **Lillo-Le Louët A., Lasne D., Rothschild C.**

Bases pharmacologiques à l'utilisation des médicaments hémostatiques.

Sang Thrombose Vaisseaux. 2006; 18(10):529-537.

23. **Makhlaf L.**

Localisation des hémarthroses.

(Consulté le 16 Décembre 2015)

<<http://www.memoireonline.com/06/09/2160/Lhemophilie18.png>>.

24. **Makhlaf L.**

Localisation des hématomes.

(Consulté le 15 Décembre 2015)

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

25. **Mannucci P., Duga S., Peyvandi F.**

Recessively inherited coagulation disorders.

Blood. 2004; 104(5):1243–1252.

26. **Mannucci P., Tuddenham E.**

The hemophilias: from royal genes to gene therapy.

N Engl J Med. 2001; 344:1773–1779.

27. **Mazurier C., Borel-Derlon A.**

La maladie de Willebrand: du diagnostic au traitement. 2004.

(Consulté le 26 Mai 2015)

<http://www.afh.asso.fr/IMG/pdf/dossier_medical_revue_167_2.pdf>.

28. **Nascimento B., Callum J., Rubenfeld G. et al.**
Fresh frozen plasma in massive bleedings: more questions than answers.
Crit Care. 2010; 14(1): 202.

29. **Nascimento B., Goodnough L., Levy J.**
Cryoprecipitate therapy.
Br J Anaesth. 2014; 113(6): 922–934.

30. **National Hemophilia Foundation. New York.**
History of Bleeding Disorders.
(Consulté le 26 Avril 2015)
<<https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/History-of-Bleeding-Disorders>>.

31. **Nichols W., Hultin M., James A. et al.**
Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA).
Haemoph Off J World Fed. 2008; 14(2):171–232.

32. **Nichols W., Rick M., Ortel T. et al.**
Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines.
Am J Hematol. 2009; 84(6):366–70.

33. **Orphanet. Paris.**
Maladie de von Willebrand.
(Consulté le 05 Mai 2016)
<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=903>.

34. **Orphanet. Paris.**

Déficit congénital en facteur XI.

(Consulté le 08 Mai 2016)

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=329.

35. **Peyvandi F, Bolton-Maggs P, Batorova A. et al.**

Rare bleeding disorders.

Haemophilia. 2012; 18:148–153.

36. **Peyvandi F, Kaufman RJ, Seligsohn U et al.**

Rare bleeding disorders.

Haemophilia. 2006; 12(3):137–142.

37. **Rauch A., Caron C., Susen S. et al.**

Facteur von Willebrand et maladie de Willebrand : nouvelles approches.

Rev Francoph Lab. 2014; 2014(463):53–63.

38. **Reber G., Boehlen F.**

Le temps de prothrombine revisité 70 ans après.

Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 350-353.

39. **Rugeri L., Quélin F., Chatard B. et al.**

Thrombin generation in patients with factor XI deficiency and clinical bleeding risk.

Haemophilia. 2010; 16(5):771–777.

40. **Sadler J., Budde U., Eikenboom J. et al.**

Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor.

J Thromb Haemost. 2006; 4(10):2103–2114.

41. **Sadler J., Mannucci P., Berntorp E. et al.**
Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease.
Thromb Haemost. 2000; 84(2):160–174.

42. **Samama M.**
Hémorragies et thromboses : du diagnostic au traitement. 2e éd.
France: Elsevier Masson; 2009. 473p.

43. **Samama M., Schved J-F.**
Histoire de l'hémophilie et de ses traitements Synthèse des interventions au congrès des 50 ans de l'Association française d'hémophilie.
(Consulté le 16 Février 2015)
<http://afh.asso.fr/IMG/pdf/dossier_actu_revue_171_2-2.pdf>.

44. **Schneider T., Hacquard M., Lecompte T.**
Indications des différents types de plasma dans les maladies hématologiques. Hématologie. 2009;15(5):356-363.

45. **Schved J-F.**
Maladies hémorragiques congénitales : quel avenir pour les dérivés plasmatiques par rapport aux recombinants et aux produits sanguins labiles?
(Consulté le 02 Juin 2015)
<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1246782015000257>>.

46. **Sharathkumar A., Pipe S.**
Congenital Bleeding Disorders. In: Concise Guide to Hematology.
New Jersey: Wiley-Blackwell. 2011, P 112–130.

47. **Sharma S., Kumar S., Seth T. et al.**

Clinical profile of patients with rare inherited coagulation disorders: a retrospective analysis of 67 patients from Northern India.

(Consulté le 09 Décembre 2015)

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3499996/>>.

48. **Société canadienne de l'hémophilie. Montréal.**

La déficience en facteur XI: une maladie héréditaire de la coagulation du sang.

(Consulté le 08 Juin 2015)

<http://www.hemophilia.ca/files/Facteur_X.pdf>.

49. **Société canadienne du sang. Ottawa.**

Troubles de l'hémostase.

(Consulté le 12 Mai 2016)

<http://www.transfusionmedicine.ca/sites/transfusionmedicine/files/PDF/FR_CBS_Pages158-169-Ch17.pdf>.

50. **Svensson P., Bergqvist P., Juul K. et al.**

Desmopressin in treatment of haematological disorders and in prevention of surgical bleeding.

Blood Reviews. 2014; 28(3): 95–102.

51. **Trzeciak M., Denninger M.**

L'hémostase en questions.

France : Editions BioMérieux. 2003, 181p.

52. **Van Herrewegen F., Joost C., Meijers M. et al.**

Clinical practice: the bleeding child. Part II: Disorders of secondary hemostasis and fibrinolysis.

Eur J Pediatr. 2012; 171(2): 207–214.

53. **Veyradier A., Fressinaud E., Goudemand J. et al.**
Von Willebrand disease.
Hématologie. 2011; 17(4):278–288.
54. **World Federation of Hemophilia. Montréal.**
Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders: a laboratory manual. (Consulté le 05 Octobre 2015)
<<http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1285.pdf>>.
55. **World Federation of Hemophilia. Montréal.**
Report on the annual global survey 2014.
(Consulté le 17 Février 2016)
<<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1627.pdf>>.
56. **World Federation of Hemophilia. Montréal.**
Von Willebrand Disease.
(Consulté le 24 Novembre 2015)
<<http://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1132>>.
57. **Zivelin A., Bauduer F., Ducout L. et al.**
Factor XI deficiency in French Basques is caused predominantly by an ancestral Cys38Arg mutation in the factor XI gene.
Blood. 2002 ; 99(7):2448–2454.

ANNEXES

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

M ou Mme.....

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

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

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

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

J'accepte donc librement de participer à cette étude.

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

Fait à Abidjan le /.../....

Code du patient :.....

Signature

Je soussigné, Mlle, certifie avoir expliqué à la personne 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

ANTECEDENTS CLINIQUES

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

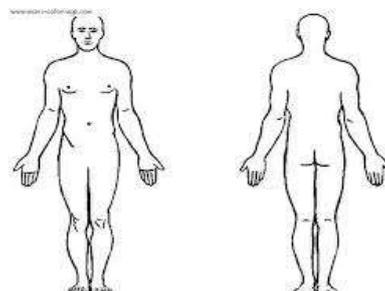
INSERTION SOCIALE

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

CLINIQUE ET BIOLOGIE

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

COMPLICATIONS :



Hémarthroses (1=oui 2=non) : ___\ préciser le siège

Hématomes (1=oui 2=non) ___\

Gingivorragie (1=oui 2=non) ___\

Hématurie (1=oui 2=non) ___\

Déformation articulaire (1=oui 2=non) ___\

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

Traitement martial (1= oui, 2=non)
___\

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

Complications liées au traitement

Hépatite virale B (1=oui 2=non) ___\

Date de survenue ___\ ___\ ___\

Hépatite virale C (1=oui 2=non) ___\

Date de survenue ___\ ___\ ___\

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

Inhibiteurs (1=présents 2=absents) ___\

Taux _____ \

PARAMETRES BIOLOGIQUES

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

Aliquotés

_ _ \

HEMOGRAMME

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

HEMOSTASE

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

AUTRES

VIH	
HEPATITE B	
HEPATITE C	

ASCENDANTS ET DESCENDANTS (A RENSEIGNER PAR LES PATIENTS SUSPECTES ATTEINTS D'HEMOPHILIE)

Veillez remplir les diagrammes en annexes.

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

PERE

Connu hémophile OUI NON

Signes suspectant une hémophilie

.....
.....
.....
.....

MERE

Connue hémophile OUI NON

Signes suspectant une hémophilie

.....
.....
.....
Aucune donnée connue

FRERES

Connu(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....
.....
.....
Aucune donnée connue

Leurs enfants

GARCONS

Connu(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....
.....
.....

Aucune donnée connue

FILLES

Connue(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....
.....
.....
Aucune donnée connue

SŒURS

.....
Connue(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....
.....
.....
Aucune donnée connue

Leurs enfants

GARCONS

Connu(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....
.....
.....
Aucune donnée connue

FILLES

Connue(s) hémophile(s)

Signes suspectant une hémophilie

.....
.....
.....
Aucune donnée connue

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

RESUME

Introduction : Les maladies hémorragiques héréditaires sont des affections rares, dont les plus courantes sont l'hémophilie et la maladie de Willebrand. Il existe cependant, des troubles congénitaux encore moins connus, tel que le déficit en facteur XI ou facteur Rosenthal.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude transversale, réalisée au laboratoire central du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yopougon, de septembre 2014 à janvier 2015. 42 patients remplissant l'ensemble des critères d'inclusion, ont constitué la population d'étude. Les mesures ont porté sur le taux de prothrombine, le temps de céphaline activé, le calcul de l'indice de Rosner, ainsi que le dosage du fibrinogène et du facteur XI.

Résultats :

- Sur le plan socio-démographique :
 - La moyenne d'âge était de 19,88 ans \pm 15,09.
 - Le sex-ratio était de 9,5 en faveur du sexe masculin.
 - Le groupe Akan était le plus représenté avec 35,7% suivi du groupe Mandé avec 30,9%.
- Sur le plan clinique :
 - La maladie a été découverte au cours de la première année de vie chez 47,6% des patients.
 - La circoncision représentait la principale circonstance de découverte avec 38,1% des cas.
 - Les hémarthroses et les hématomes constituaient l'essentiel des signes cliniques dans respectivement 33,3% et 32,3% des cas.
- Sur le plan biologique :
 - Le taux de prothrombine était normal avec une valeur moyenne de 97,14%.
 - Le temps de céphaline kaolin était de 74,74s. Un allongement du TCK a donc été noté.
 - L'indice de Rosner de 4,14% était en faveur d'un déficit en facteurs de la voie endogène.
 - La fibrinémie était normale avec une valeur moyenne de 3,23g/l.
 - Le dosage du facteur XI a donné un taux moyen de 151,98%. Il n'y avait donc pas de déficit en facteur XI.

Conclusion : Un allongement isolé du temps de céphaline kaolin a été noté au sein de notre population et l'indice de Rosner a orienté vers un déficit en facteurs de la voie endogène. Le facteur XI n'était pas incriminé.

Mots clés : Maladies hémorragiques héréditaires - Temps de céphaline kaolin - Indice de Rosner - Facteur XI - Abidjan.