



N°1972/18

Année : 2017 – 2018

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

DIEBREY Khock Hélène Patricia

INTERET DU CALCUL DE L'INDICE DE ROSNER CHEZ DES HEMOPHILES
SUIVIS AU CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE YOPOUGON A
ABIDJAN (CÔTE D'IVOIRE) EN 2017

Soutenue publiquement le 26 Novembre 2018

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur MENAN EBY HERVE, Professeur Titulaire
Directeur : Madame SAWADOGO DUNI, Professeur Titulaire
Assesseurs : Madame DIAKITE AISSATA, Maître de conférences agrégé

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

I. HONORARIAT

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

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag. IRIE-N'GUESSAN A.G.
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag. DEMBELE Bamory
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM. DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M. KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM. MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie - Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
Mme	IRIE-N'GUESSAN Geneviève	Pharmacologie
M.	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM.	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRES-ASSISTANTS

MM.	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M.	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale

	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
MM.	CABLAN Mian N'Dedey Asher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
MM.	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M.	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
Mme	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM.	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA-BOSSON Henriette	Parasitologie-Mycologie
M.	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

4- ASSISTANTS

MM.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	TAHOU-APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique
MM.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique et thérapeutique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie

	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
MM.	KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacie clinique et thérapeutique
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Jérôme	Santé publique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
MM.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
	TANOI-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme	KOUASSI-TUO Awa	Pharmacie Galénique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

5- CHARGES DE RECHERCHE

Mmes	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N'gnôh Djénéb	Santé publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur Pharmacie Galénique

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu POLNEAU-VALLEE Sandrine	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

M. DIAINE Charles	Biophysique
OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

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

3- MAITRE-ASSISTANT

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

4- NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
COULIBALY Gon	Activité sportive
DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion-Comptabilité

MM	KOFFI Alexis	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	AHOUSSEI Ferdinand	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

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

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

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

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

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

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeurs	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
	INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire

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

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

Professeurs	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KPAIBE Sawa André Philippe	Maître-Assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

V. **CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Professeurs	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant
SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeurs	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
	YAVO William	Professeur Titulaire
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	BARRO-KIKI Pulchérie	Maître-Assistante
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistant
	VANGA-BOSSON Henriette	Maître-Assistante
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOI-BEDIA Valérie	Assistante

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

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

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGIE

Professeur	KONE-BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
------------	--------------------	---

Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistante
	ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
	ODOH Alida Edwige	Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

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

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	GBASSI Komenan Gildas	Professeur titulaire Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeurs	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU Julie	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI Béatrice	Maître de Conférences Agrégé

INTERET DU CALCUL DE L'INDICE DE ROSNER CHEZ DES HEMOPHILES SUIVIS AU CENTRE
HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE YOPOUGON A ABIDJAN (COTE D'IVOIRE) EN 2017

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

DEDICACES

Je dédie cette thèse...

A DIEU TOUT PUISSANT

Merci Seigneur car de toujours tu as été ma source, ma force et mon secours.

Encore plus, tout au long de mes études jusqu'à ce jour.

Rayon de lumière, éclaire toujours mes pas sur les chemins futurs de ma vie.

Consolide l'œuvre de mes mains par ton amour.

Inonde ma vie et celle de tous mes proches de tes grâces infinies.

A LA VIERGE MARIE

Ma douce mère, modèle d'humilité, de foi et d'obéissance.

Etoile du matin, je te remercie pour ta protection tout au long de mes études.

Reine du ciel, demeures toujours à mes côtés.

Comme une mère aimante, fais-moi toujours profiter de tes conseils.

Intercède avec puissance pour moi et pour tous mes proches.

A MON PERE, M. DIEBREY Patrice

Mon père, mon éducateur, ma source de motivation.

En toi j'ai toujours trouvé une aide, une épaule dans les difficultés.

Roi de ma vie sur la terre, je ne cesserai jamais de te dire merci.

Créer en toi de la fierté, tel est mon désir le plus cher.

Ici, retrouve l'expression de mon amour pour toi.

A MA MERE, Mme DIEBREY Delphine

Maman, quels mots trouverais-je pour t'exprimer toute ma gratitude ?

Essentielle, tu as toujours été pour ma vie, de ton sein à aujourd'hui.

Robuste et infatigable tu as peiné pour moi.

Comment ne pas te dire merci ô maman.

Infiniment merci d'avoir fait de moi ce que je suis.

A ma grande sœur chérie, Michelle

Merci à toi, plus qu'une sœur tu es ma meilleure amie, ma complice.

En toutes situations, tu as toujours été à mes côtés pour m'encourager.

Reçois mes sincères remerciements pour ton soutien indéfectible.

Cette réussite est aussi la tienne.

Infiniment merci très chère sœur, je t'aime.

A mes grands frères Stéphane et Christian

Merci à vous très chers frères, pour toutes vos prières et votre aide.

Enfant vous m'avez toujours protégée et aidée dans mes études.

Restez des exemples et des éducateurs pour moi.

Cette nouvelle réussite, je vous la dois aussi.

Infiniment merci et que Dieu nous garde unis et nous bénisse abondamment.

A mes oncles, mes tantes et à tous mes parents

Merci à vous chers parents pour votre soutien.

En tous les moments de mon éducation et de ma formation.

Recevez du Bon Dieu grâces et bénédictions pour tout.

Ce travail j'espère vous apportera beaucoup de fierté.

Infiniment merci à tous et à toutes du fond du cœur.

A toi Eusèbe KOUA

Mon compagnon, mon amour, mon ami, mon complice.

En toi j'ai su trouver une source inépuisable d'encouragement.

Réconfortant a été ton soutien dans les moments difficiles.

Cette réussite est la nôtre, ma fierté est ta fierté.

Infiniment merci et que Dieu te garde à mes côtés pour toute notre vie.

REMERCIEMENTS

**A tout le personnel administratif et scientifique du Laboratoire
central et particulièrement du Laboratoire d'hématologie du
CHU de Yopougon**

Merci à vous pour toute l'aide apportée tout au long de ce travail.

En particulier pour les informations essentielles ayant permis ce travail.

Recevez l'expression de ma profonde gratitude.

Chaque étape de ce travail s'est faite avec votre soutien.

Infiniment merci et que le Bon Dieu vous bénisse.

Au Dr ADJAMBRI Adia Eusèbe

Merci à vous Docteur, pour votre disponibilité, vos encouragements.

Egalement pour l'encadrement tout au long de ce travail.

Recevez mes sincères remerciements.

Cette thèse n'aurait pu être menée à bien sans votre aide.

Infiniment merci et que Dieu vous le rende au centuple.

**A La World Federation of Hemophilia et à l'Association des
Hémophiles de Côte d'Ivoire**

Merci à vous pour l'apport scientifique dans ce travail de thèse.

Aux hémophiles ayant participé à cette étude et à leurs parents

Merci pour votre disponibilité et votre participation à cette étude.

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde considération.

**A tous les membres du corps enseignant de l'UFR des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët
Boigny de Cocody.**

Merci à vous chers maîtres pour l'encadrement reçu.

Merci pour la formation de qualité que vous nous avez donnée.

Merci pour vos conseils et vos orientations.

**Aux membres du personnel administratif de l'UFR des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de l'UFHB de Cocody.**

Merci à tous ceux qui ont contribué à la finition du présent document.

Je vous suis infiniment reconnaissante.

**A Parfait, Patrice, Karen, Lydie, Jeanne et à tous les membres de
la 33^{ème} promotion de Pharmacie**

Merci à tous et à toutes pour le soutien apporté tout au long de nos études.

En ces quelques années nous avons relevé ensemble de grands défis.

Et que Dieu nous accorde d'être des pharmaciens au service du prochain.

**A feu Mme KONAN, à Mme MACAMBOU ainsi qu'à toutes les
dames de division du Lycée Sainte MARIE de Cocody**

Merci à vous chères éducatrices.

En plus d'être des éducatrices, vous avez été comme des mères pour moi.

Responsabilité, abnégation dans le travail, intégrité et honnêteté,

Ce sont autant de valeurs que vous avez cultivées en moi par vos conseils.

Infiniment merci et que Dieu vous le rende en grâces et en bénédictions.

A vous mes frères et soeurs de la Communauté Sant'Egidio

Merci à vous très chers amis, pour vos conseils et vos encouragements.

Egalement pour votre affection et vos prières.

Riche a été votre amitié pour moi tout au long de mes études.

C'est l'occasion de vous dire combien je vous suis reconnaissante.

Infiniment merci et que Dieu réalise tous nos projets.

**Au Père Curé Jean Baptiste DIAHOU et au Père Matthieu
IBRAGO de la Paroisse Saint Augustin de Bingerville**

Maîtres et conducteurs spirituels, chers pères.

En vous j'ai su trouver des soutiens spirituels et paternels.

Rendez grâce à Dieu avec moi.

Car Il a conduit mon travail à son achèvement.

Infiniment merci pour vos prières et que DIEU continue en vous son œuvre.

**A NOS MAITRES
ET JUGES**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MENAN EBY HERVE

- *Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- *Chef du département de Parasitologie – Mycologie – Zoologie – Biologie Animale de l'UFR SPB ;*
- *Docteur ès sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Montpellier I (Thèse unique, PhD) ;*
- *Directeur du Centre de Diagnostic et de recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) ;*
- *Directeur Général de CESAM, laboratoire du Fonds de Prévoyance Militaire ;*
- *Officier supérieur (Colonel) du Service de Santé des Armées de la RCI ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993) ;*
- *Lauréat du prix PASRES-CSRS des 3 meilleurs chercheurs ivoiriens en 2011 ;*
- *Membre du Conseil Scientifique de l'Université FHB ;*
- *Membre du Comité National des Experts Indépendants pour la vaccination et les vaccins de Côte d'Ivoire ;*
- *Vice-Président du Groupe scientifique d'Appui au PNLP ;*
- *Ex- Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM) ;*
- *Vice-Président de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP) ;*
- *Membre de la Société Française de Parasitologie ;*
- *Membre de la Société Française de Mycologie médicale ;*

Cher Maître

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

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

Que DIEU vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le Professeur SAWADOGO DUNI

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

Cher Maître,

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

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

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

Que DIEU vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur DIAKITE AISSATA

- *Maître de conférences Agrégé au département de Toxicologie de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- *Docteur en Toxicologie de l'Université Claude Bernard Lyon 1, France ;*
- *Titulaire du Master en Santé Environnementale et Santé au Travail, option : Toxicologie à l'Université de Montréal, Canada ;*
- *Titulaire du Diplôme d'Études Supérieures Spécialisées en Toxicologie et Analyse du Risque à l'Université de Montréal, Canada ;*
- *Titulaire du Doctorat d'État en Pharmacie de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;*
- *Pharmacien-Toxicologue au Laboratoire National de la Santé Publique (LNSP) ;*
- *Secrétaire Général de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX) ;*
- *Membre de la Société Française de Santé et Environnement (SFSE) ;*
- *Membre de la Société Ivoirienne de la Société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI) ;*
- *Membre du Bureau du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de Côte d'Ivoire (Bureau régional Est).*

Cher Maître,

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

Que DIEU vous bénisse

SOMMAIRE

	Page
LISTE DES ABREVIATIONS	XXX
LISTE DES FIGURES	XXXI
LISTE DES TABLEAUX	XXXIII
LISTE DES ANNEXES	XXXV
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	4
I. GENERALITES SUR L'HEMOPHILIE.....	5
II. HISTORIQUE	6
III. EPIDEMIOLOGIE	9
IV. ETIOPATHOGENIE	14
V. DIAGNOSTIC DE L'HEMOPHILIE	25
VI-PRISE EN CHARGE DE L'HEMOPHILIE	32
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	38
PREMIERE SECTION : MATERIEL ET METHODES.....	39
I. MATERIEL	40
II. METHODES.....	44
DEUXIEME SECTION : RESULTATS.....	58
I. RESULTATS GLOBAUX	59
II. DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES	60
III. DONNEES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES	65
IV. DONNEES BIOLOGIQUES	71
V. DONNEES ANALYTIQUES	74
TROISIEME SECTION :	77
DISCUSSION	77
CONCLUSION.....	88
RECOMMANDATIONS.....	91
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	94
ANNEXES.....	107

LISTE DES ABREVIATIONS

ACC	: Anticoagulants circulants
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AFH	: Association Française d'Hémophilie
APTT	: Activated Partial Thromboplastin Time
AR	: Activité résiduelle
ARN	: Acide Ribonucléique
ARNm	: Acide Ribonucléique messenger
AVK	: Anti-vitamine K
Ca ²⁺	: Ion Calcium
CaCl ₂	: Chlorure de calcium
CHU	: Centre Hospitalier et Universitaire
EDTA	: Ethylène Diamine Tétra-Acétique
F I a	: Fibrine
FII a	: Thrombine
F IX	: Facteur anti-hémophilique B
FMH	: Fédération Mondiale d'Hémophilie
FT	: Facteur Tissulaire
F VIII	: Facteur anti-hémophilique A
FVW	: Facteur de Von Willebrand
F X	: Facteur Stuart
F XI	: Facteur XI de la coagulation
Ig G	: Immunoglobuline G
INSA	: Institut National de la Statistique Abidjan
IR	: indice de ROSNER
kb	: kilobases
kg	: kilogrammes
kDa	: kilo-daltons
KHPM	: Kininogène de Haut Poids Moléculaire
NHF	: National Haemophilia Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PFA-100 : Platelet Function Analyzer

PFC : Plasma Frais Congelé

PK : Prékallicroïne

PPP : Plasma Pauvre en Plaquettes

PPSB : Complexe de Prothrombine, Proconvertine, Facteur Stuart, Facteur antihérophilique B

REF : référence

SPB : Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

TCA : Temps de Céphaline Activée

TP : Taux de Prothrombine

TQ : Temps de Quick

UB : Unité Bethesda

UFR : Unité de Formation et de Recherches

UI : Unités Internationales

VHB : Virus de l'Hépatite B

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

mg : milligrammes

min : minutes

mL : millilitres

n : effectif

N : nombre

μL : Microlitre

μg : Microgramme

γ : Gamma

°C : Degré Celsius

% : Pourcentage

s : Seconde

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1: Répartition mondiale des hémophiles selon le rapport annuel global de la FMH en 2015	11
Figure 2 : Mode de transmission de l'hémophilie selon Belliveau	14
Figure 3 : Le facteur VIII : du gène à la protéine selon Girodon	16
Figure 4 : Du gène au facteur IX activé selon Bowen	18
IV.2. PHYSIOPATHOLOGIE.....	19
Tableau I : Facteurs de la coagulation selon Lévy	22
Figure 6 : Schéma simplifié de la cascade d'activation des facteurs de la coagulation, selon René St-Jacques	23
Figure 7: Schéma résumé de la fibrinolyse selon Lévy	24
Figure 8: Schéma d'hémarthrose selon Yan	27
Figure 9 : Schéma des localisations dangereuses des hématomes selon Jacopin [46].	28
Figure 10 : Semi-automate de coagulation option 4 plus BioMérieux®, du CHU de Yopougon. 41	
Figure 11: Courbe d'étalonnage du FVIII ou du FIX.....	53
Figure 12: Diagramme récapitulatif du nombre de patients.....	59
Figure 13: Répartition de la population selon l'âge.	60
Figure 14: Répartition de la population selon l'origine ethnique.	62
Figure 15 : Répartition de la population selon l'activité professionnelle.	63
Figure 16 : Répartition de la population selon la pratique ou non d'une activité sportive.	64
Figure 17 : Distribution de la population selon la survenue ou non de complications.....	67
Figure 18 : Répartition de la population selon la présence d'une ou de plusieurs complications.68	
Figure 19 : Répartition de la population selon les valeurs de l'indice de ROSNER.	71

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau I : Facteurs de la coagulation selon Lévy	22
Tableau II : Dilutions du plasma de référence	51
Tableau III : Temps de coagulation des dilutions et pourcentages d'activité du FVIII ou du FIX correspondant.	52
Tableau IV: Répartition de la population selon le statut pathologique de base	59
Tableau V : Répartition de la population selon la ville de résidence.....	61
Tableau VI : Répartition de la population selon les circonstances de découverte de la maladie. 65	
Tableau VII : répartition de la population selon la nature des manifestations cliniques hémorragiques	65
Tableau VIII : répartition de la population selon les différents types de manifestations cliniques hémorragiques	66
Tableau IX : Localisation des hémarthroses.....	66
Tableau X : Type d'hémorragies extériorisées	67
Tableau XI : Distribution de la population selon le type de complications.....	69
Tableau XII : Distribution de la population selon le traitement spécifique.....	69
Tableau XIII : Distribution de la population selon le traitement non spécifique.....	70
Tableau XIV : Distribution de la population selon le traitement adjuvant	70
Tableau XV : Bilan de routine de la coagulation.....	71
Tableau XVI: Distribution de la population en fonction du déficit en FVIII ou en FIX.	72
Tableau XVII: Distribution de la population selon le degré de sévérité de l'hémophilie.	72
Tableau XVIII : Distribution de la population selon les valeurs de l'activité du FVIII ou du FIX résiduel.	73
Tableau XIX : Répartition de la population en fonction de la présence ou non d'inhibiteurs cliniquement significatifs.	73
Tableau XX : Distribution de la population selon les titres d'inhibiteurs.....	74
Tableau XXI : Variation de l'IR en fonction de l'âge.....	74
Tableau XXII : Relation entre l'IR et les complications.....	75
Tableau XXIII : Variation du titre des inhibiteurs en fonction de l'âge.....	75

Tableau XXIV : Relation entre le titre des inhibiteurs et la présence de complications.	76
Tableau XXV : Variation de l'IR en fonction des inhibiteurs.....	76

LISTE DES ANNEXES

	Page
ANNEXE I :FORMULAIRE DE CONSENTEMENT	108
ANNEXE II : FICHE D'ENQUETE (Hémophilie)	109

INTRODUCTION

L'hémophilie est un trouble de la coagulation, causé par un défaut qualitatif et/ou quantitatif en facteur VIII (FVIII) de la coagulation dans l'hémophilie A et en facteur IX (FIX) dans l'hémophilie B [71]. Elle est la plus fréquente des maladies hémorragiques héréditaires graves [60]. C'est une maladie à transmission récessive liée au chromosome X qui touche particulièrement le sujet de sexe masculin et dans laquelle le sexe féminin n'est que conducteur. La pathologie se transmet de mère en fils.

La Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH) estime à environ 400 000 le nombre de personnes souffrant d'hémophilie dans le monde en 2015 [4]. La prévalence en 2015 de l'hémophilie est estimée à environ un cas sur 10 000 naissances. Il s'agit donc d'une maladie rare [40]. Elle touche un garçon sur 5000 pour l'hémophilie A et un garçon sur 30 000 pour l'hémophile B [72]. En Côte d'Ivoire, le compte rendu des sondages annuels sur l'hémophilie rapportait 73 cas en 2014 [82]. Tandis que leur nombre était estimé à 79 en 2015, dont 72 hémophiles A et 7 hémophiles B [83].

Bien qu'à l'heure actuelle l'hémophilie soit une maladie dont on ne guérit pas, les évolutions des connaissances en hématologie, des techniques de purification de la génétique et du génie biopharmaceutique ont permis une évolution spectaculaire des traitements de cette maladie millénaire au cours des cinquante dernières années [5]. Désormais, le traitement de référence est un traitement substitutif en concentrés de FVIII ou FIX exogène, de haute pureté et d'origine plasmatisque ou recombinante. Il permet de prévenir et de traiter l'apparition des épisodes hémorragiques [5].

Cependant, force est de constater que dans les pays en développement, particulièrement en Côte d'Ivoire, de grandes difficultés existent dans la prise en charge des patients hémophiles, notamment le développement d'inhibiteurs des FVIII et FIX qui complique davantage le traitement des hémophiles.

C'est fort de cela que nous nous sommes proposés comme objectif général : de démontrer l'intérêt du calcul de l'indice de ROSNER (IR) dans le dépistage

des inhibiteurs, dans une cohorte d'hémophiles A et B suivis au Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yopougon à Abidjan en 2017.

L'atteinte de cet objectif général passe par les objectifs spécifiques ainsi définis :

- décrire le profil épidémiologique de ces patients ;
- effectuer le bilan de routine de la coagulation et calculer l'Indice de ROSNER ;
- doser les FVIII et FIX et doser et titrer les inhibiteurs ;
- montrer la relation entre l'IR et la présence d'inhibiteurs .

PREMIERE PARTIE

REVUE DE LA LITTERATURE

I. GENERALITES SUR L'HEMOPHILIE

Le mot « hémophilie » trouve son origine dans deux mots grecs: « Haïma », qui signifie sang et « philia » qui signifie affection. L'hémophilie est donc une affection du sang [43]. L'hémophilie est une maladie qui se définit tant sur le plan génétique, biologique que clinique. Du point de vue génétique, l'hémophilie est une anomalie héréditaire liée au chromosome X et qui se transmet selon un mode récessif lié au sexe c'est-à-dire que le gène responsable de cette affection se trouve sur le chromosome X [2]. C'est une affection grave mais rare, touchant essentiellement les sujets de sexe masculin et dans laquelle la femme est dite « porteuse » ou « conductrice » car elle transmet le gène responsable de l'affection à ses fils sans qu'elle-même ne soit malade [2]. Cependant, dans un tiers des cas, l'hémophilie peut survenir dans une famille où il n'y a pas d'antécédents, il s'agit de mutations génétiques de novo [24]. Du point de vue biologique, l'hémophilie est une coagulopathie due à un déficit en facteurs de la coagulation. Ainsi en fonction du facteur de coagulation déficitaire on distingue principalement deux types d'hémophilie qui sont l'hémophilie A lorsque le déficit concerne le facteur anti-hémophilique A ou facteur VIII de la coagulation (FVIII) et l'hémophilie B lorsque le déficit concerne le facteur anti-hémophilique B ou facteur IX de la coagulation (FIX).

L'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B, représentant 80 à 85 % de la population hémophile totale [26]. Du point de vue clinique, des taux de facteur VIII ou IX inférieurs aux valeurs normales (50% à 150%) se traduisent par trois formes cliniques [79] :

- les formes mineures pour des taux de FVIII ou de FIX compris entre 5% et 40%. Elles sont marquées par des saignements rares survenant en cas de traumatismes majeurs [79] ;

- les formes modérées pour des taux de FVIII ou de FIX compris entre 1 % et 5 %. Elles se traduisent par des saignements 4 à 6 fois par an survenant en cas de traumatismes mineurs [79] ;
- les formes sévères pour des taux de FVIII ou de FIX inférieurs à 1 %. Elles se manifestent par des saignements plus fréquents et survenant spontanément [79].

II. HISTORIQUE

La connaissance de l'hémophilie comme une affection héréditaire et hémorragique relève de plusieurs millénaires [5].

En effet l'hémophilie est une maladie qui date de l'antiquité. Les premières traces d'écrits l'évoquant se sont révélées avant même la naissance de Jésus Christ, lorsque pendant la circoncision, pratique sacrée du judaïsme, apparaissaient des accidents hémorragiques redoutables [5]. Selon Samama et Schved, l'histoire de l'hémophilie remonte au *Talmud de Babylone*. Ce recueil d'écrits hébraïques du II^{ème} siècle avant Jésus Christ, annonce une maladie qui serait à l'origine de saignements et met en évidence la transmission par les femmes en dispensant de circoncision le troisième fils d'une mère qui aurait déjà perdu deux enfants victimes de complications hémorragiques après la circoncision [5]. Selon Raabe [63], dans son article intitulé «Genes and disease», la première description précise d'un trouble de la coagulation aurait été établie par un chirurgien arabe renommé du X^{ème} siècle après Jésus Christ, Alucasis dans son encyclopédie médicale *Al Tarsif*. Il aurait donné une description claire d'un trouble de la coagulation transmis par les mères apparemment saines à leurs fils [63]. Il proposa en conséquence, la cautérisation pour arrêter l'hémorragie toujours selon Raabe [63]. C'est en 1803 que John Otto (1774-1844), un médecin de Philadelphie, proposa la première description clinique et génétique précise de l'hémophilie. Partant des écrits d'Alucasis, il retraça l'arbre généalogique à travers trois générations de la famille d'une femme appelée Smith installée aux Etats-Unis. Ainsi il put apporter une description plus

poussée de l'hémophilie en mettant l'accent sur trois éléments distincts : c'est une maladie héréditaire qui cause des hémorragies chez le sexe masculin [63]. Il préconisa, pour sa part, l'utilisation du sulfate de soude [5]. D'après la National Hemophilia Foundation (NHF), la maladie resta sans identité jusqu'en 1828, lorsque Friedrich Hopff, étudiant à l'université de Zurich, et son professeur le Docteur Schonlein lui attribuèrent le nom «hémorrhaphilia », plus tard contracté en « hémophilie » [59]. Toujours selon la NHF [59], à une époque, l'hémophilie a aussi été appelée « maladie des rois ». En effet, elle a affecté les familles royales d'Angleterre, Allemagne, Russie et Espagne dans les XIXème et XXème siècles. La reine Victoria (1819-1901) d'Angleterre était porteuse de l'hémophilie B [59]. Samama en rappelle qu'une de ses petites filles, Alix, épousa Nicolas II, prince de Russie. Leur fils, Alexis, naquit hémophile en 1904. Raspoutine, un prêtre parvint à calmer les douleurs de l'enfant. Son protocole thérapeutique utilisait outre la prière, le magnétisme, l'hypnotisme, mais aussi les tissus d'animaux qui réduisent la durée des hémorragies [5].

Le XXe siècle fut marqué par des avancées dans la recherche dans le domaine de l'étiologie de l'hémophilie. En effet, jusqu'alors, les médecins croyaient que les vaisseaux sanguins des hémophiles étaient simplement trop fragiles ou expliquaient l'hémophilie par la présence d'un anticoagulant dans le sang. C'est vers 1937 selon la NHF [59], que Patek et Taylor, deux médecins de Harvard, découvrirent que l'hémophilie est, au contraire, caractérisée par l'absence d'un composant plasmatique participant normalement à la coagulation : la « globuline anti-hémophilique » [59]. Puis en 1944, Pavolsky, un médecin de Buenos Aires, en Argentine procéda à un test de laboratoire dans le cadre duquel le sang d'un hémophile avait corrigé le problème de coagulation d'un deuxième hémophile et vice versa.

Le savant avait, sans le savoir, devant lui deux hémophiles atteints chacun d'une carence en deux protéines différentes, soit le FVIII et le FIX [5]. Partant

de cela, d'autres chercheurs, en 1952, confirmèrent que l'hémophilie A et l'hémophilie B sont bel et bien deux maladies distinctes [5]. Selon Samama, c'est Rose Mary Biggs qui précisa le diagnostic de « l'hémophilie B » et lui donna à l'époque le nom de « Christmas disease » du nom d'un de ses patients. La recherche s'est également penchée sur le traitement de l'hémophilie. Ainsi plusieurs solutions ont été proposées. On peut citer la cautérisation (Alucasis), le sulfate de soude (John Otto), les tissus d'animaux (Raspoutine), l'oxygène, la moelle osseuse, la dilution de venin de serpent en 1930. Puis dans les années 1940, la transfusion sanguine apporta un brin d'espoir en occurrence grâce à la correction du facteur de coagulation manquant. Ensuite durant les années 1950 et au début des années 1960, les hémophiles étaient traités au moyen de sang entier ou de plasma frais. Malheureusement, ces produits sanguins ne renfermaient pas suffisamment de protéines de FVIII ou de FIX pour enrayer les hémorragies internes graves.

La plupart des hémophiles gravement atteints décédaient durant l'enfance ou au début de l'âge adulte le plus souvent suite à des hémorragies cérébrales et à des saignements survenant après une intervention chirurgicale mineure ou un traumatisme [5]. Selon Samama et Schved c'est Judith Poole en 1964 qui va véritablement révolutionner la thérapeutique de l'hémophilie avec la découverte du cryoprécipité plasmatique beaucoup plus riche en facteurs de la coagulation que le sang frais et donc nettement plus efficace. Ces cryoprécipités, riches en FVIII, seront utilisés jusqu'au début des années 80 par les hémophiles A, d'abord congelés, puis lyophilisés, rendant possible un auto-traitement par les patients eux-mêmes, à distance de l'hôpital.

Malheureusement la transmission de virus tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et celui de l'hépatite C (VHC) ont limité la transfusion sanguine aux alentours des années 1970. Se sont ensuite succédés les autres traitements de l'hémophilie tels que le fractionnement du plasma en 1970,

les préparations de PPSB (Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart et facteur anti-hémophilique B) pour les hémophiles B et la Desmopressine pour les hémophiles A modérés avant d'arriver aux concentrés de FVIII et de FIX encore utilisés de nos jours [5]. Depuis 1990 à nos jours, des efforts de recherches ont été faits par les scientifiques afin de mettre en place grâce à des procédés modernes, des concentrés de facteurs plus sécuritaires. Ce qui a fait renaître l'espoir d'une qualité de vie meilleure pour la plupart des hémophiles. Mais seulement 20% des personnes hémophiles dans le monde sont diagnostiquées et ont accès aux traitements [15].

III. EPIDEMIOLOGIE

III.1. FREQUENCES

L'hémophilie est une affection ubiquitaire touchant environ 400000 personnes dans le monde selon les estimations de la FMH en 2015 [4]. La prévalence en 2015 de l'hémophilie est estimée à environ 1 cas sur 10 000 naissances. Il s'agit donc d'une maladie rare [40]. Elle se décline sous deux types principaux : l'hémophilie A et l'hémophilie B. L'hémophilie A étant 4 fois plus fréquente que l'hémophilie B. En effet les hémophiles A sont estimés entre 80 à 85% de la population hémophile totale tandis que les hémophiles B entre 15 à 20 % des hémophiles dans le monde [42]. L'incidence est de 1 naissance sur 5 000 enfants de sexe masculin pour l'hémophilie A et de 1 sur 30 000 enfants pour l'hémophilie B [7]. Il y a une variation de ratio entre les hémophilies A et B de 4 pour 1 jusqu'à 5 pour 1 selon différentes études [35,42]. Le rapport du sondage global annuel de la FMH de 2015 contient des données issues de 111 pays, correspondant à 91% de la population mondiale [83]. Au total, ce rapport recense 187 183 personnes atteintes d'hémophilie dont 151 159 hémophiles A et 30 310 hémophiles B. Le nombre d'hémophiles recensés aux USA est estimé à 18 596, en Chine à 13 624, en France à 6 848.

En Afrique du Nord on dénombrait en Egypte 5 420 hémophiles, en Algérie 2 531 hémophiles et au Maroc 1 116 hémophiles. En Afrique du Sud le rapport du sondage global annuel de la FMH a fait état de 2 184 hémophiles, au Soudan 916 cas d'hémophiles ont été recensé et au Kenya 625. En Afrique de l'Ouest, les hémophiles sont estimés au Nigéria à 275 hémophiles, au Sénégal 185 et au Togo 22. En Côte d'Ivoire, le compte rendu des sondages annuels sur l'hémophilie rapportait 73 cas en 2014 et 79 cas d'hémophilie contre 73 cas en 2014 et 79 cas en 2015 dont 72 hémophiles A et 7 hémophiles B [83].

La tranche d'âge de 14 à 18 ans était majoritaire (29 %) pour les hémophiles A. Tandis qu'au sein des hémophiles B, les sujets les plus touchés étaient âgés de 5 à 13 ans (43%). La répartition mondiale des hémophiles est décrite sur la **Figure 1**.

L'hémophilie est une affection qui touche en majorité les hommes, cependant chez certaines femmes porteuses du gène, les taux résiduels de FVIII ou de FIX peuvent être inférieurs à 40 % [83]. Ainsi le compte rendu 2015 des sondages annuels de la FMH estime à 3 % la proportion des femmes dans le monde ayant un taux de FVIII inférieur à 40% et à 4 % la proportion des femmes ayant un taux de FIX inférieur à 40 % [83].



Figure 1: Répartition mondiale des hémophiles selon le rapport annuel global de la FMH en 2015 [83].

III.2. MODE DE TRANSMISSION

Le corps humain est constitué d'un assemblage de milliards de cellules. Le noyau de ces cellules contient l'ADN [1]. L'ADN renferme le code génétique qui est constitué de 46 chromosomes repartis en 23 paires dont 22 paires d'autosomes et une paire d'hétérochromosomes ou chromosomes sexuels. Cette paire de chromosomes sexuels est constituée de 2 chromosomes X chez la femme (44+XX), et d'un chromosome X et d'un chromosome Y chez l'homme (44+XY) [1]. La transmission des chromosomes sexuels d'une génération à la suivante se fait comme suit : chaque garçon reçoit un des chromosomes X de sa mère et le chromosome Y de son père, tandis que chaque fille reçoit un des chromosomes X de sa mère et le chromosome X de son père [1].

L'hémophilie est une maladie héréditaire liée au sexe car les gènes responsables de la fabrication du FIX et du FVIII se situent sur le chromosome X. Il est donc possible d'expliquer l'atteinte quasi-exclusive des garçons qui se retrouvent malades alors que les filles restent généralement indemnes de troubles cliniques. En effet, chez l'homme l'absence de second chromosome X empêchera une possible atténuation des effets de la mutation et le rendra sujet aux différentes manifestations cliniques de l'hémophilie, faisant de lui un hémophile d'un point de vue génétique et clinique.

Chez la femme, lorsqu'il y aura mutation d'un gène sur le chromosome X, l'activité normale du gène sur l'autre chromosome X viendra masquer le défaut de coagulation, faisant d'elle une conductrice de la pathologie mais non une hémophile symptomatique [34]. Ainsi elles sont presque toujours protégées de la forme la plus grave d'hémophilie, caractérisée par un taux de facteur de coagulation inférieur à 1 % [34]. Cependant certaines porteuses présentent des taux de facteur inférieurs à 40 % avec des manifestations cliniques ressemblants à celles des hémophiles mineurs [43]. Cela est dû au fait que les deux chromosomes X, dont l'un est porteur du gène de l'hémophilie, ne fonctionnent

pas autant l'un que l'autre. Il existe un phénomène appelé lyonisation qui consiste en un processus de compensation de dosage des gènes chez les mammifères femelles entraînant la répression de l'un des chromosomes X dans les cellules somatiques femelles. Si le chromosome X normal est réprimé et celui qui porte l'anomalie activé, la porteuse aura un taux d'activité de facteur de coagulation très bas. Schématiquement, l'hémophilie est transmise dans plusieurs situations, on désigne par Xh le chromosome malade (**Figure 2**) :

a. Une femme porteuse de l'anomalie donc conductrice (XXh) mariée à un homme sans anomalie donc sain (XY) donnera naissance à des filles sans aucune anomalie (XX) ou porteuses de la maladie (XXh) et des garçons sains (XY) ou malades (XhY).

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

c. Une femme conductrice (XXh) mariée à un homme hémophile (XhY) donnera naissance à des filles conductrices ou hémophiles (XhXh) et des garçons hémophiles ou sains. En effet, une femme est dite conductrice hémophile lorsqu'elle porte l'anomalie et la transmet sans forcément l'exprimer cliniquement [30]. Il y a deux types de conductrices : celles qui sont obligatoires et celles qui sont potentielles [30].

d- Dans 2/3 des cas, l'hémophilie est connue dans la famille. Dans 1/3 des cas cependant il s'agit de nouvelles mutations spontanées apparaissant dans une famille sans antécédents familiaux connus. On parle d'hémophilie sporadique. Parmi eux, on distinguera :

- les formes dites « hémophilie *de novo* » qui sont issues d'une mutation dans un gamète grand-parental et qui représentent environ 30% des nouveaux cas d'hémophilie sévère [14,24].

- les autres formes sporadiques qui sont attribuées à une transmission d'une mutation sur plusieurs générations de femmes conductrices sans le savoir et ce, jusqu'à ce que l'anomalie soit transmise à un garçon. Elles peuvent également être attribuées plus simplement, à une histoire familiale oubliée [14].

Mais cette mutation, bien que spontanée, quelques soit son origine va se transmettre de façon héréditaire à la descendance du patient [29].

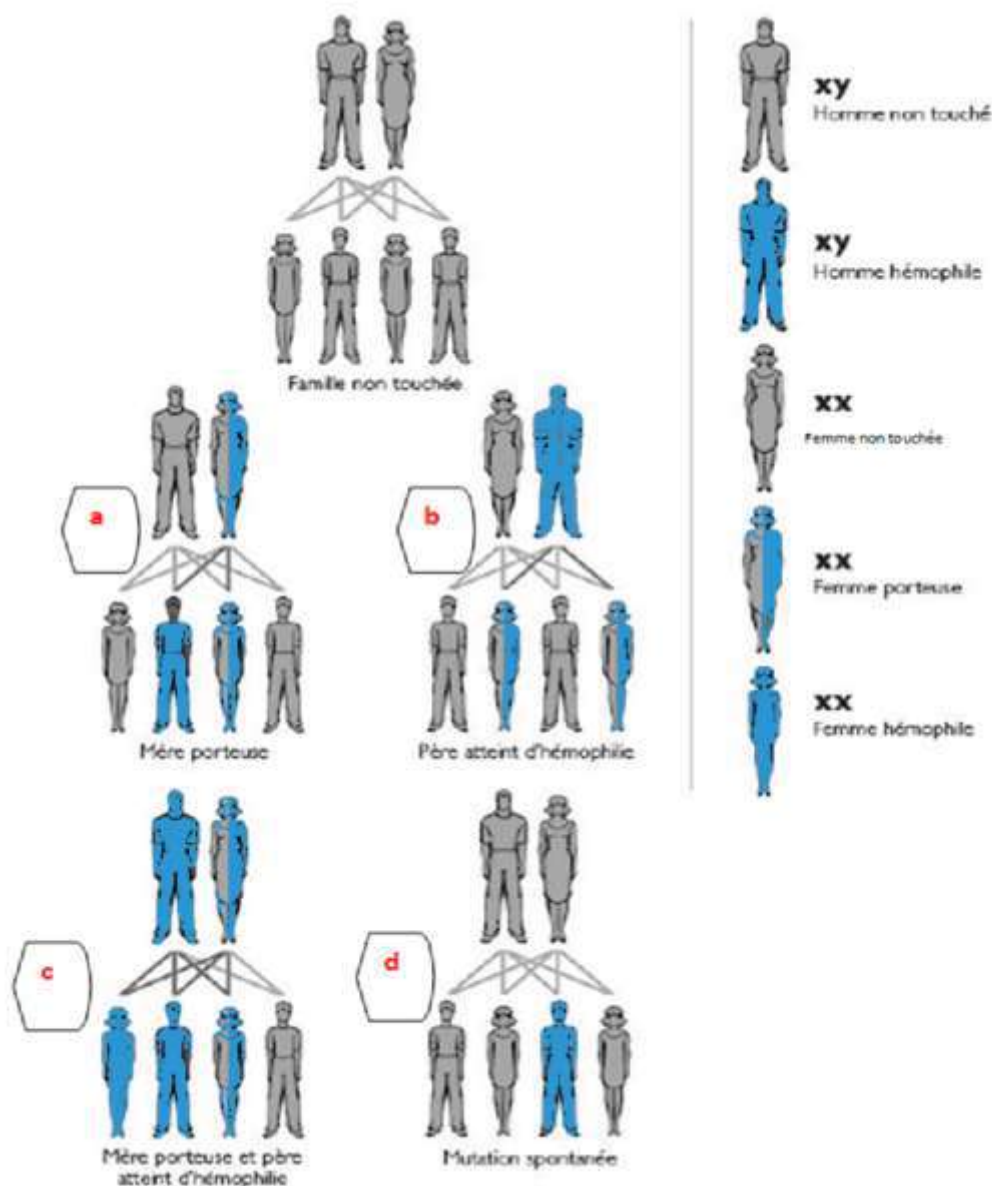


Figure 2 : Mode de transmission de l'hémophilie selon Belliveau [8].

IV. ETIOPATHOGENIE

IV.1. GENETIQUE

IV.1.1. Hémophilie A

IV.1.1.1. Structures génétique et moléculaire du FVIII

Le gène codant le FVIII de la coagulation fait partie des « grands » gènes s'étendant sur 186 kilobases (kb) et est situé sur le bras long du chromosome X (Xq28) [53]. Il représente environ 1% de ce chromosome. 26 exons codent un ARN messenger de 9 kb traduit en une protéine de 2 351 acides aminés [53]. La protéine du FVIII est constituée de 6 domaines structuraux disposés selon la séquence suivante: A1, A2, B, A3, C1, C2 [53].

IV.1.1.2. Métabolisme

Au niveau des hépatocytes et des cellules endothéliales sinusoïdales, le FVIII circule dans le plasma associé par une liaison non covalente au Facteur de Von Willebrand (FVW) qui le protège d'une protéolyse rapide. Sa demi-vie est de 10 à 16 heures. L'activation du FVIII résulte de l'action de la thrombine et accessoirement du FX a. Le FVIII activé est une molécule instable et se dégrade très rapidement sous l'action de la protéine C, perdant ainsi son activité pro-coagulante [53] (**Figure 3**).

IV.1.1.3. Anomalies du gène du FVIII

Les mutations du gène du FVIII sont à l'origine d'anomalies quantitatives et qualitatives qui réalisent l'hémophilie A [53]. Les anomalies quantitatives regroupent les défauts de synthèse ou de sécrétion ou encore la synthèse d'une protéine tronquée. Il s'en suit par conséquence, une diminution voire une absence du FVIII [53]. Quant aux anomalies qualitatives, elles regroupent les anomalies de structures notamment les défauts de liaison aux phospholipides, les défauts de liaison au FVW, les défauts d'interaction avec le FIX a, les défauts d'interaction avec le FX, l'instabilité du FVIII, le retard d'activation par la

thrombine. Ces anomalies engendrent ainsi une diminution de la fonction du FVIII [53].

Le type d'anomalie est lié à la sévérité de la forme clinique de l'hémophilie A. Ainsi 3 à 5 % des hémophilies A sévères sont liées à de grandes délétions du gène du FVIII, 80 % des formes mineures de l'hémophilie A sont dues à des mutations faux-sens [53].

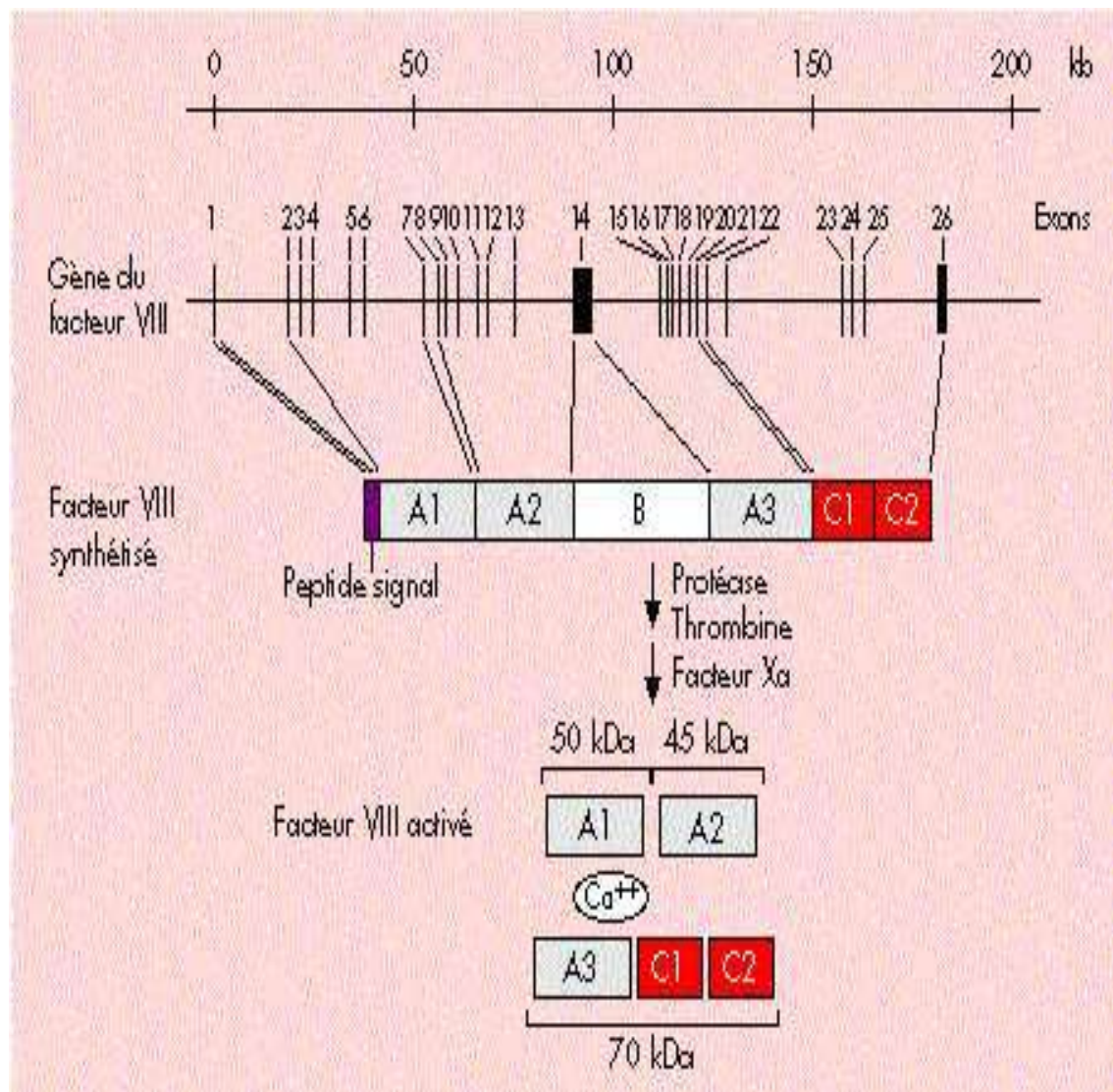


Figure 3 : Le facteur VIII : du gène à la protéine selon Girodon [31].

Les 26 exons du gène s'étendent sur 186 kilobases (kb) du bras long du chromosome X (région Xq28) et codent une protéine de 2351 acides aminés structurée en domaines de trois types (A, B et C). La libération du peptide signal, puis l'activation par différents facteurs de la coagulation aboutissent à la formation du facteur VIII activé. Son inactivation est induite par la thrombine et la protéine C activée.

IV.1.2. Hémophilie B

IV.1.2.1. Structures génétiques et moléculaires du FIX

Le gène du FIX cloné en 1982, se situe sur le bras long du chromosome X (Xq27). Sa longueur est d'environ 34000 paires de bases. Il se compose de huit exons entrecoupés de sept introns et près de 95% de la longueur du gène est non codante. Le gène code un prépro-facteur IX qui sera par la suite clivé. Le gène est traduit en une protéine monocaténaire comportant 451 acides aminés, sa masse moléculaire est de 57 kDa, sa demi-vie de 12-18 heures [53]. **(Figure 4).**

IV.1.2.2. Métabolisme

Le FIX est une sérine protéase vitamine-K dépendante dont l'activité biologique est conditionnée à la présence de résidus gamma-carboxy-glutamiques (Gla). Ces résidus sont indispensables à la liaison de ces protéines aux phospholipides par l'intermédiaire de l'ion calcium. **(Figure 4)**

IV.1.2.3. Anomalies du gène du FIX

Elles sont à l'origine de l'hémophilie B. Il s'agit d'anomalies majeures et mineures :

- les anomalies majeures sont de grandes délétions et des insertions. Elles sont à l'origine d'une absence de transcription et donc d'une absence de synthèse du FIX. Elles sont responsables des formes sévères de la maladie [16].

- les anomalies mineures sont des anomalies ponctuelles. Il s'agit le plus souvent d'une délétion d'un seul nucléotide ne modifiant pas le cadre de lecture ou d'une mutation faux sens. Ces anomalies conduisent le plus souvent à la synthèse de molécules tronquées non fonctionnelles [16].

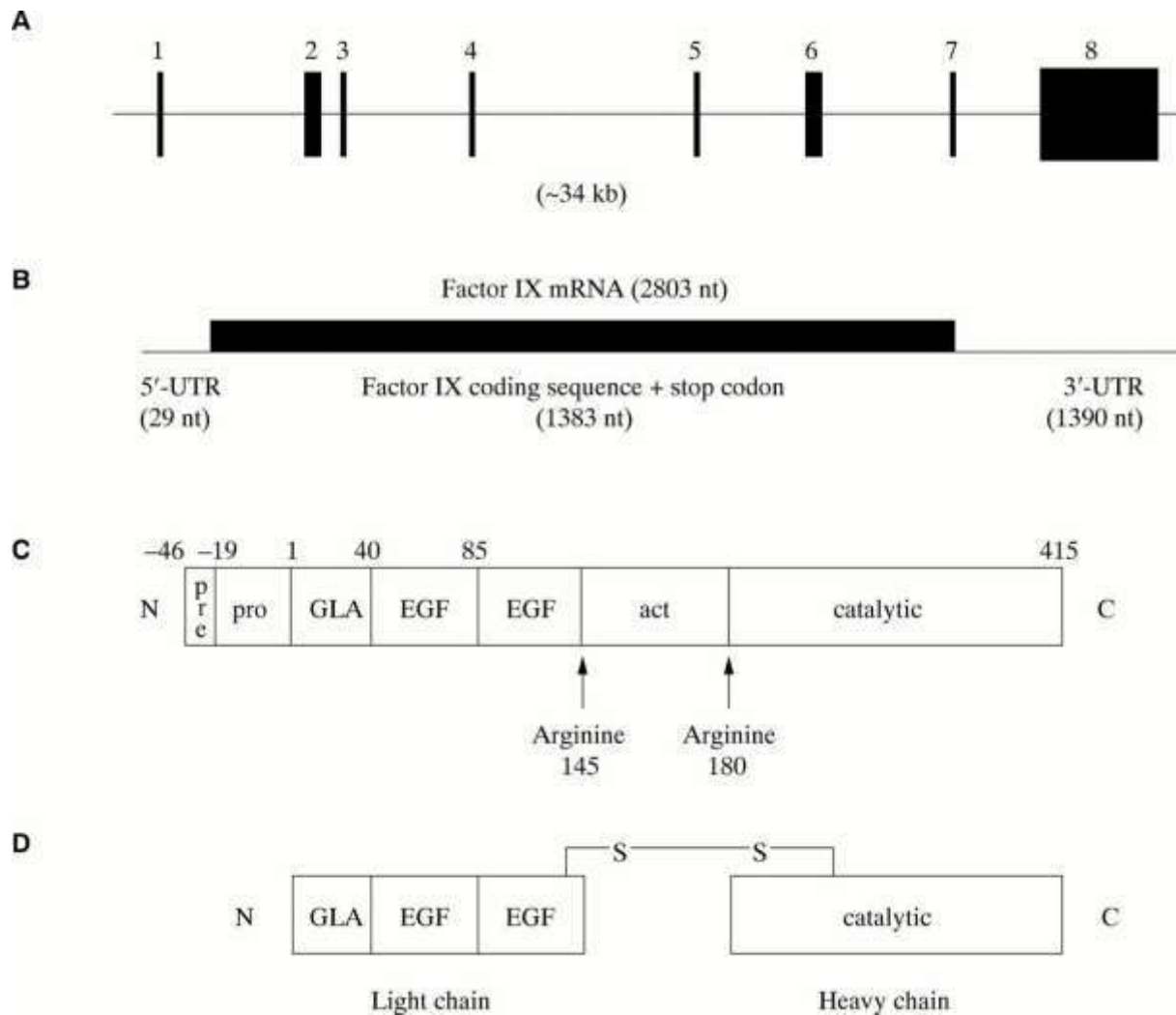


Figure 4 : Du gène au facteur IX activé selon Bowen [12].

(A) Schéma de l'organisation génomique du facteur IX humain et de ses huit exons.

(B) ARNm issu de la transcription du gène du facteur IX et emplacement du cadre de lecture.

(C) Protéine du facteur IX traduite avec la pré-pro-séquence et le peptide mature de 415 aa.

(D) Facteur IX activé.

pre: pré-peptide; pro : pro-peptide; GLA : acideγ-carboxyglutamique; EGF : epidermal growth factor; act : peptide d'activation.

N: extrémité N-terminale; C:extrémité C-terminale.

IV.1.3. Conséquences d'un défaut ou de l'absence du facteur VIII ou du facteur IX

L'absence ou le mauvais fonctionnement du FIX comme du FVIII entrainera la formation d'un caillot de mauvaise qualité chez les hémophiles, à l'origine des saignements primaires ou de leurs reprises éventuelles. En effet, le saignement dans l'hémophilie est dû à un défaut de la coagulation. L'hémostase primaire, avec formation du clou plaquettaire, se déroule normalement mais la stabilisation de ce caillot plaquettaire par la fibrine est défectueuse à cause d'un défaut de génération de thrombine. En effet le FVIII et le FIX sont nécessaires pour la génération suffisante et adéquate de thrombine lors de phase de propagation. En leur absence, le saignement va persister parce que l'amplification et la génération stable de FX a sont insuffisantes pour soutenir l'hémostase. L'hémophilie apparaît ainsi comme un défaut de génération de thrombine à la surface des plaquettes, conduisant à la génération plus lente d'un caillot de structure altérée [53].

IV.2. PHYSIOPATHOLOGIE

IV.2.1. Physiologie de l'hémostase

L'hémostase est un processus physiologique qui regroupe l'ensemble des phénomènes déclenchés par une lésion vasculaire et destinés à limiter les pertes sanguines au niveau de la brèche vasculaire [53]. Elle se déroule en trois grandes étapes que sont l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse.

IV.2.1.1. Hémostase primaire

C'est la succession d'évènements aboutissant à la formation d'un agrégat de plaquettes sur la brèche vasculaire.

Elle comprend : l'adhésion plaquettaire, l'activation plaquettaire, le recrutement et l'agrégation plaquettaire [53]. **(Figure 5)**

IV.2.1.2. Coagulation plasmatique

La coagulation plasmatique est une succession de réactions enzymatiques aboutissant à la formation d'un réseau de fibrine qui consolidera le clou plaquettaire formé à partir de l'hémostase primaire [53]. Elle fait intervenir 13 facteurs de la coagulation (**tableau I**). Le déclenchement de la coagulation est classiquement divisé en 2 voies : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque se rejoignant dans l'activation du FX de la coagulation et aboutissant à la formation d'un complexe enzymatique appelé la prothrombinase (**Figure 6**). La prothrombinase permettra ainsi la transformation de la prothrombine en thrombine : c'est la thrombino-formation. La thrombine est l'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine (F1a) : c'est la fibrino-formation.

IV.2.1.3. La fibrinolyse

La fibrinolyse est le processus enzymatique qui entraîne la dissolution progressive de la fibrine formée au niveau de la brèche vasculaire [53]. Ce processus se déroule en 2 étapes :

- la transformation du plasminogène en une sérine protéase : la plasmine, sous l'action d'activateurs tels que le t-PA ou activateur tissulaire du plasminogène et l'u-PA ou urokinase ;
- la dégradation de la fibrine par la plasmine, en produits de dégradation solubles qui seront éliminés dans la circulation sanguine. **(Figure 7)**

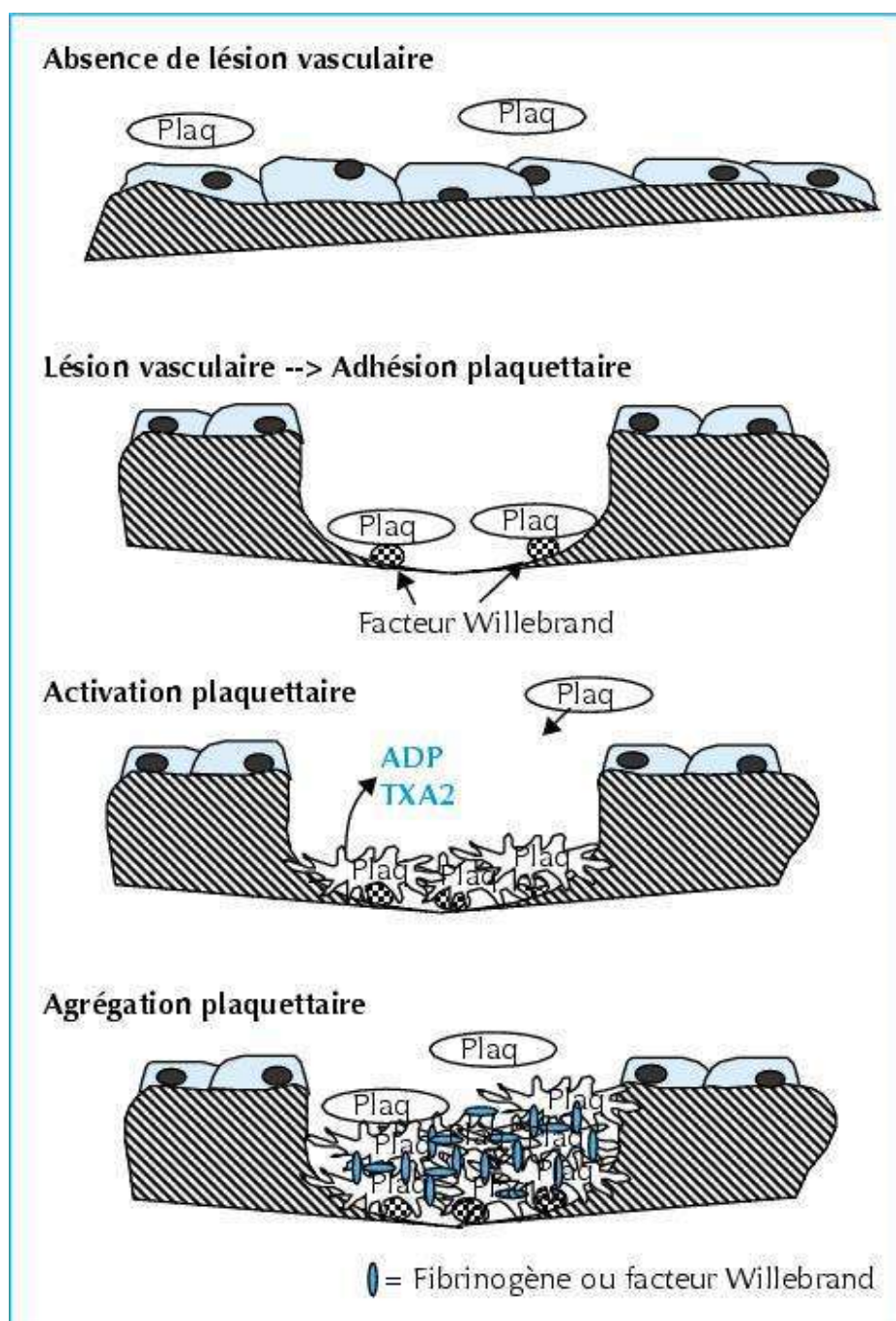


Figure 5 : Schéma simplifié de la physiologie de l'hémostase primaire selon Troassert. [75].

Tableau I : Facteurs de la coagulation selon Lévy [53].

N°	Nom usuel	Fonction
I	Fibrinogène	Substrat
II	Prothrombine	Protéase à sérine
III	Thromboplastine tissulaire ou Facteur tissulaire	Cofacteur
IV	Calcium	Cofacteur
V	Proaccélérine	Cofacteur
VII	Proconvertine	Protéase à sérine
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Cofacteur
IX	Facteur anti-hémophilique B ou Facteur de Christmas	Protéase à sérine
X	Facteur de Stuart	Protéase à sérine
XI	Antécédent plasmatique de la thromboplastine	Protéase à sérine
XII	Facteur de Hageman	Protéase à sérine
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Transglutaminase
	Prékallikréine	Protéase à sérine
	Kininogène de haut poids moléculaire	Protéase à sérine

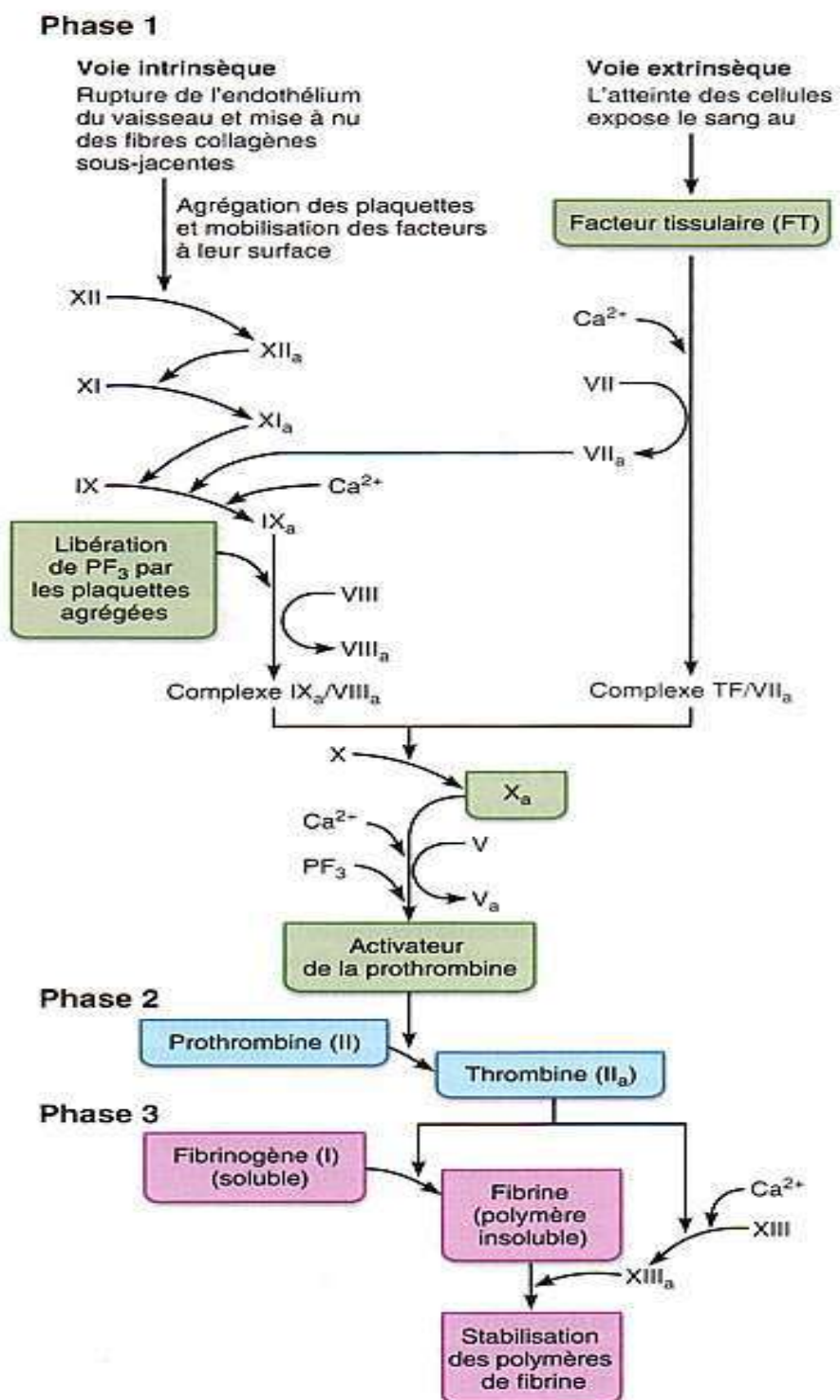


Figure 6 : Schéma simplifié de la cascade d'activation des facteurs de la coagulation, selon René St-Jacques [64].

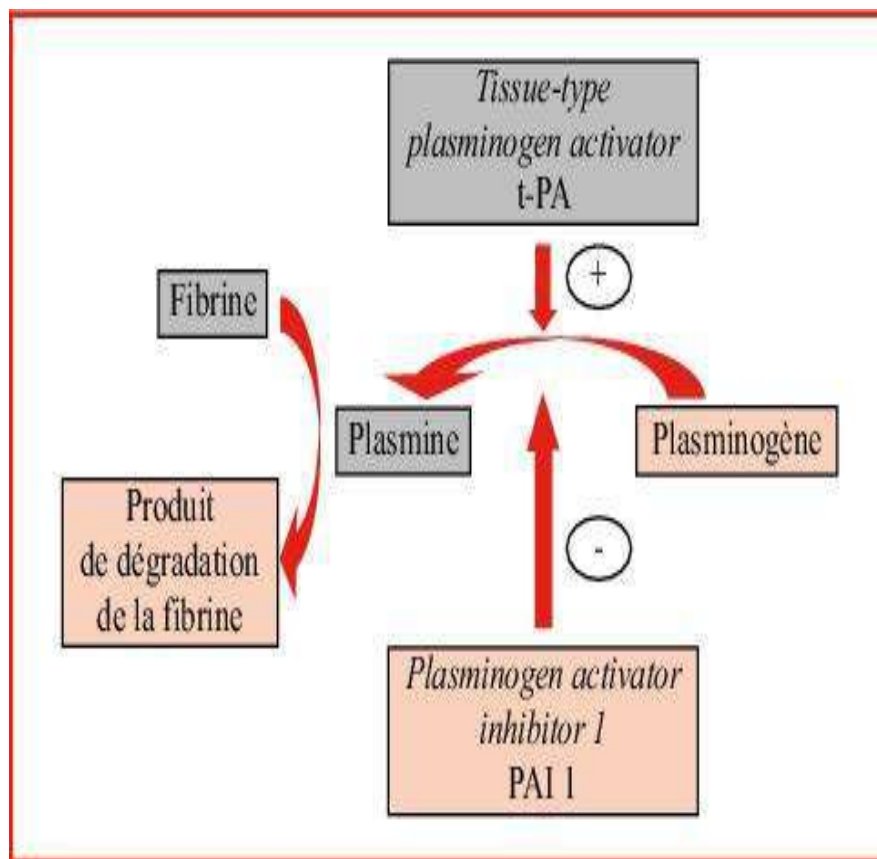


Figure 7: Schéma résumé de la fibrinolyse selon Lévy [53].

Le processus de la fibrinolyse est régulé principalement par des inhibiteurs que sont : les anti-activateurs du plasminogène PAI -1 et PAI-2.

V. DIAGNOSTIC DE L'HEMOPHILIE

V.1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

La découverte d'une hémophilie a lieu dans la grande majorité des cas très tôt dans la vie [14]. Les circonstances de découverte sont multiples, il peut s'agir d'un bilan de routine, d'une enquête familiale, d'un bilan de coagulation préopératoire ou d'une circoncision.

V.2. DIAGNOSTIC CLINIQUE

La clinique dans l'hémophilie A est la même que celle dans l'hémophilie B. Le principal signe est le saignement, les autres manifestations sont des conséquences de ce dernier. De la sévérité du déficit biologique en facteur dépendent la précocité et les circonstances d'apparition des premières manifestations hémorragiques, leur fréquence et leur intensité [63]. Les hémorragies sont habituellement provoquées par les traumatismes les plus minimes et surviennent par poussées avec des périodes d'accalmie [36].

V.2.1. Description de l'hémophilie sévère : forme typique

La maladie se manifeste essentiellement par un syndrome hémorragique. Il s'agit d'hémorragies qui débutent en général aux alentours d'un an d'âge dans les formes graves au moment où l'enfant apprend à marcher [14]; mais en Afrique les premiers signes se voient dans les premiers mois de vie lors de la circoncision [67]. Ces hémorragies sont épisodiques, répétitives et surviennent même après un traumatisme minime. Elles peuvent être extériorisées ou non.

V.2.1.1. Hémorragies non extériorisées

V.2.1.1.1. Hémarthroses

Elles se définissent comme des saignements localisés à l'intérieur de la cavité articulaire [41]. Elles sont retrouvées dans 65 à 75% des cas, c'est la plus

fréquente et la plus pathognomonique des manifestations [41]. Les articulations les plus souvent touchées sont celles non protégées par les masses musculaires notamment les coudes, les poignets ou celles soumises à des pressions importantes notamment les genoux, les chevilles, les hanches [41]. Elles se traduisent par une gêne, douleur, chaleur, rougeur, gonflement et limitation de l'articulation. Sans traitement, elles entraînent une impotence fonctionnelle et un risque d'arthropathie hémophilique chronique si les saignements se répètent sur la même articulation [69]. La **Figure 8** résume l'évolution des hémarthroses.

V.2.1.1.2. Hématomes spontanés des tissus mous

Il s'agit d'épanchements hémorragiques issus d'hémorragies au niveau des muscles du psoas et du quadriceps ou des aponévroses. Ils sont douloureux et peuvent être très dangereux par le volume de sang perdu et ou par leur localisation (**Figure 9**). Ils contribuent à majorer l'amyotrophie, les rétractions tendineuses et l'instabilité articulaire. On distingue les hématomes superficiels et profonds :

-l'hématome superficiel : il reste localisé aux espaces cellulaires sous-cutanés et siège le plus souvent sur les parois abdominale, thoracique, lombaire. Il s'accompagne d'ecchymoses et se résorbent plus ou moins vite [84].

-l'hématome profond : il est généralement musculaire. Lorsqu'il est très volumineux il est à l'origine d'une anémie aigue, d'un œdème important avec risque de nécrose cutanée. Certaines localisations sont particulièrement redoutables notamment le syndrome de Volkman [84].

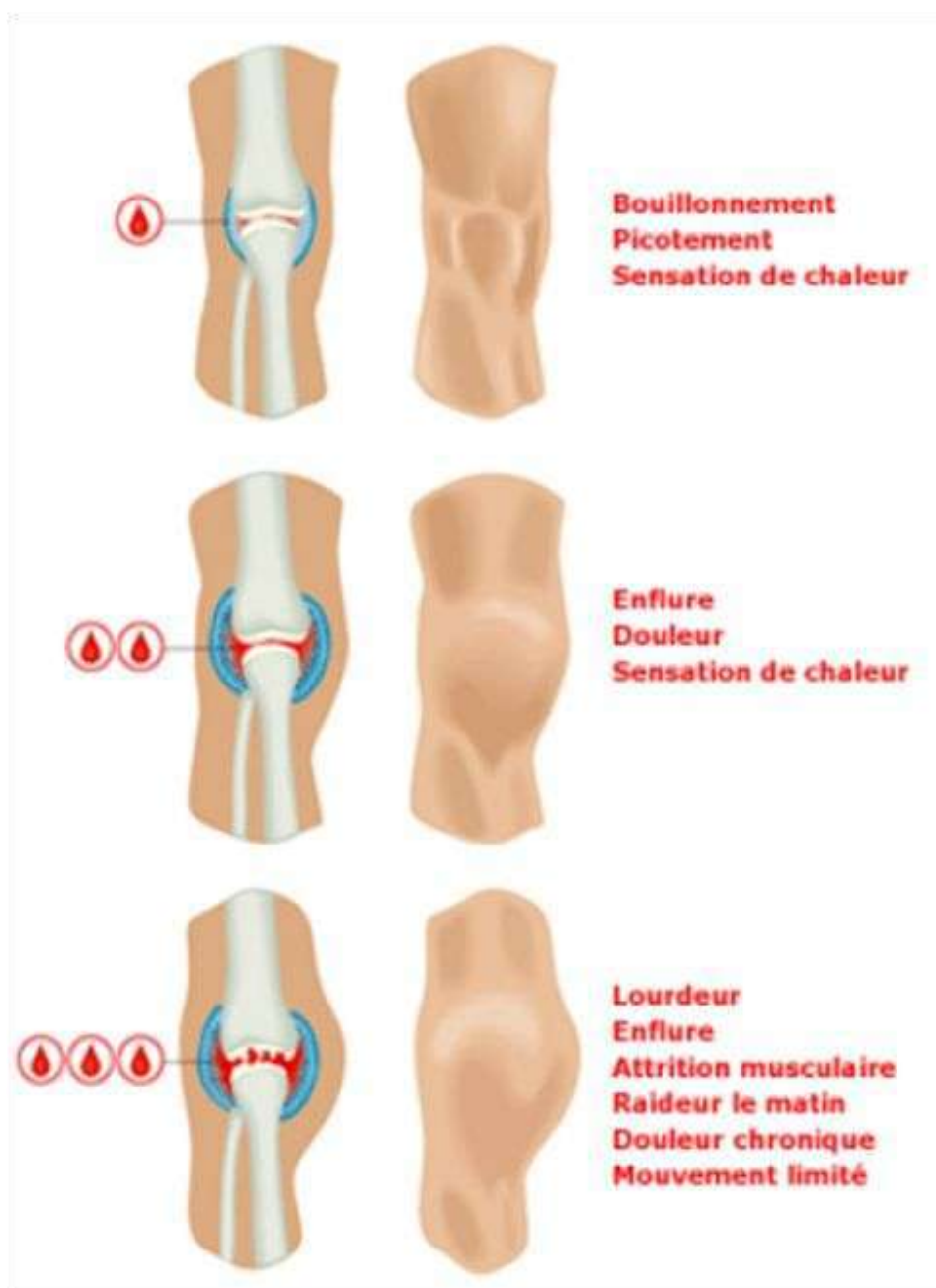


Figure 8: Schéma d'hémarthrose selon Yan [84].

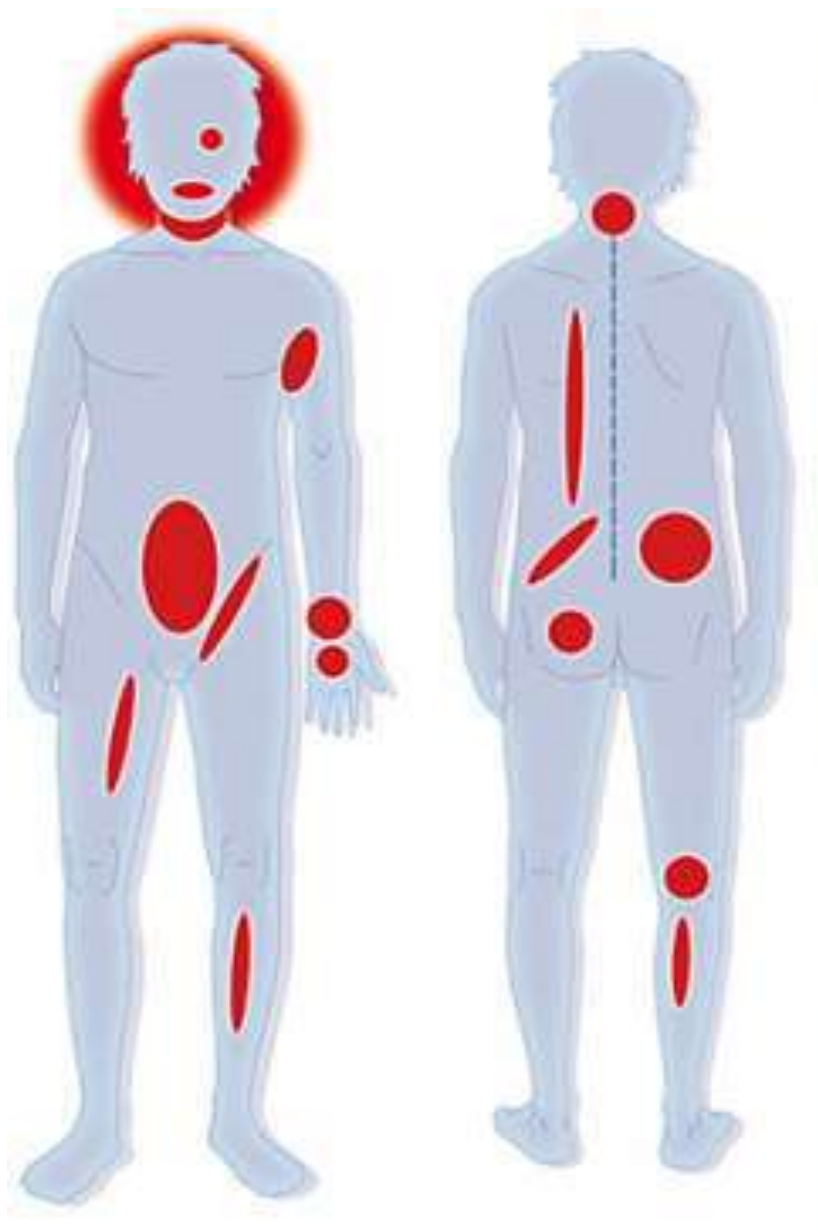


Figure 9 : Schéma des localisations dangereuses des hématomes selon Jacopin [46].

V.2.1.1.3. Hémorragies du système nerveux central

Elles sont assez fréquentes et font généralement suite à un traumatisme. Leur pronostic est extrêmement défavorable, évoluant rapidement vers un coma et la mort [84].

V.2.1.2. Hémorragies extériorisées

V.2.1.2.1. Hématuries

Elles se définissent comme étant des saignements au niveau des urines. Elles sont spontanées et parfois accompagnées de coliques néphrétiques récidivantes ou d'infection urinaire [84].

V.2.1.2.2. Plaies cutanées et des muqueuses

Il s'agit d'hémorragies du frein de la langue, de morsure de celle-ci, des plaies buccales, de gingivorragies, d'épistaxis. Elles peuvent généralement être maîtrisées par une compression locale et l'utilisation d'un produit coagulant local [84].

V.2.1.2.3. Hémorragies digestives

Les hémorragies digestives traduisent des lésions sous-jacentes (ulcère gastrique, polype intestinal) et qui se révèlent par une hématomèse, suivie de méléna ou par une rectorragie [84]. Elles sont dangereuses car engagent le pronostic vital [26].

V.2.2. Description des autres formes

V.2.2.1. Formes modérées

Elles se définissent par un taux de FVIII ou de FIX compris entre 1 et 5%. Les hémorragies spontanées sont moins fréquentes. La gravité et la localisation des hémorragies sont identiques à celles de la forme sévère [79].

V.2.2.2. Formes mineures

Dans ces formes, le taux de FVIII ou de FIX est supérieur à 5% et les hémorragies sont post-opératoires ou surviennent après un traumatisme

important. La découverte de la maladie est généralement faite à l'âge adulte lors d'un bilan systématique préopératoire par exemple [79].

V.3. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur la réalisation de plusieurs examens. Il existe des tests d'orientation et des tests de confirmation [26].

V.3.1. Tests d'orientation

Les tests globaux effectués devant un trouble de la coagulation ou en routine lors d'un bilan d'hémostase préopératoire sont : la numération plaquettaire ; le temps de Quick (TQ), le temps de céphaline activé (TCA) ; le temps de thrombine (TT) et le dosage du fibrinogène [26].

V.3.2. Tests de confirmation

Les tests de confirmation sont de deux ordres : le dosage spécifique des FVIII et FIX et les tests génétiques. Les tests génétiques représentent la seule façon de confirmer avec certitude le statut de porteuse [26].

V.4. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

V.4.1. Hémophilie A

V.4.1.1. Maladie de Willebrand

Le FVW 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 FVIII. De ce fait, la carence ou les défauts du FVW peuvent également provoquer une diminution du FVIII [61]. La maladie de Willebrand existe sous trois types que sont le type 1, type 2, type 3. Le type 2 présente 4 variantes que sont la variante 2 A, 2B, 2M et 2N. La variante 2N correspondant à une diminution de l'affinité du FVW vis-à-vis du FVIII et peut prêter à confusion avec l'hémophilie A. Dans

ce cas le temps de saignement ou PFA-100 est allongé et le taux de VWF est diminué [61].

V.4.1.2. Présence d'auto-anticorps anti-FVIII

Le déficit en FVIII peut être associé à la présence d'auto-anticorps anti-facteur VIII neutralisants « anticoagulants circulants». Ces anticoagulants circulants peuvent survenir dans le cadre de désordres auto-immuns [54]. Le diagnostic différentiel est établi en recherchant la présence de ces anticorps inhibiteurs [54].

V.4.2. Hémophilie B

V.4.2.1. Carence en vitamine K

Du fait d'une carence en vitamine K et du retard de maturation hépatique physiologique chez le nouveau-né, la synthèse hépatique du facteur IX et des autres facteurs vitamine K-dépendants est déficitaire. Ceci implique des résultats difficilement interprétables, du moins à interpréter avec prudence selon les normes liées à l'âge [25]. Quel que soit l'âge, une étiologie pour le déficit en vitamine K peut être tout simplement un déficit d'apport ou un traitement AVK. Il conviendra alors d'interroger le patient ou le médecin et, si un doute subsiste, de doser les autres facteurs vitamine K-dépendants : FII, FVII, FX ainsi que les protéines C et S dont les taux devraient être anormalement bas en présence d'un traitement AVK ou d'une carence d'apport en vitamine K. Le diagnostic différentiel peut être établi plus simplement par mesure du TQ qui sera anormalement allongé dans le cas d'une carence en vitamine K du fait du déficit en facteur de coagulation de la voie extrinsèque également [66].

V.4.2.2. Hémophilie B acquise

Une autre pathologie à évoquer lors du diagnostic différentiel de l'hémophilie B est l'hémophilie B dite « acquise » liée à la présence d'anticorps anti-FIX chez des sujets non hémophiles. Cette pathologie est très rare et est typiquement

retrouvée chez le sujet âgé, les patients déjà atteints d'une pathologie auto-immune ou chez la femme post-partum [13]. Cette pathologie, caractérisée par des hématomes importants, engage le pronostic vital et doit être prise en charge rapidement. On réalisera, dans cette situation, un test de mélange [47] et surtout un dépistage et un titrage des anticorps.

VI-PRISE EN CHARGE DE L'HEMOPHILIE

VI.1. TRAITEMENTS

VI.1.1. Principe et objectifs

VI.1.1.1. Principe

Le traitement de l'hémophilie est une prise en charge globale du patient et de sa famille dès le plus jeune âge. Il fait intervenir une équipe multidisciplinaire pour mieux répondre à leurs vastes besoins. Cette équipe pluridisciplinaire de professionnels de santé doit prodiguer des soins de manière coordonnée, conformément à des protocoles de pratique médicale reconnus et à des recommandations nationales de traitement, le cas échéant. Aussi le traitement doit-il pour son efficacité être mené dans des centres de soins intégrés ou centres de référence spécialisés. Les soins intégrés favorisent en effet la santé physique et psychosociale ainsi que la qualité de vie tout en réduisant la morbidité et la mortalité [10,49].

VI.1.1.2. Objectifs

- Traiter tout épisode hémorragique, on parle de traitement à la demande.
- Prévenir l'apparition d'épisodes hémorragiques ainsi que leurs complications, on parle de traitement prophylactique.
- Prendre en charge le patient hémophile et sa famille tout au long de sa vie en leur assurant une éducation thérapeutique.

VI.1.2. Traitement à la demande

Le traitement à la demande est le traitement de choix des hémophiles modérés et mineurs [54]. Il existe différentes possibilités :

- lorsque les incidents hémorragiques sont peu fréquents, par exemple tous les 15 jours ou tous les mois, l'incident est traité au coup par coup ;
- un début d'hémarthrose nécessite une perfusion de 20 à 30 U/kg de facteur VIII [54]. Il faut éventuellement répéter l'injection toutes les 8 h, 12 h ou 24 h selon l'évolution clinique. En cas d'hémarthrose constituée, plusieurs perfusions sont souvent nécessaires.
- Lorsqu'il s'agit de couvrir une intervention chirurgicale, le traitement sera poursuivi tant que persiste le risque hémorragique. C'est-à-dire 15 jours à 3 semaines pour une intervention lourde orthopédique, moins longtemps s'il s'agit d'une intervention viscérale dont l'hémostase chirurgicale est possible et de qualité [54]. Le but étant de normaliser le taux de FVIII pendant la période péri-opératoire ; taux supérieur à 70 %. Une unité de FVIII par kg augmente le taux circulant de FVIII d'environ 2 % [54].

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

VI.1.3. Traitement prophylactique

La prophylaxie est un schéma thérapeutique consistant à injecter des facteurs anti-hémophiliques dans un but préventif de l'apparition de manifestation hémorragique [42]. Ce traitement a pour but de maintenir le taux de FVIII au-dessus de 2 à 3 %, c'est-à-dire de transformer une hémophilie sévère

en hémophilie modérée. Il permet de préserver l'appareil locomoteur en évitant les hémarthroses ou les hématomes spontanés. Il se discute notamment en cas d'incidents hémorragiques répétés qui compromettent l'avenir fonctionnel d'une ou plusieurs articulations. Il peut être entrepris pour une durée limitée de quelques mois ou pour plusieurs années. Les doses 30 à 60 U/kg et le rythme des injections dépendent du type de l'hémophilie et surtout du taux de facteur résiduel avant l'injection suivante, fonction de la demi-vie du facteur transfusé chez l'hémophile [54].

VI.1.4. Education thérapeutique du patient et de son entourage

L'hémophilie est une affection chronique caractérisée par des manifestations cliniques douloureuses et parfois handicapantes. Il importe donc d'aider le patient ainsi que ses parents ou proches à mieux vivre avec la maladie.

Ainsi l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage consistera à aider le malade à :

- comprendre et accepter sa maladie ;
- prendre conscience de la nécessité de se traiter ;
- reconnaitre les prémices d'un saignement et ses conséquences ;
- comprendre l'importance de faire des activités physiques peu traumatiques au plan physique telles que la natation ou la marche afin de renforcer les muscles qui soutiennent les articulations ;
- avoir une bonne hygiène alimentaire afin d'entretenir le tonus musculaire et la stabilité des articulations ;
- avoir une bonne hygiène bucco-dentaire.

VI.2. EVOLUTION

VI.2.1. Complications

VI.2.1.1. Liées à la maladie

VI.2.1.1.1. *Arthropathie hémophilique*

Elle se localise principalement au niveau des articulations du genou, de la cheville et du coude. Le saignement artriculaire est responsable des douleurs, d'un gonflement artriculaire et d'une inhibition musculaire.

Elle représente la première cause de morbidité qui affecte la qualité de vie des hémophiles [26].

VI.2.1.1.2. *Pseudo-tumeurs hémophiliques*

Elles sont rares (moins de 2 % des cas) et correspondent à des collections hématiques chroniques [26]. Elles peuvent être intra-osseuses ou sous-périostées, et affectent essentiellement le fémur, bassin, tibia et les petits os de la main.

VI.2.1.1.3. *Les hématomes compressifs*

Elles peuvent engendrer une atrophie musculaire, des réactions tendineuses et une atteinte des nerfs périphériques, d'où l'apparition du syndrome de Volkman à la suite de l'hématome de l'avant-bras et le syndrome de loge au niveau des jambes [26].

VI.2.1.1.4. *Les paralysies*

Elles sont dues aux séquelles laissées par les hématomes, comme les paralysies des nerfs : brachial, médian ou cubital, radial, sciatique, crural. Les hématomes péri ou rétro-orbitaires peuvent se compliquer d'une paralysie de nerf optique voire même une cécité [26].

VI.2.1.1.5. *L'anémie ferriprive*

Elle est le fait des saignements répétés, on peut même avoir des anémies sévères et aiguës nécessitant la transfusion [26].

VI.2.1.2. Liées au traitement

VI.2.1.2.1. *Les inhibiteurs des facteurs de remplacement*

Les inhibiteurs sont des anticorps circulants dirigés contre le facteur déficitaire et capables d'inactiver ses fonctions. Ces anticorps de type Ig G le plus souvent, surviennent chez les hémophiles sous traitement substitutif (concentré de facteur de coagulation). Il s'agit d'inhibiteurs anti FVIII pour l'hémophilie A ou anti FIX pour l'hémophilie B. L'apparition d'un inhibiteur complique considérablement le traitement puisque les produits de substitution classiques ne sont plus efficaces. Le pronostic fonctionnel est compromis avec un risque de développer une arthropathie hémophilique plus important [57]. On observe plus fréquemment la présence d'inhibiteurs chez les personnes atteintes d'hémophilie sévère par rapport à celles atteintes d'hémophilie modérée ou légère [3,80]. Dans le cas de l'hémophilie A sévère, l'âge minimum d'apparition d'un inhibiteur est de trois ans selon Kempton. Dans le cas de l'hémophilie A modérée ou légère, cet âge avoisine 30 ans [50].

D'autres facteurs sont associés à un risque accru de développer des inhibiteurs, à savoir : des antécédents d'inhibiteurs dans la famille, des anomalies génétiques graves, traitement précoce intensif avec de fortes doses de concentré de facteur particulièrement les 50 premières doses [27]. La présence d'un inhibiteur sera suspectée lorsque le syndrome hémorragique ne s'améliore pas après un traitement à base de concentré de facteur. Dans le cas de l'hémophilie sévère, les inhibiteurs ne changent pas le site, la fréquence, ni la gravité des saignements. Dans l'hémophilie légère ou modérée, l'inhibiteur peut neutraliser de manière endogène le FVIII synthétisé, ce qui convertit en fait le phénotype du patient à sévère. Il peut également aggraver les épisodes hémorragiques. Par conséquent, le risque de graves complications, voire la mort, des suites d'un saignement peut être important chez ces patients.

La prise en charge des patients ayant des inhibiteurs doit se faire en collaboration avec un centre de soins hémophiliques expérimenté [17]. Le choix d'un produit thérapeutique dépend du titre de l'inhibiteur, des données des réactions cliniques au produit, et du site et de la nature du saignement [74].

VI.2.1.2.2. Les complications infectieuses

Il s'agit d'infections virales par le VIH, le VHB et le VHC. La contamination des hémophiles par le VHC a débuté dans les années 1965 lors du début de l'utilisation des concentrés préparés à partir de pools plasmatiques, et s'est poursuivie jusqu'en 1985, date qui marque la génération des procédés d'inactivation virale [26]. Le premier cas de contamination d'un hémophile par le VIH a été rapporté par le Center for Disease Control (CDC) aux USA en 1982, mais la majorité des contaminations sont survenues entre 1979 et 1985 [26].

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

PREMIERE SECTION : MATERIEL ET METHODES

I. MATERIEL

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

Il s'agit d'une étude de type transversale initiée par le département d'Hématologie, d'Immunologie et de Biologie générale de l'unité de formation et de recherche (UFR) 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 CHU de Yopougon sur une période allant de septembre 2017 à janvier 2018. Les analyses effectuées étaient les suivantes : le bilan d'hémostase de routine avec la détermination du TQ et du TCA, le test de mélange suivi du calcul de l'indice de ROSNER, le dosage des facteurs VIII et IX et enfin le dosage et le titrage des inhibiteurs.

I.2. POPULATION

I.2.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude :

- les hémophiles de tout âge, vivants sur toute l'étendue du territoire ivoirien et suivis au service d'hématologie du CHU de Yopougon ;
- les patients ou leur parent ayant donné leur consentement écrit et éclairé afin de participer à l'étude.

I.2.2. Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans l'étude :

- les hémophiles ayant reçu un concentré de facteur de substitution, 24h avant le prélèvement ;

- les hémophiles dont les prélèvements sanguins ne remplissaient pas les bonnes conditions pré-analytiques telles qu'une quantité insuffisante de sang ou la présence de caillot.

I.3. APPAREILLAGE

I.3.1. Appareils

I.3.1.1. Tests de la coagulation

Un coagulomètre semi-automatique Option 4 plus Biomérieux®, que l'on peut voir sur la figure 10. Cet appareil comprend : une zone d'incubation, une zone réservée aux réactifs et une zone de lecture [12].

I.3.1.2. Conservation et la préparation des échantillons

- un congélateur à -20°C pour l'entreposage des plasmas ;
- un réfrigérateur dont la température est comprise entre 4°C et 8°C pour l'entreposage des réactifs ;
- une centrifugeuse ALC PK 121R.
- un bain-marie réglable (JOUAN J 10) pour décongeler les plasmas et maintenir à des températures comprises entre 37°C et 56°C les échantillons.



Figure 10 : Semi-automate de coagulation option 4 plus BioMérieux®, du CHU de Yopougon.

I.3.2. Petits matériels

I.3.2.1. Prélèvement sanguin

- Tubes vacutainer® bleu de prélèvement à bouchon bleu contenant comme anticoagulant le citrate de sodium à 0.109M ou 3,2% ;
- Aiguilles pour vacutainer®;
- garrot ;
- coton hydrophile ;
- gants propres ;
- alcool éthylique à 70 degré ;
- sparadrap.

I.3.2.2. Bilan d'hémostase

- Aliquotes ;
- Cuvettes individuelles ou cupules et billes BIOLABO® de référence CUBI 140 lot 11612063.
- Micropipettes réglables (P5, P100, P200, P1000) ;
- Embouts jaune et bleu pour micropipettes ;
- Portoir échantillons ;
- Portoir de micropipettes ;
- Portoir pour embouts jetables.
- Tubes à hémolyse ;
- Pipettes de transfert.

I.3.3. Réactifs

I.3.3.1. Temps de Quick / Taux de Prothrombine

- Un réactif TP-CAL/SET® de BIOLABO (3 taux) de référence 13965 pour la réalisation de la droite de calibration du TP. Il contient 3 flacons TP-CAL1® ; TP-CAL2® et TP-CAL3® ;
- Un réactif BIO-TP® de BIOLABO de référence 13880 pour la détermination du TQ et du TP sur plasmas humains. Le coffret BIO-TP® comprend 6 flacons de 4 ml du réactif R1, la thromboplastine lyophilisée et 1 flacon de 25 ml du réactif R2, le tampon de reconstitution prêt à l'emploi.

I.3.3.2. Temps de Céphaline Activé

Le réactif Hemosil® SynthASil de référence 0020006800. Il se présente sous forme d'un coffret comprenant :

- 5 flacons de 10 ml du réactif « *APTT Reagent* » ;
- 5 flacons de 10 ml de *Calcium Chlorid*.

I.3.3.3. Dosage du FVIII ou du FIX

- *Hemosil® FVIII (ou FIX) deficient plasma* : plasma déficient en FVIII (ou FIX) de référence 0008466400. Il se présente sous forme d'un coffret comprenant :

-10 flacons de plasma humain lyophilisé artificiellement déplétés en FVIII (ou en FIX). Le plasma humain lyophilisé sous forme de poudre est reconstitué à l'aide d'un ml d'eau pour préparation injectable. Dans sa composition il est associé à un tampon et des stabilisants.

L'activité du FVIII (ou du FIX) est inférieure ou égale à 1% de l'activité normale, alors que tous les autres facteurs de la coagulation sont présents à des taux normaux.

I.3.4. Réactifs auxiliaires et plasmas de contrôle

- Plasma de calibration : pool de plasma ;
- Contrôle normal 0020003120/0020003110 ;
- Contrôle Tests spéciaux Taux 20020010200 ;
- Hemosil® factor diluent (Diluant facteur) de référence 0009757600.

II. METHODES

II.1. CIRCUIT DU PATIENT ET DES PRELEVEMENTS

Les patients, parfois accompagnés de leurs parents, ont été accueillis au laboratoire central du CHU de Yopougon. Chaque patient a reçu avant tout un numéro d'identification en fonction de l'ordre d'arrivée. Ensuite ils ont été reçus individuellement afin de leur expliquer en détails l'objectif de notre étude et d'obtenir leur consentement. Ceux qui étaient consentants ont lu et approuvé la fiche de consentement par l'apposition de leur signature (**Annexe I**). L'étape suivante a consisté à renseigner la fiche d'enquête. Cette fiche comportait les informations sur les données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques du patient (**Annexe II**). Nous avons ensuite réalisé les prélèvements. Le plasma et le sérum ont été congelés à -20°C en attendant la réalisation du bilan.

II.2. LA FICHE D'ENQUETE

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

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

- les paramètres cliniques : le motif de visite, les circonstances de découvertes, le statut hémophilique de base et les éventuelles complications ;
- les données biologiques : elles ont porté sur le bilan d'hémostase avec la détermination du TCA et du TP, le test de mélange et le calcul de l'indice de ROSNER, le dosage du FVIII et du FIX et la recherche des inhibiteurs.

II.3. PHASE PRE-ANALYTIQUE

II.3.1. Prélèvement

Avant tout, l'infirmier procède à une identification des tubes en inscrivant le numéro d'identification attribué au patient. Puis les prélèvements sont effectués au pli du coude chez un sujet à jeun. Ils se font par ponction veineuse franche sous vide directement dans les tubes de prélèvement en respectant strictement l'ordre suivant : tube rouge, tube bleu et tube violet. Le tube rouge ou tube sec ne contient pas d'anticoagulant. Le tube bleu contient comme anticoagulant le citrate tri-sodique. Pour être conforme, le tube bleu doit être rempli au moins jusqu'au trait de remplissage minimum afin d'obtenir un rapport d'un volume d'anticoagulant pour neuf volumes de sang [20].

Le tube violet contient comme anticoagulant l'Éthylène Diamine Tétra-Acétique (EDTA). Le tube bleu utilisé pour les tests de l'hémostase est rempli avant le tube violet afin d'éviter toute contamination par l'EDTA.

Une fois les prélèvements réalisés, l'infirmier par de légers retournements les homogénéise puis les dépose sur un portoir avant de les acheminer au laboratoire pour le traitement.

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

Les échantillons ont été traités au maximum dans les 4 heures qui ont suivies leur prélèvement. Les tubes citratés sont centrifugés à 3000 tours/minute

pendant 15 minutes entre 18 et 22°C, afin d'obtenir un PPP. Le PPP est recueilli et disposé dans des aliquotes identifiés. On réalise ensuite une double centrifugation à 3000 tours/minute pendant 15 minutes entre 18 et 22°C avant de conserver les aliquotes au congélateur -20°C. A ce stade, le PPP peut être conservé pendant 2 semaines lorsque les tests sont différés à une date ultérieure. Au moment du dosage, il sera décongelé au bain-marie à 37°C pendant 10 minutes au maximum avant d'être analysé.

II.4. PHASE ANALYTIQUE

II.4.1. Détermination du TQ et du TP

II.4.1.1.Principe

Le TQ est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence d'un excès de thromboplastine calcique. La thromboplastine est un substitut du facteur III tissulaire. Cette technique est basée sur les travaux de Quick et al. [62]. C'est un test qui explore globalement la voie exogène de la coagulation : il permet de détecter les déficits en facteurs VII, X, II, V et le fibrinogène.

Converti en TP, il permet d'apprécier l'activité prothrombinique du plasma à tester par rapport à un plasma normal témoin à 100% [20].

II.4.1.2. Mode opératoire

II.4.1.2.1. Préparation du réactif de travail

- Après avoir retiré la capsule du flacon 1 ajouter sans délai à son contenu la quantité de tampon de reconstitution (flacon R2) indiquée sur l'étiquette.
- Mélanger doucement jusqu'à dissolution complète.
- Laisser au moins 15 minutes à 37°C.
- Homogénéiser le réactif avant pipetage.

II.4.1.2.2. Calibration

Dans notre travail, nous avons réalisé la calibration à l'aide d'un set de plasmas de référence. A chaque plasma est attribuée une valeur précise du TP déterminée avec les réactifs BIO-TP® de BIOLABO. La calibration par technique semi-automatique se fait par les étapes suivantes :

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

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

II.4.1.2.3. Présentation du dosage et valeurs de référence

La technique de détermination du TP consiste à :

Reconstituer le réactif de la thromboplastine, laisser 15 minutes à 37°C et homogénéiser avant de pipeter.	
Décongeler le plasma pauvre en plaquette à 37°C au bain marie ;	
Prélever le plasma pauvre en plaquettes	100 µL
Incuber 2 minutes à 37°C dans la zone d'incubation du coagulomètre	
Insérer la cupule dans le coagulomètre au niveau de la zone de lecture et ajouter la thromboplastine calcique BIO-TP®	200 µL

Le chronomètre se déclenche automatiquement et s'arrête à la formation du caillot. On a le temps de Quick ou Temps de coagulation). Le dosage se fait en double et le coagulomètre calibré affichera le temps de coagulation en secondes suivi du taux de prothrombine en pourcentage.

Valeurs de référence du TP : 70 et 100% [76].

II.4.2. Détermination du temps de Céphaline activé

II.4.2.1. Principe

Le TCA est le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, recalcifié en présence de Céphaline jouant le rôle de substitut plaquettaire et d'un activateur de la phase de contact de la coagulation. C'est un test qui permet d'explorer globalement la voie endogène de la coagulation. Il permet ainsi d'identifier un déficit quantitatif ou qualitatif en FVIII, FIX, FXI, FXII, en prékallicréine (PK) ou en kinogène de haut poids moléculaire (KHPM) ainsi qu'en facteurs X, II, V et le fibrinogène qui correspondent aux facteurs de la voie commune de la coagulation [76].

II.4.2.2. Mode opératoire

II.4.2.2.1. Réalisation du dosage

Le réactif est prêt à l'emploi.

Décongeler le PPP à 37°C au bain marie ;	
Au niveau de l'automate, dans une cupule contenant une bile :	
Introduire le PPP.	100µL
Ajouter le réactif « APTT Reagent ».	100 µL
Agiter et incuber exactement pendant 120 secondes à 37°c dans la zone d'incubation.	
Ajouter du CaCl ₂ 0.025M préalablement incubé à 37 °c.	100 µL

Le chronomètre se déclenche automatiquement et s'arrête à la formation d'un caillot. On a le temps de coagulation, le TCA.

II.4.2.2.2. Valeurs de référence

Les résultats du TCA sont exprimés en secondes. Ils sont également exprimés en fonction du TCA du témoin. La valeur de référence en secondes est

de 30 à 40 secondes. Le rapport TCA patient/TCA témoin normal (M/T) est compris entre 0,8 et 1,2 [76]. Le TCA est dit allongé lorsque le rapport $M/T > 1,2$.

II.4.3. Indice de ROSNER

II.4.3.1. Principe

L'IR est un calcul exprimé en pourcentage effectué dans le sang pour vérifier s'il contient un anticoagulant circulant (ACC). 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. Le mélange se faisant à volume égal. Ce plasma normal est chargé d'apporter le facteur déficient chez le patient [81].

L'IR s'exprime selon la formule suivante :

$$I = \frac{\text{TCA (M+ T)} - \text{TCA (T)}}{\text{TCA (M)}}$$

Avec :

TCA (M+T) = TCA du mélange entre le plasma normal ou témoin et le plasma du malade.

TCA (T) = TCA du plasma normal ou témoin

TCA (M) = TCA du plasma du malade [76].

II.4.3.2. Mode opératoire

- Réaliser un pool de plasmas témoins provenant de 3 à 5 donneurs et déterminer le TCA de celui-ci ;
- Mélanger 100 µL de PPP du patient à 100 µL du pool de plasma ;
- Prélever 100 µL de ce mélange et y ajouter 100 µL du réactif « APTT Reagent » ;

- Incuber exactement pendant 120 secondes à 37°C au niveau de la zone d'incubation ;

- Ajouter 10 ml μ L de CaCl_2 préalablement incubé à 37°C ;

Le chronomètre se déclenche automatiquement et s'arrête à la formation d'un caillot. On a le temps de coagulation, le TCA.

II.4.3.3. Résultats et interprétations

- $\text{IR} < 12\%$: Orientation vers un déficit en facteurs de la voie endogène de la coagulation ;

- $\text{IR} > 15\%$: Présence d'anticorps anticoagulants circulants ;

- $12\% < \text{IR} < 15\%$: Zone d'incertitude [76].

II.4.4. Dosage du FVIII ou du FIX

II.4.4.1. Principe

Le plasma exempt de facteur de coagulation peut être utilisé de façon générale pour confirmer un déficit, ainsi que pour identifier et quantifier le déficit dans le plasma du patient. Un plasma de patient présentant un déficit en FVIII ou en FIX de la coagulation est incapable de compenser l'absence de ce facteur dans le plasma exempt du FVIII de la coagulation : en conséquence, le TCA sera allongé [81].

II.4.4.2. Mode opératoire

II.4.4.2.1. Préparation des réactifs

Plasmas exempts : dissoudre le contenu avec 100 μ L d'eau stérile. Avant utilisation, laisser reposer pendant au moins 15 minutes, à la température du laboratoire (15 et 25 °C), puis agiter doucement en évitant la formation de mousse. Mélanger soigneusement une nouvelle fois avant utilisation.

II.4.4.2.2. Etablissement des dilutions du standard

Diluer le plasma de référence conformément au schéma suivant et le doser :

Tableau II : Dilutions du plasma de référence

Dilutions	1	1/2	1/4	1/7	1/20	1/50	1/100
Calibrant (en μL)		50	20	20	10	10	10
Facteur diluant (en μL)		50	60	120	180	490	990
Volume total (en μL)		100	80	140	190	500	1000

II.4.4.2.3. Détermination du temps de coagulation des différentes dilutions du standard.

Le mode opératoire consiste à diluer le PPP, selon le même protocole de dilution du calibrant. Pour notre travail, nous avons utilisé la dilution au 1/10. Dans une cupule contenant une bille préchauffée à 37°C :

Introduire le plasma exempt de FVIII (ou de FIX)	50 μL
Ajouter la dilution de l'échantillon (45 μL facteur diluent + 5 μL plasma patient ou calibrant)	50 μL
Ajouter le réactif SynthASil®	100 μL
Incuber à 37°C pendant 120 secondes dans la zone d'incubation du coagulomètre.	
Ajouter une solution de CaCl_2 préchauffée à 37 °C	100 μL

Le chronomètre se déclenche automatiquement et s'arrête à la formation d'un caillot. Le temps de coagulation s'affiche sur le coagulomètre.

II.4.4.2.4. Présentation de la courbe d'étalonnage du

FVIII ou du FIX

En se basant sur la valeur de l'activité du FVIII ou du FIX donnée par le plasma de référence, on détermine l'activité de ses différentes dilutions. Puis on fait correspondre le temps de coagulation de chaque dilution à l'activité du FVIII ou du FIX.

Tableau III : Temps de coagulation des dilutions et pourcentages d'activité du FVIII ou du FIX correspondant.

Dilutions	1	1/2	1/4	1/7	1/20	1/50	1/100
Pourcentage d'activité du FVIII ou du FIX (en %)	116*	58	29	16,57	5,8	5,32	1,16
Temps de coagulation (en secondes)	50,5	57,7	63,5	68	76,9	83,1	90,2

* Valeur donnée par la notice du calibrant.

Le tracé de la courbe d'étalonnage se fera selon un modèle polynomial grâce au logiciel Excel selon la méthodologie suivante :

Une colonne avec les concentrations de chaque standard et une colonne avec les temps correspondants. Puis établir un graphique avec la concentration (%) en abscisse et le temps (s) en ordonnée (Sélectionner « Nuage de points », « Avec marques »). Pour calculer le pourcentage de facteur d'un patient ou calibrant, il faut inverser l'équation étant donné que $x = \text{temps}$ et $y = \ln$ de la concentration. La valeur de y obtenue correspond au logarithme népérien (\ln) de la concentration. Pour obtenir la valeur en % du patient ou calibrant, introduire dans Excel $=\text{EXP}$ (valeur). Le tableur Excel donne alors directement le résultat en % du patient. On obtient ainsi une droite d'étalonnage qui montre que l'activité du FVIII ou du FIX est directement proportionnelle au temps de coagulation. La courbe d'étalonnage obtenue ainsi est une droite linéaire. (**Figure 11**)

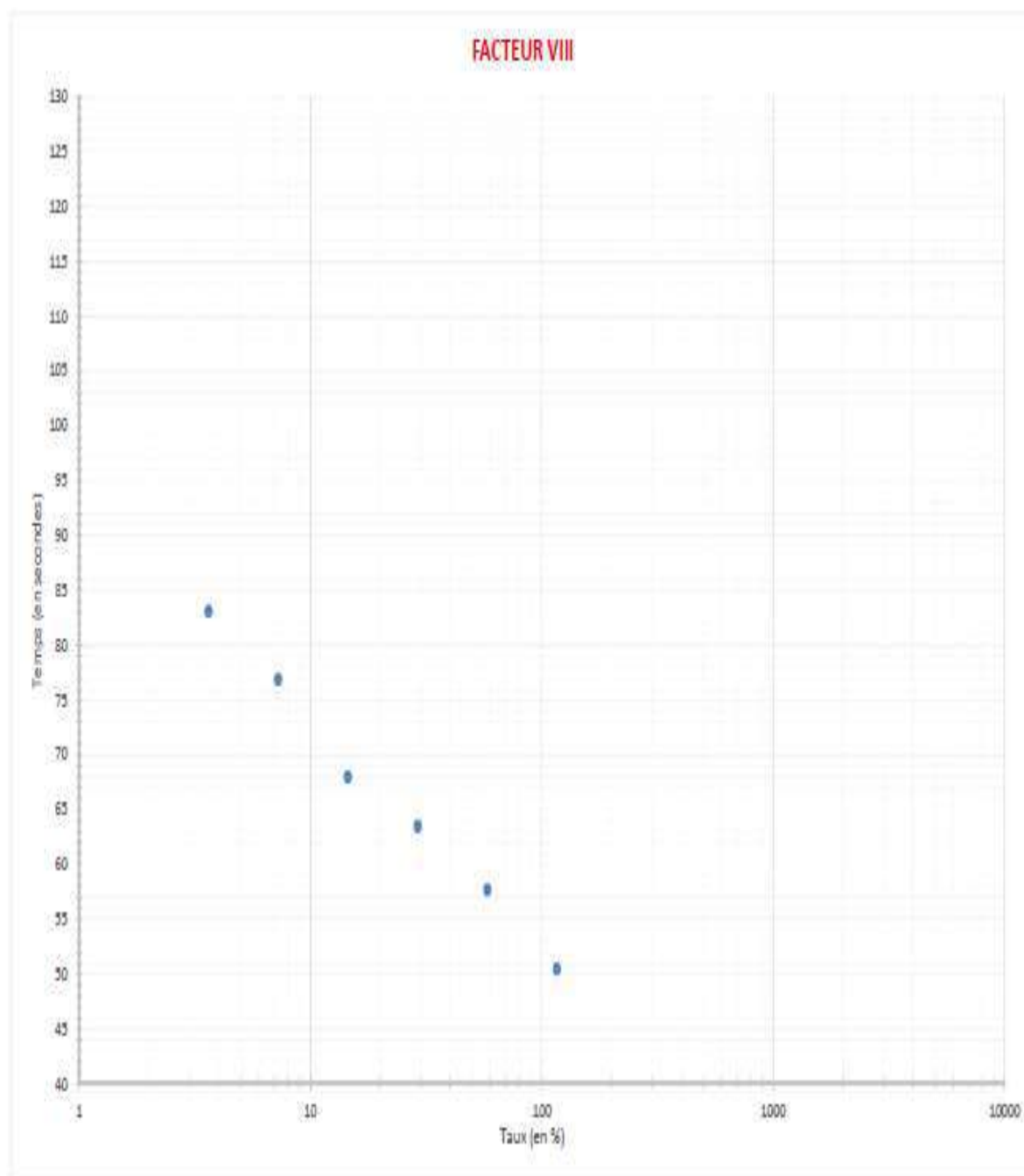


Figure 11: Courbe d'étalonnage du FVIII ou du FIX.

II.4.4.2.5. Détermination du taux en FVIII ou en FIX des patients et valeurs de référence.

Le mode opératoire consiste à diluer le PPP, selon le même protocole de dilution du calibrant. Pour notre travail, nous avons utilisé la dilution au 1/10. Dans une cupule contenant une bille préchauffée à 37°C :

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

Le chronomètre se déclenche automatiquement et s'arrête à la formation de caillot. Le temps de coagulation s'affiche sur le coagulomètre. Le temps de coagulation de chaque patient est ainsi obtenu. Puis grâce à la courbe d'étalonnage du FVIII (pareillement pour le FIX), les taux d'activité du FVIII ou du FIX du plasma des patients sont déterminés. L'activité physiologique du FVIII ou du FIX est de 60 à 120% [19,60].

II.4.5. Dosage et titrage des inhibiteurs des facteurs VIII et IX

II.4.5.1. Principe

Il s'agit d'une méthode dépendante d'un dosage de FVIII ou de FIX résiduel sur un mélange de plasma du malade (et en parallèle d'un témoin) avec une source de FVIII ou de FIX. Il consiste à la détermination d'une neutralisation de l'activité du FVIII ou FIX [81].

II.4.5.2. Mode opératoire

Se déroule en plusieurs étapes :

II.4.5.2.1. Préparation des échantillons

Etape 1 : Présentation du pool

- Prélever 5 individus sains (5 tubes citratés /personne) ;
- Faire une double centrifugation des tubes citratés ;
- Puis conserver les plasmas à 4°C dans un réfrigérateur pour éviter la dégradation du FVIII ou du FIX ;
- Doser le FVIII (ou le FIX) chez les 5 individus ;
- Mélanger les plasmas des individus sains ayant une valeur de FVIII (ou de FIX) proche de 100% ;
- Maintenir le mélange à 4°C ;
- Doser le facteur VIII (ou le facteur IX) sur le mélange.

Etape 2 : Bain-marie et inactivation à la chaleur

- Allumer les bains-marie (37°C) et (56°C) ;
- Laisser stabiliser les températures ;
- Inactiver à 56°C pendant 30 min environ 300 µL du plasma de chaque patient ;
- Inactiver à 56°C pendant 30 min environ 300µL du pool de plasma;
- Faire les inactivations dans des tubes en plastique ;
- Centrifuger pendant 10 min après inactivation.

Etape 3 : Mise en marche du coagulomètre semi-automatique Option 4 Plus de BioMérieux®

A effectuer pendant les 20 min d'inactivation.

Etape 4 : Préparation des échantillons

Préparer le « mélange malade » : dans un tube en plastique mélanger 200 µL du pool de plasma et 200 µL du plasma de chaque patient.

Par série, préparer également « le mélange contrôle » : dans un tube en plastique, mélanger 200 µL du pool de plasma et 200 µL du tampon ou plasma déplété en FVIII ou en FIX. Mettre des parafilms sur les échantillons.

Etape 5 : Incubation à 37°C

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

Etape 6 : Dosage des facteurs

Doser le facteur VIII (ou IX) sur les échantillons incubés pendant 2h à 37°C.

Etape 7 : calcul

Pour chaque patient, calculer le taux de FVIII ou de FIX résiduel ou activité résiduelle (AR) des FVIII et FIX :

Taux de FVIII ou de FIX du « mélange malade »

Taux de FVIII ou FIX résiduel = $\frac{\text{Taux de FVIII ou de FIX du « mélange malade »}}{\text{Taux de FVIII ou FIX du « mélange contrôle »}} \times 100$

Taux de FVIII ou FIX du « mélange contrôle »

La détermination de l'activité résiduelle permet de calculer le nombre d'unité Bethesda (UB). Une unité Bethesda correspond à la quantité d'inhibiteur capable de neutraliser 50 % d'une unité de facteur VIII ajoutée en deux heures à 37 °C. Le calcul du nombre d'unités Bethesda se fait selon l'équation suivante :

UB= LOG ((Activité Résiduelle-2) / (-0,3)) [26].

II .4.5.3. Résultats et interprétations

Si l'activité résiduelle du FVIII ou du FIX est \leq à 75 %, il y a présence d'inhibiteur.

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

Si l'activité résiduelle du FVIII ou du FIX est $<$ 25% alors les inhibiteurs sont en très forte concentration. Il faut donc faire si possible une titration après dilution.

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

La survenue d'un inhibiteur est définie comme l'apparition d'un inhibiteur neutralisant cliniquement significatif selon la méthode Bethesda avec un titre supérieur ou égal à 0,6 UB/ml [26].

Lorsque le titre d'inhibiteur est compris entre 0,6 et 5 UB /ml, le titre est dit faible [26]. Lorsque le titre d'inhibiteur est supérieur à 5 UB/ ml, le titre est dit fort [28].

II.5. SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES

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

DEUXIEME SECTION : RESULTATS

I. RESULTATS GLOBAUX

I.1. Diagramme de répartition

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

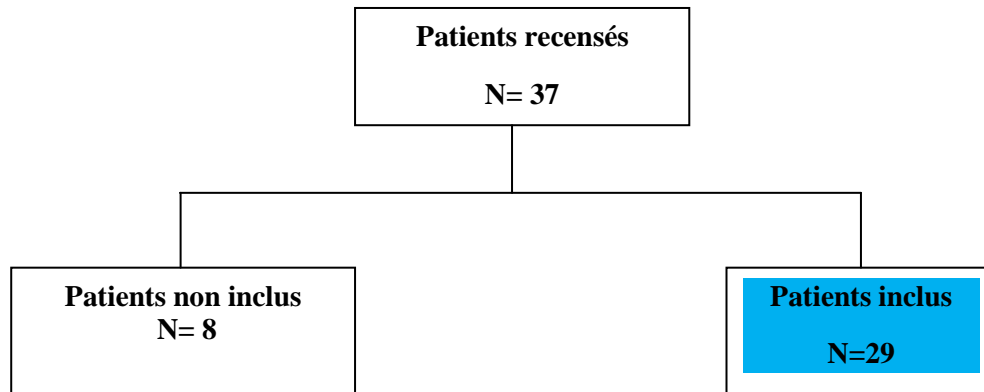


Figure 12: Diagramme récapitulatif du nombre de patients

29 patients (78,4 %) répondaient aux critères d'inclusion.

Les patients retirés de l'étude sont ceux qui avaient reçu des concentrés de facteurs de substitution 24h avant le prélèvement.

I.2. Statut pathologique

Tableau IV: Répartition de la population selon le statut pathologique de base

Formes de l'hémophilie	n	%
Hémophilie A sévère	23	79,3
Hémophile B modérée	1	3,4
Hémophilie indéterminée	5	17,2
Total	29	100

Notre cohorte comportait majoritairement des patients hémophiles A sévère et 5 patients ignoraient leur statut pathologique.

II. DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

II.1.Age

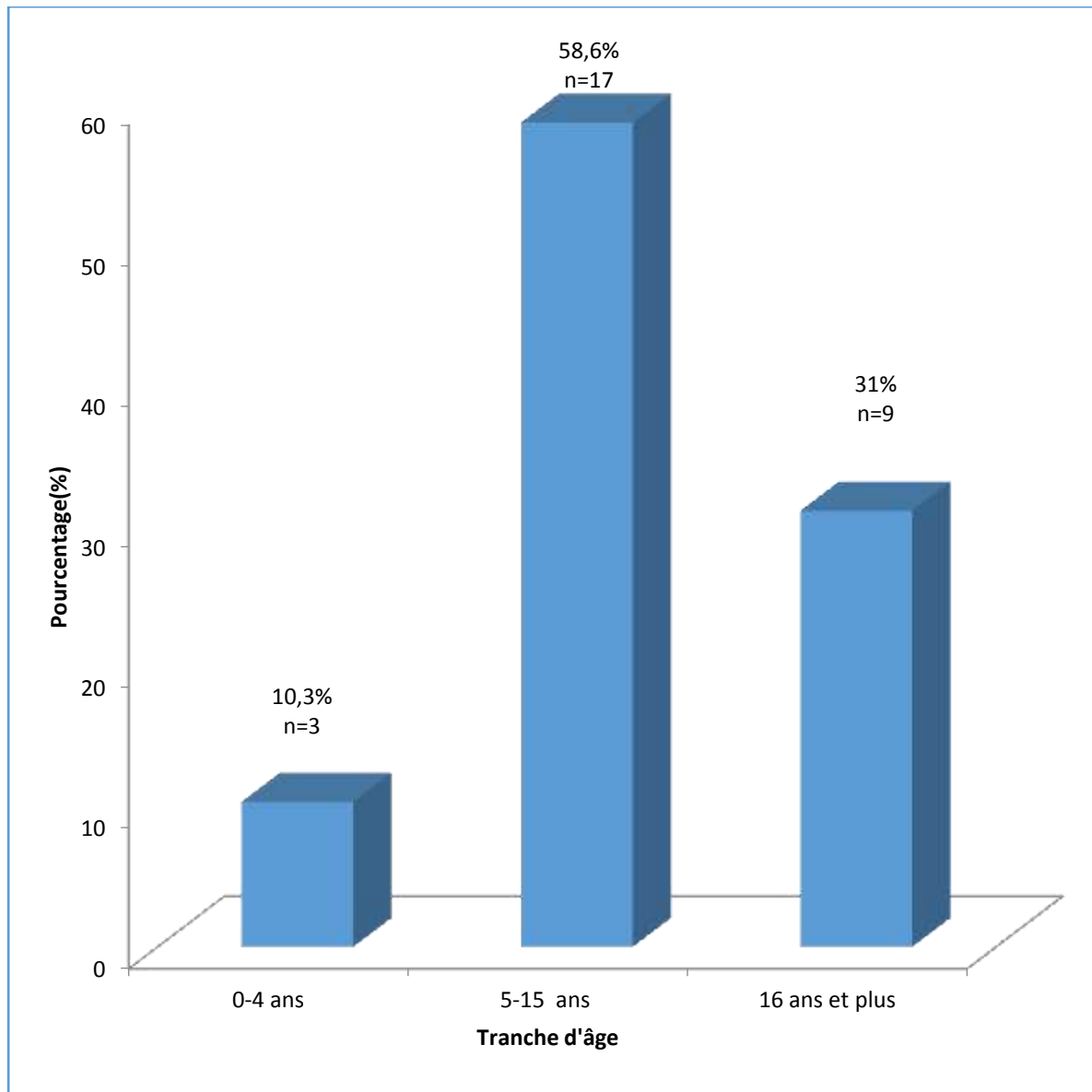


Figure 13: Répartition de la population selon l'âge.

La majorité des patients avaient un âge compris entre 5 et 15 ans. L'âge moyen des patients était de $15,03 \pm 11,00$ ans avec un âge minimum de 1an et un maximum de 48 ans.

II.2. Origines

Tableau V : Répartition de la population selon la ville de résidence.

Villes de résidence	n	%
Abengourou	1	3,4
Ayamé	1	3,4
Azaguié	1	3,4
Daloa	1	3,4
Divo	1	3,4
Grand Bassam	1	3,4
Grand Lahou	1	3,4
Sikensi	1	3,4
Yaou	1	3,4
Aboisso	2	6,9
Korhogo	2	6,9
Adzopé	3	10,3
Abidjan	6	20,7
Bouaké	7	24,1
Total	29	100

La majorité des patients de notre étude résidaient dans les villes de Bouaké et d'Abidjan.

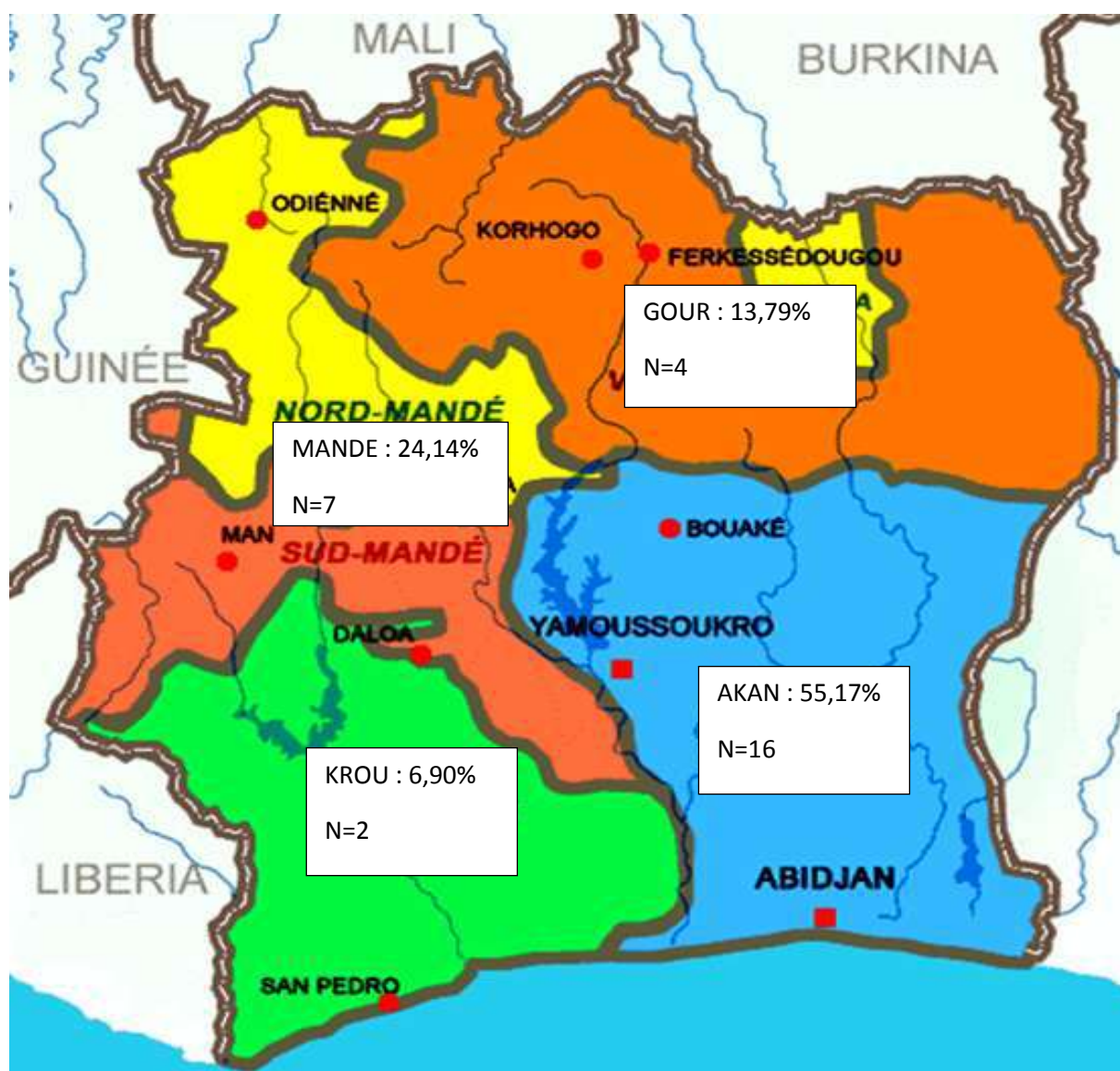


Figure 14: Répartition de la population selon l'origine ethnique.

Les patients appartenant au groupe ethnique AKAN constituaient plus de la moitié des patients de l'étude soit 55,17%.

II.3. Activités socioprofessionnelles

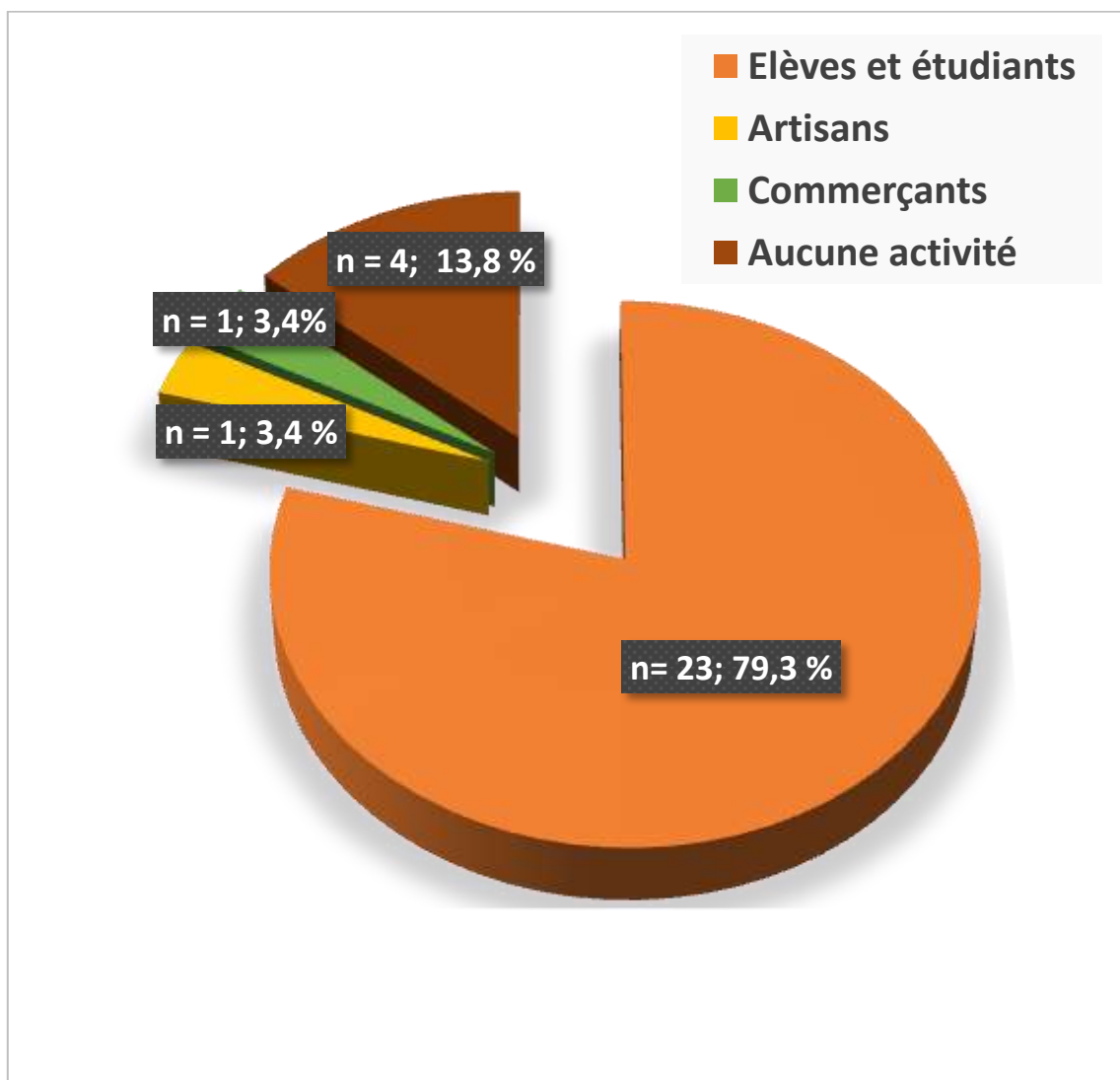


Figure 15 : Répartition de la population selon l'activité professionnelle.

La majorité soit 79,3% des patients étaient des élèves et des étudiants. 13,8 % d'entre eux n'avaient aucune activité.

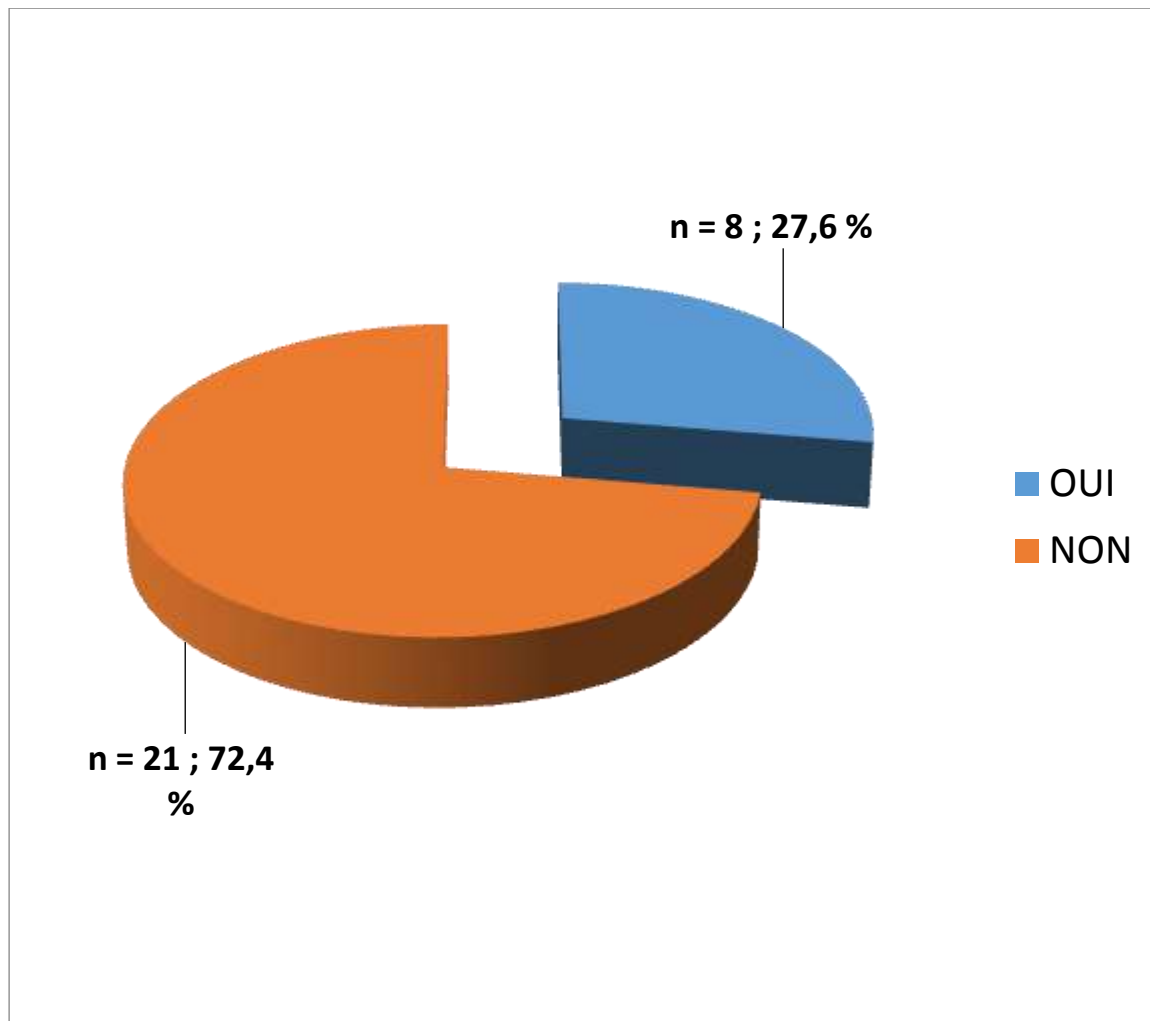


Figure 16 : Répartition de la population selon la pratique ou non d'une activité sportive.

La majorité des patients de notre étude soit 72,4 % ne pratiquaient pas d'activité sportive.

III. DONNEES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

III.1. Circonstances de découverte

Tableau VI : Répartition de la population selon les circonstances de découverte de la maladie.

Circonstances de découverte	n	%
Circoncision	9	31,0
Hémorragies extériorisées accidentelles	9	31,0
Enquête familiale	8	27,6
Vaccination	1	3,4
Chirurgie	1	3,4
Saignements spontanés	1	3,4
Total	29	100

La circoncision et les hémorragies extériorisées accidentelles étaient les principales circonstances de découverte de la maladie.

III.2. Manifestations cliniques

Tableau VII : répartition de la population selon la nature des manifestations cliniques hémorragiques

Nature des manifestations	n	%
Hémorragies provoquées	15	51,7
Hémorragies spontanées	14	48,3
Total	29	100

Les manifestations cliniques hémorragiques étaient soit spontanées soit provoquées. Les hémorragies provoquées étaient majoritaires.

Tableau VIII : répartition de la population selon les différents types de manifestations cliniques hémorragiques

Manifestations cliniques hémorragiques	n	%
Hématomes	18	62,1
Hémarthroses	26	89,6
Hémorragies extériorisées	26	89,6

Certains patients présentaient plusieurs manifestations cliniques hémorragiques à la fois. Les hémarthroses et les hémorragies extériorisées étaient les manifestations cliniques hémorragiques les plus observées.

Tableau IX : Localisation des hémarthroses

Localisations des hémarthroses	n	%
Genoux	22	75,9
Coudes	17	58,6
Chevilles	9	31,0
Poignets	3	10,3
Hanches	2	6,9

Les genoux, les coudes et les chevilles représentaient les principaux sièges des hémarthroses.

Tableau X : Type d'hémorragies extériorisées

Types d'hémorragies extériorisées	N	%
Gingivorragies	18	69,3
Epistaxis	4	15,4
Hématuries	2	7,7
Rectorragies	1	3,8
Saignements de la gorge	1	3,8
Total	26	100

Les gingivorragies constituaient le type d'hémorragies extériorisées le plus rencontré.

III.3. Complications liées à la maladie

La survenue de complications était observée chez plus de trois quart des sujets.

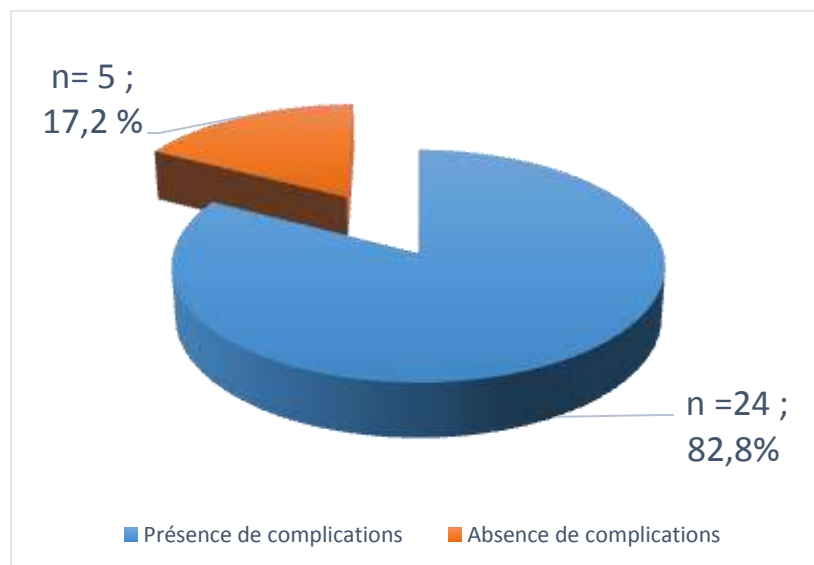


Figure 17 : Distribution de la population selon la survenue ou non de complications.

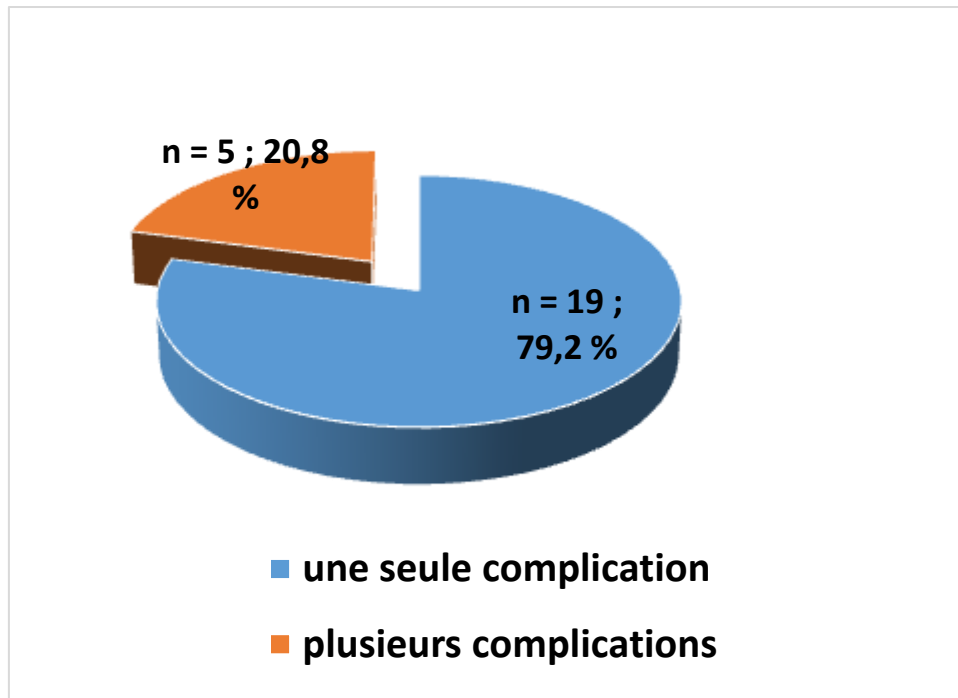


Figure 18 : Répartition de la population selon la présence d'une ou de plusieurs complications.

Plus de la moitié des patients soit 79,2 % ne présentaient qu'une seule complication.

Tableau XI : Distribution de la population selon le type de complications

Types de complications	n	%
Hémarthroses répétitives	14	58,3
Déformations articulaires	5	20,8
Arthropathies hémophiliques	4	16,7
Pseudotumeurs hémophiliques	3	12,5
Hématomes compressifs	2	8,3

Plusieurs complications pouvaient être retrouvées chez un même patient. Les hémarthroses répétitives constituaient la complication la plus fréquemment retrouvée.

III.4. Aspects thérapeutiques

Tableau XII : Distribution de la population selon le traitement spécifique

Traitements	n	%
Concentrés de F VIII	28	96,5
Concentrés en FIX	1	3,5
Total	29	100

Tous les patients de l'étude avaient reçu le traitement de substitution par les concentrés de facteurs.

Tableau XIII : Distribution de la population selon le traitement non spécifique.

Traitements	n	%
Plasma Frais Congelé (PFC)	7	24,1
Sang total	6	20,7
Cryoprécipité	5	17,2
Concentrés érythrocytaires	1	3,5

Un même patient pouvait recevoir plusieurs traitements non spécifiques.

Le PFC était le produit sanguin labile le plus utilisé dans le traitement non spécifique des hémophiles.

Tableau XIV : Distribution de la population selon le traitement adjuvant

Traitement	n	Pourcentages (%)
Traitement martial	6	20,7
Anti-fibrinolytiques (EXACYL®)	4	13,8
Anti-inflammatoires (CELEBREX®)	2	6,7

Le traitement adjuvant fréquemment prescrit était le traitement martial.

IV. DONNEES BIOLOGIQUES

IV.1. Bilan de l'hémostase

Tableau XV : Bilan de routine de la coagulation

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
TP(%)	93,8	16,1	100,0	78,0	100,0
TCA (s)	151,3	49,8	144,5	78,9	297,9
IR	11,0	2,0	7,1	1,8	46,4

Tous les patients présentaient un TP normal et un TCA allongé.

L'indice de ROSNER moyen était inférieur à 12. Le TCA s'était donc corrigé chez la majorité de nos patients. Il s'agissait d'un déficit en facteur.

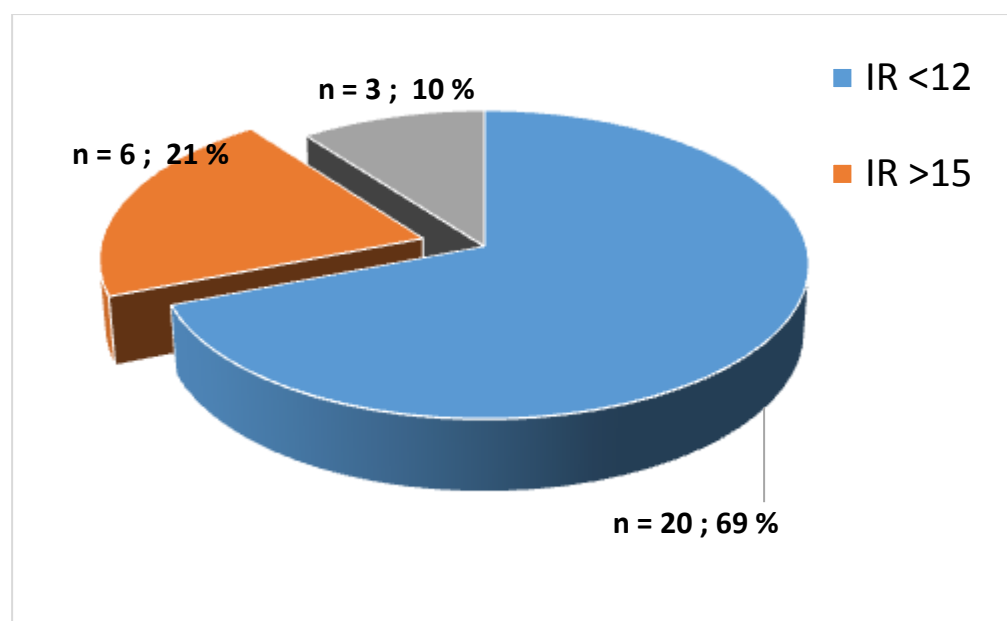


Figure 19 : Répartition de la population selon les valeurs de l'indice de ROSNER.

L'IR était supérieur à 15 chez 21 % des patients orientant vers la présence d'inhibiteur.

IV.2. Dosage du FVIII et du FIX

Tableau XVI: Distribution de la population en fonction du déficit en FVIII ou en FIX.

	Effectifs (n)	Pourcentages (%)	Moyenne	Minimum	Maximum
Déficit en FVIII	28	96,5	<1	<1	10,4
Déficit en FIX	1	3,5	<1	<1	0,7
Total	29	100,0			

La quasi-totalité de nos patients soit 96,5 % présentait un déficit en facteur VIII donc était hémophile A et un seul patient était hémophile B.

Tableau XVII: Distribution de la population selon le degré de sévérité de l'hémophilie.

Degrés de sévérité	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Hémophilie A Sévère (Taux de facteur < 1 %)	27	93,0
Hémophilie A mineure (Taux de facteur > 5 %)	1	3,5
Hémophilie B sévère (Taux de facteur < 1 %)	1	3,5
Total	29	100

La quasi-totalité des patients hémophiles A ou B présentait une hémophilie sévère. Un cas d'hémophilie A mineure avaient été déterminé avec un taux de FVIII égal à 10,4%.

IV.3. Recherche des inhibiteurs

Tableau XVIII : Distribution de la population selon les valeurs de l'activité du FVIII ou du FIX résiduel.

	Classes d'AR	(n)	(%)	Min.	Max.
Activité du FVIII Résiduel (%)	< 25 %	3	10,3	0,9	22,2
	[25- 75]	5	17,2	39,2	75
	>75	20	69,0	81,2	98,8
Activité du FIX résiduel	[25- 75]	1	3,5	74,9	74,9
Total		29	100		

La majorité des patients soit 69% avaient une activité résiduelle supérieure à 75 % et n'avaient donc pas développé d'inhibiteurs.

Tableau XIX : Répartition de la population en fonction de la présence ou non d'inhibiteurs cliniquement significatifs.

Inhibiteurs	Titres (UB/ml)	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Présence	$\geq 0,6$	5	17,2
Absence	$0,6 <$	24	82,8
Total		29	100

Les patients qui présentaient les inhibiteurs étaient les moins nombreux.

Tableau XX : Distribution de la population selon les titres d'inhibiteurs.

Paramètres	Titres (UB/ml)	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Faible titre d'inhibiteur	[0,6-5]	4	80
Fort titre d'inhibiteur	> 5	1	20
Total		5	100

Un seul patient avait un titre fort d'inhibiteur égal à 6,8 UB/ml.

V. DONNEES ANALYTIQUES

V.1. Indice de ROSNER

Tableau XXI : Variation de l'IR en fonction de l'âge.

	Indice de ROSNER			
Age (années)	<12	12-15	>15	Total
0-4	3	0	0	3
5-15	10	3	4	17
≥16	7	0	2	9
Total	20	3	6	29

(P=0,0001)

La différence statistique observée était significative. L'âge des patients était donc statistiquement lié à l'IR. Les sujets d'âge compris entre 5 et 15 ans étaient les plus nombreux à présenter un IR supérieur à 15 donc non corrigé et orientant vers la présence d'inhibiteur

Tableau XXII : Relation entre l'IR et les complications.

	Indice de ROSNER (IR)			
Complications	<12	12-15	>15	Total
Oui	18	2	4	24
Non	2	1	2	5
Total	20	3	6	29

(P=0,31)

La différence statistique observée n'était pas statistiquement significative. La présence ou non de complication n'était pas liée à l'IR.

V.2. Inhibiteurs

Tableau XXIII : Variation du titre des inhibiteurs en fonction de l'âge.

Age (années)	Inhibiteurs présents à faible titre (UB/ml) 0,6-5	Inhibiteurs présents à fort titre (UB/ml) > 5	Total
0-4	0	0	0
5-15	1	1	2
≥16	3	0	3
Total	4	1	5

(P=0,0001)

La différence statistique observée était significative. La survenue de l'inhibiteur était donc liée à l'âge de nos patients. Plus de la moitié des patients développant des inhibiteurs étaient âgés de 16 ans et plus.

Tableau XXIV : Relation entre le titre des inhibiteurs et la présence de complications.

Complications	Titre d'inhibiteurs (UB/ml)			Total
	$\leq 0,5$	0,6 – 5	>5	
Oui	21	2	1	24
Non	3	2	0	5
Total	24	4	1	29

(P=0,16)

La différence statistique observée n'était pas statistiquement significative. Le développement d'inhibiteurs n'était pas lié aux complications.

V.3. Indice de ROSNER et inhibiteurs

Tableau XXV : Variation de l'IR en fonction des inhibiteurs.

Titres d'inhibiteurs UB/ml	Variation de l'IR			Total
	<12	12-15	>15	
0,6 - 5	2	0	2	4
>5	0	0	1	1
Total	2	0	3	5

(P=0,0001)

La différence statistique était hautement significative. Ce qui signifie que la détermination de l'IR est un bon indicateur de la présence d'inhibiteurs.

TROISIEME SECTION : DISCUSSION

Vingt-neuf (29) patients hémophiles respectaient les critères d'inclusion et donc constituaient l'échantillon de l'étude. Parmi ces-derniers, 83.8 % connaissaient leur statut pathologique lors de l'administration du questionnaire. En effet la Fédération Mondiale de l'Hémophilie pour favoriser le développement des soins, travaille avec ses organisations nationales membres dont l'Association des Hémophiles de Côte d'Ivoire. Ce travail vise à appuyer la structure qui fournit des services aux hémophiles, notamment l'Unité d'hématologie clinique du laboratoire central du CHU de Yopougon ici en Côte d'Ivoire, par le biais d'un réseau de centres de traitement de l'hémophilie [28]. Ainsi l'Unité d'hématologie clinique du laboratoire central du CHU de Yopougon et le Centre de Traitement de l'Hémophilie (CTH) de Bruxelles en Belgique se sont engagés depuis 2015 dans un partenariat de jumelage. Ce qui a permis d'améliorer l'expertise médicale et le diagnostic en laboratoire [28]. C'est fort de cela qu'un grand nombre des patients de notre étude étaient correctement diagnostiqués et connaissaient leur statut hémophilique.

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

I.1. Age

L'âge de notre population d'étude variait de 1 à 48 ans, avec une moyenne de 15,03 ans. La tranche d'âge majoritaire était celle de 5 à 15 ans avec 58,6%. La moyenne d'âge de notre population était à l'image de celle de la population ivoirienne, qui est encore très jeune selon les résultats du Recensement Général de la Population et de l'Habitat (RGPH) réalisé en 2014 par l'Institut National de la Statistique en Côte d'Ivoire [44]. Notre résultat se rapprochait également de celui noté au cours de l'étude d'Hasina réalisée à Madagascar et qui avait trouvé un âge moyen de 12 ans [39]. Cependant cet âge moyen de nos patients s'éloignait de celui retrouvé dans d'autres études réalisées auparavant en Côte d'Ivoire par Koffi [52] en 1999 et Kadja [48] en 2001. Elles rapportaient en effet des moyennes d'âge respectives de 8,5 ans et 9,28 ans [52, 48]. Cette différence

pourrait s'expliquer par l'augmentation de l'espérance de vie des hémophiles qui aujourd'hui est très proche de celle de la population générale [6].

I.2. Origines

Parmi les quatre groupes ethniques majoritaires en Côte d'Ivoire, le groupe Akan avec un pourcentage de 55,17 % prédominait, suivi du groupe des Mandés avec 24,14 % (**Figure 14**). Ce résultat se rapprochait de celui du RGPH de 2014 qui indiquait le groupe Akan comme majoritaire avec une proportion de 38,1%, suivi du groupe des Mandés avec 28,1% [44]. Ces résultats étaient également similaires à ceux d'études antérieures réalisées en Côte d'Ivoire par Sangaré et al. qui mentionnaient que 40 % de la population étaient des Akans [67].

Les patients résidants dans les villes de Bouaké et d'Abidjan étaient les plus nombreux au cours de notre étude avec les proportions respectives de 24,1 % et de 20,1 % (**Tableau V**). Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que les villes de Bouaké et d'Abidjan abritent des CHU comprenant des services d'hématologie capable d'assurer une prise en charge adéquate des hémophiles.

I.3. Activités socioprofessionnelles

Nos patients étaient en majorité des élèves et étudiants avec un pourcentage de 72,4 % (**Figure 15**). Ces résultats étaient en concordance avec les âges prédominants observés dans notre étude et témoignaient de la jeunesse de la population ivoirienne. Ils témoignaient également du taux élevé de scolarisation des garçons ivoiriens qui était estimé à 67,1 % au cours des années 2008 à 2012 selon les données de l'UNICEF [78]. Néanmoins 13,8 % de nos patients n'avaient aucune activité. Ce dernier résultat était similaire à celui de l'étude de Guissou qui indiquait dans sa population d'étude vivant à Dakar 19,36 % de patients sans activité professionnelle [37].

Plus de la moitié de nos patients soit une proportion de 72,4 % (**Figure 16**) ne pratiquait pas d'activité sportive. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la

pratique par le sujet hémophile d'une activité sportive est encore considérée dangereuse par le patient lui-même ou par ses proches. Car elle peut être l'occasion de blessures aiguës ou de lésions chroniques. Pourtant une étude menée par Gomis et al. [33] montrait que la pratique d'une activité sportive était à encourager. En effet chez le sujet hémophile, la pratique d'une activité sportive permet de maintenir la mobilité et la force des articulations ainsi que la souplesse musculaire [58].

II. DONNEES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

II.1.Circonstances de découverte

Les principales circonstances de découverte de la maladie étaient la circoncision et les hémorragies extériorisées accidentelles. Elles étaient observées aux mêmes fréquences de 31% suivies des enquêtes familiales avec un pourcentage de 27,6 % (**Tableau VI**). Nos résultats s'accordaient à ceux de l'étude de Hamdi et al. en Algérie, selon lesquels la plus grande majorité des patients étaient découverts à la suite d'hémorragies extériorisées et lors d'une circoncision [40]. Par contre les résultats de l'étude réalisée en 2014 par le Réseau France Coag. différaient des nôtres. Ils avaient montré en effet que la principale circonstance de découverte à partir de l'an 2000 était le bilan systématique dans 46% des cas [45].

II.2. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques hémorragiques étaient soit spontanées soit provoquées. Les hémorragies provoquées étaient les plus retrouvées avec un pourcentage de 51,7% tandis que les hémorragies spontanées étaient observées à la fréquence de 48,3% (**Tableau VII**). Nos résultats s'éloignaient de ceux habituellement décrits dans la littérature, bien que la majorité de nos patients fût des hémophiles sévères. En effet la gravité de la clinique chez l'hémophile est liée à l'intensité du déficit en facteur VIII ou IX [79]. Ainsi chez les hémophiles sévères, les manifestations cliniques hémorragiques sont principalement

spontanées et surviennent en l'absence même de cause hémorragique identifiable [79].

Les hémarthroses, les hématomes et les hémorragies extériorisées étaient les signes cliniques observés chez nos patients (**Tableau VIII**). Nos résultats étaient semblables à ceux de Benajiba et al. au Maroc [10]. Cependant les fréquences auxquelles étaient observés ces signes cliniques dans notre étude différaient de celles de l'étude de Benajiba et al. En effet dans notre étude, les hémarthroses et les hémorragies extériorisées prédominaient avec des proportions identiques de 89,6 % suivies des hématomes avec 62,1 % (**Tableau VIII**). Alors que l'étude de Benajiba et al. indiquait plutôt les hémorragies extériorisées comme les moins fréquentes avec une proportion de 20% [9]. Cela pourrait s'expliquer par la prédominance de sujets hémophiles sévères dans notre population.

Lorsqu'elles étaient présentes, les hémarthroses étaient localisées essentiellement au niveau des genoux, des coudes et des chevilles dans les pourcentages respectifs de 75,9%, 58,6 % et 31,0 % (**Tableau IX**). La susceptibilité de ces articulations aux hémarthroses pourrait s'expliquer par le fait qu'elles n'ont qu'un seul plan de mobilité et que toute sollicitation en dehors de ce plan pourrait entraîner une élévation capsulo-synoviale, source d'hémorragie [35]. Parmi les hémorragies extériorisées notées chez nos patients, les gingivorragies arrivaient en tête avec une fréquence de 69,3% suivies des épistaxis (15,4 %) et des hématuries (7,7 %). Nous avons enregistré enfin un cas de rectorragie (3,8%) et un cas de saignement à la gorge (3,8%) (**Tableau X**).

II.3. Complications

La survenue de complications concernait la majorité des patients de notre étude soit une proportion de 83 % (**Figure 17**). Parmi les patients sujets à des complications, 79 % présentaient un seul type de complication et 21 % plusieurs à la fois (**Figure 18**). Les hémarthroses répétitives constituaient la complication

majeure retrouvée chez nos patients avec une fréquence de 58,3% suivies des déformations articulaires, des arthropathies hémophiliques et des pseudotumeurs hémophiliques aux fréquences respectives de 20,8 %, de 16, 5 % et de 12,5% et enfin les hématomes compressifs étaient les plus rares (8,3%) (**Tableau XI**). Ces résultats pourraient s'expliquer par les grandes difficultés rencontrées par les pays émergents comme la Côte d'Ivoire pour effectuer le diagnostic biologique et assurer ainsi une prise en charge thérapeutique efficace. En effet l'administration à la demande de concentrés de FIX ou de FVIII exogène de haute pureté, d'origine plasmatique ou recombinante, permet de faire face aux hémorragies ponctuelles [55]. Le traitement prophylactique par contre permet d'éviter la répétition des hémarthroses et hématomes et par corolaire d'empêcher l'évolution de la clinique vers des complications plus graves telles que les arthropathies, déformations articulaires et pseudotumeurs [55]. Or un tel traitement présente une limite principale économique puisque son coût s'évalue à environ 300000 dollars par personne et par an [51].

II.4. Aspects thérapeutiques

Tous les patients de notre étude avait reçu le traitement de substitution par les concentrés de FVIII ou de FIX. (**Tableau XII**). La mise à disposition à nos patients des concentrés en FVIII ou en FIX est rendue possible grâce à l'aide apportée par la fédération mondiale de l'hémophile (FMH), qui offre les concentrés en facteurs VIII et IX aux associations des hémophiles dans plusieurs pays. Le but de la FMH est d'offrir à tous les hémophiles quel que soit leur lieu d'habitation un traitement de qualité [70]. Par ailleurs nos résultats étaient différents de ceux de Benajiba et al. au Maroc qui rapportaient que la prise en charge thérapeutique des sujets hémophiles consistait généralement en la perfusion du PFC compte tenu du cout élevé des concentrés de FVIII recombinant [9].

Le Plasma Frais Congelé, le sang total et les cryoprécipités étaient les principaux produits sanguins labiles apportés en complément du traitement spécifique par les facteurs VIII et IX. Ils étaient retrouvés aux fréquences respectives de 24,1 %, 20,7 % et de 17,2 % (**Tableau XIII**). Les concentrés érythrocytaires étaient les plus rarement prescrits (3,5 %) (**Tableau XIII**). Ces produits sont encore utilisés bien que la FMH recommande vivement d'utiliser des concentrés recombinants ou dérivés de plasma viro-inactivé au lieu du PFC en vue du traitement de l'hémophilie et d'autres troubles de la coagulation génétique [23].

Le traitement adjuvant fréquemment prescrit à nos patients était le traitement martial avec une fréquence de 20,7 %. En effet les saignements chroniques sont la première cause de carence martiale. Il y avait ensuite le traitement anti-fibrinolytique avec l'acide tranexamique (13,8 %), qui aide à la prévention et au traitement des saignements. Et enfin le traitement anti-inflammatoire par les inhibiteurs des cox-2 (6,7 %) (**Tableau XIV**). Ces-derniers interviennent dans le soulagement des douleurs dues à l'arthropathie hémophilique chronique où ils jouent un rôle plus important et plus adapté que les autres AINS [77,22].

III. DONNEES BIOLOGIQUES

III.1. Bilan de l'hémostase

Le TP était normal chez tous nos patients avec une valeur moyenne de 93,8% (**Tableau XV**). Cela indiquait que les facteurs de la voie exogène et commune explorés par le TP étaient normaux. Il s'agit des facteurs VII, X, V, II et I [66].

Le TCA moyen était de 151,3 s avec un minimum de 78,9 s et un maximum de 297,9 s (**Tableau XV**). Le rapport du TCA du malade donnait une valeur moyenne de 4,58. Cette valeur interprétable était supérieure aux valeurs

normales situées entre 0,8 et 1,2 [66]. Le TCA était donc allongé chez tous nos patients. Il pourrait donc y avoir un déficit en FVIII ou en FIX ou encore présence d'un anticoagulant circulant dirigés contre ces facteurs [66]. Par ailleurs ce résultat correspondait aux données de l'étude de Borel-Derlon qui indiquaient que chez les hémophiles sévères le TCA était multiplié par 3 ou plus [11].

Le test de correction réalisé en vue de situer l'origine de l'allongement du TCA a révélé un Indice de ROSNER (IR) moyen de 11% avec un minimum de 1,8% et un maximum de 46,4%. L'IR moyen était donc inférieur à 12%. Le TCA s'était donc corrigé chez la majorité des patients (**Tableau XV**). Par contre chez 21 % des patients l'IR était supérieur à 15 (**Figure 19**). Donc il ne s'était pas corrigé, cela oriente donc vers la présence d'un anticoagulant circulant [66].

III.2. Dosage des facteurs VIII et IX

Au cours de notre étude 28 patients (96,5 %), présentaient un déficit en facteur VIII, donc étaient hémophiles A. Un seul patient (3,5 %) présentait un déficit en facteur IX donc était hémophile B (**Tableau XVI**). Parmi les 28 sujets hémophiles A, 27 (93 %) étaient hémophiles A sévères et un seul patient (3,5%), était hémophilie A mineur. Le seul sujet hémophile B présentait une hémophilie sévère (**Tableau XVII**). Nos résultats se rapprochaient de ceux d'Hasina et al. [39] qui indiquaient une prédominance de formes sévères. Par contre ils divergeaient de ceux de Diop et al. [21] qui enregistraient une majorité de formes modérées avec un taux de 55,6 %, suivies des formes sévères au taux de 29,6 % et enfin de formes mineures au taux de 14,8 % [21]. Nous n'avons pas recensé de patients hémophiles modérés au cours de notre étude.

III.3. Recherche des inhibiteurs

Parmi les 29 patients de notre étude, 9 (31 %) avaient une activité résiduelle inférieure à 75 %, donc présentaient des inhibiteurs (**Tableau XVIII**).

Cependant 5 patients (17,2 %) avaient des inhibiteurs cliniquement significatifs (**Tableau XIX**). Parmi ces-derniers la majorité soit 80 % étaient porteurs d'inhibiteurs à faible titre et 20 % soit 1 patient avait un fort titre d'inhibiteur. (**Tableau XX**). Nos résultats se rapprochaient de ceux de Tayou et al. à Yaoundé qui rapportaient une prévalence d'inhibiteurs égale à 19 %, dont 25 % avec un titre fort d'inhibiteurs [73]. Cependant nos résultats divergeaient de ceux de Scharrer et al. qui rapportaient une prévalence d'inhibiteur de 55,6 % chez les noirs africains [68].

IV. DONNEES ANALYTIQUES

IV.1. Indice de ROSNER

La différence observée entre l'IR et l'âge des patients était statistiquement significative ($P=0,0001$) (**Tableau XXI**). L'indice de ROSNER était donc corrélé à l'âge des patients. En effet la majorité des patients ayant un âge compris entre 5 à 15 ans avaient un IR supérieur à 15 et donc qui orientait vers la présence d'anticoagulants circulants (**Tableau XXI**). En effet l'hémophilie était découverte chez 31 % de nos patients à l'occasion de la circoncision ou lors d'hémorragies extériorisées accidentelles, fréquentes chez les sujets à bas âge (**Tableau VI**). Ainsi ces derniers étaient très précocement exposés aux traitements substitutifs par les facteurs de coagulation. Cela pourrait s'expliquer par les circonstances de découverte de la maladie qui sont le plus souvent observées chez le sujet à bas âge [14]. Cela favorisait l'apparition d'inhibiteurs chez les jeunes patients.

Par contre notre étude n'avait pas montré de relation statistiquement significative entre l'Indice de ROSNER et la survenue ou non de complications liées à la maladie (**Tableau XXII**). En effet les complications dans l'hémophilie

sont corrélées à la sévérité du déficit en facteur anti-hémophilique A ou B [79] et pas à l'existence des inhibiteurs.

IV.2. Inhibiteurs

Notre étude a également montré l'existence d'une relation statistiquement significative entre l'âge des patients et le développement des inhibiteurs ($P = 0,0001$) (**Tableau XXIII**). Le développement d'inhibiteurs était donc corrélé à l'âge de nos patients. En effet plus de la moitié des patients présentant des inhibiteurs étaient âgés de 16 ans et plus (**Tableau XXIII**). Nos résultats se rapprochaient de ceux de l'étude prospective de Zahra au Maroc portant sur le dépistage des inhibiteurs au sein d'une cohorte de 121 patients hémophiles. Ils indiquaient une prédominance d'inhibiteurs chez les sujets âgés de 6 à 18 ans mais une plus grande partie chez les 9 à 10 ans [85]. Par contre les travaux de Gnémagnon M. en Côte d'Ivoire [32], portant sur la prévalence et les déterminants de l'inhibiteur anti-hémophilique A dans une cohorte de 30 patients suivis au sein du CHU de Yopougon en 2017, n'avaient déterminé aucune relation statistiquement significative entre la survenue d'inhibiteur et l'âge ($P = 0,0661$) [32].

Nous n'avons pas trouvé au cours de notre étude, de différence statistique significative entre les complications liées à la maladie et le développement d'inhibiteurs ($P = 0,9$) (**Tableau XXIV**). L'existence de complications n'avait en effet pas d'influence sur le développement d'inhibiteurs.

IV.3. Indice de ROSNER et inhibiteurs

Les résultats des études analytiques que nous avons réalisées montraient une relation de corrélation entre l'Indice de ROSNER et le développement d'inhibiteurs ($P = 0,0001$) au sein de notre cohorte de patients hémophiles (**Tableau XXV**). Sur les 6 patients ayant obtenus un IR supérieur à 15 signalant la présence d'un anticoagulant circulant (**Figure 19**), 5 patients soit 83,3 %

avaient un titre d'inhibiteurs spécifiques positifs (Titre $\geq 0,6$ UB/ml) (**Tableau XIX**). L'indice de ROSNER était donc un bon indicateur de la présence d'inhibiteurs spécifiques chez les sujets hémophiles et par ricochet le test de mélange au cours de notre étude. Ces résultats étaient différents de ceux rapportés par Balôgôg et al. , dans leur étude préliminaire portant sur les inhibiteurs des facteurs VIII et IX chez 42 personnes vivant avec l'hémophilie au Cameroun en 2014 [7]. En effet, l'étude de Balôgôg et al. n'avait trouvé aucune relation entre l'indice de ROSNER et la présence d'inhibiteurs, de plus l'IR semblait avoir un niveau élevé de faux positifs (83%) [7].

Notre étude devrait être élargie à un plus grand échantillon chez des sujets africains afin de confirmer nos résultats.

CONCLUSION

L'étude transversale portant sur la détermination de l'intérêt du calcul de l'indice de ROSNER chez les sujets hémophiles suivis au CHU de Yopougon a permis de retenir comme résultats :

➤ **Sur le plan épidémiologique :**

La population de l'étude était jeune avec comme âge moyen $15,0 \pm 11,0$ ans. Elle était constituée en majorité par des étudiants et des élèves soit 79,3 % des cas. La majorité des patients provenaient des villes de Bouaké soit 24,1 % des cas et d'Abidjan soit 20,4 % des cas.

➤ **Sur le plan clinique :**

La circoncision et les hémorragies extériorisées accidentelles étaient les principales circonstances de découverte de la maladie dans 31 % des cas chacune. Les hémarthroses et les hémorragies extériorisées constituaient les principales manifestations cliniques observées dans 89,6 % des cas chacune. Les hémarthroses répétitives constituaient la complication la plus représentée soit 58,3 % des cas. Tous les patients de l'étude avaient reçu le traitement de substitution par les concentrés de facteurs VIII ou IX.

➤ **Sur le plan biologique :**

Le bilan de routine de la coagulation a montré un allongement isolé du TCA de $151,3 \pm 49,8$ s avec un IR moyen inférieur à 12. Le dosage des facteurs a donné comme valeur, pour le facteur anti-hémophilique A $0,45 \pm 0,23$ % et $0,02 \pm 0,13$ %, pour le facteur anti-hémophilique B. La quasi-totalité des patients soit 96,5 % étaient hémophiles A et quelques soit le type A ou B de l'hémophilie, les formes sévères prédominaient. 6 patients soit 21 % de la population avaient un IR supérieur à 15 orientant vers la présence d'inhibiteurs. Le dosage des inhibiteurs était positif chez 5 patients soit dans 17,2 % des cas. Il existait une relation statistique significative entre l'IR et la présence d'inhibiteur. L'IR constituait donc un bon indicateur de la présence d'inhibiteur dans notre étude.

L'étude pourrait être améliorée par la détermination des facteurs prédictifs de l'apparition des inhibiteurs chez les populations hémophiles d'Afrique noire.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous nous proposons d'émettre quelques recommandations afin d'améliorer la prise en charge des hémophiles.

A l'égard des autorités sanitaires et publiques :

- Renforcer l'équipement des laboratoires d'hématologie des centres hospitaliers et universitaires prenant en charge actuellement les hémophiles, afin de permettre la réalisation facile et régulière de la détermination du TCA et donc le calcul de l'IR;
- Mettre en place un registre national des patients hémophiles pour un meilleur suivi thérapeutique ;
- Organiser des campagnes d'information et de sensibilisation de proximité afin d'éduquer la population sur l'hémophilie.

A l'endroit du personnel médical :

- Organiser un plus grand nombre d'ateliers et de séminaires pour le renforcement des connaissances et compétences relatives à la détermination du TCA et au calcul de l'IR ainsi qu'aux méthodes de diagnostic clinique et biologique de l'hémophilie ;
- Assurer la formation médicale continue du personnel des laboratoires sur les bonnes pratiques de laboratoires et les avancées scientifiques en relation avec l'hémophilie ;
- Apporter un soutien psychosocial aux hémophiles et à leur famille ;
- Encourager la recherche scientifique sur l'hémophilie.

A l'endroit des hémophiles et de leurs familles :

- Respecter les rendez-vous au cours du suivi médical ;
- Adopter une bonne hygiène bucco-dentaire ;
- Pratiquer une activité physique sportive sans contact et organisée de façon régulière ;

- Garder à jour le carnet de vaccination afin d'éviter d'éventuelles maladies infectieuses.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- Agence de la biomédecine. Saint Denis.

Les clés de la génétique pour tous. (Consulté le 22/09/17).

<<http://www.genetique-medicale.fr>>.

2- Association de l'Hémophilie. Bruxelles.

Comment l'hémophilie se transmet-elle? (Consulté le 22/09/17).

<<http://www.ahvh.be/fr/informations/hemophilie-a-et-b/heredite/79-comment-lhemophilie-se-transmet-elle>>.

3- Astermark J., Altisent C., Batorova A., et al.

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

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

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

Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized.

Br J Haematol. 1999 ; 105 (4):1109-1113.

5- Auzanneau M.

Histoire de l'hémophilie et de ses traitements.

Hémophilie. 2005 ; 171 : 11-14.

6- Azfar-e-Alam S., Shahul HE., Soucie J., et al.

Burden of disease resulting from hemophilia in the US.

Am J Prev Med. 2010; 38(4S); S482-488.

7- Balôgôg PN., Tagny CT., Ndoumba A., et al.

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

Int J Lab Hematol. 2014; 36 (5):566-570.

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

L'hémophilie légère.

Québec : Société Canadienne de l'Hémophilie 2007. (Consulté le 13/09/17)
<<http://www.hemophilia.ca/fr/documentation/documents-imprimes/lhemophilie/>>.

9- Benajiba N., El Boussaadni Y., Aljabri M.

Hémophilie: état des lieux dans un service de pédiatrie dans la région de l'oriental du Maroc.

Pan African Medical Journal. 2014; 18: 126.

10- Berntorp E., Boulyjenkov V., Brettler D., et al.

Modern treatment of haemophilia.

Bull WHO. 1995; 73:691-701.

11- Borel- Derlon A.

Prise en charge péri-opératoire de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand.

Conférences d'actualisation 2002. France.2002. P147-156.

12- Bowen DJ.

Haemophilia A and Haemophilia B: molecular insights.

Mol Pathol. 2002; 55: 1-18.

13- Bret C., Biron-Andreani C.

Orientation diagnostique : troubles de l'hémostase. Enseignement d'hématologie de DCEM2. 2009; Montpellier, France. (Consulté le 27/10/17).

<http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/hemato/MIB_Item339_Hematologie.pdf>.

14- Caritoux L.

L'hémophilie.

Cahiers de la Puéricultrice. 2007; 207: 13-22.

15- Casassus P., Le Roux G.

Décision en hématologie.

Paris: Vigot, 1996. 411 p.

16- Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier. Paris.

Facteurs anti-hémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B.

Dossier du CNIMH. 2003; 24 (3-4):1-84.

17- Colvin B., Astermark J., Fischer K., et al.

Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care.

Haemophilia. 2008; 14(2):361-374.

18- Delpech M., Kaplan JC.

De la biologie à la clinique. Biologie moléculaire et médecine. 3ème. éd.

Cachan : LAVOISIER MSP, 2007. 848 p.

19- Depasse F., Samama MM.

Conditions pré-analytiques en hémostase.

Spectra Bio.1999; 18(103): 27-31.

20- Dieusart P.

Guide pratique des analyses médicales. 5ème éd.

Paris : Maloine, 2009. 1704 p.

21- Diop S., Touré AO., Thiam D., et al.

Profil évolutif de l'hémophilie A au Sénégal: étude prospective réalisée chez 54 patients.

Transfusion Clinique et Biologique. 2003 Fev;10(1):37-40.

22- Eyster ME., Assad SM., Gold BD., et al.

Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Haemophilia.2007; 13(3):279-286.

23- Farrugia A.

Guide for the assessment of clotting factor concentrates, 2nde éd.

Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.

24- Fédération Mondiale l'Hémophilie. Montréal.

Qu'est-ce que l'hémophilie ?

Montréal : FMH 2004. Mise à jour Mai 2012. (Consulté le 27/10/17).
<<http://www.wfh.org/fr/>>.

25- Fédération mondiale de l'hémophilie. Montréal.

Troubles de la coagulation : qu'est-ce que le déficit combiné : facteurs vitamino-K-dépendants ? Montréal : FMH.
Mise à jour en Mai 2012. (Consulté le 27/10/17).
<<http://www.wfh.org/fr/>>.

26- Fédération Mondiale de l'Hémophilie. Montréal.

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

27- Fédération Mondiale de l'Hémophilie. Montréal.

Que sont les inhibiteurs ?
Mise à jour en Décembre 2014. (Consulté le 10/10/17).
<<http://www.wfh.org/fr/>>.

28- Fédération Mondiale l'Hémophilie. Montréal.

Que faisons-nous ? Mise à jour en Février 2015.
(Consulté le 22/09/17).
<<https://www.wfh.org/fr/>>.

29- Fédération Mondiale de l'Hémophilie. Montréal.

Troubles de coagulation : d'où vient l'hémophilie ?
Mise à jour en Septembre 2016. (Consulté le 21/09/17).
<<http://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1102>>.

30- Gay V., Fer Ferrer S.

Conductrices de l'hémophilie ce qu'il faut savoir. (Consulté le 31/09/17).
<http://afh.asso.fr/IMG/pdf/femmes_et_maladies_hemorragiques.p>.

31- Girodon E., Ghanem N., Goosens M.

Les bases moléculaires de l'hémophilie A : possibilités actuelles du diagnostic et du conseil génétique.

Hématologie. 1996 ; (2):7-15.

32- Gnémagnon M.

Prévalence et déterminants de l'inhibiteur anti-hémophilique A dans une cohorte de 30 patients suivis au CHU de Yopougon. 132 p.
Th. Med: Abidjan, 2017.

33- Gomis M., Querol F., Gallach JE., et al.

Exercise and sport in the treatment of haemophiliacs patients: a systematic review.
Haemophilia. 2008 :1-12.

34- Goudemand J.

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

35- Guérois C.

L'hémophilie aujourd'hui : hemophilia today.
Kinésithérapie, la Revue. Avril 2009 ; 9 (88) : 32-36. (Consulté le 22/09/17).
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1779012309708046>>.

36- Guérois C., Leroy J.,

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

37- Guissou SI.

Morbidité et séquelles orthopédiques de l'hémophilie : étude réalisée chez 31 patients suivis au service d'hématologie du CHU de Dakar. 127 p.
Th. Méd : Dakar, 2006, 13.

38- Hamdi S., Benkhodja FZ., Touil FZ., et al.

Les principales complications de l'hémophilie : expérience du service d'hématologie du CHU Sétif.
Revue Algérienne d'Hématologie- SAHTS. Mai 2012 ; 2 (6) : p12.

39- Hasina L., Feno H., Faralahy R. et al.

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

Pan African Medical Journal. 2014; 19:287.

40- Haute Autorité de Santé. Saint-Denis.

Guide affection de longue durée : hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare.

Saint Denis : HAS, 2007. 18 p.

41- Hémarthrose. In : Encyclopédie médicale.

(Consulté le 28/10/17).

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

42- L'Hémophilie. In: Encyclopédie Orpha.net Grand Public. Mai 2006.

(Consulté le 22/09/17).

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

43- L'Hémophilie. In : Mon hémophilie.

(Consulté le 17/10/18).

<<http://www.monhemophilie.be/fr/hemophilie/>>.

44- Institut National de la Statistique. Abidjan.

Recensement Général de la Population et de l'Habitat. 2014.

(Consulté le 24/10/17).

<http://www.ins.ci/n/documents/RGPH2014_expo_dg.pdf>.

45- Institut de Veille sanitaire. Saint Maurice.

Réseau France Coagulation : la prise en charge des patients atteints d'une hémorragique héréditaire. Le point en 2014.

Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 6. (Consulté le 12 /07/18).

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

46- Jacopin S.

Localisation hématomes dangereux.

(Consulté le 28/10/2017).

[<http://illustration-medicale.com/produit/localisation-hematomes-dangereux-3763/>](http://illustration-medicale.com/produit/localisation-hematomes-dangereux-3763/).

47- Jedidi I., Hdiji S., Ajmi N., et al.

Hémophilie B acquise : à propos d'un cas avec revue de littérature.
Annales de Biologie Clinique. 2011; 69(6): 685-688.

48- Kadja G.

Profil hématologique de l'hémophilie du noir africain en milieu hospitalier.
Th Méd: Abidjan, 2001, 2730. 134p.

49- Kasper CK., Mannucci PM., Boulyjenkov V., et al.

Haemophilia in the 1990s: Principles of treatment and improved access to care.
Semin Thrombosis Haemostas. 1992; 18:1-10.

50- Kempton CL., Soucie JM., Miller CH., et al.

In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study.
J Thromb Haemost. 2010; 8(10):2224-2231.

51- Khan U., Bogue C., Ungar WJ., et al.

Cost-effectiveness analysis of different imaging strategies for diagnosis of haemophilic arthropathy.
Haemophilia. 2010;16(2): 322-332.

52- Koffi C.

Contribution à l'étude du profil clinique et hématologique de l'hémophile chez le noir africain.
Th. Méd. Abidjan, 1989, A 47. 110p.

53- Lévy J., Varet B., Clauvel J., et al.

Hématologie et transfusion : connaissances et pratiques.
Paris : Masson, 2008. Chap. 23 et 24. (Consulté le 31/09/17).
 [<http://www.hemostasep2.geht.org>](http://www.hemostasep2.geht.org) .

54- Lillicrap D.

The basic science, diagnosis and clinical management of Von Willebrand. 2ème éd. Treatment of Hemophilia, 2008; revised 2008. 12 p.

(Consulté le 07/05/17).

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

55- Manco-Johnson MJ., Abshire TC. , Shapiro AD., et al.

Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia.

N Engl J Med. 2007; 357(6): 535-544.

56- Manuel d'utilisation : Biomérieux Option 4 Plus Ref.95605 version A.

Germany.2003.

<http://www.notices-pdf-com/biomerieux%20option-4-plus-manuel-utilisation-pdf.html>.

57- Metcalfe P.

Platelet antigens and antibody detection.

Vox Sang 2004; 87: p82-86.

58- Mulder K.

Exercices pour les personnes atteintes d'hémophilie.

Montréal : FMH 2010. (Consulté le 24/08/18).

<https://docplayer.fr/4429600-Exercices-pour-les-personnes-atteintes-d-hemophilie-by-kathy-mulder.html>.

59- National Hemophilia Foundation. New York.

History of Bleeding Disorders. (Consulté le 04 /10/18).

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

60- Négrier C., Sultan Y.

Hémophilie. In : Manuel d'hémostase.

Paris: Elsevier, 1995. P 337-355.

61- Pernod G.

La maladie de Willebrand. In : Corpus médical de la faculté de médecine de Grenoble. Décembre 2002. Mise à jour janvier 2005.

(Consulté le 28/10/17).

<http://www.sante.ujfgrenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemothromb/339d/lecon339d.html>>.

62- Quick AJ.

The nature of the bleeding in jaundice.

Journal of the American Medical Association.1938; 110 (20): 1658- 1662.

63- Raabe M.

Hemophilia: genes and disease. 2008. 133p.

(Consulté le 04/10/18).

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

64- René St-Jacques.

L'hémostase (la coagulation). Schéma simplifié de la cascade d'activation des facteurs. (Consulté le 03/04/17).

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

65- Rkain M.

L'hémophilie au Maroc : état actuel et perspectives. 123p.

Th. Med.: Rabat.2006.

66- Samama M.

Conduites pratiques en hémostase et thrombose. 3ème éd.

Paris : Alinéa+ Editions, 2008. 169p.

67- Sangaré A., Sanogo I., Koffi CI., et al.

Prévalence et profil clinique de l'hémophilie du noir africain en zone urbaine en Côte d'Ivoire.

Publications Médicales Africaines. 1990 ; 105 : 21-26.

68- Scharer I., Bray GL., Neutzling O., et al.

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

69- Schved J-F.

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

70- Société Canadienne de l'Hémophilie. Montréal.

Journée mondiale de l'hémophilie. Reconnaître les nombreux visages des troubles de la coagulation; 2010. (Consulté le 29/08/18).

<http://www.hemophilia.ca/files/2010-04-16%20Journee%20mondiale%20de%20lhemophilie%20-%20final.pdf>.

71- Soucie JM., Nuss R., Evatt B., et al.

Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care.
Blood. 2000; 96:437–442.

72- Stonebraker J., Bolton-Maggs P., Soucie J., et al.

A study of variations in the reported haemophilia: a prevalence around the world.

Haemophilia. May 2012: e91-94.

73- Tayou C. et al.

Défis du diagnostic biologique des troubles hémorragiques dans les régions a ressources limitées. Exemple du centre de traitement de l'hémophilie de Yaoundé. 7-8 octobre 2015 ; Dakar. Sénégal. p .1-10.

74- Teitel J., Berntorp E., Collins P., et al.

A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titer inhibitors.
Haemophilia. 2007;13: 256–263.

75- Trossaert M.

Aspirine et thiénoypyridines dans la maladie cardiovasculaire. La biologie peut-elle aider à optimiser les traitements ?

Médecine Thérapeutique. 2006 ; 12 (1) : 5-10.

76- Trzeciak MC., Denninger MH.

L'hémostase en question.

Paris: Edition BioMérieux, 2003. 181p.

77- Tsoukas C., Eyster ME., Shingo S., et al.

Evaluation of the efficacy and the safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy.

Blood. 2006; 107(5):1785-1790.

78- UNICEF. New York.

Côte d'Ivoire : statistiques.

(Consulté le 24/08/18).

http://www.unicef.org/french/infobycountry/cotedivoire_statistics.html.

79- White G., Rosendaal F., Alerdot L., et al.

Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Thromb Haemost. 2001; 85(3):560.

80- Wight J., Paisley S.

The epidemiology of inhibitor in hemophilia A: a systematic review.

Hemophilia. 2003; 9(4):418-435.

81- World Federation of Hemophilia. Montréal.

Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders: a laboratory manual.

(Consulté le 27/04/18)

<http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1285.pdf>.

82- World Federation of Hemophilia. Montreal.

Report on the Annual Global Survey 2014.

Montreal: WFH, 2015. 50p.

83- World Federation of Hemophilia. Montréal.

Report on the annual global survey 2015.

Montreal : WFH, 2016. 52p.

(Consulté le 22/09/17).

<<https://news.wfh.org/report-on-the-annual-global-survey-2015-now-available/>>.

84- Yan Y.

Tout savoir sur l'hémophilie : expression clinique de l'hémophilie.

(Consulté le 28/10/2017).

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

85- Zahra FZ.

Dépistage des inhibiteurs dans l'hémophilie : étude rétrospective à propos de 121 cas. 148p.

Th Med: Rabat. Université Mohamed V Souissi, 2010.

ANNEXES

ANNEXE I : 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 individuelles ainsi que les exigences d'un
travail scientifique.

Fait à Abidjan le /.... /....

Signature

gingivorragie ___\ Epistaxis ___\ hématurie ___\ ménorragie ___\

métrorragie ___\ ménométrorragie ___\ autres ___\

Hémorragie méningée (1=oui 2=non ___\

ANTECEDENTS CLINIQUES

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

Autres vaccins _____ \

HTA (1=oui 2=non) ___\

Infections récurrentes (1=oui 2=non) ___\

préciser le nombre par mois ___\ ___\

Diabète (1=oui 2=non) ___\

UGD (1=oui 2=non) ___\

Activité physique régulière (1=oui 2=non) ___\

Si oui, laquelle _____ \

Nombre de cas connus dans la famille : frères, sœurs, tantes, oncles, cousin(e)s (enfants exclus) ___\

Précisez _____ \

Circoncision (1=oui 2=non) ___\

Complication (1=oui 2=non) ___\

INSERTION SOCIALE

Activité professionnelle ou scolaire (1=conservée 2=perdue 3=sans activité) ___\

Si perdue, pourquoi _____ \

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

CLINIQUE ET BIOLOGIE

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

Typage érythrocytaire (1= A 2= B 3= AB 4= 0) ___\

Rhésus (1= positif, 2= négatif) ___\

Hémarthrose (1=oui 2=non) ___\

préciser le nombre ___\

Hématome (1=oui 2=non) ___\

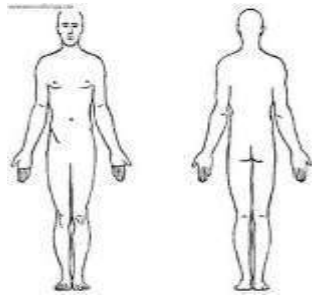
préciser le nombre ___\

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

préciser le nombre ___\

Hémorragie provoquée ___\

préciser le nombre ___\



COMPLICATIONS ET EVOLUTION

Hémarthroses répétitives

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

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

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

Hématomes compressif (1=oui 2=non) ___\

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

TRAITEMENT

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

Traitement non spécifique :

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

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

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

Concentre en facteur plasmatique (1=oui 2=non) ___\ précisé la fréquence ___\

Concentre en facteur recombinant (1=oui 2=non) ___\ précisé la fréquence ___\

Complications liées au traitement Hépatite virale B (1=oui 2=non) ___\

RESUME

Introduction

L'hémophilie est une maladie hémorragique, héréditaire grave et rare, due à un déficit qualitatif et ou quantitatif en facteur VIII de la coagulation dans l'hémophilie A et en facteur IX dans l'hémophilie B. Sa prise en charge thérapeutique dans les pays en développement tel que la Côte d'Ivoire est rendue difficile par l'apparition d'inhibiteurs rendant les facteurs VIII et IX de substitution inefficaces. Le dosage et le titrage de ces anticorps constituent un coût supplémentaire et élevé pour les hémophiles. C'est fort de cela que nous nous sommes proposés comme objectif général, de montrer l'intérêt diagnostique du calcul de l'indice de ROSNER (IR) au sein d'une cohorte d'hémophiles A et B colligés au Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yopougon à Abidjan en Côte d'Ivoire.

Matériel et méthodes

Notre étude s'est déroulée de septembre 2017 à Janvier 2018 au sein de l'Unité d'Hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon. Il a porté sur 29 patients. Sur des échantillons de plasma pauvres en plaquettes recueillis à partir de prélèvements sanguins dans des tubes citratés, nous avons réalisé sur un coagulomètre option 4 plus de BioMérieux : la détermination du TQ et du TCA, le test de mélange suivi du calcul de l'indice de ROSNER, le dosage des facteurs VIII et IX et enfin le dosage et le titrage des inhibiteurs.

Résultats

- ✓ Sur le plan sociodémographique :

L'âge moyen était de $15,04 \pm 11,00$ ans, des extrêmes allant de 1 an à 48 ans. La majorité des patients provenait des villes de Bouaké soit 24,1 % des cas et d'Abidjan soit 20,4 % des cas. Avec un pourcentage de 79,3%, la plupart de nos patients étaient des élèves et étudiants.

- ✓ Sur le plan clinique :

La circoncision et les hémorragies extériorisées accidentelles étaient les principales circonstances de découverte de la maladie dans 31 % des cas chacune. Les hémarthroses et les hémorragies extériorisées constituaient les principales manifestations cliniques observées dans 89,6 % des cas chacune. Les hémarthroses répétitives constituaient la complication la plus représentée soit 58,3 % des cas. Tous les patients de l'étude avaient reçu le traitement de substitution par les concentrés de facteurs VIII ou IX.

- ✓ Sur le plan biologique :

Le taux de prothrombine moyen était de $93,8 \pm 16,1$, le Temps de Céphaline Activé de $151,3 \pm 49,8$ s avec un Indice de ROSNER moyen inférieur à 12. Le taux de FVIII de $0,45 \pm 0,23$ %, de facteur IX $0,02 \pm 0,013$ %. La quasi-totalité des patients soit 96,5 % étaient hémophiles A et quelques soit le type A ou B de l'hémophilie, les formes sévères prédominaient. Le dosage des inhibiteurs était positif chez 5 patients soit 17,2 % des cas. Il existait une relation statistique entre l'IR et la présence d'inhibiteur. L'IR constituait donc un bon indicateur de la présence d'inhibiteur dans notre étude.

Conclusion

Notre étude a montré l'existence d'une relation statistique entre l'IR et la présence d'inhibiteur bien que réalisée sur un échantillon de faible taille. L'étude pourrait être améliorée par la détermination des facteurs prédictifs de l'apparition des inhibiteurs chez les populations hémophiles d'Afrique noire

Mots clés : Hémophilie, Facteurs VIII et IX, Indice de ROSNER, Inhibiteurs, Abidjan.