MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION-DISCIPLINE-TRAVAIL



N°1991/19

Année: 2017 - 2018

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

DIBO DEASSIO ARTHUR ISMAEL

RECHERCHE DES HEMOGLOBINOPATHIES QUALITATIVES CHEZ LES HEMOPHILES

Soutenue publiquement le : 18/10/2019

COMPOSITION DU JURY:

Président : Monsieur MENAN EBY HERVE, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Madame SAWADOGO DUNI, Professeur Titulaire

Assesseurs : Monsieur DEMBELE BAMORY, Maître de conférences agrégé

: Monsieur AMARI ANTOINE SERGE. 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 Amenan

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 Analytique., 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

MANDA Pierre Toxicologie

KASSI Kondo Fulgence Parasitologie - Mycologie

YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme IRIE-N'GUESSAN Amenan Pharmacologie

KOUAKOU-SACKOU Julie Santé Publique

SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie
DIAKITE Aissata Toxicologie

FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie

BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie

MM. KOUASSI Dinard Hématologie

LOUKOU Yao Guillaume Bactériologie-Virologie

KOFFI Angely Armand Pharmacie Galénique

OGA Agbaya Stéphane Santé Publique et Economie de la Santé

OUASSA Timothée Bactériologie-Virologie

OUATTARA Mahama Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
YAPI Ange Désiré Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

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

BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J. Hématologie

MM. CABLAN Mian N'Dédey Asher Bactériologie-Virologie

CLAON Jean Stéphane Santé Publique

DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Hématologie

M. EFFO Kouakou Etienne Pharmacologie

MM. KABRAN Tano Kouadio Mathieu Immunologie

Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine Santé Publique

M. KONAN Konan Jean Louis Biochimie et Biologie Moléculaire

Mmes KONATE Abibatou Parasitologie-Mycologie

M. KOUAME Dénis Rodrigue Immunologie

Mme KOUASSI-AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie

MM. KPAIBE Sawa André Philippe Chimie Analytique

N'GUESSAN Alain Pharmacie Galénique

Mme VANGA ABO Henriette Parasitologie-Mycologie

4- ASSISTANTS

MM. ADIKO Aimé Cézaire Immunologie

AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie

Mmes AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Pharmacognosie

ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille Législation

APETE Sandrine Bactériologie-Virologie

BEDIAKON-GOKPEYA Mariette Santé Publique

MM. BROU Amani Germain Chimie Analytique

BROU N'Guessan Aimé Pharmacie clinique

COULIBALY Songuigama Chimie organique, chimie Thérapeutique

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Pharmacologie

DJATCHI Richmond Anderson Bactériologie-Virologie

Mmes DOTIA Tiepordan Agathe Bactériologie-Virologie

KABLAN-KASSI Hermance Hématologie

MM. KACOU Alain Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

KAMENAN Boua Alexis Thierry Pharmacologie

KOFFI Kouamé Santé Publique

KONAN Jean Fréjus Biophysique

Mme KONE Fatoumata Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. KOUAHO Avi Kadio Tanguy Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

KOUAKOU Sylvain Landry Pharmacologie

KOUAME 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

TANOH-BEDIA Valérie Parasitologie-Mycologie

M. TRE Eric Serge Chimie Analytique

Mme TUO Awa Pharmacie Galénique

M. YAPO Assi Vincent De Paul Biologie Générale

Mme YAPO-YAO Carine Mireille Biochimie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

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

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur Pharmacie Galénique

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa Professeur Titulaire

Feu YAPO Abbé Etienne Professeur Titulaire

Feu OUATTARA Lassina Professeur Titulaire

Feu COMOE 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

MM. DIAINE Charles Biophysique

OYETOLA Samuel Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM. 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. AHOUSSI 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 N'GOZAN Marc Secourisme

KONAN Kouacou Diététique

Mme PAYNE Marie Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur LOUKOU Yao Guillaume Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs OUASSA Timothée Maître de Conférences Agrégé

ZINZENDORF Nanga Yessé Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CABLAN Mian N'Dédey Asher Maître-Assistant

KOUASSI AGBESSI Thérèse Maître-Assistante

APETE Sandrine Assistante

DJATCHI Richmond Anderson Assistant

DOTIA Tiepordan Agathe Assistante

KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde Assistante

LATHRO Joseph Serge Assistant

II. <u>BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LAREPRODUCTION</u> <u>ET PATHOLOGIE MEDICALE</u>

Professeur MONNET Dagui Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L. Professeur Titulaire

AHIBOH Hugues Maître de Conférences Agrégé

AKE-EDJEME N'Guessan Angèle Maître de Conférences Agrégé

YAYO Sagou Eric Maître de Conférences Agrégé

Docteurs KONAN Konan Jean Louis Maître-Assistant

KONE Fatoumata Assistante

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Assistante

YAPO-YAO Carine Mireille Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur SAWADOGO Duni Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs INWOLEY Kokou André Professeur Titulaire

DEMBELE Bamory Maître de Conférences Agrégé

KOUASSI Dinard Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ABOLI-AFFI Mihessé Roseline Maître-Assistante

ADJAMBRI Adia Eusèbe 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 Dénis Rodrigue Maître-Assistant

N'GUESSAN-BLAO 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

Professeur MALAN Kla Anglade Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs AKE Michèle Professeur Titulaire

GBASSI Komenan Gildas Professeur Titulaire

AMIN N'Cho Christophe Maître de Conférences Agrégé

BONY Nicaise François Maître de Conférences Agrégé

KPAIBE Sawa André Philippe Maître-Assistant

Docteurs BROU Amani Germain Assistant

TRE Eric Serge Assistant

V. <u>CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE</u>

Professeur OUATTARA Mahama Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeur YAPI Ange Désiré Maître de Conférences Agrégé

Docteur COULIBALY Songuigama Assistant

KACOU Alain Assistant

KOUAHO Avi Kadio Tanguy Assistant

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Assistant

SICA-DIAKITE Amelanh Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace H. Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs YAVO William Professeur Titulaire

DJOHAN Vincent Maître de Conférences Agrégé

KASSI Kondo Fulgence Maître de Conférences Agrégé
BARRO KIKI Pulchérie Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ANGORA Kpongbo Etienne Maître-Assistant

KONATE Abibatou Maître-Assistante

VANGA ABO Henriette Maître-Assistante

MIEZAN Jean Sébastien Assistant

TANOH-BEDIA Valérie Assistante

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

Professeur KOFFI Armand A. Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs AMARI Antoine Serge G. Maître de Conférences Agrégé

DALLY Laba Ismaël Maître de Conférences Agrégé

Docteurs AKA ANY-GRAH Armelle A.S. Maître-Assistante

N'GUESSAN Alain Maître-Assistant

ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille Assistante

LIA Gnahoré José Arthur Attaché de recherche

NGUESSAN Kakwokpo Clémence Assistante

N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia Assistante

TUO Awa Assistante

VIII. <u>PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGAMIE</u>

Professeur KONE BAMBA Diénéba Professeur Titulaire

Chef de Département

FOFIE N'Guessan Bra Yvette Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold Maître-Assistant

ADIKO N'dri Marcelline Chargée de recherche

AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Assistante

ODOH Alida Edwige Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeur ABROGOUA Danho Pascal Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs KOUAKOU SIRANSY N'doua G. Professeur Titulaire

IRIE N'GUESSAN Amenan G. Maître de Conférences Agrégé

EFFO Kouakou Etienne Maitre-Assistant

Docteurs 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

Professeur KOUADIO Kouakou Luc Professeur Titulaire

Chef de département

Professeurs DANO Djédjé Sébastien Professeur Titulaire

OGA Agbaya Stéphane Maître de Conférences Agrégé

KOUAKOU-SACKOU J. Maître de Conférences Agrégé

SANGARE-TIGORI B. Maître de Conférences Agrégé

MANDA Pierre Maître de Conférences Agrégé

DIAKITE Aissata Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CLAON Jean Stéphane Maître-Assistant

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

NGBE Jean Verdier Assistant

DEDICACES

Je dédie cette thèse

A ALLAH

BISSMILLAHI AR-RAHMANI AR-RAHIM

Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux. Louange à Allah, Seigneur de l'univers. Le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux, Maitre du Jour de la rétribution. C'est Toi [Seul] que nous adorons, et c'est Toi [Seul] dont nous implorons secours. Guide-nous dans le droit chemin, Le chemin de ceux que Tu as comblés de faveurs, non pas de ceux qui ont encouru Ta colère, ni des égarés. AMINE

A son Messager S.W.A

<<O mon DIEU! Prie sur ton Serviteur Mohammed qui a ouvert ce qui était clos, et qui a clos ce qui a précédé, le soutien de la Vérité par la Vérité et le guide sur ton droit chemin, ainsi qu'à sa famille, selon sa valeur et à la mesure de son immense dignité >>

Amine

A feue mon arrière grande mère CAMARA Fatoumata

Toi qui m'as donné l'envie d'aider, de donner des médicaments dès mon plus bas âge. Merci d'avoir eu confiance en moi. J'espère que, là où tu es, tu es fier de moi. Que notre Seigneur t'accorde une place auprès de notre bien aimé S.W.A. Repose en paix.

A notre mère feue BOLOU Korotoum

Femme de cœur, femme de caractère, tu nous as appris que la vie était un combat dans lequel on ne doit jamais s'avouer vaincu quelques soit les difficultés. Je n'ai pas pu te dire merci pour cet apprentissage. Là où tu es, j'espère que tu es fière de nous. Que le Créateur, le Tout-Pardonnant t'accorde une place auprès de notre bien aimé S.W.A.

Repose en paix maman.

A mes mères BOLOU: ABY, DJENEBA

Vous êtres des mères exceptionnelles et des femmes battants. Vous êtes mes sources d'inspiration et mes guides depuis ma naissance. J'espère que vous êtes fieres de moi. Merci pour tous vos soutiens moral et financier, vos encouragements, vos conseils, vos sacrifices et pour les valeurs que vous m'avez transmises. Je ne pourrai jamais assez vous remercier.

Le chemin a été long, mais voici un petit point d'aboutissement. Vos efforts ont payé, et le rêve d'hier est devenu aujourd'hui réalité : être pharmacien.

Que ce travail soit l'une de vos nombreuses consécrations en hommage à tous vos sacrifices, la consolation à vos angoisses après tant d'années d'attente.

Ce travail vous est dédié avec tout mon amour, et je prie que le Dieu Tout puissant vous garde longtemps auprès de nous.

Je vous aime

A mes sœurs et mes frères

Je vous aime. Merci beaucoup pour votre soutien.

A mon meilleur ami, mon jumeau, DOH Arnaud Jean-Jacques

Je remercie le Miséricordieux de t'avoir mis sur mon chemin. Tu es plus qu'un frère pour moi. Tu as toujours été présent à mes côtés quelles que soient les circonstances. Que le Très Miséricordieux te bénisse ainsi que toute ta famille.

A ma bien-aimée Keita Mariam Edwige

Merci pour tout le soutien que tu m'apportes. Puisse notre Seigneur nous conduire sur le droit chemin et nous apporter beaucoup de bonheur ensemble.

A Docteur Adjambri Eusèbe

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre grande compréhension. Je vous dédie ce travail qui n'aurait sans doute pas pu être réalisé sans vous.

MERCI BEAUCOUP.

REMERCIEMENTS

A toutes les promotions

Quelle chance que notre seigneur m'a accordée en me donnant la chance de vous connaître. Vous êtes formidables. Que DIEU vous bénisse.

A mes frères et sœurs de l'AEMP

Merci pour tout. Votre récompense se trouve auprès de notre Seigneur.

A tous les "thésards" du laboratoire

PARFAIT, PATRICE, JEAN JACQUES, MOHAMED

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre aide et votre complicité. Je vous souhaite une très belle carrière et une belle vie.

A tout le personnel de l'unité d'hématologie du laboratoire du CHU de Yopougon

Merci pour votre disponibilité et votre aide. Que le Seigneur vous le rende.

Merci.

Aux hémophiles et à leurs parents

Je vous remercie pour votre disponibilité. Cette étude n'aurait pas pu se faire sans vous. J'espère que nos résultats contribueront à améliorer vos conditions de vie.

A l'Association des hémophiles de Côte d'Ivoire

Merci pour votre volontariat. Ce travail est pour vous, qu'il vous soit bénéfique dans votre lutte quotidienne contre l'hémophilie. Que Dieu vous accorde la guérison totale.

A la World Federation of Hemophilia (WFH)

Votre contribution nous a permis de mener à bien notre étude. Nous tenons à vous dire un grand merci.

A MANOU

Merci pour votre disponibilité et pour l'intérêt que vous avez porté à la réalisation de mon travail. Merci.

A tous ceux que je n'ai pas pu citer

Cela ne diminue en rien l'affection que j'ai pour vous. Pardonnez-moi cette omission ; ce travail est aussi le vôtre.

A NOS MAITRE ET JUGES

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MENAN EBY HERVE

- ✓ Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des 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,

Par votre remarquable parcours professionnel, vous forcez l'admiration et le respect de vos confrères et, doté d'une grande humilité, c'est tout naturellement que vous avez accepté de présider ce jury de thèse. Merci de nous avoir fait bénéficier de votre savoir, et de nous avoir inspiré tout au long de notre parcours universitaire. Vous êtes un exemple pour les générations présentes et futures. Belle et longue carrière à vous!

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le Professeur SAWADOGO DUNI

- Docteur en Pharmacie de l'Université d'Abidjan,
- Biologiste des hôpitaux,
- Docteur en Biologie Cellulaire option Hématologie de l'Université de Navarre, Pampelune, Espagne,
- Professeur Titulaire en Hématologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,
- Chef du département de Biologie générale (Histologie-Cytologie-Cytogénétique) d'Hématologie et d'Immunologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,
- Chef de l'Unité d'hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon,
- Responsable de l'enseignement d'hématologie-biologie au DES de biologie.
- 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 Hematologie oncology (SOHO)

Cher Maître,

Les qualités que vous manifestez et qui suscitent notre admiration sont, certainement parmi tant d'autres l'humilité, la disponibilité, le courage, la compétence et surtout la rigueur dans le travail. Nous tacherons d'être un bon disciple afin de manifester nous aussi, ces nobles qualités. Nous vous prions, cher Maître, de recevoir nos sentiments de gratitude, de profond respect et d'admiration.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur DEMBELE BAMORY

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

Cher Maître,

En acceptant spontanément de siéger au sein de ce jury, vous confirmez votre caractère d'humilité, de disponibilité et de simplicité. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant au cours notre cursus universitaire. Nous vous prions de bien vouloir accepter, à travers ces mots l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le professeur AMARI ANTOINE SERGE

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

Cher Maître,

Vous représentez pour nous, par vos qualités et votre compétence un maître admirable et honorable. Vous avez spontanément accepté de juger ce travail, nous vous remercions pour votre disponibilité. Nous vous prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profond respect.

LISTE DES ABREVAITIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Ag : Antigène

AFH : Association Française d'hémophilie

ARN : Acide RiboNucléique

Ca²⁺ : Calcium

CaCl₂ : Chlorure de calcium

CHU : Centre Hospitalier et Universitaire

EDTA : Ethylène Diamine Tétra-Acétique

ET : Ecart Type

FEIBA : Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity

F I : Facteur I où Fibrinogène

F Ia : Fibrine

F IIa : Thrombine

FMH : Fédération Mondiale d'Hémophilie

FT : Facteur Tissulaire

FVIII : Facteur antihémophilique A

F IX : Facteur antihémophilique B

F X : Facteur Stuart

F XI : Facteur XI de la coagulation

FVIII : C/VWF : Ag : Rapport facteur VIII sur le taux de VWF antigène

InVS : Institut de Veille Sanitaire

INSA : Institut National de la Statistique Abidjan

Kda : Kilodalton

Kb : Kilobase

KHPM : Kininogène de Haut Poids Moléculaire

ml : millilitre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PFA-100 : Platelet Function Analyzer

PFC : Plasma Frais Congelé

PK : Prékallicréine

PL: Phospholipides

PPP : Plasma Pauvre en Plaquettes

PPSB : Complexe de Prothrombine, Proconvertine,

Facteur Stuart, Facteur antihémophilique B

TCA : Temps de Céphaline Activée

TCK : Temps de Céphaline Kaolin

TP : Taux de Prothrombine

TQ : Temps de Quick

UB : Unité Bethesda

UFR-SPB : Unité de Formation et de Recherches des Sciences

Pharmaceutiques et Biologiques

UI : Unités Internationales

RAMED : Régime d'Assistance Médicale

S : Seconde

VHB : Virus de l'Hépatite B

VWF : Facteur Von Willebrand

VWF : Ag : taux de VWF antigène

VWF : Rco : activité du cofacteur de la ristocétine

μg : Microgramme

^γ : Gamma

°C : Degré Celsius

% : Pourcentage

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mode de transmission de l'hémophilie selon Belliveau
Figure 2 : Répartition mondiale des Hémophiles, selon le rapport annuel global de la FMH en 2016
Figure 3: Schéma d'une hémarthrose selon Maklhaf
Figure 4 : Schéma de la localisation possible des hématomes selon Makhlaf
Figure 5 : Structure de l'hème selon Diakité
Figure 6 : Structure de l'hémoglobine selon Aude B
Figure 7 : Structure hélicoïdale spatiale de l'hémoglobine Wajcman H27
Figure 8 : Courbe de saturation de l'hémoglobine
Figure 9 : Mode de transmission des hémoglobinopathies
Figure 10 : Localisation des différents gènes sur les chromosomes 11 et 1632
Figure 11 : Répartition de l'hémoglobine S en Afrique et en Asie du Sud34
Figure 12 : Répartition géographique des hémoglobinoses et du paludisme35
Figure 13 : Structures comparatives de globules rouges et de drépanocytes36
Figure 14 : Illustration d'une vaso-occlusion au niveau de la microcirculation
Figure 15 : Répartition géographique des thalassémies dans le monde39
Figure 16 : ABBOTT CELL-DYN RUBY SYSTEM45
Figure 17 : la droite de calibration de facteur VIII
Figure 18 : Électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin sur acétate de cellulose 65
Figure 19 : Résultat d'un test d'EMMEL
Figure 20 : Distribution de la population selon le groupe ethnique70
Figure 21 : Diagramme de répartition de la population en fonction de leur lieu de résidence
Figure 22 : Histogramme de représentation des activités professionnelles de la population
Figure 23 : Distribution selon la présence ou non de complication

LISTE DES PHOTOS

Photo 1 : L'intégrateur	45
Photo 2 : Générateur et cuve de migration	45
Photo 3: Coagulomètre type Option 4 plus BIOMERIEUX	. 46
Photo 4 : Réactif BIO-TP® de BIOLABO® Ref. 13880	. 49
Photo 5 : Réactif Hemosil® SynthAsilRef. 0020006800	. 50
Photo 6 : Photo d'un enfant présentant une hémarthrose (CHU DE YOPOUGON)	. 52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Valeurs de référence selon Bernard et Inwoley	53
Tableau II: Dilution de le calibrant	57
Tableau III : Répartition des hémophiles en fonction de leur âge	69
Tableau IV: Répartition des sujets selon que leur activité professionnelle conse	rvée
ou non	72
Tableau V : Distribution selon le nombre d'enfant	72
Tableau VI : Connaissance de la maladie	73
Tableau VII : Distribution des patients selon la présence d'infection	73
Tableau VIII: Répartition des patients selon la réalisation du vaccin Hépatite B	73
Tableau IX : Age de découverte de la maladie	74
Tableau X: Les circonstances de découverte de la maladie	74
Tableau XI: Distribution des patients selon la nature des hémorragies	75
Tableau XII: Antécédents pathologiques	75
Tableau XIII: Répartition des patients selon la pratique de l'activité physique	75
Tableau XIV: Répartition des patients selon le degré de sévérité de la maladie	76
Tableau XV: Distribution selon les signes cliniques	76
Tableau XVI: Répartition selon les différentes complications de l'hémophilie	78
Tableau XVII: Distribution selon l'administration ou non de traitement	78
Tableau XVIII : Differents types de traitements effectués	79
Tableau XIX: Bilan de la coagulation	79
Tableau XX: Répartition des taux moyens des facteurs selon le degré de sévérité.	80
Tableau XXI : Distribution en fonction du phénotype	81
Tableau XXII : Profil des patients hémophiles porteurs d'hémoglobinopathie	82

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVAITIONS	XXVI
LISTE DES FIGURES	XXVIII
LISTE DES PHOTOS	XXIX
LISTE DES TABLEAUX	XXX
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE	4
PREMIERE SECTION : HEMOPHILIE	5
I- DEFINITION-HISTORIQUE	6
II- TRANSMISSION	7
III- EPIDEMIOLOGIE	11
IV- SIGNES CLINIQUES	12
V- DIAGNOSTIC	
VI- TRAITEMENTS	18
DEUXIEME SECTION : HEMOGLOBINOPATHIES	22
I- DEFINITION	23
II-HISTORIQUE DE LA DREPANOCYTOSE	23
III-HEMOGLOBINE	24
IV- CLASSIFICATION DES HEMOGLOBINOPATHIES	29
V- LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	41
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	42
I-MATERIEL	44
II- METHODES	51
DEUXIEME SECTION : RESULTATS ET COMMENTAIRES	68
TROISIEME SECTION : DISCUSSION	83
CONCLUSION	90
RECOMMANDATIONS	93
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	95
ANNEXES	110

INTRODUCTION

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire à transmission récessive liée, au chromosome X, touchant presque exclusivement des sujets de sexe masculin. Son incidence est de 1/10 000 naissances [90]. L'hémophilie est causée par un déficit en facteur VIII (FVIII) pour l'hémophilie A ou en facteur IX (FIX) pour l'hémophilie B [90]. Le diagnostic doit être évoqué devant la survenue répétée d'ecchymoses dans la petite enfance, d'hémorragies spontanées, notamment articulaires ou dans les tissus mous, et de saignements excessifs post-traumatiques ou lors d'actes chirurgicaux. Sur le plan biologique, le temps de céphaline activée (TCA) est allongé, mais il peut être normal dans les formes mineures [105]. Le diagnostic définitif repose sur la mise en évidence du déficit quantitatif en FVIII ou en FIX [90].

Dès la première année de vie les manifestations cliniques de la maladie sont proportionnelles au déficit du facteur de la coagulation de qui dépend la sévérité de la maladie [69]. Dans l'hémophilie, la mutation sur le chromosome X peut avoir lieu indépendamment de toute autre anomalie dans le génome d'un individu. Parmi ces anomalies nous étudierons celles touchant l'hémoglobine.

En effet les hémoglobinopathies sont des anomalies congénitales qualitative et quantitative de l'hémoglobine. Les premières appelées hémoglobinoses sont la conséquence d'une mutation ponctuelle au niveau des gènes de structure codant pour la synthèse des chaines de globines entrainent le remplacement d'un acide aminé par un autre. La plus fréquente et la plus grave est la drépanocytose ou hémoglobinose S. Les secondes appelées syndromes thalassémiques sont la conséquence d'un déficit de synthèse de la chaine alpha ou non alpha (beta) de la globine. La maladie de Cooley, déficit de synthèse de la chaine bêta à l'état homozygote, est la forme la plus redoutable de par sa fréquence et sa gravité [11].

Selon les données de l'organisation mondiale de la santé, 7 % de la population mondiale est porteuse d'un gène anormal de globine et dans certaines

régions du monde jusqu'à 1% des nouveau-nés sont atteints d'une pathologie de l'hémoglobine [76,103]. Chaque année plus de 330 000 enfants naissent dans le monde en présentant une forme grave d'hémoglobinopathie [70]. Les hémoglobinopathies représentent un problème important de santé publique dans 71 % des pays [78]. Ces pathologies sont surtout répandues dans les régions tropicales et se sont étendues à la majorité des pays du fait des migrations de populations [103]. Les plus hautes fréquences s'observent dans la zone située entre le 15ème parallèle Nord et le 20ème parallèle Sud, du Sud du Sahara du fleuve ZAMBEZE a été baptisée "ceinture sicklémique" par Lehmann [62].

Etant donné que la Côte d'Ivoire avec une fréquence des hémoglobinopathies de 14% se trouve dans la ceinture sicklémique de Lehmann [35]. Nous nous sommes proposés, dans le but de contribuer à la prise en charge des patients hémophiles les objectifs suivants.

Objectif général: Rechercher les hémoglobinopathies qualitatives dans la cohorte de patients hémophiles suivis au service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon en 2017.

Objectifs spécifiques:

Décrire les caractéristiques épidémiologiques et les signes cliniques de l'hémophilie

Rechercher les hémoglobinopathies chez les patients hémophiles

PREMIERE PARTIE REVUE DE LA LITTÉRATURE

PREMIERE SECTION HEMOPHILIE

I- DEFINITION-HISTORIQUE

L'hémophilie est l'une des plus fréquentes maladies hémorragiques graves. Le mot « hémophilie » trouve son origine dans deux mots grecs : « Haïma », qui signifie sang et « philia », qui signifie affection. La maladie existe sous deux types selon le facteur (F) de coagulation déficient. L'hémophilie A, caractérisée par un déficit en facteur anti-hémophilique A ou FVIII et l'hémophilie B, correspondant à un déficit en facteur anti-hémophilique B ou FIX [55].

L'hémophilie est une maladie qui remonte à l'antiquité. Les premières traces se sont révélées avant même la naissance de Jésus-Christ, lors de la circoncision, pratique sacrée du judaïsme. Ainsi, selon le Talmud, recueil d'écrits hébraïques du IIe siècle avant Jésus-Christ, relate que les garçons d'une même femme étaient exempts de circoncision si deux de leurs frères avaient déjà succombé à cette pratique avant eux [8]. Raabe M. dans son article intitulé « Gene and disease series » rapporte qu'un médecin chirurgien arabe du Xème siècle, Albucasis, dans son encyclopédie médicale Al-Tasrif, établit la première description précise d'un trouble de la coagulation transmis par les mères apparemment saines à leurs fils. Il proposa en conséquence, la cautérisation pour arrêter l'hémorragie [84]. Au XIXe siècle, un médecin de Philadelphie nommé John Conrad Otta, a fait état d'une certaine disposition hémorragique familiale et a reconnu que la maladie était héréditaire et qu'elle affectait les sujets masculins. Il a ainsi retracé la maladie à travers trois générations d'une même famille pour remonter à une femme qui s'était établie au New Hampshire, aux Etats Unis, au XVIIIe siècle. [84]

En 1950, Dr. Alfredo Pavlovsky, dans ses travaux distingue deux types d'hémophilie. En mélangeant le sang de deux hémophiles, il obtient une coagulation normale. Il conclut alors que le déficit n'était pas le même chez les deux patients bien que les symptômes soient similaires. En 1952, Rose Mary Biggs précise le diagnostic de « l'hémophilie B » et lui donne à l'époque le nom

de « Christmas disease » du nom d'un de ses patients, racontent Samama et al [88].

Selon National Hemophilia Foundation (NHF), l'hémophilie a une époque fut appelée « maladie des rois ». Car elle a affecté les familles royales d'Angleterre, Allemagne, Russie et Espagne aux XIXème et XXème siècles. La reine Victoria (1819-1901) d'Angleterre était porteuse de l'hémophilie B [74]. Cela a eu un impact sur le destin de ces grandes familles puisque vingt descendants de la reine Victoria furent hémophiles. Une de ses petites filles, Alix, eut un fils hémophile avec Nicolas II, prince de Russie qu'elle épousa. Raspoutine, un prêtre parvint à calmer les douleurs de l'enfant et gagna la confiance de toute la famille. Son protocole thérapeutique utilisait outre la prière, le magnétisme, l'hypnotisme, mais aussi les tissus d'animaux qui réduisent la durée des hémorragies, selon Samama et al [88].

Après la cautérisation proposée par Albucassis, l'utilisation de sulfate de soude par John Otto, de tissus d'animaux par Raspoutine, vint l'inhalation d'oxygène et l'utilisation de moelle osseuse puis la dilution de venin de serpent en 1930, avant que la transfusion sanguine dans les années 1940 souffle un brin d'espoir en apportant une correction du facteur de coagulation manquant [74].

D'après National Hemophilia Foundation, la maladie resta sans identité jusqu'en 1828, lorsque Friedrich Hopff, étudiant à l'université de Zurich, et son professeur Dr. Schonlein, lui attribuèrent le nom « hémorrhaphilia », plus tard contracté en « hémophilie » [74].

II- TRANSMISSION

L'hémophilie est une maladie héréditaire, à transmission récessive liée au chromosome X qui touche particulièrement le sexe masculin, les femmes étant les conductrices de l'affection [88]. L'être humain a 22 paires de chromosomes autosomiques et une paire de chromosomes sexuels (X et/ou Y), soit un ensemble de 46 chromosomes dans chaque cellule. Les hommes possèdent un

chromosome X et un chromosome Y, tandis que les femmes ont deux chromosomes X.

La progéniture mâle hérite de son chromosome X de la mère et du chromosome Y du père, alors que la progéniture femelle hérite un chromosome X de chaque parent.

Partant de ce rappel, il est possible d'expliquer l'atteinte quasi-exclusive des garçons qui se retrouvent malades alors que les filles restent généralement indemnes de troubles cliniques (Figure 1). En effet, chez la femme, lorsqu'il y aura mutation d'un gène sur le chromosome X, l'activité normale du gène sur l'autre chromosome X viendra masquer le défaut de coagulation, faisant d'elle une conductrice de la pathologie mais non hémophile [43]. À l'opposé, l'absence de second chromosome X chez l'homme empêchera une possible atténuation des effets de la mutation et le rendra sujet aux différentes manifestations cliniques de l'hémophilie, faisant de lui un hémophile d'un point de vue génétique et clinique.

Le terme X^h est utilisé pour désigner le chromosome malade.

- **a.** Une femme porteuse de l'anomalie donc conductrice XX^h, mariée à un homme sans anomalie donc sain XY, donnera naissance à des filles sans aucune anomalie XX ou porteuses de la maladie XX^h et des garçons sains XY ou malades X^hY.
- b. Une femme non porteuse d'anomalie donc saine XX, mariée à un homme hémophile X^hY, donnera naissance à des filles toutes porteuses de la maladie XX^h et des garçons tous sains (XY).
- **c.** Une femme conductrice XX^h, mariée à un homme hémophile X^hY, donnera naissance à des filles conductrices ou hémophiles X^hX^h et des garçons hémophiles ou sains. L'hémophilie de la femme est certes rare mais pas impossible, elle peut être due à un phénomène de lyonisation chez la femme : il s'agit d'une mise au repos ou une inactivation d'un des deux chromosomes

- X. Le chromosome X, censé être normal, sera inactif dans la fabrication de la protéine de coagulation [94].
- **d.** Dans deux-tiers (2/3) des cas, l'hémophilie est connue dans la famille. Dans 1/3 des cas, il s'agit de nouvelles mutations spontanées apparaissant au niveau du chromosome X dans les gamètes mâles ou femelles, ou plus tard chez le fœtus lui-même, on parle d'hémophilie sporadique. Elle apparaît dans la famille sans antécédents familiaux connus. Elle peut présenter la première manifestation de l'hémophilie dans une généalogie. Mais cette mutation, bien que spontanée, va se transmettre de façon héréditaire à la descendance du patient [30].

Il est important de signaler qu'un hémophile ayant hérité sa maladie partagera le même type et le même degré de sévérité que sa famille, car portera le même défaut génétique. Aucune modification de ces éléments n'est observée au cours du temps [88].

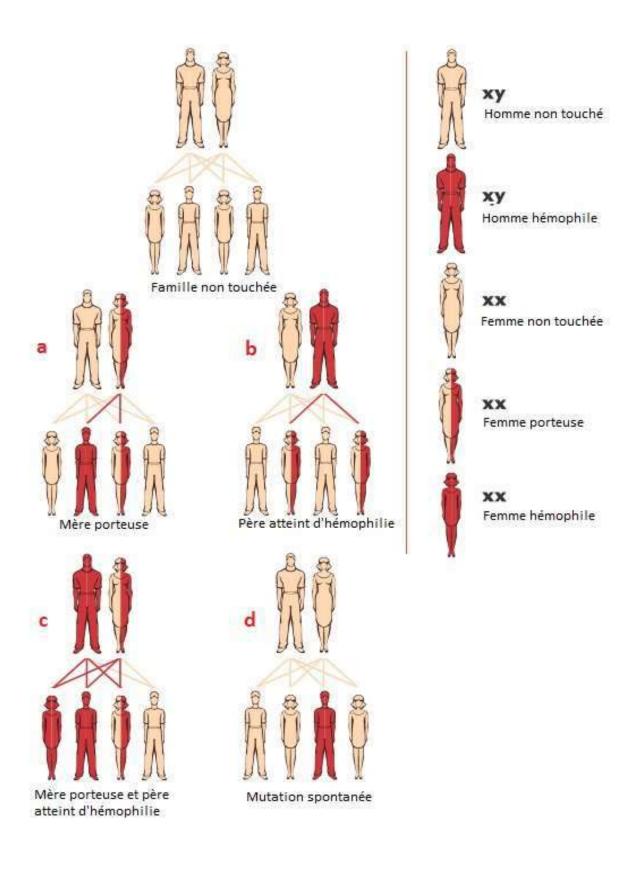


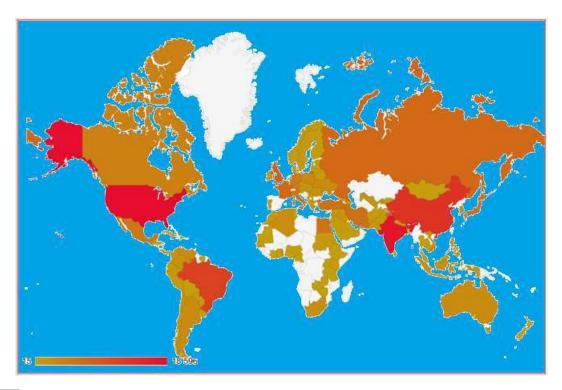
Figure 1 : Mode de transmission de l'hémophilie selon Belliveau [9]

III- EPIDEMIOLOGIE

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

La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ un cas sur 10 000 naissances [98]. Il s'agit donc d'une maladie rare [47]. L'hémophilie B est moins fréquente que l'hémophilie A. Les hémophiles B représentent 15 à 20% des hémophiles dans le monde [31]. 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 [88]. En ratio, il y a environ 1 cas d'hémophilie B pour 5 cas d'hémophilie A [55].

Selon l'Annual Global Survey de 2016, en France, on comptait un ensemble de 7 205 hémophiles dont 1 341 hémophiles B et 5 864 hémophiles A, en Russie 7 451 hémophiles dont 1 109 hémophiles B et 6 342 hémophiles A, en Belgique, 1 203 hémophiles dont 233 hémophiles B et 970 hémophiles A. Le Burkina Faso et le Mali on respectivement 46 et 81 hémophiles [107]. En Côte d'Ivoire, les statistiques menées par la fédération mondiale d'hémophile en 2016 ont fait état de 81 cas d'hémophilie dont 74 hémophiles A et 7 Hémophiles B [107]. La répartition mondiale des hémophiles est représentée dans la figure 2.



- 0 hémophiles ou données non parvenues
- De 16 à 2000 hémophiles
- De 2001 à 6000 hémophiles
- De 6001 à 11000 hémophiles
- De 11001 à 18353 hémophiles

<u>Figure 2</u>: Répartition mondiale des Hémophiles, selon le rapport annuel global de la FMH en 2016 [22].

IV-SIGNES CLINIQUES

Les manifestations cliniques de l'hémophilie sont fonction de la sévérité de la maladie [69].

Les manifestations hémorragiques dans l'hémophilie sévère sont fréquentes, spontanées ou secondaires à un traumatisme minime ou suite à un effort prolongé et surviennent tôt dans la vie [22,69].

Dans les formes modérées, les saignements sont moins fréquents, apparaissant plus tardivement et sont consécutifs à un traumatisme [22,69].

Dans les formes mineures, les épisodes hémorragiques sont beaucoup plus rares et perturbent rarement la vie quotidienne. Ils surviennent uniquement à la suite de blessure grave ou dans le cadre d'une intervention chirurgicale. De ce fait, ces formes peuvent être longtemps silencieuses et ne se révéler qu'à un âge avancé [22,69]. En fonction de leur localisation, plusieurs types d'hémorragies peuvent être distingués [69].

IV.1- <u>Hémorragies non extériorisées</u>

IV.1.1- <u>Hémarthroses</u>

Les hémarthroses représentent 70% à 80% des accidents hémorragiques chez l'hémophile [108]. Ce sont des hémorragies intra articulaires, pathognomoniques de l'hémophilie sévère. Elles se manifestent en général à l'apprentissage de la marche où le système locomoteur est très sollicité. Toutes les articulations des membres supérieurs et inférieurs peuvent être touchées.

Cependant, plus de 80% des hémarthroses surviennent au niveau des chevilles, des genoux et des coudes [38, 55,67] (Figure 3).

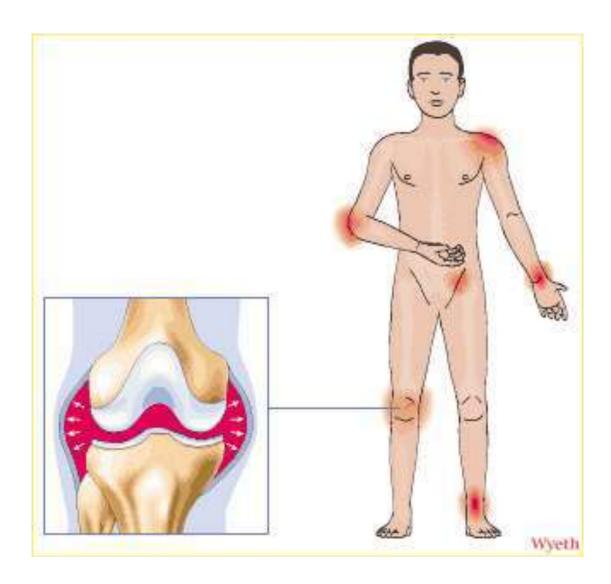
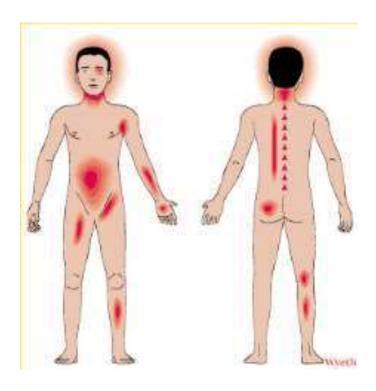


Figure 3: Schéma d'une hémarthrose selon Maklhaf [66]

IV.1.2- Hématomes

Un hématome est une collection sanguine apparaissant à l'intérieur d'un tissu après une hémorragie survenue à la suite d'un traumatisme minime ou important. Il se manifeste le plus souvent par une douleur et un gonflement de la zone concernée. Il représente 10 à 20 % des accidents hémorragiques [108] et peut être superficiel ou profond (figure 4).



<u>Figure 4</u>: Schéma de la localisation possible des hématomes selon Makhlaf [65]

IV.1.3- Autres hémorragies intratissulaires

Il s'agit des hémorragies intra-pleurales, cérébro-méningées, rétiniennes, intra-péritonéales [44] et des hémorragies du système nerveux central [64,108].

IV.2- Hémorragies extériorisées

Elles sont de localisations variées, souvent de diagnostic aisé mais inquiétantes pour le patient, et représentent 10 à 20 % des accidents hémorragiques [22,108].

IV.2.1- Hémorragies Cutanéo-Muqueuses

Ce sont:

Les hémorragies cutanées : elles sont abondantes, difficiles à contrôler et siègent au niveau du front, arcades sourcilières, cuir chevelu, etc [44,69];

Les hémorragies buccales : elles sont le plus souvent post traumatiques ;

Les épistaxis : à l'occasion d'un rhume ou après une exposition prolongée au soleil [44,69].

IV.2.2- <u>Hémorragies viscérales</u>

On distingue : Les hématuries qui sont en général spontanées, récidivantes et moins fréquentes [63] et les hémorragies digestives se traduisant par des hématémèses et sont souvent révélatrices de lésions sous-jacentes du tube digestif [69].

IV.2.3- <u>Hémorragies post opératoires</u>

Elles surviennent lors d'une amygdalectomie, d'une circoncision, d'une extraction dentaire ou de toute intervention pratiquée chez un hémophile non diagnostiqué, d'où l'intérêt de pratiquer un bilan d'hémostase complet avant tout acte chirurgical [44].

V-DIAGNOSTIC

V.1- <u>Diagnostic positif</u>

Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur des tests d'orientations et des tests de confirmation [22].

Le bilan biologique d'orientation permet de suspecter l'hémophilie devant une exploration de l'hémostase primaire normale, un temps de quick (TQ) normal et un allongement du TCA. Dans l'hémophilie, l'épreuve de mélange du plasma du patient avec un pool de plasmas normaux permet de corriger cet allongement [20].

Le diagnostic de confirmation repose sur le dosage spécifique de l'activité des facteurs FVIII et FIX qui permettra de préciser le type de l'hémophilie et sa sévérité [22]. Le taux du facteur déficitaire permet de préciser la sévérité de l'hémophilie.

On distingue : l'hémophilie sévère, si le taux du facteur VIII ou IX est inférieur à 1% ; l'hémophilie modérée, si le taux est compris entre 1 et 5% et l'hémophilie mineure, si le taux est compris entre 15 et 30% [22].

V.2- **Diagnostic différentiel**

V.2.1- **Hémophilie A**

La maladie de Willebrand

La transmission de la maladie est autosomale dominante, atteignant donc les deux sexes. Sur le plan biologique, on observe un déficit en facteur Willebrand (vWF) entraînant un allongement du temps de Saignement (TS) plus ou moins important [18].

➤ L'hémophilie acquise

L'hémophilie acquise est une maladie hémorragique rare liée à la présence, chez des sujets non hémophiles, d'anticorps dirigés contre le FVIII (auto-anticorps anti FVIII). Cette pathologie affecte majoritairement des adultes, ou plus rarement des jeunes femmes dans le postpartum ou à distance d'un accouchement. Elle peut être associée à une pathologie auto-immune, un cancer, une hémopathie maligne ou liée à certains médicaments [19,69]. Pour le diagnostic, le temps de céphaline activée (TCA) est constamment allongé et non corrigé par l'apport de plasma témoin normal [69].

V.2.2- <u>Hémophilie B</u>

Lors que les autres facteurs vitamino-K dépendants sont normaux, le diagnostic différentiel est l'existence des très rares inhibiteurs acquis du FIX associés à une maladie auto-immune, une maladie de Gaucher ou à une infection [90]. Pour le diagnostic, le TCA est constamment allongé et non corrigé par l'apport de plasma témoin normal [69].

VI-TRAITEMENTS

VI.1- **Buts**

Le traitement médical vise les objectifs suivants :

- calmer la douleur.
- corriger le déficit en facteur anti-hémophilique absent,
- prévenir et traiter les complications évolutives rencontrées.

VI.2- Moyens thérapeutiques

Les moyens thérapeutiques font appel d'une part, à la transfusion sanguine, des produits dérivés du sang et des produits recombinants, et d'autre part, à l'utilisation de médicaments.

VI.2.1- Transfusion sanguine et produits dérivés du sang

> Produits labiles

✓ Sang total

Celui-ci apporte tous les facteurs de la coagulation, mais c'est un mauvais hémostatique car son pouvoir coagulant est faible au regard du volume injecté [82].

✓ Plasma frais congelé (PFC)

Le PFC conserve intégralement les facteurs de la coagulation, mais il pose comme le sang, le problème de la dose de facteurs à proposer pour compenser le déficit en facteurs [82]. Le PFC contient 1 UI/ml de facteurs à proposer pour compenser le déficit. Il est à utiliser lorsque les concentrés de FVIII et de FIX ne sont pas disponibles [32].

Produits stables

✓ Cryoprécipité

C'est un plasma contenant un concentré de facteur VIII à la dose évaluée entre environ 4 et 8 UI par ml de plasma [32].

✓ Concentré en facteur VIII

Celui-ci contient entre 15 et 40 UI de facteur VIII par ml de plasma [56]. Sa demi-vie est d'environ 8 à 12 h [21,56]. Chaque unité de facteur VIII par kg de poids corporel administré par perfusion intraveineuse augmente le niveau plasmatique d'environ 2%. L'objectif de cette augmentation est d'atteindre un taux protecteur à 30% [29,37,56].

✓ Concentré en facteur IX

Celui-ci contient 25-40 UI de facteur par ml de plasma [56]. Sa demi-vie varie selon les individus et le produit utilisé : elle est d'environ 33 ± 4 heures pour Betafact®, de 18 à 24 heures pour Mononine® [101]. Chaque unité de facteur IX par kg de poids corporel administré augmente le niveau plasmatique de 1 à 1,5% [37,56].

✓ Concentré de complexe prothrombinique : PPSB

C'est un concentré intégrant quatre facteurs de la coagulation dont la Prothrombine, la Proconvertine, le facteur Stuart et le facteur anti-hémophilique B. Il contient 25 UI de facteurs anti hémophiliques B à la dose estimée. Quel que soit le type de concentré, les doses administrées visent à [56]:

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

VI.2.2- Produits recombinants

Ce sont des concentrés en FVIII et FIX mis sur le marché dans les années 90, ils sont obtenus par génie génétique en introduisant les gènes du FVIII ou du FIX, qui sont vecteurs d'ADN ou de plasmide, dans des cellules d'origine animale. Le produit retenu est ensuite purifié [4]. Ils sont administrés à la même dose que les concentrés de FVIII et de FIX plasmatiques.

VI.2.3 Médicament : la desmopressine (MINIRIN®)

Même si la desmopressine est administrée par voie sous-cutanée chez la plupart des patients, elle peut également être administrée par injection intraveineuse ou par vaporisateur nasal. Il est important de choisir la bonne préparation de desmopressine car certaines préparations à dose inférieure sont utilisées à d'autres fins médicales.

La desmopressine est un traitement de choix pour traiter les hémophiles A mineurs dont le taux de base est supérieur à 10 % [32]. Il n'est pas adapté aux formes sévères de l'hémophilie A et aux personnes atteintes d'hémophilie B.

Les bonnes préparations incluent :

- \rightarrow 4 µg/ml pour une utilisation intraveineuse
- > 15 μg/ml pour une utilisation intraveineuse et sous-cutanée
- > 150 µg par dose mesurée sous forme de vaporisation nasale

Une dose unique de 0,3 µg par kg de poids corporel, soit par voie intraveineuse ou sous-cutanée, peut augmenter le taux de facteur VIII de trois à quatre fois leur taux de base ainsi qu'une libération de l'activateur tissulaire du plasminogène. [34,96].

Pour l'utilisation intraveineuse, la desmopressine est généralement diluée dans au moins 50 à 100 ml de sérum physiologique et administrée par injection intraveineuse à débit lent pendant environ 20 à 30 minutes. On constate un effet maximal environ 60 minutes après l'administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

VI.3- Complications du traitement

Les complications liées au traitement substitutif sont la possibilité de survenue d'une immunisation, à savoir le développement d'allo anticorps dirigés contre le FVIII ou le FIX transfusé [29]. Ce risque est accepté chez l'hémophile compte tenu du bénéfice attendu du traitement substitutif.

Dans les pays occidentaux, les contaminations par les virus des hépatites A, B et C, par le virus VIH d'une part, et par le parvovirus d'autre part, sont devenues hautement improbables compte tenu des différentes étapes de purification et d'inactivation virale des sous-produits sanguins [61]. En effet, ceux-ci sont maintenant traités systématiquement par des solvants détergents, par pasteurisation et nanofiltration.

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

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

DEUXIEME SECTION HEMOGLOBINOPATHIES

I-DEFINITION

Les hémoglobinopathies sont des anomalies congénitales qualitative et quantitative de l'hémoglobine. Les premières appelées hémoglobinoses sont la conséquence d'une mutation ponctuelle entrainant le remplacement d'un acide aminé par un autre (au niveau des gènes de structure codant pour la synthèse des chaines de globines). La plus fréquente et la plus grave est la drépanocytose ou hémoglobinose S. Les secondes appelées syndromes thalassémiques sont la conséquence d'un déficit de synthèse de la chaine bêta ou alpha de la globine. La maladie de Cooley, déficit de synthèse de la chaine bêta à l'état homozygote, est la forme la plus redoutable de par sa fréquence et sa gravité [16].

II-HISTORIQUE DE LA DREPANOCYTOSE

l'anomalie morphologique érythrocytaire de la drépanocytose chez un étudiant noir de 20 ans anémique hospitalisé pour toux, fièvre, vertige et maux de tête. Les travaux de Pauling, Itano et Singer en 1949 mettent en évidence par électrophorèse la présence de l'hémoglobine anormale S des patients [80]. La transmission mendélienne autosomique et récessive fut déterminée à cette époque par James Neel [75]. La transmission héréditaire autosomique et récessive a été établie par Valentine et Neel en 1944 [75]. L'identification de la lésion moléculaire de la chaine bêta de l'hémoglobine, mutation β6 glutamate en valine de l'hémoglobine S, fut établie en 1957 par Ingram [50]. Entre 1961 et

En 1910 un médecin de Chicago, James Herrick [49] à découvert

Concernant les bêta thalassémies, les descriptions cliniques initiales sont le fait de Cooley et Lee en 1952 [23] pour les formes majeures et de Rietti, la même année pour les formes mineures [86]. De nombreux concepts généraux sur les protéines, la structure et l'expression des gènes normaux et pathologiques, ont été mis en évidence lors des études des hémoglobinopathies et des gènes de la globine.

1966 Lehmann et Carrel identifient les premières hémoglobines instables [62].

III-HEMOGLOBINE

III-1-Définition

L'hémoglobine est un pigment respiratoire essentiel des vertébrés contenu dans les globules rouges. C'est une chromoprotéine qui renferme du fer et qui se compose de quatre sous unité d'hème et de quatre sous unités de globine pour un poids moléculaire d'environ 64000 Dalton [62].

Il existe trois types d'hémoglobines (Hb) normales chez l'adulte :

Hb A_1 composé de deux chaines alpha et de deux chaines beta $(\alpha_2\beta_2)$ elle représente la quasi-totalité de l'Hb adulte (95,5 à 97%) [51].

Hb A_2 composée de deux chaines alpha et de deux chaines delta $(\alpha_2 \delta_2)$, elle représente 2 à 3.5% de l'Hb adulte [51].

Hb F ou Hémoglobine fœtale composée de deux chaines alpha et de deux chaines gamma ($\alpha_2\gamma_2$). Elle se retrouve chez le fœtus à partir de la dixième semaine de gestation et chez le nouveau-né à l'âge de 6 mois et représente 1% de l'Hb adulte. [51]

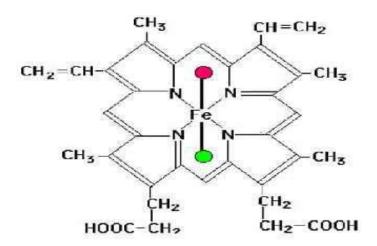
III-2-Structure

III.2.1-<u>Heme</u>

Elle constitue le groupement prosthétique de nombreux pigments respiratoire (hémoglobine, myoglobine, cytochromes) et d'enzyme d'oxydoréduction (catalase, peroxydase). C'est un pigment résultant de l'union d'un atome de fer bivalent et d'un hétérocycle tétrapyrolique, la protoporphyrine IX.

L'hème est donc une ferro-protoporphyrine. Dans l'hème un atome de fer présente six liaisons covalentes dont quatre interviennent dans la structure de l'hème liées aux quatre atomes d'azotes pyrrole du cycle de la protoporphyrine (Figure 5).

La 5^e liaison amarre l'hème a la globine au niveau de l'histidine proximale et la 6^e liaison appelée ligand est liée à l'histidine distale et fixe l'oxygène. Entre le fer de l'hème et l'histidine distale se fixe l'oxygène.



<u>Figure 5</u> : Structure de l'hème selon Diakité [25]

III.2.2-Globines

L'hémoglobine est formée de quatre chaines de globine identiques deux par deux qui sont : deux chaines alpha et deux chaines non-alpha dénommées béta. La globine est formée de chaines polypeptidiques dont la composition en acide aminée est connue.

III.2.2.1- Globine alpha (α)

Elle renferme 141 acides aminés sous forme d'une chaine polypeptidique en acide aminé N terminal la Valine et C terminal l'Arginine. C'est une structure secondaire caractérisée par des repliements en α hélicoïdale de sept segments de A à H séparés par des micro-fragments ou zones linéaires. Les segments hélicoïdaux sont enroulés à leur tour pour donner une structure tertiaire globulaire. Dans cette chaine le fer se fixe à l'histidine proximale F87 et par l'histidine distale E58.

III.2.2.2-Globine beta (β)

Elle renferme 146 acides aminés. L'acide aminé N terminal est la valine et l'acide C terminal est l'histidine. Dans cette chaine le fer fixe à la globine par l'histidine proximale F28 et par l'histidine distale E68.

III.2.3-Structure globale de l'hémoglobine

Dans cette structure les quatre molécules de globine, contenant chacune une molécule d'hème, sont liées entre elles par des nombreuses liaisons de type Van Der Waals (liaisons hydrogènes). L'hémoglobine peut être présentée aussi bien sur une forme simplifiée (Figure 6) que sur une forme hélicoïdale spatiale (Figure 7).

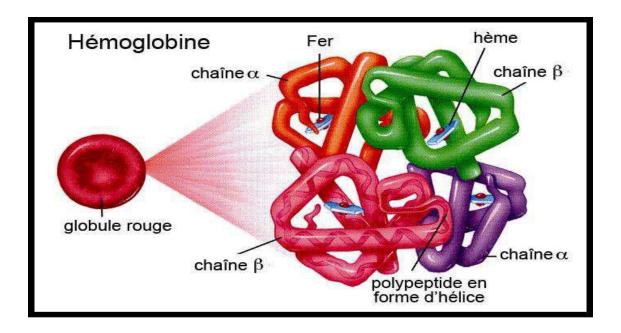


Figure 6 : Structure de l'hémoglobine selon Aude B. [7]

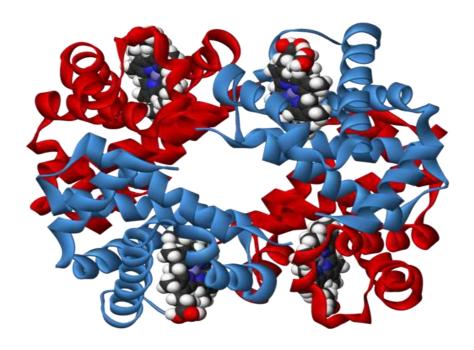


Figure 7 : Structure hélicoïdale spatiale de l'hémoglobine Wajcman H. [102]

III.2.4-<u>la fonction de l'hémoglobine</u>

Le rôle essentiel est le transport de l'oxygène et du gaz carbonique, mais il existe d'autres fonctions.

L'oxygène est fixé au niveau des poumons et transporté aux tissus. Cette fixation se fait sous l'influence de la pression en oxygène pour donner l'oxyhémoglobine (HbO₈) au niveau des poumons où la pression est élevée. Au niveau des tissus où la pression est faible, l'oxyhémoglobine se dissocie, l'oxygène est libéré et va aux cellules. Lorsque la pression en oxygène augmente, la fixation croit rapidement. Cette propriété est due à la structure tétramérique de l'hémoglobine qui bénéficie de coopérativité ou de facilitation. A l'inverse de la dissociation de l'oxymyoglobine est moins rapide et plus faible que celle de l'oxyhémoglobine (Figure 8).

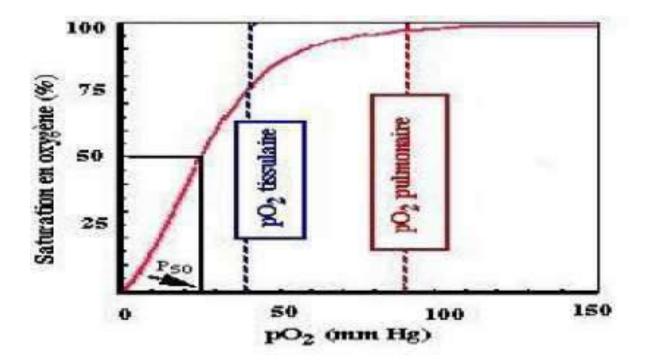


Figure 8 : Courbe de saturation de l'hémoglobine [3]

P50 : la pression lorsque la saturation de l'oxygène est à 50%

III.2.5-Synthèse de l'hémoglobine

III.2.5.1-<u>Hème</u>

La synthèse de l'hème s'effectue dans les mitochondries des érythroblastes [11]. À partir de la glycine et de l'acide succinique, une série de précurseurs intermédiaires est synthétisée : les porphyrines. L'importation du fer dans la protoporphyrine III réalise l'hème.

III.2.5.2-Globine

La synthèse de la globine se fait selon le schéma général de la synthèse des protéines. Les chaines alpha et beta sont synthétisées par des ribosomes différents ; leur synthèse se fait en quantité égale. La synthèse des chaines est régulée par une rétro-inhibition. Il existe une synchronisation normale dans la synthèse des chaines alpha et non alpha. Une chaine alpha et une chaine non alpha s'associent pour former un dimère, deux dimères associés à quatre

molécules d'hèmes constituant une molécule d'hémoglobine. La synthèse de la globine est parfaitement régulée. Elle est activée par l'hème, lui-même déprimant sa propre synthèse par retro-inhibition de l'alanine synthétase [12].

IV- CLASSIFICATION DES HEMOGLOBINOPATHIES

IV.1- Les différents types

Les anomalies de l'hémoglobine se répartissent en deux grands groupes [40]

IV.1.1-Anomalies de structure de la globine ou hémoglobinoses ou anomalies qualitatives

La plupart des anomalies de structure de la globine sont dues à la mutation dans le gène de structure d'un codon aboutissant au remplacement d'un acide aminé par un autre. Dans la majorité des cas, une mutation ponctuelle dans la région codante de la chaîne de globine conduit à l'expression d'un variant. La majorité des variants structuraux est latente. Mais il y a certains qui ont un retentissement clinique et biologique, provoquant ainsi des phénomènes pathologiques plus ou moins graves [68]. Ces anomalies peuvent aboutir à une modification de la charge de la molécule, ce qui entraîne une modification de la solubilité de l'hémoglobine et ou à un changement des mobilités électrophorétiques [11]. On distingue principalement :

- Les hémoglobinoses S avec :
 - * La drépanocytose majeure homozygote : SSFA2
 - * La drépanocytose majeure double hétérozygote : SC
 - * La β° thalasso-drépanocytose : SFA2
 - * La β⁺thalasso-drépanocytose : SA_{FA2}
 - * La drépanocytose hétérozygote ou trait drépanocytaire : AS

-L'hémoglobinose C

- -L'hémoglobinose E
- -L'hémoglobinose D
- -Les hémoglobines instables

IV.1.2- <u>Les anomalies de synthèse des chaînes de la globine ou</u> syndromes thalassémiques ou anomalies quantitatives.

Les syndromes thalassémiques sont dus à des anomalies de la régulation de la biosynthèse des chaînes de globine. Selon la nature de la chaîne déficiente, on parle d'alpha thalassémie ou de bêta thalassémie. Le déficit de synthèse est non ou partiellement compensé [13].

Les syndromes thalassémiques sont :

• <u>Les alpha (α) thalassémies</u>

Les α -thalassémies correspondent à un déficit de synthèse des chaînes alpha de la globine. Dans les formes les plus graves (atteinte d'au moins trois des quatre gènes α), l'on peut détecter des tétramères anormaux d'hémoglobine, formés en période néonatale de quatre chaînes γ (hémoglobine Bart) et chez l'adulte de quatre chaînes β (hémoglobine H).

• <u>Les bêta (β) thalassémies</u>

Les β-thalassémies sont caractérisées par un déficit de synthèse des chaînes beta de la globine. Ce déficit d'hémoglobine peut être total ou partiel. Elles peuvent s'exprimer sous quatre formes cliniques [36] :

- -La β thalassémie majeure ou anémie de Cooley.
- -La β thalassémie intermédiaire
- -La β thalassémie mineure
- -La β thalassémie silencieuse

IV.2- Les hémoglobinoses

La modification la plus fréquente est la substitution d'un acide aminé de la chaine β de la globine par un autre acide aminé ; modification due à la mutation

d'un codon situé dans le gène qui code pour la synthèse de la chaîne de la globine.

IV.2.1-Hémoglobinoses S

C'est de loin la plus fréquente et la plus grave dans ces conséquences en termes de santé publique [62].

IV.2.1.1- Etiopathogénie

La drépanocytose ou hémoglobinose S ou anémie falciforme aussi appelé Sickle Cell Disease ou Sickle Cell Anemia chez les anglo-saxons est une anomalie qualitative de l'hémoglobine.

C'est une maladie génétique transmise sur le mode autosomique (c'est-à-dire non lié au sexe) récessif (c'est-à-dire que le gène manifestera son effet s'il existe sur les deux chromosomes de la paire sinon il est masqué), caractérisée par une anomalie de la structure de la chaine β de la globine et, aboutissant à la production d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S (Figure 9). Les chaires β de la globine sont anormales par le remplacement du 6èmeacide aminé de la chaine β qui est l'acide glutamique hydrophile par la valine qui est hydrophobe. Ceci est le résultat de la mutation ponctuelle, dans le gène qui code pour la synthèse de la chaine β de la globine située sur le chromosome 11, du codon GAG en GTG. La version mutée (l'allèle S) de ce gène est responsable de l'anémie falciforme (Figure 10).

Transmission autosomique récessive

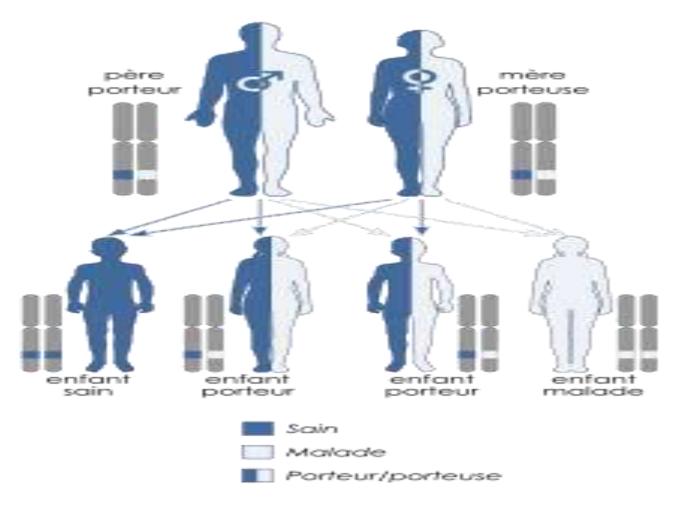


Figure 9 : Mode de transmission des hémoglobinopathies [92]

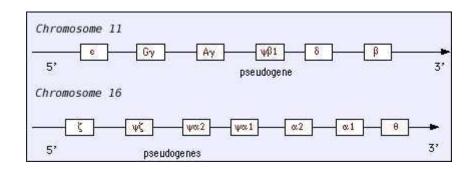


Figure 10: Localisation des différents gènes sur les chromosomes 11 et 16 [6].

IV.2.1.2-Épidémiologie

✓ Fréquence

C'est une hémoglobinose qui frappe environ 100 millions de personnes dans le monde [17].

✓ Répartition géographique

Les régions qui abritent la drépanocytose sont l'Afrique noire et maghrébine, la péninsule Arabique, l'Inde et les Antilles.

Les régions secondairement peuplées de drépanocytose à la faveur des mouvements d'immigration sont l'Amérique, surtout les sujets de race noire et l'Europe précisément le sud de l'Italie, la Grèce, la Turquie, l'Espagne et le Portugal.

Ci-joint la répartition de l'hémoglobine S en Afrique et en Asie du Sud (Figure 11)

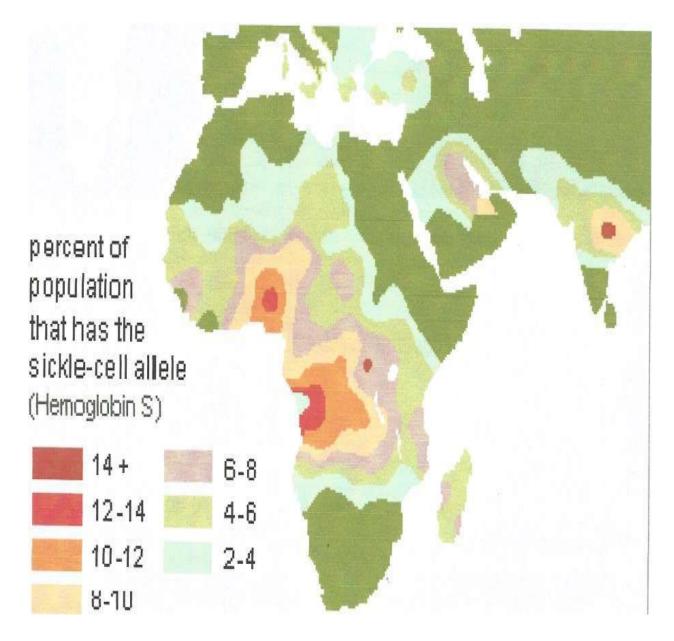


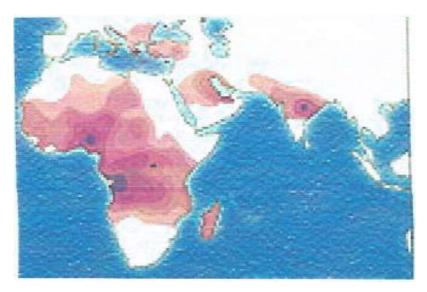
Figure 11 : Répartition de l'hémoglobine S en Afrique et en Asie du Sud [35]

IV.2.1.3-Drépanocytose et paludisme

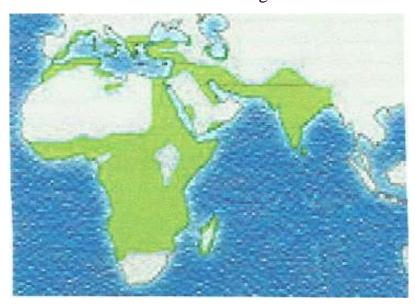
La Côte d'Ivoire se trouve aussi en zone endémique palustre et une fréquence assez élevée des hémoglobinoses. Aussi, la répartition géographique des hémoglobinoses en particulier la drépanocytose dans le monde suit celle du paludisme ou *malaria* causé par *Plasmodium falciparum*. Cette répartition serait due à une sélection naturelle [81].

L'infection palustre a lieu chez le sujet drépanocytaire comme chez le sujet sain, mais la densité parasitaire est nettement moindre et les formes cliniques graves moins fréquentes chez le drépanocytaire [81].

Voir la figure de la répartition comparative des hémoglobinoses et du paludisme (Figure 12).



a-Distribution des hémoglobinoses



b-Distribution du paludisme

Figure 12 : Répartition géographique des hémoglobinoses et du paludisme [81]

IV.2.1.4-Physiopathologie

La mutation du 6ème codon GAG en GTG du gène qui code pour la chaine β de la globine aboutissant à la synthèse de l'hémoglobine S observée dans la drépanocytose va induire deux phénomènes : la gélification de l'Hb et la falciformation du globule rouge [77].

<u>La gélification</u>

Cette mutation génétique modifie la configuration spatiale de l'hémoglobine et provoque la polymérisation de l'hémoglobine S. Dans les conditions normales, les molécules d'Hb contenues dans les globules rouges (GR) du drépanocytaire sont distinctes les unes des autres. Lorsque ces GR sont soumis à certaines conditions comme l'hypoxie, l'acidose, la déshydratation et la fièvre. Les molécules d'hémoglobines s'accolent les unes aux autres formant une chaine de polymère d'hémoglobine : c'est le phénomène de gélification [23].

• La falciformation

La gélification va entrainer une déformation morphologique des hématies en forme de faucille : c'est le phénomène de falciformation (Figure 13).





a-Globules rouges d'un sujet sain

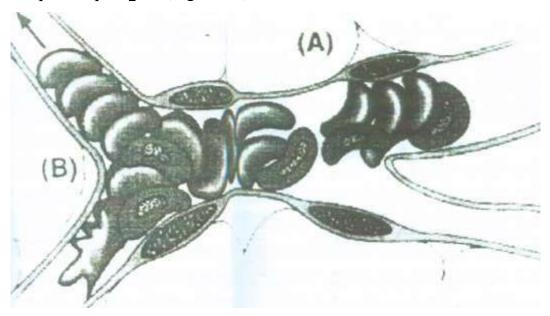
b-Globules rouges d'un sujet atteint de drépanocytose

Figure 13: Structures comparatives de globules rouges et de drépanocytes [58].

Cette falciformation a pour conséquence :

√ L'occlusion des petits vaisseaux ou ischémie

Elle concerne les vaisseaux de faible diamètre se situant au niveau des reins, du cerveau, de la rate, de la rétine, des os courts de la main, des pieds ou du bassin, des muscles. La présence de drépanocytes, responsable d'une augmentation de la viscosité du sang, provoque une occlusion des petits vaisseaux entrainent cliniquement des crises vaso-occlusives douloureuses musculosquelettiques [99] (Figure 14).



<u>Figure 14</u>: Illustration d'une vaso-occlusion au niveau de la microcirculation [62].

- (A) Exemple d'adhésion de drépanocytes aux cellules endothéliales
- (B) Les zones préférentielles pour la vaso-occlusion sont les bifurcations artériolaires ou les sphincters précapillaires.

✓ Anémie hémolytique

La majorité des drépanocytes sera captée par la rate et détruite aboutissant à une hémolyse avec pour conséquence : anémie, lithiase biliaire, crises aplasiques, hyperplasie médullaire [2].

✓ Exposition accrue aux infections

La séquestration splénique et les lésions d'organes aboutissant à des complications dégénératives de ces mêmes organes (poumons, reins, rate) dont la susceptibilité aux infections se trouve augmentée. La rate par son travail excessif sera non fonctionnelle : on parle d'asplénie fonctionnelle [2].

IV.2.2- <u>Hémoglobinose C</u>

Elle résulte d'une mutation ponctuelle de β^6 Glu en Lys. L'hémoglobinose C, qui vient en seconde position en termes de fréquence, est retrouvée chez les Africains mais aussi chez les Noirs Américains et les Maghrébins [87].

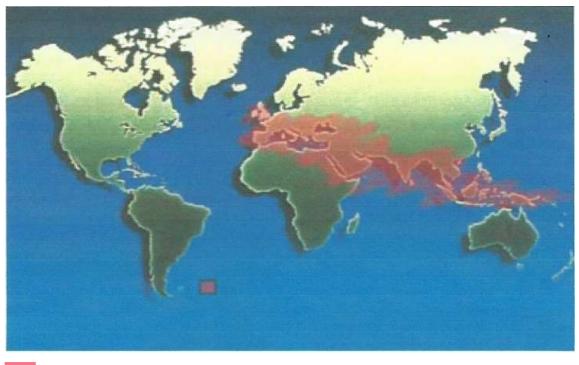
IV.3- <u>Les syndromes thalassémiques</u>

Les thalassémies sont définies par un déficit partiel ou total de synthèse de chaines de l'hémoglobine [46]. Les anomalies constitutionnelles de la synthèse de la globine concernent les chaines alpha (α), bêta (β), delta (δ). Ces anomalies quantitatives de la synthèse des chaînes de globines entraînent une altération du GR par précipitation intra globulaire des chaînes α libres dans la β thalassémie et des fractions β 4 et δ 4 qui sont instables dans l'alpha thalassémie [16].

IV.3.1- Épidémiologie et répartition géographique

C'est la deuxième cause d'anémie hémolytique congénitale. Environ 50 millions d'individus sont atteints dans le monde **[44]**. Ces affections se retrouvent préférentiellement dans les pays du bassin méditerranéen : Italie,

Grèce, en Sicile, en Asie du Sud-est (Inde, Thaïlande, Cambodge) [16,27] en Afrique du nord [35,95]. En raison des mouvements de population, les thalassémies sont maintenant répandues dans une grande partie du monde : l'Amérique, l'Europe de l'Ouest et l'Afrique (Figure 15) [46].



- Zone de présence de la thalassémie
- Zone à faible probabilité présence de la thalassémie
- Zone à forte probabilité de présence de la thalassémie

Figure 15 : Répartition géographique des thalassémies dans le monde [73]

IV.3.2- Physiopathologie

IV.3.2.1- β-thalassémies

Trois phénomènes sont à la base de cette pathologie [1]:

✓ Excès de chaînes α

Chez un sujet normal, il y a une égalité quantitative entre les chaînes a et les chaînes non a de sorte que leur rapport soit égale à 1. Chez les β thalassémies, il y a un excès de chaînes a rendant le rapport supérieur à 1.

✓ Phénomène de compensation

La diminution de la synthèse des chaînes β entraîne une augmentation de celle des chaînes γ et ou δ d'où l'augmentation des Hb F et A2 et la diminution de l'Hb Al.

✓ Diminution de la synthèse de l'hémoglobine

Cette diminution va entraîner une anémie hypochrome microcytaire dans laquelle il y a un défaut d'utilisation du fer d'où une augmentation du fer sérique ou hypersidérémie qui est l'un des grands dangers de la maladie [12].

IV.3.2.2- α -thalassémies

II existe deux gènes alpha sur chaque chromosome 16, soit, quatre gènes au total chez un sujet normal. L'alpha thalassémie, correspondant au déficit de synthèse de ces chaînes de globine, est causé par une délétion inactivation d'un ou plusieurs gènes [17].

Dans les formes les plus graves, les tétramères anormaux d'hémoglobine sont formés de sous unités de type non alpha qui comportent en période néonatale quatre chaînes γ appelées hémoglobine Bart, et chez l'adulte quatre chaînes β appelées hémoglobine H.

Il existe principalement quatre types d'anomalies génétiques siégeant sur le chromosome 16 [83]:

- ✓ L'anasarque fœtal de Barts, causée par la délétion de quatre gènes
- ✓ L'hémoglobinose H, causée par la délétion de trois gènes
- ✓ L'alpha thalassémie-1, causée par l'absence de deux gènes
- ✓ L'alpha thalassémie-2, causée par la délétion d'un seul gène

Des mutations ponctuelles affectant la transcription ou la traduction des chaînes ont été décrites [39].

V- <u>LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE</u>

Il repose sur les caractérisations : hématologique (hémogramme, frottis sanguin, test d'Emmel) ; biochimique (électrophorèse de l'hémoglobine) et génétique (étude de l'ADN par biologie moléculaire sur du sang fœtal in-utero).

DEUXIEME PARTIE:

ETUDE EXPERIMENTALE

PREMIERE SECTION MATERIEL ET METHODES

I- MATERIEL

I.1-Type et cadre de l'étude

Notre étude a été initiée par le département de Biologie Générale d'Hématologie et d'Immunologie de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny de Côte d'Ivoire. Il s'agit d'une étude de type transversal effectuée au laboratoire central du CHU de Yopougon, de Janvier à Juillet 2017. La sélection des patients a été réalisée au niveau du service d'hématologie du CHU de Yopougon avec l'aide de l'association des hémophiles de Côte d'Ivoire.

I.2-Les patients

I.2.1- Critères d'inclusion

Notre échantillon était constitué de patients de tout âge, atteints de troubles hémorragiques hémophiles suivis au service d'hématologie au CHU de Yopougon après avoir donné leur consentement éclairé et écrit;

I.2.2-Critères de non inclusion

Les patients qui n'ont pas été inclus sont :

- -Ceux qui ne se sont pas présentés à leur rendez-vous pour le prélèvement.
- -Ceux dont le prélèvement obtenu ne remplissait pas les bonnes conditions préanalytiques telles qu'une quantité insuffisante de sang ou la présence de caillot
- -Ceux ayant reçu des concentrés de facteur 24H avant le prélèvement.
- -Ceux ayant reçu une transfusion sanguine il y'a moins de 3 mois

I.3-Appareils

I.3.1-<u>Hémogramme</u>

Un automate de numération de ABBOTT : Cell-dyn ruby system
 (Figure 16)



Figure 16: ABBOTT CELL-DYN RUBY SYSTEM

I.3.2-Pour l'électrophorèse de l'hémoglobine

La chaine de l'électrophorèse

La chaine est composée des éléments suivants un densitomètre, une imprimante, un générateur, une cuve de migration, un four ou étuve pour séchage.



Photo 1: L'intégrateur

Photo 2 : Générateur et cuve de migration

Une centrifugeuse pour la centrifugation des échantillons

I.3.3-<u>Hémostase</u>

Coagulomètre type Option 4 plus BIOMERIEUX



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

Photo 3: Coagulomètre type Option 4 plus BIOMERIEUX

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

Un bain marie réglable pour décongeler les plasmas

I.4-Petit matériel et réactifs

I.4.1-<u>Hemogramme</u>

Petit matériel

Tubes vacutainer® violet
Aiguilles pour vacutainer®
Coton hydrophile
Gants propres
Alcool à 70°
Sparadrap
Garrot
Etiquettes

Réactifs

Les réactifs utilisés avec le Ruby CELL-DYN sont :

- Réactif CELL-DYN Diluent / Sheath
- Réactif CELL-DYN CN-Free HGB / NOC Lyse
- Réactif CELL-DYN WBC Lyse

CELL-DYN Diluent / Sheath a les principales fonctions suivantes :

- ➤ Maintenir le volume de cellules diluées stable de chaque globule rouge et plaquette au cours de la période de compte et de calibrage du cycle de mesure
- ➤ Servir comme fluide de gaine pour le processus de focalisation hydrodynamique
- > Servir comme agent de rinçage pour le système fluidique

CELL-DYN CN-Free HGB / NOC Lyse est sans cyanure et a les principales fonctions suivantes :

- Lyser rapidement les globules rouges et minimiser les débris cellulaires résultants
- Détacher le cytoplasme des cellules blanches qui laisse la membrane nucléaire intacte afin que les noyaux des cellules blanches puissent être énumérés
- ➤ Convertir l'hémoglobine en un complexe chromogène stable qui est mesurable à 555 nm

CELL-DYN WBC (White Blood Cell : cellules sanguines blanches) **Lyse** a les fonctions principales suivantes :

- ➤ Agir en tant que diluant pour le WBC (White Blood Cell : cellules sanguines blanches)
- > Lyser de façon osmotique les globules rouges
- ➤ Maintenir les bonnes propriétés de diffusion des cellules sanguines blanches pendant la durée de la période de mesure
- ➤ Fournir une action de mouillage suffisante pour éviter l'accumulation de bulles d'air dans le système d'écoulement des cellules sanguines blanches

- Servir comme agent de rinçage pour la chambre mixte des cellules sanguines blanches
- Agir comme diluant pour les réticulocytes

I.4.2-Electrophorèse de l'hémoglobine

Petit matériel

Tubes vacutainer® violet contenant de l'EDTA

Aiguilles pour vacutainer®

Coton hydrophile

Gants propres

Alcool à 70°

Sparadrap

Garrot

Etiquettes

Un applicateur super Z

Des micropipettes

Une plaque à puits

Un support de plaque

Le chariot pour coloration et décoloration,

Un papier buvard et un pont papier buvard,

Des lames et des lamelles,

Le portoir et un tube à hémolyse ou microplaque.

Réactifs

Réactif d'hémolyse (Helena), N* lot :11222192

Réactif de migration (Helena)

Méta bisulfite de sodium (Chem Lab)

Rouge ponceau (Héléna)

Eau acetique diluée à 5%

Transparisant ou reactif d'éclaircissement constitué de :

Clear-aid (Natural Chemistry) 16 ml

Méthanol pure (Applichem Panreac) 267 ml

Acide acétique à 100 % (Ferak) 119 ml

I.4.3-Hémostase

Petit matériel

Tubes vacutainer® bleu contenant du citrate de sodium Aiguilles pour vacutainer®

Coton hydrophile
Gants propres
Alcool à 70°
Sparadrap
Garrot
Micropipettes à embout jetable
Etiquettes
Portoir échantillons
Portoir réactif

Réactifs

Temps de Quick/ Taux de Prothrombine

Un réactif BIO-TP® de BIOLABO Ref. 13880 pour la détermination du TQ et TP. Il contient (Photo 4):

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



Photo 4 : Réactif BIO-TP® de BIOLABO® Ref. 13880

Temps de Céphaline Activée

Un *réactif Hemosil*® *SynthAsil* Ref. 0020006800 (Photo 5). Le coffret SynthAsil contient :

APTT Reagent Réf. 0020006810 : 5 flacons de 10 ml d'un réactif constitué de phospholipides synthétiques en milieu tamponné associés à un activateur qui est de la silice micronisée contenant des stabilisants et un conservateur.

Calcium Chlorure Réf. 0020006910 : 5 flacons de 10 ml d'une solution aqueuse de chlorure de calcium (0,020 mol/l) contenant un conservateur.

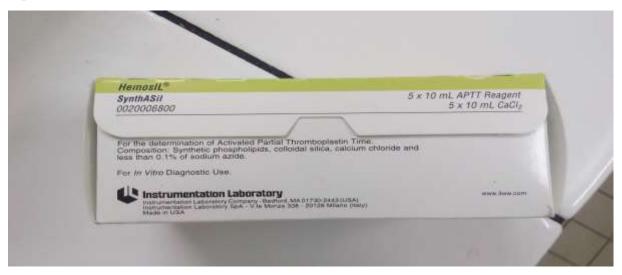


Photo 5: Réactif Hemosil® SynthAsilRef. 0020006800

Facteur VIII

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

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

Facteur IX

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

Réactifs auxiliaires et plasmas de contrôle

Plasma de calibration : pool de plasma sert à faire le contrôle

Contrôle normal 0020003120 /0020003110

Contrôle Tests Spéciaux Taux 2 0020010200

Hemosil® factor diluent (Diluant facteur) Réf 0009757600

II- METHODES

II.1- CIRCUIT DES PATIENTS

Nous avons accueilli les patients, parfois accompagnés de leurs parents, le matin au laboratoire central du CHU de Yopougon. Par ordre d'arrivée, nous leur avons attribué à chacun un numéro d'identification et ensuite expliqué en détails l'objectif de notre étude dans le but d'obtenir un consentement éclairé et signé du patient ou d'un membre de sa famille lorsqu'il s'agissait d'un enfant.

Ceux ayant accepté de faire partie de l'étude ont lu et signé une fiche de consentement.

L'étape suivante était l'interrogatoire qui a permis la fiche d'enquête. C'est après toutes ces procédures que les prélèvements ont débuté.

Nous rappelons que les patients ont été reçus par groupe d'abord ceux de l'intérieur du pays et ensuite les patients résidents à Abidjan.

II.2- FICHE D'ENQUÊTE

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

Paramètres socio-démographiques

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

Données cliniques

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

La photo 6 nous montre un patient atteint d'hémarthrose



<u>Photo 6</u>: Photo d'un enfant présentant une hémarthrose (CHU DE YOPOUGON)

Données biologiques

Les paramètres biologiques donnent les résultats des différents examens effectués.

II.3-<u>Hémogramme</u>:

L'hémogramme est une technique automatisée qui est réalisée par un automate de numération appelé le Cell-dyn ruby system.

Principe

L'automate de numération est le Cell-dyn Ruby qui effectue des analyses hématologiques, cela par 2 techniques :

Une technologie exclusive de cytométrie en flux couplée à la diffraction laser multiangulaire MultiAngle Polarized Scatter Separation (MAPSS) qui permet une identification et une numération précise des leucocytes en utilisant 4 angles de diffraction et en analysant 10 000 cellules par dilution ;

Une technologie optique sur 2 angles pour les numérations plaquettaires et érythrocytaires. (Ces spécificités sont résumées dans l'Annexe V ; Page Annexe).

Mode opératoire

Il consiste à faire passer à l'automate du sang total recueilli dans un tube contenant de l'EDTA. L'appareil prélève 150µL de sang et l'analyse, puis il l'affiche sur l'écran les résultats de la numération et les différentes constantes hématologiques qui sont imprimés.

Valeurs normales

(Tableau I)

<u>Tableau I</u>: Valeurs de référence selon **Bernard** [13] et **Inwoley** [53]

	Nouveau-	Enfants	Adult	es
Paramètres	nés		Hommes	Femmes
Globules Rouges (10 ⁶ /mm ³)	5-6,2	3,6-5	4,5-6	4-5,4
Hémoglobine (g/100ml)	14-20	12-16	13-18	12-16
Hématocrite (%)	44-62	36-44	40-54	35-47
Volume Globulaire Moyen	100-120	79-93	85-95	85-95
(f1)				
Teneur Corpusculaire Moyenne	31-37	26-32	27-32	27-32
en Hb (pg)				
Concentration Corpusculaire	32-36	32-36	32-36	32-36
Moyenne en Hb (%)				
Globules Blancs (10 ⁶ /mm ³)	4-10	4-10	4-10	4-10
Plaquettes (10 ³ /mm ³)	150-450	150-450	150-450	150-450

II.4- Bilan d'hémostase

II.4.1- Temps de quick (TQ)

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. 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 Taux de Prothrombine, il permet d'apprécier l'activité prothrombinique du plasma à tester par rapport à un plasma normal témoin à 100% [79,100]

Mode opératoire

- Préparation des réactifs :

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

- Calibration:

Dans notre travail, nous avons réalisé la calibration à l'aide d'un set de plasmas de référence. A chaque plasma est attribuée une valeur précise du TP déterminée avec les réactifs BIO-TP®. La calibration par technique semi-automatique 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 TQ des patients peut commencer.

- Détermination du TQ :

Il s'agit d'une technique semi-automatique consistant à effectuer une série d'étapes.

Pré incuber pendant 15 minutes au moins à 37°C le réactif de la thromboplastine

Décongeler le plasma pauvre en plaquette à 37°C

Ajouter dans une cupule le plasma

0.1ml

Incuber 2 minutes à 37°C

Insérer la cupule dans le coagulomètre et Ajouter la thromboplastine 0,2ml pré incubée à 37°C

Le chronomètre se déclenchera automatiquement jusqu'à formation du caillot, le coagulomètre calibré affichera le temps de coagulation en secondes suivi du taux de prothrombine en pourcentage.

Ainsi le TQ sera converti en temps de prothrombine (TP)

Valeurs normales

TP: 70 à 100% [**79**]

II.4.2-Temps de céphaline activée (TCA)

Principe

Le TCA est le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes et recalcifié en présence de Céphaline jouant le rôle de substitut plaquettaire et d'un activateur de la phase de contact de la coagulation. Dans notre cas, c'est la silice micronisée qui est l'activateur de la phase contact.

Le TCA explore la voie endogène de la coagulation, permettant ainsi d'identifier un déficit quantitatif ou qualitatif en FVIII, FIX, FXI et FXII, PK ou KHPM [88].

Mode opératoire

- Préparation des réactifs :

Le Synthasil contenant l'APTT et le Chlorure de Calcium est déjà prêt à l'emploi

- Détermination du TCA:

Elle consiste à:

Ajouter le plasma	100 μL
Introduire le Réactif Synthasil homogénéisé	100 μL
Agiter, incuber exactement 120 secondes à 37°C	
Ajouter CaCl2 0,025M à 37°C pré incubé	100 μL

Le chronomètre se déclenche automatiquement et affiche le temps de coagulation

sur le coagulomètre.

Valeurs normales

Le rapport TCA patient/TCA témoin normal est compris entre 0,8 et 1,2. Un allongement significatif du TCA est défini par un rapport TCA patient/temps du témoin supérieur à 1,2. [95]

II.4.3-Dosage des facteurs VIII et IX

II.4.3.1-Facteur VIII

Principe

Le dosage consiste à mesurer le TCA d'un réactif où tous les facteurs sont présents, constants et en excès, à l'exception du FVIII à doser, apporté par le plasma pauvre en plaquette (PPP) du patient. Un PPP présentant un déficit en facteur VIII de la coagulation est incapable de compenser l'absence de ce facteur dans le réactif : en conséquence, le TCA sera allongé. Le résultat est interprété à l'aide d'une courbe d'étalonnage obtenue avec les dilutions d'un

plasma normal mélangé au plasma exempt de facteur VIII de la coagulation [79].

Mode opératoire

• Préparation des réactifs

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

• Etablissement de la courbe d'étalonnage

- diluer le calibrant conformément au schéma suivant :

Tableau II: Dilution de le calibrant

		Dilution	Calibrant	Facteur	Volume total
				diluent	
Standard 1	100%	1	Ne pas diluer. Utiliser calibrant		calibrant
			directement		
Standard 2	50%	1/2	50	50	100
Standard 3	25%	1/4	20	60	80
Standard 4	14,2%	1/8	20	120	160
Standard 5	5%	1/20	10	190	190
Standard 6	2%	1/50	10	490	500
Standard 7	1%	1/100	10	990	1000

^{*} Valeur donnée par la notice du standard.

- Tracer sur un papier semi-logarithmique la courbe d'étalonnage, en reportant sur l'axe des abscisses les pourcentages d'activité du FVIII ou du FIX, et sur l'axe des ordonnées les temps de coagulation mesurés (**Figure 17**).

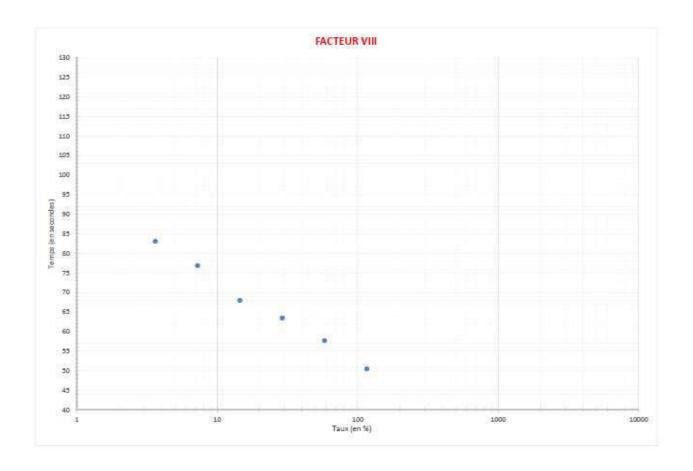


Figure 17 : la droite de calibration de facteur VIII

- Dans Excel:

Pour modèle linéaire

Une colonne avec les concentrations de chaque standard. Une colonne avec les temps correspondants. Une troisième colonne avec le log de base 10 de la concentration (=log10(valeur))

Etablir un graphique avec le temps (sec) en abscisse et le log10 de la concentration (%) en ordonnée. (Choisir « nuage de points », « avec marques »). Cliquer sur le graphique et demander l'ajout d'une courbe de tendance (Graphique, Disposition du Graphique, Courbe de tendance, Option Courbe de Tendance, cliquer sur « Linéaire » et dans « Options » à gauche, sélectionner « Afficher l'équation... » et « Afficher le Coefficient de Corrélation... »)

Pour calculer le pourcentage de facteur d'un patient, remplacer **x** par le temps mesuré sur le Bio-Mérieux Option 4 plus. La valeur de **y** obtenue correspond au log de base 10 de la concentration. Pour obtenir la valeur en % du patient, introduire dans Excel = puissance (10 ; valeur du **y** obtenue)

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

•Détermination du taux en FVIII

Le mode opératoire consiste à :

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

Introduire le plasma exempt de FVIII	50 μL
Ajouter la dilution de l'échantillon	50 μL
(45 μ L facteur diluent+5 μ L plasma patient)	
Ajouter le réactif synthasil	100μL
Incuber à 37°C 120 secondes	
Ajouter une solution de CaCl2 préchauffée à 37 °C	100 μL

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

• Lecture du résultat

Pour obtenir la valeur du taux de facteur en pourcentage du patient, introduire dans Excel =EXP (valeur en seconde obtenue)

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

• Résultat

L'activité physiologique du FVIII est de 60 à 120% [105].

II.4.3.2-<u>Facteur IX</u>

Principe

Le dosage consiste à mesurer le TCA d'un réactif où tous les facteurs sont présents, constants et en excès, à l'exception du FIX à doser, apporté par le PPP du patient. Un PPP présentant un déficit en facteur FIX de la coagulation est incapable de compenser l'absence de ce facteur dans le réactif : en conséquence, le TCA sera allongé. Le résultat est interprété à l'aide d'une courbe d'étalonnage obtenue avec les dilutions d'un plasma normal mélangé au plasma exempt de facteur FIX de la coagulation [79].

Mode opératoire

• Préparation des réactifs

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

• Etablissement de la courbe d'étalonnage

- diluer l'unicalibrateur conformément au schéma du tableau II :
- * Valeur donnée par la notice du calibrateur.

Dans Excel

Pour modèle linéaire

Une colonne avec les concentrations de chaque standard

Une colonne avec les temps correspondants

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

Etablir un graphique avec le temps (sec) en abscisse et le log10 de la concentration (%) en ordonnée. (Choisir « nuage de points », « avec marques ») Cliquer sur le graphique et demander l'ajout d'une courbe de tendance (Graphique, Disposition du Graphique, Courbe de tendance, Option Courbe de

Tendance, cliquer sur « Linéaire » et dans « Options » à gauche, sélectionner « Afficher l'équation... » et « Afficher le Coefficient de Corrélation... »)

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

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

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

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

•Détermination du taux en FIX

Le mode opératoire consiste à :

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

Introduire le plasma exempt de FIX	50 μL
Ajouter la dilution de l'échantillon	50 μL
(45 μ L facteur diluent+5 μ L plasma patient)	
Ajouter le réactif synthasil	100μL
Incuber à 37°C 120 secondes	
Ajouter une solution de CaCl2 préchauffée à 37 °C	100 μL

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

• Résultat

L'activité physiologique du FIX est de 60 à 120% [105].

• Lecture du résultat

Pour obtenir la valeur du taux de facteur en pourcentage du patient, introduire dans Excel =EXP(valeur)

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

II.5-Diagnostic des hémoglobinopathies

II.5.1-Électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin

Principe

Les acides aminés de la globine situés à l'extérieur de la molécule sont hydrophiles et ont une charge électrique. Cette charge, modifiée selon le pH environnant, est responsable de différences de migration des molécules d'Hb dans un champ électrique et dans des conditions bien déterminées (pH du tampon de migration, support utilisé). Cette technique permet dans la majorité des cas de suspecter la présence d'une hémoglobine anormale [91].

Mode opératoire

1. Phase pré-analytique

- -Vérifié la conformité du prélèvement (étiquetage-bulletin correctement rempli, quantité suffisante absence de caillot).
 - -Fait la numération globulaire.
- -Rangé les prélèvements sur le portoir jusqu'à un nombre de huit pour une série d'analyse.
- -Préparé la solution tampon : 1 sachet de tampon pour un litre d'eau distillée (ou 750 ml)
- -Préparé le rouge ponceau : soit il est prêt à l'emploi, dans ce cas renverser tout le contenu dans le pot de coloration.
 - -Soit il est en poudre : diluer le contenu dans 500 ml d'eau distillée.
 - -L'eau acétique : 5 ml d'acide acétique pour 100 ml d'eau distillée.
- -Transparisant : mélanger 267 ml de méthanol+16 ml de clear-aid + 119 ml d'acide acétique.

- -Préparé la cuve de migration : mettre 50 ml de solution tampon dans chacun des deux compartiments de la cuve.
 - -Fait le pont de migration à l'aide de buvard déjà trempé dans le tampon.
- -Préparé le méta bisulfite : 0,25g de méta bisulfite poudre pour 1 L d'eau distillée.
- -Marqué la plaque sur la face transparente en haut et à droite : point de repère.
- -Plongé la plaque d'acétate dans la solution tampon doucement et progressivement de sorte à éviter les bulles d'air sur la plaque.
- -Préparé l'hémolysât : 100 μl de solution de lyse pour 5ul de culot de sang après centrifugation à 1000 tr/pendant 2m [85].

2. Phase Analytique

- -Apprêté les plaques à puits, support d'application, applicateur super Z, papiers buvard.
- -Distribué 10µl d'hémolysât de chaque échantillon dans les puits correspondants de la plaque à puits.
 - -Sortis la plaque du tampon et l'essorer entre deux buvards.
 - -Déposé la face lisse de la plaque contre le support d'application
- -Avec l'applicateur, faire un dépôt sur la plaque après avoir essayé deux ou trois dépôts sur un buvard. Chaque dépôt libéré par une dent de l'applicateur correspondant à un échantillon.
- -Déposé la plaque sur les ponts de la cuve, la face acétate contre les ponts dans un sens de migration de la cathode à l'anode (du au +).
 - -Recouvre la cuve branchée au générateur.
- -Sélectionné le voltage (450 voltes) et le temps de migration (20mn) et lancer la migration.
- -Après 20 mn sortir la plaque de la cuve et faire une première lecture pour sortir les échantillons qui doivent passer au PH acide ou subir le test d'Emmel.
 - -Coloré la plaque pendant 5mn au rouge ponceau.

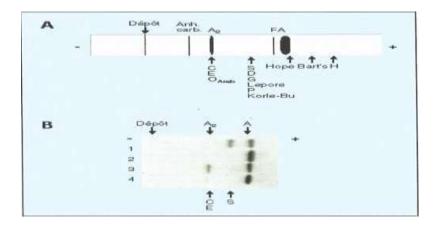
- -Rincé la plaque à l'eau de robinet et faire ensuite trois bains de décoloration dans de l'eau acétique : 3mn chaque bain
 - -Puis deux bains de déshydratation au méthanol : 2mn/bain
 - -Plongé la plaque dans la solution transparisante pendant 5 à 8 mn
 - -Sortis la plaque et la laisser s'égoutter pendant 30 secondes.
- -Déposé la plaque dans le four la face transparente contre le papier buvard et laisser sécher à 70°C pendant 10 à15 mn
 - -Sortis la plaque du four, nettoyer avec du papier doux et l'étiqueter.
- -Lit la plaque au densitomètre : ressortir les différentes fractions hémoglobiniques avec leurs pourcentages.
- -Imprimé ce tracé sur papier rame A4 ; ce qui sera le résultat demandé pour le patient correspondant [85].

3. Phase post-analytique

- -Agrafé chaque tracé au bulletin correspondant.
- -Rangé les prélèvements au réfrigérateur après avoir fait les tests d'Emmel pour confirmer les traits drépanocytaires.
 - -Conservé les échantillons qui doivent passer au test de Ph acide.
 - -Rangé tout le matériel et nettoyer sa paillasse.
- -Rangé les résultats dans le parafeur plus la plaque pour la validation biologique.
 - -Une fois validés, enregistrez les résultats dans le registre technique.
 - -Acheminé les résultats à la réception pour être rendus [85].

Résultat

Cette technique permet dans la majorité des cas de suspecter la présence d'une hémoglobine anormale (Figure 18)



<u>Figure 18</u>: Électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin sur acétate de cellulose [91]

A. Position des hémoglobines normales et des variants anormaux les plus fréquents.

B. Illustration d'électrophorèses de l'hémoglobine réalisées chez des adultes après migration en gel SebiaTM à pH 8,6 et coloration au rouge Ponceau.

(1) sujet AS [**59**]

Hb A:1-10 %

Hb S:80-95%

Hb A2:2-3,4%

(2) sujet normal **[51]**

Hb A:>95%

Hb A2:2-3,5%

Hb F:<1,5%

(3) sujet AC [**60**]

Hb A:60-70%

Hb C:25-45%

Hb A2:1-4%

(4) sujet normal.

II.5.2-Test d'Emmel

Principe

Le test d'Emmel permet le dépistage des sujets porteurs de l'hémoglobine S. Il est basé sur le principe suivant selon lequel les hématies à tester sont mises en condition d'anoxie, en présence d'un réducteur qui est le métabisulfite de sodium à 2% : l'observation au microscope de drépanocytes permet de dire que le test d'Emmel est positif, donc que le sujet est porteur de l'hémoglobine S.

Mode opératoire

- -Il faut mettre une très petite goutte de sang (environ 5 μl) sur une lame, juste à côté ou dessus, mettre une goutte environ 4 fois plus grosse (environ 20 μl) de réactif. Mélanger rapidement mais soigneusement.
- -Aspirer environ la moitié du liquide.
- -Couvrir rapidement d'une lamelle sans faire de bulles d'air. Laisser reposer 30 minutes dans une petite chambre humide.
- -Rechercher la falciformation au microscope, objectif.
 - Si le résultat est négatif, examiner de nouveau 2 h plus tard.
- S'il est encore négatif, de préférence luter la lamelle avec du vernis à ongle, puis examiner 24h plus tard.
- -Le test est négatif si les hématies conservent leur forme ronde.
- -Le test est positif si les hématies prennent progressivement une forme de faucille, de feuilles de houx, de banane aux extrémités pointues, souvent dentelée.
- -Le test est positif pour le portage du trait drépanocytaire si quelques hématies sont en faucille (et qu'il n'y a pas de signes cliniques).
- -Un sujet sain possède moins de 1 % de cellules falciformes.

Résultats

La figure ci-dessous représente le résultat d'un test d'Emmel. (figure 19)

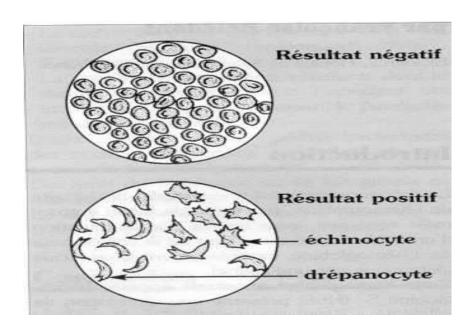


Figure 19: Résultat d'un test d'EMMEL

II-4- SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES

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

DEUXIEME SECTION

RESULTATS ET COMMENTAIRES

I-DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

I-1 <u>Age</u>

Tableau III : Répartition des hémophiles en fonction de leur âge

Age	Effectif (n)	Pourcentage (%)
0-19 ans	13	69.4
20-29 ans	5	10,2
30-39 ans	8	16,3
40 ans et plus	2	4,1
Total	49	100

L'âge moyen est de $17,34 \pm 11,06$ ans, avec des extrémités allant de 2 ans à 48 ans. Un tiers des patients se retrouve dans la tranche de 0 et 19 ans.

I.2-Origines

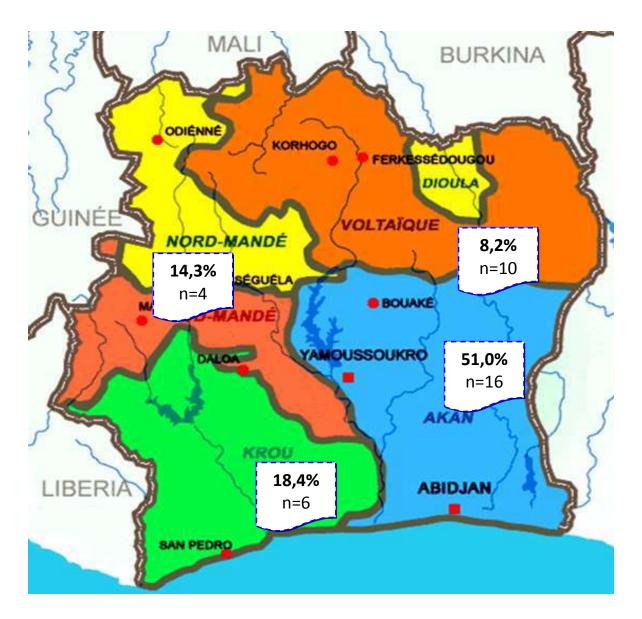
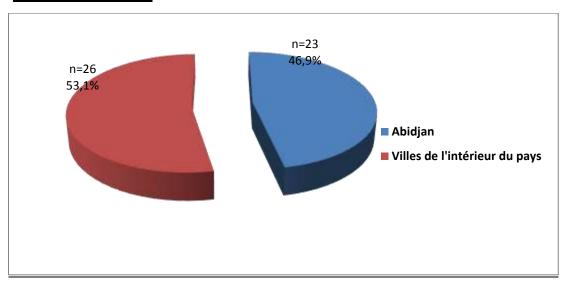


Figure 20: Distribution de la population selon le groupe ethnique

La population majoritaire est le groupe AKAN

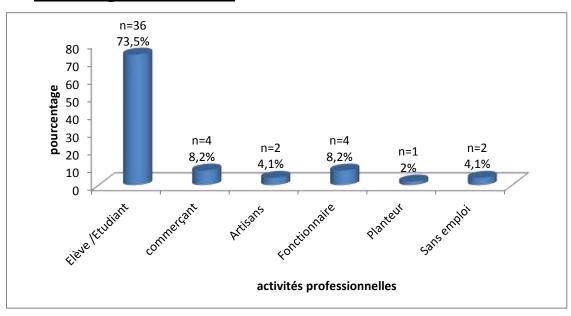
Lieu de résidence



<u>Figure 21</u>: Diagramme de répartition de la population en fonction de leur lieu de résidence

Près de la moitié des patients vit à Abidjan.

I.3-Activités professionnelles



<u>Figure 22</u>: Histogramme de représentation des activités professionnelles de la population

Les élèves et étudiants constituent les trois-quarts (3/4) de la population.

<u>Tableau IV</u>: Répartition des sujets selon que leur activité professionnelle conservée ou non

Activité professionnelle	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Conservée	46	93,9
Perdue	3	6,1
Total	49	100

Près de la totalité de la population réussit à conserver leur activité professionnelle

I.4-Antecedants familiaux

Tableau V: Distribution selon le nombre d'enfant

Nbre enfant	Effectif (n)	Pourcentage (%)
0	42	85,7
1	5	10,2
2	1	2,0
3	1	2,0
Total	49	100

Plus des trois-quarts (3/4) de la population n'ont pas d'enfant.

Tableau VI: Connaissance de la maladie

Degré			
de sévérité	Hémophilie A	Hémophilie B	Total
Sévère	36	4	40
Modéré	6	1	7
Mineur	2	0	2
Total	44	5	49

La population est majoritairement hémophile A

La quasi-totalité de la population se sait hémophile sévère

I-5. Antécédents personnels

Tableau VII: Distribution des patients selon la présence d'infection

Présence d'infection	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Oui	5	10,2
Non	44	89,8
Total	49	100

Moins du quart de la population est sujet à des infections

<u>Tableau VIII</u>: Répartition des patients selon la réalisation du vaccin Hépatite B

Vaccin hepatite B	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Oui	19	38,8
Non	30	61,2
Total	49	100

Un tiers de la population a fait le vaccin de l'Hépatite B

II-DONNEES CLINIQUES

II.1-Découverte de la maladie

<u>Tableau IX</u>: Age de découverte de la maladie

Age de découverte	Effectif (n)	Pourcentage (%)
1-18 mois	15	30,6
19-36 mois	8	16,3
≥37 mois	26	53,1
Total	49	100

Plus de la moitié des patients a découvert leur maladie au-delà de l'âge de 37 mois.

Tableau X: Les circonstances de découverte de la maladie

Circonstance de découverte	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Circoncision	19	38,8
Bilan systématique	12	24,5
Hémorragie extériorisée	9	19,4
Hémarthrose	6	12,2
Hémorragie spontanée	2	4,1
Hématome	1	2,0
Total	49	100

La circonstance de découverte la plus fréquente est la circoncision

<u>Tableau XI</u>: Distribution des patients selon la nature des hémorragies.

Hémorragies	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Spontanées	17	34,7
Provoquées	25	51,0

La moitié des hémorragies est provoquée

Tableau XII: Antécédents pathologiques

Antécédents pathologiques	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Aucun	28	57,1
Asthme	5	10,2
Hypertension artérielle	13	26,5
Diabète	2	4,1
Ulcère gastroduodénal	1	2,0
Total	49	100

L'antécédent pathologique la plus fréquente est l'hypertension artérielle avec plus du quart (1/4) de la population.

<u>Tableau XIII</u>: Répartition des patients selon la pratique de l'activité physique

Pratique d'activité physique	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Oui	17	34,7
Non	32	65,3
Total	49	100

Seulement un tiers (1/3) de la population pratique des activités physiques

II.2-Signes cliniques

Tableau XIV : Répartition des patients selon le degré de sévérité de la maladie

Type Sévérité	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Sévère	40	81.63
Modéré	7	14.28
Mineur	2	4.09
TOTAL	49	100

L'hémophilie sévère est majoritaire dans la population avec plus des troisquarts.

<u>Tableau XV</u>: Distribution selon les signes cliniques

Signes cliniques	Effectifs (n)	Pourcentage (%)
TT / 1	25	7
Hémarthroses	37	75.5
Hémorragies externe	20	40.8
Tiemorragies externe	20	10.0
Hématomes	18	36.7
Hémorragies provoquées	15	30.6

Plusieurs signes pouvant être retrouvés sur le même patient.

Les trois quarts de la population ont présentés au moins une fois des hémarthroses

II.3-Complications

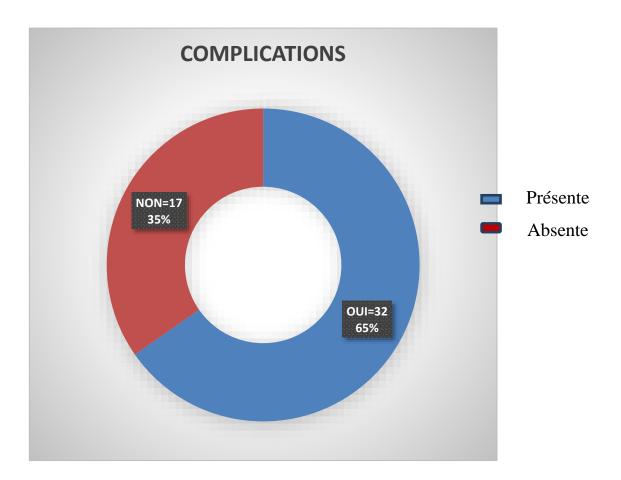


Figure 23 : Distribution selon la présence ou non de complication Les deux tiers de la population sont sujets à des complications.

<u>Tableau XVI</u>: Répartition selon les différentes complications de l'hémophilie

Types de complications	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Déformations articulaires	17	34,7
Hémarthroses répétitifs	10	20,4
Arthropathies hémophiliques	5	10,2
Pseudotumeurs hémophiliques	1	2,0

Les complications les plus fréquentes sont les déformations articulaires qui affectent un tiers des patients.

II.4-Traitement

<u>Tableau XVII</u>: Distribution selon l'administration ou non de traitement

Traitement	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	42	83,7
Non	7	16,3
Total	49	100

La quasi-totalité de la population est sous traitement

<u>Tableau XVIII</u>: Differents types de traitements effectués

Types de traitement	Effectifs	Pourcentage (%)
	(n)	
Spécifiques		
Concentrés Facteurs VIII	37	49
Concentrés Facteurs IX	5	7
Non spécifiques		
Traitement martial	24	31
Concentré érythrocytaire	4	5

La plupart des patients avaient reçu des concentrés de facteurs et un traitement martial

Les concentrés érythrocytaires sont utilisés par moins de 10% des sujets Certains patients reçoivent parfois les deux types de traitement c'est à dire spécifique et non spécifique

III-DONNEES BIOLOGIQUES

III.1- Bilan d'hémostase

<u>**Tableau XIX**</u>: Bilan de la coagulation

	MOYENNE	ECART TYPE	MIN	MAX
TP (%)	89,71	9,99	67,0	100,0
TCA (S)	131.01	39.6	33.99	227.7
F I (g/l)	2.59	0.57	1.51	4.00
F VIII (%)	2.17	8,89	0,90	27,20
F IX (%)	0.94	0.29	0.90	1.10

Le TP et le fibrinogène sont normaux

Nous avons un allongement du TCA moyen de 131.01 s.

<u>Tableau XX</u>: Répartition des taux moyens des facteurs selon le degré de sévérité

Taux FVIII				Taux FIX				
n=44				n=5				
	Moyenne	Ecart	Min	Max	Moyenne	Ecart	Min	Max
		type				type		
Sévère	0,94	0,005	0.9	0.99	0.9	00	0.9	0.9
n=40								
Modéré	1,5	0,328	1.20	2.10	1.1	0	1.1	1.1
n=7								
Mineur	27,09	0,155	26.98	27.20				
n=2								

L'hémophilie A sévère est majoritaire, avec une moyenne de 0.94%

III.2- Électrophorèse de l'hémoglobine

<u>Tableau XXI</u>: Distribution en fonction du phénotype

Phénotype hémoglobinique	Effectif (n)	Pourcentage (%)
A_1A_2	45	91,8
AC	1	2,0
AS	3	6,2
Total	49	100

Le phénotype hémoglobinique A_1A_2 est majoritaire avec 91,8% de la population.

Environ 8% des hémophiles sont porteurs d'une hémoglobinopathie qualitative

Tableau XXII: Profil des patients hémophiles porteurs d'hémoglobinopathie

N°	Ages	Signes	Taux	Hb	VGM				
patients	(année)	cliniques	facteur	(g/L)		A_1	A_2	S	C
			VIII						
46									
	2	Hématomes	<1%	10.8	69.1	55.5	1.9	42.7	
60		Hémorragie							
	9	extériorisée;	<1%	6.5	54.1	68.3	2.2	29.5	
		Déformation							
		articulaire							
68		Hémarthrose							
	10	Hémorragie	<1%	9	71.00	59.3			40.7
		extériorisée							
		Arthropathie							
		hémophilique							
126		Hémorragie							
	5	extériorisée	<1%	10.6	74.3	56.7	2.4	40.9	
		hémarthrose							
		hémorragie							
		provoquée							

Tous les quatre patients sont des hémophiles A sévères. La majorité des patients ont une anémie microcytaire. Le signe clinique le plus récurrent est l'hémorragie extérioriséeNous avons trois (3) patients avec une hémoglobinopathie AS et un patient qui est AC.

TROISIEME SECTION DISCUSSION

Sur 54 patients reçus pour l'étude, 49 remplissent les critères d'inclusion. Notre population comprend 89,9% d'hémophiles A et 10,1% d'hémophiles B. Ces résultats sont proches de ceux publiés dans le rapport mondial 2016 qui fait référence à 91,4% hémophiles A et à 8,6% d'hémophiles B en Côte d'Ivoire [106]

Dans cette population hémophile, la majorité, soit 81,6%, représente des hémophiles sévères. Nos résultats diffèrent de ceux obtenus dans l'étude de **Bousfiha** et **coll** en 1999 [15] au Maroc qui fait référence à 45% d'hémophiles mineurs, mais s'apparente à celle réalisée par **Narindra** et **al**. [72] qui a répertorié une grande proportion d'hémophilie sévère (40%) à Madagascar.

I-DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

I-1 Age

L'âge de notre population d'étude varie de 2 à 48 ans, avec une moyenne de 17 ans. La tranche d'âge majoritaire est celle de 0 à 19 ans avec 69,4%, suivie de celle de 30 à 39 ans avec 16,3% et celle de 20 à 29 ans avec 10,2%.

L'âge moyen des hémophiles de notre étude se rapproche de celui la population ivoirienne qui est de 19 ans selon les statistiques de l'OMS de la Côte d'Ivoire en 2011 [104]. Il s'agit d'une population jeune. Nos résultats sont en accord avec ceux effectués par Guissou [45] à Dakar et par Boco et coll. [14] au Bénin avec une moyenne de 19 ans. Par ailleurs, certaines études réalisées auparavant en Côte d'Ivoire par Kadja G. en 2001 [57] sur une population hémophile noire africaine rapporte une moyenne d'âge de 9,28 ans montrant ainsi que notre moyenne d'âge est supérieure à la leur. Cette différence peut s'expliquer par l'augmentation de l'espérance de vie des hémophiles liée à un dépistage beaucoup plus précoce de la maladie et à une meilleure prise en charge même si elle peut encore être améliorée.

Nos patients sont pour la plupart des élèves et étudiants avec un pourcentage de 73,5%. Ce résultat est en conformité avec les données du

recensement de la population de 2014 [52]. Ils traduisent aussi les efforts entrepris en matière d'éducation en Côte d'Ivoire. Ce taux élevé de scolarisation est comparable à celui des garçons ivoiriens scolarisés établi par l'UNICEF au cours des années 2008 à 2012 qui est de 67,1% [97].

I-2. Origine

Le groupe Akan prédomine avec un pourcentage de 51%, suivi du groupe Krou qui représente 18,4% de notre population d'étude. Ceci semble être le reflet de la population générale de notre pays. En effet, les données statistiques du recensement général de 2014, font état d'une nette prédominance du groupe Akan avec un pourcentage de 38,1 % [52]. Aussi selon Sangaré et al. [89], la prédominance du groupe Akan s'explique par le fait que le recrutement des patients a eu lieu dans le Sud de la Côte d'Ivoire où le groupe Akan est le plus important.

La grande partie des patients réside à Abidjan avec 46,9% contre une proportion de 53,1% pour toutes les autres villes situées en périphérie. Cette observation découle certainement du fait que la structure dans laquelle s'est déroulée l'étude, est située dans la ville d'Abidjan.

I-3. Activité professionnelle et sportive

34,4% des patients pratiquent des activités sportives. En effet, une étude menée par **Gomis** et **coll.** [42] montre que la pratique d'une activité sportive est à encourager. La natation, la marche, le vélo, peuvent être pratiqués en prêtant une attention particulière à l'équipement [54]. Ainsi, le sport permet de maintenir la mobilité et la force des articulations ainsi que la souplesse musculaire, toute personne atteinte d'hémophilie devrait être capable de poursuivre ses activités quotidiennes usuelles à la maison, à l'école et au travail [71].

II-DONNEES CLINIQUES

II-1. Circonstances de découverte

La maladie a été découverte chez 30,6% des patients dans la première année de vie. La principale circonstance de découverte de la maladie est la circoncision dans 38,8% des cas. En effet, la circoncision constitue une pratique très répandue et pratiquée généralement tôt dans l'enfance en Côte d'Ivoire. Nos résultats sont en accord avec ceux de l'étude de **Guissou** [45], qui a trouvé également que la circoncision représente la première circonstance de découverte de l'hémophilie à Dakar [45].

II-2. Manifestations cliniques

Dans 51% des cas, les hémorragies sont provoquées avec une nette prédominance des hémarthroses et des hématomes représentant respectivement 75,5% et 36,7% des signes cliniques retrouvés. Ce résultat se justifie essentiellement par le fait que ce sont ces signes cliniques graves et inquiétants qui attirent l'attention du patient et/ou de son entourage. Cela motivera la consultation d'un spécialiste et permettra de poser le diagnostic de l'affection chez le patient.

Benajiba et **al.** [10] ont aussi observé les mêmes signes cliniques avec une prédominance des hémarthroses dans 60%, suivis par les hématomes 40%.

Les déformations articulaires ont été observées dans 34,7% de cas chez nos patients. Celles-ci étaient le plus souvent localisées au niveau du genou. Nos résultats se rapprochent de ceux de **Benajiba** et **al.** [10] qui trouve 33% de déformation articulaire dans leurs échantillons. En revanche ils s'éloignent de ceux de **Guissou** [45] avec 61,29% de complications orthopédiques.

D'autre part, 6,1% des patients avaient perdu leur activité professionnelle. En effet, il est établi que les complications découlant des troubles affectent fortement la capacité de production des personnes atteintes. La prise en charge non efficace des affections occasionnant des épisodes hémorragiques fréquents

qui nécessitent l'immobilisation et souvent des absences répétées pour hospitalisation

II-3. Traitement

Spécifiques : les concentres de facteurs

83,7% des patients était sous traitement. Le traitement spécifique étant le plus fréquent. Il était surtout constitué par l'utilisation des concentres en facteur VIII (49%) et en facteur IX (7%). Le pourcentage élevé de personnes sous concentré en facteur découle du fait que ces personnes bénéficiaient de don de l'association des hémophiles. D'autres traitements substitutifs étaient utilisés en cas d'indisponibilité des facteurs. Il s'agit entre autres du plasma frais congelé et des cryoprécipités.

Au Maroc, **Benajiba** et **al.** [10] ont rapporté une utilisation préférentielle de plasmas frais congelés compte tenu du coût élevé des concentrés en facteurs. Selon Mark Skinner en 2010, président de la FMH l'objectif de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie est qu'un jour, les traitements soient accessibles à toutes les personnes atteintes de troubles héréditaires de la coagulation, peu importe leur lieu de résidence [93].

Non spécifiques

En association des concentrés de facteurs, des antianémiques avaient déjà été prescrits chez 31% des patients en vue de corriger une anémie éventuelle. Nous pouvons donc supposer que nos patients sont sujets à des anémies dues aux épisodes hémorragiques fréquents causés par les troubles

III. DONNEES BIOLOGIQUES

III.1- Bilan d'hémostase

Le bilan d'hémostase de routine réalisé chez les patients a donné les résultats suivants.

Le taux de fibrinogène était de 2,59g/l avec des extrêmes de 1,51g/l et 4,00g/l. Les valeurs normales du fibrinogène étant comprises entre 2 et 4 g/l, la valeur moyenne nous permet de conclure à un taux de fibrinogène normal en général.

Le taux de prothrombine avait une moyenne de 89,71% avec des extrêmes de 67% et 100%. Tous nos patients avaient un TP normal. De ce fait, les déficits congénitaux en facteurs FI, FII, FVII, FX devraient être exclus dans la population. En effet, le taux de prothrombine explorant la voie exogène, une valeur normale de ce paramètre permet d'écarter toute éventuelle anomalie au niveau de l'ensemble des facteurs intervenant au niveau de cette voie

Le temps de céphaline activée moyen était de 131,01 secondes avec un rapport TCA patient / TCA témoin égal à 3,97. Ceci témoigne d'un allongement prolongé du TCA au sein de la cohorte d'hémophiles. Cet allongement serait dû à un déficit en facteurs de la voie endogène tels que les facteurs VIII, IX, ou à la présence d'anticorps circulants dirigés contre ces facteurs.

III.2- Électrophorèse de l'hémoglobine

La fréquence des hémoglobinopathies qualitatives est de 8,2%, soit 4 patients sur 49. On notait 3 sujets AS (6,2%) et 1 sujet AC (2%).

Glenn et **al** ont rapporté dans la littérature l'existence de l'hémophilie A et de l'hémoglobine homozygote chez un homme noirs de 30 ans **[41].**

Un autre cas de combinaison entre drépanocytose majeur (Hb SS) et une hémophilie B a été décrite chez un homme afro-américain de 15 ans [28]

En plus un troisième cas a été décrit, l'association entre une β -thalassémie et une hémophilie A chez un jeune homme de 19 ans en Inde [24]

En effet la coexistence des hémoglobinopathies et de l'hémophilie est une forme d'association hors du commun, elle est rarement décrite dans la littérature, même dans les populations noires principalement, où la prévalence des deux conditions est plus élevée, probablement en raison du petit nombre de cas [28].

<u>IV-DIFFICULTES ET LIMITES DE L'ETUDE</u>

Les difficultés de ce travail ont été liées aux déplacements des patients, car certains d'entre eux résidaient à l'intérieur du pays.

CONCLUSION

L'hémophilie est une affection héréditaire rare à transmission récessive qui se manifeste par des saignements plus ou moins fréquents. En vue d'améliorer la prise en charge des hémophiles, nous avons entrepris une étude transversale sur une population de 49 hémophiles suivis au CHU de Yopougon. Cette étude a pour objectif général de déterminer la présence des hémoglobinopathies dans cette population hémophile.

Sur le plan socio-démographique, la population étudiée est jeune et majoritairement composée d'élèves et d'étudiants, avec un âge moyen de 17.34 ans. Elle appartient au groupe ethnique Akan à 51 %. 49% des patients proviennent de l'intérieur du pays. Concernant les antécédents familiaux, 67.3% des patients ont des cas connus dans leur famille.

Sur le plan clinique, la principale circonstance de découverte est la circoncision. Les manifestations cliniques observées sont surtout à type d'hémorragies extériorisées et d'hémarthroses dans 75.5% des cas. Les malformations ostéoarticulaires représentent la complication majoritaire avec 34,7%.

Les moyens thérapeutiques sont constitués essentiellement de facteur VIII à 49% associés dans certains cas à un traitement martial à 31%.

Le temps de céphaline kaolin est allongé de manière isolée et le taux des facteurs VIII et IX est bas avec une moyenne respective de 2,17±8,89 et 0,94±0,29. Sur les 49 patients, nous avons 89,9% d'hémophiles A et 10,1% d'hémophiles B. Pour leur répartition en fonction de la sévérité, nous avons 81,63% de forme sévère, 14,28% de forme modérée et 4.09% de forme mineure.

Nous avons 8,2% des sujets qui ont une hémoglobinopathie associée à leur hémophilie.

Ce travail a mis en évidence la nécessité de disposer de données fiables pour la prise en charge et l'amélioration des conditions de vie des hémophiles surtout ceux souffrants d'autres hémoglobinopathies et de celles de leurs familles.

Il serait souhaitable que cette étude s'étende sur le plan national, pour une meilleure prise en charge des patients hémophiles avec autres hémoglobinopathies de Côte d'Ivoire.

RECOMMANDATIONS

A l'endroit des autorités sanitaires et politiques,

- Créer des centres régionaux de traitement conjoint des hémoglobinopathies et de l'hémophilie pour un meilleur diagnostic dès la naissance et une meilleure prise en charge, de même qu'une insertion professionnelle.
- -Mettre à disposition des structures spécialisées les moyens nécessaires au diagnostic des hémoglobinopathies chez les hémophiles et à leur prise en charge.
- Mettre en place des campagnes de dépistage, d'information et d'éducation sur toute l'étendue du territoire ivoirien pour faire connaître les hémoglobinopathies et l'hémophilie aussi préciser que ses maladies peuvent coexistées.

A l'endroit des professionnels de santé

- Mener des études sur un nombre plus grand des patients hémophiles
- Etendre le dépistage de l'hémophilie et des hémoglobinopathies sur toute l'étendue du territoire national aussi bien dans les établissements privés que publics.
- Informer les patients et la société à propos de l'hémophilie et des hémoglobinopathies, les complications pouvant survenir de leur association ainsi que leur prise en charge.

A l'endroit des hémophiles et de leur famille

- Obtenir une carte d'hémophile dans laquelle sera consignée le type, la sévérité de l'hémophilie, tous les évènements hémorragiques ainsi que toute existence d'une hémoglobinopathie.
 - Se rendre à l'hôpital au moindre signe hémorragique.
 - Pratiquer du sport (natation)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1-ADAMS JG., DE BIASI R., SPITERI D. et al.

Hemoglobin Indianapolis β 112 (G14) ARG, an Unstable β -chain variant producing the phenotype of severe β thalassemia.

J.CIin.Invest.1979; 63: p931.

2-AKE S.

Bilan d'activité de l'unité d'électrophorèse de l'hémoglobine du laboratoire d'hémoglobine du CHU de Cocody (oct.1998 - oct. 2000).106 p.

Th. Pham: Abidjan, 2001,806.

3-ARTHUR C., GUYTON MD.

Physiologie de l'homme. 1974; 500p.

4-ASTERMARK J, DONFIELD S, DIMICHELE D, et al.

A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novoseven Comparative (FENOC) Study.

Blood 2007;109(2): p546-551.

5-ASTERMARK J, PETRINI P, TENGBORN L, et al.

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

Br J Haematol 1999 Jun;105(4): p1109-1113.

6-ATLAS OF GENETICS AND CYTOGENETICS IN ONCOLOGY AND HAEMATOLOGY (Consulter le 23/05/2018)

mttp://atlasgeneticsoncology.org/Educ/GenHemoglobID30014FS.html

7-AUDE B.

Recherche des délétions des gènes HBA1 et HBA2 dans les hémoglobinopathies ; Ecole supérieure de la santé, 55ème volée, Novembre 2015 à Mars 2016 (consulter 24/07/2018) http://www.essante.ch/wp-

 $\underline{content/uploads/2016/07/recherche-des-d\%\,C3\%\,A91\%\,C3\%\,A9tions-des-des-d\%\,C3\%\,A91\%\,C3\%\,A9tions-des-des-d\%\,C3\%\,A91\%\,C3\%\,A9tions-des-des-d\%\,C3\%\,A91\%\,C3\%\,A9tions-des-des-d\%\,C3\%\,A91\%\,C3\%\,A9tions-des-des-d\%\,C3\%\,A9tions-des-des-d\%\,C3\%\,A9tions-d$

g%C3%A8nes-HBA1-et-HBA2-dans-les-

<u>h%C3%A9moglobin%C3%A9mies.pdf></u>

8-AUZANNEAU M.

Histoire de l'hémophilie et de ses traitements.

Hémophilie. 2005; 171: p11-14.

9-BELLIVEAU D., FLANDERS A., HARVEY M., et al.

L'hémophile légère (consulter le 7 mars 2016).

10-BENAJIBA N, BOUSSAADNI YE, ALJABRI M, et al.

Hémophilie : état des lieux dans un service de pédiatrie dans la région de l'oriental du Maroc. Pan Afr Med J (consulter le 12 févr 2018);

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232198/

11-BERNARD J., LEVY J.P.

Abrégé d'hématologie 9ème éd. Paris : Masson, 1998. 31(19), p 201-212.

12-BERNARD J., LEVY J.P.

Abrégé d'hématologie.8ème éd. Paris : Masson, 1996.23 (21), p 293-306.

13-BERNARD J., LEVY J-P., VARET B. et al.

Hémoglobine C, Hémoglobine D, syndromes thalassémiques

Abrégés d'hématologie. Paris. Flammarion Médecine Science, 1976. p.881-999

14-BOCO V., LATOUNDJI S., ZOHOUN I. et al.

Les arthropathies hémophiliques à Cotonou.

Méd Afrique Noire 1997; 44, (3): p153-156.

15-BOUSFIHA A. A., HACHIM J., BENJELLOUN S

Prévalence des hépatites virales B et C et du VIH chez 39 enfants hémophiles marocains.

Annales de pédiatrie (Paris), 1999 ; 46 (3): p199-204.

16-CABANNES R., SANGARE A.

L'africain noir et son hémoglobine.

Gaz. Med. 91(22): p32-39

17-CABANNES R.B

Données statistiques sur la répartition des hémoglobines en Afrique du Nord, au Sahara et en Afrique Occidentale.

Abrégés d'hématologies. Paris : Hermann, 1964. p75-91

18-CAROLE É.

Diagnostic étiologique /pratique. Communication de Gilles Grateau, lors des Journées Internationales de Biologie,

Paris, 2009, n° 427, p21.

19-CHAARI M., SASSI M., GALEA V., et al.

Acquired hemophilia A in prepartum: case report and literature review.

La Revue de Médecine Interne :2012 ;33 : p401-404

20-CHAMBOST A., MEUNIER S.

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

Archive de Pédiatrie. 2006; 13: p1423-1430.

21-CHAMOUARD V, LOPEZ I, STIELTJES N.

Facteurs anti hémophiliques: traitement substitutive de hémophilie A et B:

Revue d'évaluation sur le médicament. Dossier du CNHIM. 2003 ; 24 : p3-4.

22-CLAUDE G.

L'hémophilie aujourd'hui: hemophilia today.

Revue Kinésithérapie. 2009 ; 9 (88) : 32-36.

23-COOLEY TB., LEE P.

Series of cases of splenomegaly in of children with anemia and peculiar bone change.

Trans. Am. Pediatr. Soc.1925, 41(37): p 29

24-DHIMAN P, CHAUDHARY R, SUDHA K.

Sickle cell-beta thalassemia with concomitant hemophilia A: a rare presentation.

Blood Res. 2015 Dec ;50(4): p264-267

25-DIAKITE S.

Les mecanismes de protection de l'hemoglobine C contre les formes graves de paludisme à P falciparum. Resultats d'etudes preliminaires in vitro. 2005; 41. 8 -100.

26-DIAW M.

Etude de l'hémogramme et du taux de réticulocytes dans une population hémophile : à propos de 37 patients suivis au service d'hématologie clinique du chu de Yopougon Abidjan (Côte d'ivoire) en 2014.124p

Th. Pharm: Abidjan, 2016.1805

27-DON ABO R.

Prévalence des hémoglobinopathies au laboratoire de biologie de l'INSP d'Abidjan de 2003 à 2005.103p.

28-EL MAATAOUI H., FAHI A., OUKKACHE B.

Caractère drépanocytaire et hémophilie : une association rare"

La Revue médicale panafricaine. 2018 ; 29: 92. (Consulter le 20/08/2018)

< 10.11604 / pamj.2018.29.92.14551>

29-FEDERATION MONDIALE DE L'HEMOPHILIE. Montréal

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

30-FEDERATION MONDIALE DE L'HEMOPHILIE. Montréal;

Troubles de la coagulation. (consulté le 7 mars 2015).

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

31-FEDERATION MONDIALE DE L'HEMOPHILIE. Montréal

Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie FMH, 2008.47p.

32-FEDERATION MONDIALE DE L'HEMOPHILIE. Montréal

Ouels sont les inhibiteurs?

FMH, 2010.13p.

33-FEDERATION MONDIALE DE L'HEMOPHILIE, Montréal

(Consulté le 19/01/2018)

Map.aspx.>

https://www1.wfh.org/GlobalSurvey/Public_AGS/AGS_Bleeding_Disorders_

34-FERNANDEZ-PALAZZI BATTISTELLA LR.

Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia.

Haemophilia 1999 Mar;5(Suppl1):p20-24.

35-FORGET BG., BUNN HF., RANNEY HM.

Sickle cell disease. Clinical and epidemiological aspect in hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspect.

Major. Probl. Intern. Med. 1977; 12: p231-291

36-GALACTEROS F., BARDAKDJIAN MJ., SEGBENA AY. et al.

Hemoglobins in Togolese newborns: Hb S, Hb C, Hb Bart's, and alpha globin gene status.

Am. J. Hematol. 1998 Nov. 59(3): p208-213

37-GARBA M. S.

Les besoins transfusionnels dans les services d'hématologie oncologie médicale et de medecine interne du chu du point « G » de Bamako de janvier 1998 à Décembre 2003.

Th Med: Bamako 2005

38-GAZENGEL C, ROTHSCHILD C, ETORCHET M.

Apport des nouvelles technologies au traitement substitutif des hémophilies.

Revue française des laboratoires.1995 ;(275) : p121-125.

39-GIROT R., LIONNEL F., HAMMOUDI N. et al.

Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases.

Am. J. Med. 2012 Aug, 97(8): p1136-1164

40-GIROT R., MAIER-REDELSPERGER M.

Diagnostic biologique des maladies de l'hémoglobine.

Feuil. Biol. 1989,15(1): p20-38

41-GLENN LD, LOVELY RM, ORFEVRE JC.

Anémie falciforme combinée et hémophilie légère A : traitement efficace de l'hémorragie par la desmopressine.

American Journal of Hematology. 1991; 37 (1): p64

42-GOMIS M., QUEROL F., GALLACH J. E. et al.

Exercice and sport in the treatment of haemophilics patients:

Asystematic review; haemophilia 2008; p1-12.

43-GOUDEMAND J., LAURIAN Y.

Hémophilie. (Consulté le 15 février 2016)

<a href="mailto:http://www.orpha.net/chi.php.net/

44-GOUDEMAND. J.

Le Manuel du Résident. Hématologie : Hémophilie.

Paris: Elsevier Masson, 1997.

45-GUISSOU SI.

Morbidité et séquelles orthopédiques de l'hémophilie.126p.

Th Méd: Dakar, 2006,13.

46-HAIDARA H.

Electrophorèse de l'hémoglobine : Bilan d'activité de l'unité d'hématologie de 1'INSP d'Adjamé Janvier-Juin 2003. 119 p.

Th. Pharm: Abidjan, 2004,868

47-HAUTE AUTORITE DE SANTE. Paris

Guide-Affection de Longue Durée. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. HAS, 2017 : 22p

48-HENNY J, ARNAUD J, GIROUD C. et al

Membres du sous-groupe 2 analytique

Intervalles de référence : détermination et vérification.

Ann Biol Clin (Paris) 68 Spec No 1; 2010: p305–313

49-HERRICK M.

Peculiar alongated and sickle-shaped red blood corpuscules in a case of severe anemia.1910. Yale.

J. Biol. Med. 2001 May-Jun; 74(3): p179-184.

50-INGRAM VM.

Gene mutations in human hemoglobin. The chemical difference between normal and sickle cell hemoglobin.

Nature. 1957 Aug 17, 180 (8442): p326-328.

51-JANSSENS G.

Répertoire d'analyse de biologie clinique. Institut de biologie clinique

Université libre de Bruxelles : Ed 2015. Profil des hémoglobines : p10

52-INSTITUT NATIONAL DE STATISTIQUE. Abidjan.

Principaux résultats du Recensement général de la population et de l'habitat 2014. (Consulté le 02 Février 2016)

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

53-INWOLEY K.A.

L'hémogramme chez l'adulte ivoirien présumé sain.

Mem. CES Hémato: Univ. Abidjan, 1995.

54-JENNY G, LAURIAN Y.

L'hémophilie A et B.

Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2006. (Consulté le 19 septembre 2014)

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

55-JENNY G, LAURIAN Y.

Association Française des Conseillers en Génétique, Association Française des Hémophiles. L'hémophilie A et B.

Encyclopédie Orphanet Grand Public. Mai 2006. (Consulter le 23/05/2018)

https://www.orpha.net/data/patho/pub/fr/Hemophilie-FRfrpub646v01.pdf

56-JOBIN F.

L'hémostase.

Paris : Maloine, 1995 ; p1-67.

57-KADJA G.

Profil hématologique de l'hémophilie du noir africain en milieu hospitalier.

Th Méd.: Abidjan 2001; 2730

58-LABIE D., WAJCMAN H.

Epidémiologie et génétique physiopathologie : diagnostic clinique, diagnostic anténatal. La maladie drépanocytaire.

Abrégés d'hématologie. Paris : Sandoz, 1984 :p4-63.

59-LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE DU CHU D'ANGERS

Reference des valeurs des différentes fractions de l'Hémoglobine (consulter le 17/09/18) : http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-

<u>lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/88-drepanocytose></u>

60-LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE DU CHU D'ANGERS

Reference des valeurs des différentes fractions de l'Hémoglobine (consulter le 17/09/18) : http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/89-principales-autres-hemoglobinoses>

61-LANGAR H., TRIKI H., GOUIDER E., et al

Infections par des virus transmissibles par le sang chez des hémophiles en Tunisie.

Transfusion Clinique et Biologique, 2005; 12 (4): 301-305.

62-LEHMANN H., HUNTSMAN RG.

Sickle-cell anaemia: Treatment of sickle cell disease.

Br. J. Haematol. 1974 Dec; 28(4): p 437-444

63-LEROY J., POTRON G., SAMAMA M., et al.

Hémostase et thrombose - 4e Ed.1994. p10

64-LUCARELLI G., POLCHI P., GALIMBERTI M., et al.

Marrow transplantation for thalassemia following busulphan and cyclophosphamide.

Lancet. 1985 Jun 15; 1(8442): 1355-1357.

65-MAKHLAF L.

L'hémophilie (consulté le 4 janvier 2018).

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

66-MAKHLAF L.

L'hémophilie. (Consulté le 27 février 2018)

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

67-MARIE F.A. FVIII anti hémophilique A. Biologie clinique. 2004.

68-MARIO N., SALA N.

Diagnostic biologique des hémoglobinopathies

Revue francophone des laboratoires - avril 2016 (481); 35-47

69-MERAH F.

Étude épidémiologique de l'hémophilie au CHU Tlemcen. 130p

Th Med.: Algérie, 2013.

70-MODELL B, DARLISON M.

Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators.

Bull World Health Organ. 2008. (consulter le 25/04/2018)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647473/pdf/06-036673.pdf

71-MULDER K.

Exercices pour les personnes atteintes d'hémophilie . Fédération mondiale de l'hémophilie . 2010. (consulter le 25/04/2018)

http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1304.pdf

72-NARINDRA L., RABEMANORINTSOA F., RANDRIANANTENAINA F., et al.

Profil épidemio-clinique et radiologique des atteintes ostéo-articulaires des hémophiles à Madagascar. (consulter le 25 mars 2018)

Pan Afr Med J.; 19(287);

http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/19/287/full/

73-NATHAN DG., GUNS RB.

Thalassemia: the consequences of unbalanced hemoglobin synthesis.

Am. J. Med. 1966 Nov; 41(5): 815-830

74-NATIONAL HEMOPHILIA FOUNDATION, New York

History of Bleeding Disorders : 2013 (consulté le 28/04/2015)

<a href="https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/History-ofBleeding-Disorders/History-OfBleeding-

Disorders>

75-NEEL JV.

The inheritance of sickle cell anemia.

Science. 1949 Jul 15;110(2846): 64-66

76-ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Genève

Management of haemoglobin disorders, 2008 (consulter le 28/05/2018).

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43969/1/9789241597128_eng.pdf

77-ORSNI A

Classification et mécanisme physiologique et génétiques des hémoglobinoses.

Annales de Pédiatrie Bioclin.1985, 52: 755-765.

78-PARLEMENT EUROPEEN, Bruxelles

A policy analysis of 10 European countries.

Rapport haemoglobinopathies on the move: is Europe ready?.2013

79-PASCAL DIEUSAERT.

Guide pratique des analyses médicales. 5ème éd.

Paris: Maloine, 2009. 1704p

80-PAULING L., ITANO, HARVEY A., et al.

Sickle cell anemia, a molecular disease.

Science, 1949; 110(2865): 543-548.

81-PELTIER J.Y.

Les hémoglobinoses.

Annales Bioclinique. 1994; 52: 321-331.

82-PIGUET H

Le traitement de l'hemophilie

Gazete Méd. 1972; 73 (33): 5813-5821

83-PIPPARD MJ., LETSKY E., CALLENDER S., et al.

Prevention of iron loading in transfusion-dependent thalassemia.

Lancet. 1978 Jun 3; 1(8075): 1178-1181

84-RAABE M., Ph.D.

Genes and disease series: HEMOPHILIA. InfobasePublishing, 2008. 133 p.

85-RÉALISATION DE L'ÉLECTROPHORÈSE DE L'HÉMOGLOBINE À PH ALCALIN VERSION 002 DU 16//04/16 AU CHU DE YOPOUGON

86-ROCHE J., DERRIEN Y., DIACONGO G. et al.

Human hemoglobin in thalassemia minor and thalassemia major.

Soc. Biol. Fil. 1953 May; 147(9-10):771-774.

87-ROSA J., PROME D., BLOUQUIT Y. et al.

Structure of the human adult hemoglobin minor fraction Alb by electrospray and secondary ion mass spectrometry. Pyruvic acid as amino-terminal blocking group.

J. Biol. Chem. 1991 Jul. 15; 266(20): 13059-13054

88-SAMAMA M. M.

Hémorragies et thromboses- du diagnostic au traitement. 2ème éd.

Paris: Elsevier, 2009. 473p.

89-SANGARE A., SANOGO I., KOFFI C.

Prévalence et profil clinique de l'hémophile du noir africain en zone urbaine en Côte d'Ivoire. Publ Médicales Afr. 1990;(105):21 266.

90-SCHVED J.F.

Hémophilie : Physiopathologie et bases moléculaires.

Paris: Elsevier Masson, Ed 2008: 14-42.

91-SIGURET V., ANDREUX J-P

Annales de Biologie Clinique

Diagnostic biologique des hémoglobinopathies par analyse du phénotype. Mars 1997 ; 55(2) : 103-112

92-SOCIETE CANADIENNE DE L'HEMOCROMATOSE (consulter le 22/04/2018)

https://www.toomuchiron.ca/wpcontent/uploads/2013/02/hemochromatosis_in heritance.pdf>

93-SOCIÉTÉ CANADIENNE DE L'HÉMOPHILIE. Montréal

Journée mondiale de l'hémophilie. Reconnaitre les nombreux visages des troubles de la coagulation; 2010. (Consulté le 08/08/2016)

http://www.hemophilia.ca/files/2010-04

16% 20Journee% 20mondiale% 20de% 20lhemophilie% 20-% 20final.pdf>.

94-SOCIETE CANADIENNE DE L'HEMOPHILIE. Montreal

Tout sur l'hémophilie : Un guide à l'intention des familles.2nd éd. 2010. (consulté le 7 mars 2016).

http://www.hemophilia.ca/fr/documentation/documents imprimes/lhemophilie/>

95-SOCIETE FRANÇAISE D'HEMATOLOGIE. Paris

Trouble de l'hémostase et de la coagulation. 2011 (consulté le 10/06/15)

http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_339/site/html

96-SPILSBURY M.

Models for psychosocial services in the developed and developing world. Haemophilia 2004 Oct;10(Suppl 4):25-29.

97-STATISTIQUES UNICEF. New york. (Consulté le 26 juin 2016) http://www.unicef.org/french/infobycountry/cotedivoire_statistics.html.

98-STONEBRAKER JS, BOLTON-MAGGS PHB, SOUCIE JM et al

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

99-SYLLA 0.

Etude du profil des D-dimères au cours de la crise vaso-occlusive drépanocytaire.89 p.

Th. Pharm: Abidjan, 2000, 545.

100-TZRECIAK M.C., DENNINGER M.H.

L'hémostase en question

Edition Biomérieux, 2003. 181p.

101-VOYER A., ROUSSEL B., NATHALIE M-P. et al.

Le point sur les médicaments d'origine plasmatique dans le traitement des maladies hémorragiques et des maladies thrombotiques. 2005; 11(3):189-200

102-WAJCMAN H.

HEMOGLOBINE. Structure, fonction et génétique.

Ann.Biol.lin.1994; 52:129-132

103-WAJCMAN H., LANTZ R.

Les maladies du globule rouge.

Médecine Sciences. Flammarion, 1992, 45(7): 179-198.

104-WORD HEALTH ORGANIZATION. Genève

Word health statistic 2011. (Consulté le 29 avril 2016)

http://www.who.int/gho/publications/world health statistics/en/>

105-WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. Montreal

Guidelines for the management of hemophilia. WFH, 2005.73p

106-WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. Montréal

Compte rendu du sondage mondial de la FMH pour 2016. 2017. (consulter le 28/05/2018) https://www.wfh.org/fr/data-collection

107-WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. Montreal

Report on the annual global survey 2016, October 2017. 80p (consulter le 28/05/2018)

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

108-YVON R.

Troubles de la coagulation et de l'hémostase - Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne.

Elsevier Masson 2010: p367-395.

ANNEXES

ANNEXE I

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

M ou Mme	
Dr m'a proposé de pa	articiper à l'étude «Profil épidémiologique et
piologique des patients atteints de troubles hémorrag	iques héréditaires en Côte d'Ivoire suivis au
Centre Hospitalier Universitaire de YOPOUGON ».	
l'ai compris après les informations reçues l'intérêt de d	cette étude.
l'en ai discuté avec le personnel médical et/ou parame	édical qui m'a expliqué les avantages et les
contraintes de cette étude.	
l'ai notamment bien compris que je suis libre d'accept	er ou de refuser cette proposition, sans en être
inquiété(e) et en continuant à bénéficier des mêmes p	restations de services dans la structure
sanitaire qui m'accueille.	
l'accepte donc librement de participer à cette étude.	
l'autorise que les données confidentielles qui me conc	cernent soient consultées et analysées par les
personnes qui collaborent à cette évaluation et qui soi	nt tenues au secret médical.
	Fait à Abidjan le //
	Code du patient :
	Signature
le soussigné, Mlle, certifi	ie avoir expliqué à la personne susnommé,
'intérêt et les modalités de participation à notre étude	e. Je m'engage à faire respecter les termes de
ce formulaire de consentement, les droits et libertés ir	ndividuels ainsi que les exigences d'un travail
scientifique.	
	Fait à Abidjan le //
	Signature

ANNEXE II		
STATUT : (1=dépistage, 2=suivi, 3=mères conductrices) \\ PATIENT N	°= \\	
FICHE D'ENQUETE (Hémophilie)		
<u>IDENTITE</u>		
Nom et prénoms \		\
Ville d'origine \		\
Ethnie \\ Groupe \		\
Lieu de naissance \		\
Résidence habituelle \		\
Age (année)	__\	
Sexe (1= masculin, 2= féminin)		\\
Nombre d'enfants \\ Garçons \\ Filles	\\	
Profession (pour les enfants, profession des parents)	\	\
Religion (1=chrétienne 2=musulmane 3=animiste 4=autre)	\\	
Trouble de la coagulation (1=hémophilie type A 2=hémophilie type B,		
3=willebrand)	\\	
Sévérité (1=sévère 2=modérée 3= mineure)	\\	
Téléphone personnel____	_\	
Téléphone du père	_\	
Téléphone de la mère	_\	
Autres contacts ____\	_\	
CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE		
Age de découverte de la maladie (en mois)	__\	
Bilan systématique (1=oui 2=non)	\\	
Circoncision (1=oui 2=non)	\\	
Hémarthrose (1=oui 2=non)	\\	
Hématome (1=oui 2=non)	\\	
Hémorragie spontanée (1=oui 2=non)	\\	
Hémorragie extériorisée : (1=oui 2=non)	\\	
Hémorragie spontanée (1=oui 2=non)	\\	
Hémorragie extériorisée : (1=oui 2=non)	\\	
Epistaxis \\ gingivorragie\\ hématurie\\ ménorragie\	_\	
métrorragie\\ méno métrorragie\\autres		
Hémorragie méningée (1=oui 2=non) \\		

ANTECEDENTS CLINIQUES

Infection récurrente (1=oui 2=non)	\
Préciser le nombre par mois (1=oui 2=non)	\\
Asthme (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 \\	<u> </u>
Nombre de cas connus dans la famille : frères, sœurs, tantes, oncles, cousin(e)s (enfa	ants
exclus)	
	\
Précisez \\	
Circoncision (1=oui 2=non)	
	\
Complication (1=oui 2=non)	\
INSERTION SOCIALE	
Activité professionnelle ou scolaire (1=conservée 2=perdue 3=sans activité)	_\
Si perdue, pourquoi \\	
Secteur d'activité professionnelle (1=propre compte 2=privée 3=publique)	
CLINIQUE ET BIOLOGIE	
Groupe sanguin (1=connu 2=inconnu)	\
Typage érythrocytaire (1= A 2= B 3= AB 4= 0) \\ Rhésus (1= positif, 2= négatif) \	\
Hémarthrose (1=oui 2=non) \\ préciser le nombre \	_\
Hématome (1=oui 2=non) \\ préciser le nombre \	\
Hémorragie extériorisé (1=oui 2=non) \\ préciser le nombre \	_\

Hémorragie provoquée	\\	préciser le nomb	ore \\	
COMPLICATIONS ET EVOLUTION	<u>I</u>			
Hémarthroses répétitif (1=oui 2	:=non) : \\	oréciser le siège \\		
Arthropathie hémophilique (1=o	ui 2=non) : \\	oréciser le siège \\		
Pseudotumeur hémophilique (1=	:oui 2=non) : \\ p	oréciser le siège \\		
717 718		, ,		
Hématomes compressif (1=oui		\\		
Déformation articulaire (1=oui 2	2=non) \	/		
TRAITEMENT				
<u>Traitement spécifique :</u>				
Traitement utilisé : 1= Concentré	en facteur VIII, 2= Co	ncentré en facteur IX	/	
<u>Traitement non spécifique :</u>				
Traitement utilisé : 1= Sang total	, 2= Concentré érythro	ocytaire, 3= Plasma frais o	congelé,	
4= Cryoprécipité			\\	
Traitement martial (1= oui, 2=no	n)		/	
Prise d'anti fibrinolytiques (1=ou	i 2=non)		\\	
Concentre en facteur plasmatiqu	ıe (1=oui 2=non) \	_\ précisé la fréquenc	e \\	
Concentre en facteur recombina	nt (1=oui 2=non) \	_\ précisé la fréquenc	e \\	
Complications liées au traiteme	<u>nt</u>			
Hépatite virale B (1=oui 2=non	1)		\	
Date de survenue		\\	\\	_\
Hépatite virale C (1=oui 2=non	1)	\\		
Date de survenue			\\	\\
HIV (1=positif 2=négatif 3=ind	éterminé 4=non fait)	\\	
Date de survenue			\\	\\
Inhibiteurs (1=présents 2=abser	nts)		\	
Taux \		\		
PARAMETRES BIOLOGIQU				
Tubes uti	lisés (préciser	le	nombre) :
tube rouge sec \\	tube bleu citra	té \\ tube vi	olet EDTA \\	

Aliquotes : sérum _\ lames MGG \\	Plasi	ma\\		Plasma citraté	<u> </u>
HEMOGRAMME					
Globules rouges	<u> </u>	10 ⁶ /mm ³	Globules blancs		10³/mm
Hémoglobine	_\\\	g/dl	PNN		/mm³
Hématocrite	<u> </u>	%	PNE	___\	/mm³
VGM	<u> </u>	fl	PNB	__\	/ mm
ТСМН	<u> </u>	pg	Lymphocytes	___\	/mm³
ССМН	<u> </u>	%	Monocytes		/mm³
Aspect des GR			Plaquettes		10³/mm
COAGULATION			TAUX RESIDUELS D	ES FACTEURS	
TP témoin			F. VIII		
TP patient			F. IX		
TCA témoin			F. VW		
TCA patient			F. XI		
INR			INHIBITEUR		
Fibrinémie					
			1		

HEMOSTASE

ELECTROPHORESE DE L'HEMOGLOBINE

AUTRES

VIH

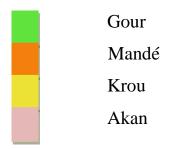
AgHBS
AgHBE
Ac anti-HBc IgM
Ac anti-HBc totau
Ac anti-HBe

Ac anti-HVC

ANNEXE III



Source : IGT (Institut de Géographie Tropicale)



 $\underline{\textbf{ANNEXE IV}}: \textbf{Groupes ethniques de Côte d'Ivoire et leurs composantes}.$

AKAN	 Abbey Abidji Abouré Abron Adjoukrou Agni Akyé Alladian Appolo Ahizi 	 Avikam Baoulé Ebrié Ega Ehotilé Essouma Krobou M'batto
KROU	 Bakwé Bété Dida Gnaboua Godié Guéré Kodia 	 Kouya Kouzié Kroumen Neyo Niédéboua Oubi Wané Wobè
MANDE	Mandé du Nord Bambara Bêrê Dioula Gbin Malinké Nigbi Peuhl Siaka	Mandé du Sud Gagou Gouro Mona N'gain Ouan Toura Yacouba Yaourê
GOUR	 Birifor Degha Gondja Gouin Kamara Komono Koulango 	 Lobi Lohron Nafana Samogho Sénoufo Siti Toonie

ANNEXE V: Les spécificités de l'automate de numération CELL-DYN Ruby

Débit maximal FSC + différentiel : Jusqu'à 84 par heure

(mode chargeur

auto)

Volume Mode ouvert : 150 μl, Chargeur d'échantillon : 230 μl

d'échantillonnage

Réactifs Seulement 4 réactifs, y compris les réticulocytes

GB et différentiel Technologie MAPSS optique à

4 angles, analyse en nuage de points

multiple

Technologie

Analyse optique à angle double,

aucun réactif supplémentaire, test

Plaquettes sanguines réflexe inutile

Réticulocytes Méthode NCCLS au bleu de

méthylène nouveau, technique de

coloration supravitale

GB $0,02-246.8 \times 10^3/\mu l$

GR $0,00\text{-}7,50 \times 10^6/\mu l$

HGB 0,0-25,0 g/dl

Plages de mesures analytiques

HCT 8,3-79,8 %

VGM 58-139 fl

IDVE 10,0-29,8%

PLT $0,0-3000 \times 10^3/\mu l$

VPM 4,3-17,2 fl

RETC 0,2-22,9%

GB $0,02-246,8 \times 10^3/\mu l$

GR $0,00-7,50 \times 10^6/\mu l$

HGB 0,0-25,0 g/dl

HCT 8,3-79,8 %

Plages de mesures VGM 58-139 fl

analytiques

IDVE 10,0-29,8%

PLT $0.0-3000 \times 10^3/\mu l$

VPM 4,3-17,2 fl

RETC 0,2-22,9%

Système d'exploitation Windows®. Annotations des résultats basées sur des

Gestion des règles. CQ complet intégré. Graphiques de Levey-Jennings. Moyennes

graphiques. Guide en ligne pour la calibration automatique.

glissantes. Règles de Westgard. 10 000 résultats enregistrés avec les

Poste de commande Un seul ordinateur équipé d'un écran tactile couleur, d'un clavier et d'une souris

19,25 x 34,0 x 30,25 pouces

Dimensions (H x L x

P) 49,9 x 86,4 x 76,8 centimètres

données

232 livres ,105,2 kilogrammes

100-240 Vca, 50/60 Hz

100-240 vca, 30/00 112

Alimentation

requise*

Poids

Consommation 550 watts

électrique maximale* RESUME

Introduction : L'hémophilie est une maladie héréditaire rare à transmission récessive

liée au sexe. Son diagnostic biologique est aisé devant un bilan d'hémostase de routine

et un dosage du facteur déficient. Le principal symptôme étant l'hémorragie, nous

avons décidé d'étudier la présence d'hémoglobinopathie qualitative dans une

population hémophile suivie au service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon.

Matériels et Méthodes : C'est une étude transversale qui s'est déroulée de janvier à

juillet 2017 au niveau de l'unité d'hématologie du laboratoire central du CHU de

Yopougon. Sur les prélèvements de 49 patients, ont été effectués l'hémogramme et

l'électrophorèse de l'hémoglobine

Résultats:

Sur le plan socio-démographique : La moyenne d'âge était de 17 ans avec 73,5%

d'élèves et étudiants. 34,4% pratiquaient un sport.

Sur le plan clinique : L'âge de découverte de la maladie était avant 1 an

avec comme circonstance de découverte principale la circoncision à 38,8%. Les

hémarthroses et les hématomes constituaient l'essentiel des signes cliniques au

pourcentage de 75,5% et 36,7%. Aussi 40,8% des hémorragies étaient extériorisées. La

complication majeure était la déformation articulaire à 34,7%.

Sur le plan biologique : Le taux de fibrinogène et le taux de prothrombine de la

population sont normaux. Le temps de céphaline activée est allongé. La fréquence des

hémoglobinopathies qualitatives est de 8,2% avec 6,2% de trait drépanocytaire AS et

2% d'hémoglobinose C.

Conclusion : L'hémophilie reste une maladie peu connue des patients eux-mêmes. Ce

travail nous a permis de d'identifier la présence d'hémoglobinopathies qualitatives

chez 49 personnes présentant un déficit en facteur VIII et en facteur IX de la

coagulation.

Mots clés: Hémophilie, hémogramme, électrophorèse, Abidjan.