

REPUBLIQUE DU BENIN  
UNIVERSITE NATIONALE DU BENIN  
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE 1995

N°652

**CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DE L'HEMOPHILIE AU BENIN  
A PROPOS DE 29 CAS**

THESE

*présentée et soutenue publiquement  
pour obtenir la Grade de Docteur en Médecine*

**DIPLOME D'ETAT**

PAR

**Patricia Hermione Frida YEKPE**  
*Née le 23 septembre 1970 à Abidjan*

Président du Jury : Pr. Vincent DAN  
Membres du Jury : Pr KOUMAKPAÏ  
Pr LATOUNDJI  
Pr ZOHOUN

Directeurs de Thèse :  
Pr. Agrégé S. ZOHOUN  
Pr. Agrégé Sèmiou LATOUNDJI

REPUBLIQUE DU BENIN  
UNIVERSITE NATIONALE DU BENIN  
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE 1995

N°652

**CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DE L'HEMOPHILIE AU BENIN  
A PROPOS DE 29 CAS**

THESE

*présentée et soutenue publiquement  
pour obtenir la Grade de Docteur en Médecine*

**DIPLOME D'ETAT**

PAR

**Patricia Hermione Frida YEKPE**  
*Née le 23 septembre 1970 à Abidjan*

Président du Jury : **Pr. Vincent DAN**  
Membres du Jury :  
Pr. agrégé **Isidore S. ZOHOUN**  
Pr. agrégé **Sèmiou LATOUNDJI**  
Pr. agrégé **Sikiratou ADEOTHY-KOUMAKPAÏ**

Directeurs de Thèse :  
Pr. agrégé **Isidore ZOHOUN**  
Pr. agrégé **Sèmiou LATOUNDJI**

**LISTE DU CORPS ENSEIGNANT 1994-1995**  
**PROFESSEURS**

1. Dr. Vincent DAN	PEDIATRIE ET GENETIQUE MEDICALE
2. Dr. Edouard GOUDOTE	ANATOMIE-CHIRURGIE
3. Dr. Henry-Valère T. KINIFFO	PATHOLOGIE CHIRURGICALE
4. Dr. Eusèbe Magloire ALIHONOU	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
5. Dr. Benoît-Christophe SADELLER	PARASITOLOGIE
6. Dr. Honoré ODOULAMI	CHIRURGIE GENERALE
7. Dr. Félix Adjaï HAZOUME	PEDIATRIE ET GENETIQUE MEDICALE
8. Dr. Alexis HOUNTONDJI	MEDECINE INTERNE
9. Dr. Bruno MONTEIRO	MEDECINE INTERNE
10. Dr. Souleymane K. BASSABI	OPHTALMOLOGIE
11. Dr. Léon Ayité MEDJI	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
12. Dr. Nazaire PADONOU	CHIRURGIE GENERALE
13. Dr. Théophile Kossi ZOHOUN	SANTE PUBLIQUE
14. Dr. René Gualbert AHYI	PSYCHIATRIE
15. Dr. Béatrice AHYI-AGUESSY	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
16. Dr. Florencia do ANGO-PADONOU	DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE
17. Dr. René-Xavier PERRIN	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
18. Dr. Kémoko O. BAGNAN	CHIRURGIE GENERALE

## PROFESSEURS-AGREGES

- |  |                                    |
|--|------------------------------------|
| 1. Dr. Isidore Sossa ZOHOUN            | HEMATOLOGIE                        |
| 2. Dr. César AKPO                      | UROLOGIE                           |
| 3. Dr. Théophile SODOGANDJI            | PHARMACOLOGIE                      |
| 4. Dr. Hyppolite AGBOTON               | CARDIOLOGIE                        |
| 5. Dr. Thérèse Ange A. AGOSSOU         | PSYCHIATRIE                        |
| 6. Dr. Martin K. CHOBLI                | ANESTHESISTE-REANIMATEUR           |
| 7. Dr. Raphaël B. DARBOUX              | BIOLOGIE-HUMAINE                   |
| 8. Dr. Dominique S. ATCHADE            | ANESTHESISTE-REANIMATEUR           |
| 9. Dr. Blaise AYIVI                    | PEDIATRIE ET GENETIQUE<br>MEDICALE |
| 10. Dr. Martin GNINAFON                | PNEUMO-PHTISIOLOGIE                |
| 11. Dr. Achille MASSOUGBODJI           | PARASITOLOGIE                      |
| 12. Dr. Marina d'ALMEIDA MASSOUGBODJI  | CARDIOLOGIE                        |
| 13. Dr. Germain OUSSA                  | OPHTALMOLOGIE                      |
| 14. Dr. Simon AKPONA                   | BIOCHIMIE                          |
| 15. Dr. Célestin Y. HOUNKPE            | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE             |
| 16. Dr. Jijoho Léonard PADONOU         | CHIRURGIE                          |
| 17. Dr. Sèmiou LATOUNDJI               | HEMATOLOGIE                        |
| 18. Dr. José de-SOUZA                  | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE            |
| 19. Dr. Karl A. AGOSSOU-VOYEME         | ANATOMIE-CHIRURGIE                 |
| 20. Dr Benjamin E. FAYOMI              | MEDECINE DU TRAVAIL                |
| 21. Dr. Sikiratou A. ADEOTHY-KOUMAKPAÏ | PEDIATRIE ET GENETIQUE<br>MEDICALE |
| 22. Dr. Sévérin Y. ANAGONOU            | BACTERIOLOGIE                      |

## PROFESSEURS-ASSISTANTS

- |                                    |                         |
|------------------------------------|-------------------------|
| 1. Dr. Comlan Théodore ADJIDO      | PSYCHIATRIE             |
| 2. Dr. Abdou Rahman AGUEMON        | ANESTHESIE-REANIMATION  |
| 3. Dr. Cyrille AHOSSI              | BACTERIOLOGIE           |
| 4. Dr. Jean AKPOVI                 | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| 5. Dr. Vénérand ATTOLOU            | NEPHROLOGIE             |
| 6. Dr. Martin AVIMADJE             | RHUMATOLOGIE            |
| 7. Dr. Gilbert AVODE               | NEUROLOGIE              |
| 8. Dr. AMIDOU BABA-MOUSSA          | SANTE PUBLIQUE          |
| 9. Dr. André C. BIGOT              | HEMATOLOGIE             |
| 10. Dr. Vicentia BOCO-TOGNISSO     | RADIOLOGIE              |
| 11. Dr. Vincent DJOSSOU            | ODONTO-STOMATOLOGIE     |
| 12. Dr. François DJROLO            | MEDECINE INTERNE        |
| 13. Dr. Claudia DOUTETIEN          | OPHTALMOLOGIE           |
| 14. Dr. Prosper GANDAHO            | PSYCHIATRIE             |
| 15. Dr. Flore GANGBO               | BIOLOGIE HUMAINE        |
| 16. Dr. René HODONOU               | UROLOGIE                |
| 17. Dr. Fabien HOUNGBE             | PSYCHIATRIE             |
| 18. Dr. Josiane EZIN-HOUNGBE       | PSYCHIATRIE             |
| 19. Dr. Gervais HOUNNOU            | ANATOMIE-CHIRURGIE      |
| 20. Dr. Nicolas KODJOH             | MEDECINE INTERNE        |
| 21. Ambroise KOURA                 | CHIRURGIE               |
| 22. Michel LAWSON                  | ORTHOPEDIE-             |
| TRAUMATOLOGIE                      |                         |
| 23. Dr. Antoinette MEGNIGBETO-OBEY | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| 24. Dr. Issifou TAKPARA            | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| 25. Dr. Joseph S. VODOUHE          | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  |
| 26. Dr. Hubert YEDOMON             | DERMATOLOGIE-           |
| VENEROLOGIE                        |                         |

**COLLABORATEURS EXTERIEURS NATIONAUX**  
**PROFESSEURS**

1. Monsieur Jacques SETONDJI

**BIOCHIMIE**

Faculté des Sciences et  
Techniques (FAST-UNB)

**MAITRES DE CONFERENCES**

1. Monsieur Georges ACCROMBESSI

**CHIMIE ORGANIQUE**

Faculté des Sciences et  
Techniques (FAST-UNB)

2. Monsieur Taofiki AMINOU

**PHYSICO-CHIMIE GENERALE**

Faculté des Sciences et  
Techniques (FAST-UNB)

**AUTRES INTERVENANTS**

1. Monsieur Jacques YEHOUESSOU

SOINS INFIRMIERS

2. Dr. Georges HAZOUME

PHARMACOLOGIE

3. Madame Honoria AKOGBETO

SOINS INFIRMIERS

4. Dr. Joseph DA-ZOCLANLOUNON

PHARMACOLOGIE

5. Monsieur Jean TCHOUGBE

BIBLIOTHECONOMIE

**COLLABORATEURS EXTERIEURS  
(Mission d'Enseignement)**

1. Dr. Jacques BERTHET

**PHYSIOLOGIE**

Faculté de Médecine  
Université Catholique de  
Louvain (BELGIQUE)

2. Dr. Véronique DENEYS

**IMMUNOLOGIE GENERALE**

Faculté de Médecine  
Université Catholique de  
Louvain (BELGIQUE)

3. Dr. Philippe De WHITE

**PHYSIOLOGIE**

Faculté de Médecine  
Université Catholique de  
Louvain (BELGIQUE)

4. Dr. Michel DUMAS

**NEUROLOGIE**

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie  
Université de Limoges  
(FRANCE)

5. Dr. Jacques De NAYER

**MEDECINE PHYSIQUE**

Faculté de Médecine  
Université Catholique de  
Louvain (BELGIQUE)

6. Dr. Jaroslaw KOLANOWSKI

**PHYSIOLOGIE**

Faculté de Médecine  
Université Catholique de  
Louvain (BELGIQUE)

7. Dr. Jacques LLORY

**BIOPHYSIQUE**

Faculté de Médecine  
Université de Montpellier  
(FRANCE)

8. Dr. Pierre WITTOUCK

**PATHOLOGIE CHIRURGICALE  
(NEUROCHIRURGIE)**

Faculté de Médecine  
Université Catholique de  
Louvain (BELGIQUE)

9. Dr. Hans Peter RICHTER

**PATHOLOGIE CHIRURGICALE  
(NEUROCHIRURGIE)**

Faculté de Médecine  
Université d'ULM  
(ALLEMAGNE)

« PAR DELIBERATION, LA FACULTE  
DES SCIENCES DE LA SANTE A ARRETE  
QUE LES OPINIONS EMISE DANS CETTE  
THESE N'ENGAGENT QUE LEUR AUTEUR ».

## **DEDICACES**

**A**

**Je dédie cette thèse**

## **B**

### **A Dieu l'Éternel**

Merci pour le souffle de vie insufflé dans mes narines.

Accepte et daigne me guider par ton Esprit Saint tout au long de ma vie professionnelle, afin que je puisse toujours servir mon prochain.

### **A la Vierge Marie « Rosa Mystica »**

Maman chérie, tu m'as prise sous ton manteau virginal.

Tu as guidé mes pas dans cette jungle de haine et d'occultisme.

Merci pour les grâces dont tu as comblées ma famille.

Merci également pour le soutien et l'amour permanents que tu me témoignes.

Veille à ce que cette rose d'amour semée dans mon cœur ne se fane jamais et que toute ma vie soit louange et allégresse pour toi.

### **A ma mère**

Maman, tu t'es toujours adonisée à moi, à mes frères et sœurs depuis notre naissance.

Tu n'as pas monnayé ton amour pour nous, ta progéniture, même pendant tes moments de colère.

Tes encouragements, tes prières et ta tendresse m'ont été d'un grand

A présents, voici que bon nombre de tes souhaits voient le jour.

Que ce travail qui est le tien, efface tous les souffrances endurées et soit pour toi le gage de mon amour infini.

## C

### **A mon père**

Tu as toujours exhorté, nous tes enfants à prendre à cœur les études, en veillant sans cesse à notre instruction.

Tu as respecté ma vocation d'être Médecin.

Ta détermination, la confiance que tu as en mes capacités et les nombreux sacrifices consentis en ont été les éléments déterminants.

Tu m'as souvent rappelé que l'école demeure mon premier mari.

Que ce travail qui est pour toi une réussite personnelle, représente l'aboutissement de tant d'efforts, et que l'éternel te garde longtemps encore auprès de nous.

### **A Eric**

Tu as voulu être médecin, mais tes aspirations ont été dirigées ailleurs. Ce travail est aussi le tien.

Amour fraternel

### **A Ghislain Oba-Fèmi**

La volonté de réussir, le travail et le courage permettent de parvenir à bout de tout.

Que cette thèse soit pour toi un tremplin pour la réalisation de tes objectifs.

Amour fraternel.

### **A mes sœurs Nadine et Priscille**

Ma réussite a été pour vous un désir constant.

Vous voici enfin comblées.

## **D**

### **A tonton Hermann**

Pour ton affection et ton dévouement pour la réussite de cette thèse, ce travail est le tien.

Profond attachement.

### **A tante Dora et ton Dine**

Vous avez su guider mes pas et m'encadrer durant ces études.

C'est fort de votre soutien et de vos conseils que ce travail a pu voir le jour.

Recevez-le comme le témoignage de mon amour infini.

Profond attachement.

### **A Annick et Lambert YEKPE**

### **A lauréate et Mathieu ADJOVI**

### **A Pierrot YEKPE**

Acceptez ce travail en souvenir de vos bons conseils, de votre affection et de complicité permanente à mon égard.

Amour filial.

### **A tante Patricia**

Plus qu'une tante, tu es pour moi une grande sœur, une amie.

Les mots me manquent pour exprimer ici ce que je ressens.

Que ce travail soit ta fierté.

### **A Chico**

Reçois ce travail comme le témoignage de mon indéfectible attachement

## E

### **A Corinne et Chantal**

Nous avons commencé ensemble ce long parcours qui ne fut pas toujours aisé.

Plus que des amies, nous sommes devenues des sœurs.

Restons ainsi unies et sauvons les fruits de notre dur combat.

Affectueuses pensées.

### **A mes grands-parents « in memoriam »**

Le destin a voulu que vous ne jouissez pas des fruits de ce travail.

Que cette œuvre soit un hommage à votre mémoire.

Paix à vos âmes.

### **A tante Jeanne ALAPINI « in memoriam »**

C'est le cœur serré que je constate ton absence au sein de cette foule nombreuse venue m'écouter.

Ta tragique disparition a laissé un grand vide dans la famille.

Ton souvenir restera toujours vivant en nous.

Paix éternelle.

### **A ma grand-maman chérie**

Tu as tant attendu ce moment

Tes bénédictions et encouragement permanents trouvent ici leur aboutissement.

Que ce travail soit notre fierté commune.

Amour filial.

### **A Pépé Maximilien YEKPE**

Ton vœu d'avoir un autre Médecin dans la famille est enfin exaucé.

Amour filial.

## F

### **A tante Ayélé**

Pour ton affection, tes conseils et tes encouragements.

Profond attachement.

### **A tonton Jacob**

Ton sens du contact humain et de la logique, ton soutien spirituel, ton affection et ta disponibilité forcent l'admiration.

J'aurais tant aimé que tu laisses tes marques sur ce travail.

Amour filial.

### **A tous mes autres oncles et tantes**

Pour votre attachement et vos prières.

Profonde reconnaissance.

### **A mes cousins et cousines**

Il serait fastidieux de vous citer.

Vous êtes nombreux à vous retrouver à divers degrés pour l'aboutissement de ce travail.

Merci fraternel à tous.

### **A mes neveux et nièces**

Ce travail est à dépasser.

Affection fraternelle.

## G

### **A tante Madé KOTY**

Comme une grande sœur, tu as toujours su me conseiller.

Reçois ce travail en souvenir de nos interminables louanges et prières.

Tendres affections.

### **Aux ménages amis**

- KIKI Alphonse
- ALANMANOU Adrien
- DEFFAND Marcellin
- GOVOEI Dansou Bernard

Pour l'accueil chaleureux et bienveillant qui m'est réservé chaque fois que je vais à vous.

Profondes gratitude.

### **A Max et Kisito**

Tel des grands frères, vous m'avez toujours encadrée surtout dans les moments les plus durs.

A toi Max, que la prière et la patience soient tes lots quotidiens.

Ce travail est aussi le vôtre.

Profond attachement

## H

**A mes amis de promotion**

**A mes collègues du stage interné**

A notre idéal commun

**A mon groupe de prière « les enfants à cœur joie  
de Rosa Mystica »**

Afin que notre désir commun de prière ne s'éteigne jamais et  
que maman chérie demeure toujours notre source d'inspiration.

Meilleurs souvenirs

**A mon groupe liturgique de l'Eglise Bon Pasteur**

Sincère reconnaissance

**A tout le personnel des Services**

- d'Hématologie
- de Biochimie
- de Radiologie

Sincères remerciements

**A tous mes hémophiles**

Ce travail a pu être possible grâce à votre disponibilité et volonté.  
Puisse-t-il vous permettre de réaliser vos souhaits.

Sincères remerciements

**A mes Opérateurs de saisie**

C'est le moment pour nous de saluer ici le tact et le sérieux dont vous avez fait  
preuve.

Sincères reconnaissances.

A tout le personnel de l'Internationale d'Audit et d'Expertise Comptable (I.A.D.E.C), tonton Govoei et Alexandre ADAHE

Profonde gratitude.

**A mon Pays, le Bénin**

Profond attachement.

J

**Au professeur Nazaire PADONOU**

Vous nous avez considérée comme votre fille en répondant à notre appel chaque fois que vous étiez sollicité. Nous profitons de cette occasion pour vous exprimer notre vive reconnaissance.

Très grande considération

**Au Professeur Alexis HOUNTONDJI**

Nous avons été toujours émerveillée par vos riches enseignements de sémiologie, pathologie médicale et de thérapeutique. Nous sommes honorée de compter vos élèves.

Soyez en remercié.

**Au Professeur Benoît Christophe SADELER**

Vous nous séduisez par la densité de vos connaissances scientifiques, votre maîtrise de la pédagogie et votre sens d'organisation du travail bien fait. votre générosité, votre collaboration paternelle et beaucoup d'autres vertus qui font de vous un Maître émérite.

Sincère admiration.

**Au Professeur Agrégé Achille MASSOUGBODJI**

Vous aviez toujours su nous être disponible, toutes les fois que nous vous avons sollicité.

Veillez trouver dans cette œuvre, l'expression de notre vive reconnaissance.

## K

### **A tous nos Maîtres de la Faculté des Sciences et de la Santé**

Veillez trouver ici un faible témoignage de notre forte reconnaissance pour la qualité de l'enseignement que nous avons reçu de vous.

Hommage mérité

### **A notre Maître et Directeur de thèses, le Professeur ZOHOUN Isidore Sossa**

La réalisation de ce travail nous a permis de mieux connaître le grand maître que vous êtes.

Ce fut pour nous un insigne honneur de compter parmi vos innombrables élèves.

Vous avez inspiré le sujet de cette thèse et vous n'avez ménagé ni votre temps, combien précieux, ni vos conseils pour voir aboutir ce travail, malgré vos nombreuses occupations.

Vous nous avez donné le goût de l'ardeur au travail, du travail bien fait à travers votre rigueur scientifique et votre endurance. C'est l'occasion de vous exprimer notre sincère reconnaissance pour tout ce que nous vous devons.

### **A notre Maître et Directeur de thèse, le Professeur LATOUNDJI Sèmiou**

vous m'avez fait un grand honneur en m'acceptant comme élève.

Vous m'avez suivi pas à pas dans l'élaboration de ce travail.

Votre disponibilité permanente à nous instruire et à nous prodiguer des conseils comme un père, vos qualités pédagogiques, votre dynamisme et votre humilité m'ont toujours émerveillée.

Vous êtes un homme accueillant, et je ne sais si je réussirai à

Acquérir quelques unes de ces qualités. Daignez trouver ici l'expression de ma considération distinguée et de ma profonde gratitude.

Veillez transmettre à votre épouse, mes sentiments de profond respect.

## L

## **Au Professeur Adéothy-Koumakpaï**

Nous avons toujours admiré votre simplicité, votre modestie et vos qualités d'enseignante et d'attentive mère. Nous vous remercions pour les remarques constructives faites pour l'amélioration de ce travail.

Hommage mérité

## **A notre Président de Jury**

### **Le Professeur Vincent DAN**

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de soutenance de thèse.

Nous restons persuadée que vos conseils et recommandations nous serviront à améliorer ce travail.

Veillez croire en l'expression de notre profond respect et de notre profonde gratitude.

## **Aux Membres du Jury**

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger à notre jury de soutenance de thèse.

Nous n'avons pas la prétention de l'avoir parfait.

Soyez rassurés que vos critiques contribueront à coup sûr à son amélioration et à l'ouverture de nouvelles voies de recherche dans ce domaine.

Hommages respectueux.

## **ABREVIATIONSS**

PM	: Poids Moléculaire
FVIII	: Facteur antihémophilique A
FIX	: Facteur antihémophilique B
ADP	: Adenosine Di Phosphate
GP1	: Glycoprotéine 1
FP3	: Facteur plaquettaire 3
PTA	: Plasma thromboplastin Antécédent
TFPI	: Tissular – Factor – Pathway – Inhibitors
PIVKA	: Protéine Induce by Vitamine K Absence
PPSB	: Prothrombine, Proconvertine, Facteur stuart, facteur antihémophilique
HB	: Hémoglobine
TS	: Temps de saignement
TCA	: Temps de Céphaline Activé
TCK	: Temps de Céphaline Kaolin
TQ	: Temps de Quick
TP	: Taux de Prothrombine
ACC	: Anticoagulant Circulant
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
AgHBS	: Antigène Australia
RAI	: Recherche d'Agglutinine Irrégulière
NFS	: Numération Formule Sanguine
INSAE	: Institut National de Statistique et d'Analyse Economique
G6PD	: Glucose 6 Phospho Deshydrogenase
IEC/MS	: Information, Education et Communication/Ministère de la Santé.

***CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HEMOPHILIE  
AU BENIN  
A PROPOS DE 29 CAS***

**SOMMAIRE**

<b>INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE TRAVAIL</b>	<b>1</b>
<b><u>CHAPITRE I</u>      GENERALITES</b>	<b>4</b>
<b><u>CHAPITRE II</u>      CADRE ET METHODE D'ETUDE</b>	<b>76</b>
<b><u>CHAPITRE III</u>      RESULTATS</b>	<b>85</b>
<b><u>CHAPITRE VI</u>      COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS</b>	<b>130</b>
<b><u>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</u></b>	<b>163</b>
<b><u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u></b>	<b>168</b>
<b><u>ANNEXES</u></b>	

# **INTRODUCTION ET OBJECTIFS**

## INTRODUCTION ET OBJECTIFS

L'hémophilie est une affection hémorragique héréditaire, liée à un déficit soit en Facteur antihémophilique A ou Facteur VIII définissant l'hémophilie A, soit en facteur antihémophilique B ou Facteur IX définissant l'hémophilie B. les nombreux travaux de recherches sur les facteurs de la coagulation, leur dosage par diverses méthodes ont permis d'obtenir la preuve du polymorphisme génétique de cette diathèse.

Tantôt il s'agit de l'absence apparente de synthèse du facteur antihémophilique qui définit un déficit quantitatif (A et B), tantôt il s'agit de la synthèse d'une protéine inactive au regard de la coagulation qui caractérise un déficit qualitatif (hémophilie A<sup>+</sup> et B<sup>+</sup>). Le tableau clinique identique dans les deux formes A et B est surtout fonction du taux de facteur antihémophilique synthétisé. Il est caractérisé essentiellement par un syndrome hémorragique provoqué qui dans les formes graves associe hémarthroses et hématomes. Le traitement est essentiellement transfusionnel et son efficacité est limitée par l'apparition d'anticoagulant circulant.

Depuis 1981, le syndrome d'immuno-déficience acquis (SIDA) est devenu la complication infectieuse post transfusionnelle la plus redoutable. Ce qui exige un contrôle rigoureux des produits sanguins utilisés dans le traitement de l'hémophilie.

En France en 1992, on dénombrait environ 5 000 hémophiles. Peu de cas d'hémophilie ont été étudiés en Afrique Noire. Les premiers cas furent décrits en Afrique Australe en 1940, puis en Afrique Centrale en 1950 et en Afrique de l'Ouest en 1967 (42). Les rares travaux consacrés à l'hémophilie chez le noir africain, la plupart remontant à plus de 10 ans semblent confirmer la rareté de l'affection en Afrique Noire, ou la faible connaissance de cette maladie.

Nous sommes cependant persuadée que l'insuffisance des recherches sur cette affection, sa méconnaissance par la population en générale, et par le personnel de santé en particulier, constituent une cause de mortalité précoce des hémophiles et par surcroît expliquent la rareté de leur présence dans les différents centres de santé.

Pour mieux cerner les problèmes liés à cette affection dans notre pays et permettre ainsi une prise en charge conséquente des malades, nous avons choisi comme thème de recherche pour notre thèse de fin de formation : la contribution à l'étude de l'hémophilie au Bénin.

A ce propos, les objectifs que nous nous sommes fixés sont les suivants :

1. Evaluer la fréquence de l'hémophilie au Bénin,
2. Déterminer les profils épidémiologiques, clinique, biologique, évolutif et thérapeutique de l'hémophilie au Bénin,

3. Identifier les mesures préventives pour une prise en charge adéquate des malades.

**CHAPITRE I**  
**GENERALITES**

## **I.1 DEFINITION**

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle, transmise selon le mode récessif lié au chromosome X. C'est la mieux connue et la plus fréquente de ces diathèses.

Elle se caractérise par un retard dans la formation du caillot de fibrine. Ce trouble est la conséquence d'un déficit permanent en un facteur plasmatique de la coagulation. Dans 85% des cas il s'agit du facteur VIII ou facteur antihémophilique A et dans 15% des cas du facteur IX ou facteur antihémophilique B ; ces deux facteurs interviennent dans la formation de la prothrombinase endogène.

Bien que le tableau clinique soit semblable dans les deux types de déficit, la gravité par contre est très variable d'un malade à un autre et est fonction de l'importance du déficit. Le taux de facteur antihémophilique est exprimé en pourcentage de l'activité normale déterminée par l'étude statistique de sujets adultes en bonne santé.

Dans les formes graves, les manifestations cliniques sont nombreuses et variées et se caractérisent surtout par leur répétition.

## **I.2 HISTORIQUE**

Du point de vue historique, l'hémophilie n'a été acceptée comme entité clinique qu'à partir du 19<sup>ème</sup> siècle. Cependant, cette diathèse hémorragique congénitale et familiale était connue depuis longtemps, puisqu'aux environs du 5<sup>ème</sup> siècle avant J.C le Thalmud de babylone dispensait du rite de la

circoncision, le 3<sup>ème</sup> fils d'une fratrie dont les deux frères aînés étaient morts d'hémorragie après circoncision.

Les recherches d'OTTO en 1803, puis de Nasse en 1820 (28) précisent le caractère héréditaire et récessif de cette tare. Les étapes capitales de la connaissance de cette diathèse se situent au 19<sup>ème</sup> et 20<sup>ème</sup> siècle.

Le terme d'hémophilie « qui aime le sang » semble avoir été employé par Schonlein vers 1820. Au début du 20<sup>ème</sup> siècle, Addis observe l'allongement du temps de coagulation du sang des hémophiles et sa correction par l'adjonction de plasma normal. Revoyant les données souvent confuses accumulées sur l'hémophilie, Bulloch et Fildess en définissant en 1991 les principales caractéristiques. Patek et Taylor en 1937 dénomment « globuline antihémophilique », le facteur de coagulation absent ou diminué dans l'hémophilie.

En 1947, Pavlowsy remarque que le mélange de deux rangs d'hémophiles corrige réciproquement leur déficit ; c'est à partir de cette observation que l'hypothèse de l'existence de deux types d'hémophilie est admise.

C'est ainsi que Soulier et Larrieu d'une part, Cramer et Coll d'autre part scindent l'hémophilie en deux types dont le mode de transmission est identique. En 1954, ils sont dénommés par le comité international de nomenclature en hémophilie A liée à un déficit en facteur VIII et en hémophilie B liée à un déficit en facteur IX.

Le traitement de l'hémophilie B a été possible grâce au concentré de facteur IX, le PPSB fabriqué en 1958 par Soulier et Coll. De même Blomback et Coll concentrent le facteur VIII plasmatique à partir de la fraction antihémophilique Ia. Mais l'apport capital dans le traitement de l'hémophilie A survient en 1966 par Pool, grâce à la fabrication des concentrés de globulines antihémophiliques A par cryoprécipitation.

L'étude des généalogies des familles d'hémophiles permet de faire la lumière sur la transmission héréditaire de cette diathèse. Le faible pourcentage de détection des conductrices d'hémophilie A par le dosage biologique du facteur VIII (50%) s'améliore avec les travaux de Zinunerman, observant que le taux de facteur Willebrand est plus élevé que le taux de facteur VIII chez environ 80% des conductrices ne peut être établi qu'avec un pourcentage de certitude ne dépassant pas 75%. Mais l'analyse de l'ADN de la femme présumée conductrice par Delpech M. Kaplan J. C permet un diagnostic de certitude dans un pourcentage plus important de cas.

Les premiers diagnostics anténatals d'hémophilie sont réalisés en 1979 par Rodeck et Mibastan en Angleterre. En 1984 Choo et Coll réalisent l'étude du gène de l'hémophilie B, cause de bouleversements profonds tant d'ordre diagnostic que thérapeutique, puisque le dépistage des conductrices et le diagnostic anténatal peuvent se faire par analyse génotypique de l'ADN du chromosome X, et que la synthèse du facteur VIII par génie génétique peut être observée.

## **I.3 PATHOLOGIE DE L'HEMOPHILIE**

### **I.3.1 Rappel sommaire sur la physiologie de l'hémostase**

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements. Elle participe à la réparation de la brèche vasculaire et d'une façon générale, elle assure le maintien de l'intégrité des vaisseaux.

L'hémostase comprend :

- L'hémostase primaire ;
- La coagulation plasmatique ;
- La fibrinolyse.

#### **I.3.1.1 L'hémostase primaire**

Elle représente l'ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines adhésives qui aboutissent à l'obturation de la brèche vasculaire par le thrombus blanc essentiellement plaquettaire. L'ensemble des paramètres intervenant dans l'hémostase primaire sont mis en jeu lors d'une brèche vasculaire. Cette brèche vasculaire met à nu le sous-endothélium qui favorise l'adhésion des plaquettes grâce au facteur Willebrand. Ce dernier se lie à la membrane plaquettaire au niveau du site spécifique à la glycoprotéine I (GPI) (fig. I)

Cette adhésion est suivie par l'activation plaquettaire où les plaquettes subissent des changements morphologiques, une réaction de libération des contenus des granules denses et (ADP), une synthèse des prostaglandines (thromboxanes A<sub>2</sub>) et présentent des activités procoagulantes FP<sub>3</sub> (fig. II, III, et IV).

Les plaquettes vont s'accoler les unes aux autres pour former l'agrégat plaquettaire. Cette agrégation est possible grâce au complexe glycoprotéinique II b/IIIa de la membrane plaquettaire, au calcium et au fibrinogène (fig.5).

Cet agrégat plaquettaire va se consolider grâce à la rétraction et à l'apparition du réseau de fibrine (31).

## SCHEMA DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE

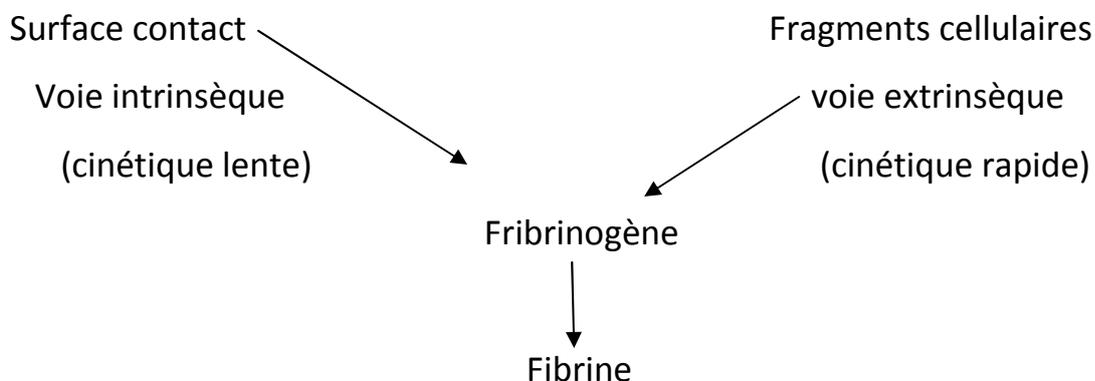
### 1.3.1.2 La coagulation plasmatique

Cette étape de l'hémostase a pour but, la formation d'un thrombus solide : la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Cette transformation est la conséquence de l'action d'une enzyme, la thrombine. Elle ne peut circuler sous sa forme enzymatique et se trouve sous sa forme inactive (zymogène)/ Son activation est l'aboutissement d'une série d'activations d'autres molécules inactives interagissant entre elle en une véritable « cascade ». Ceci suppose donc trois stades :

- I. Initiation activant les premières enzymes
- II. Activation en cascade des enzymes pour aboutir à la formation de thrombine
- III. Fibrinoformation

#### **A) Les phénomènes d'initiation**

Le déclenchement de la coagulation se fait donc par contact avec certains types de surfaces ou l'apport de fragments cellulaires. Chacun de ses modes d'activation définit une voie particulière de la coagulation.



## **B) Activation en cascade des enzymes**

### Les facteurs de la coagulation

Ils ont été décrits à partir de déficits génétiques entraînant un syndrome hémorragique dû à la réduction de synthèse d'un de ces facteurs. Tous ces facteurs sont définis à la fois par un nom et par un numéro correspondant à la nomenclature internationale

- I. Fibrinogène
- II. Prothrombine
- III. Thromboplastine tissulaire (ou cellulaire), facteur tissulaire
- IV. Calcium
- V. Proaccélérine
- VI. Provonvertine
- VII. Facteur antihémophilique A
- VIII. Facteur antihémophilique B
- IX. Facteur Stuart
- X. (Plasma thromboplastin Antécédent) P.T.A. déficient dans la maladie de Rosenthal
- XI. Facteur Hageman
- XII. Facteur stabilisant de la fibrine

Le numéro d'un facteur suivi d'un « a » signifie que le facteur est activé (zymogène transformé en Enzyme).

Les précurseurs d'enzymes (zymogènes)

Ils sont synthétisés au niveau du foie pour la plupart. Quatre facteurs (II, VII, IX, X) nécessitent la vitamine K pour leur synthèse hépatique.

Zygomogène	Enzyme
Prothrombine (II)	II a = thrombine
F. stuart (X)	Xa
F. antihémophilique B (IX)	IXa
F. XI	XIa
F. Hagemman (XII)	XIIa
Proconvertine (VII)	VIIa
F. stabilisant la fibrine (XIII)	XIIIa

#### Les « accélérateurs » des réactions enzymatiques

- La proaccélérine (V) accroît l'activité enzymatique du facteur Xa
- Le facteur antihémophilique A (VIII) est intégré au sein d'un complexe moléculaire composé de deux parties. Il accroît l'activité enzymatique du facteur IX a.
- Le kinigène de haut poids moléculaire jouant un rôle de transport et de fixation des molécules de la phase contact (XI et prékallikréine)

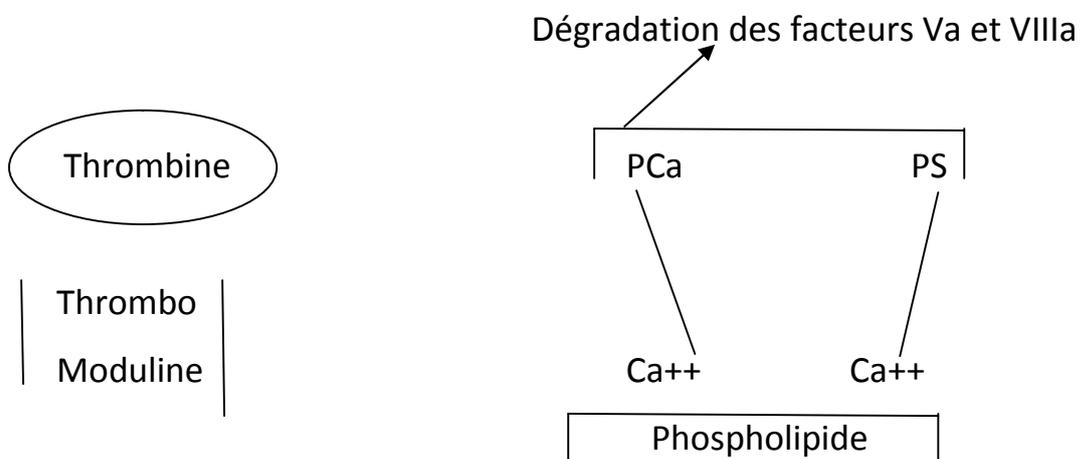
#### Les inhibiteurs

- L'inhibiteur le plus anciennement connu est l'antithrombine III synthétisé par le foie appelé aussi cofacteur de l'héparine, il est capable d'inhiber de nombreux enzymes de la coagulation plasmatique dont la thrombine et le Xa.
- De connaissance plus récente est la protéine C, inhibiteur physiologique de la coagulation, vitamine K dépendant. Activée par la thrombine en présence de la thrombomoduline endothéliale

également vitamine K dépendant, la protéine S inactive les facteurs Va et VIII a.

L'inhibiteur de la voie initiée par le facteur tissulaire TFPJ = Tissular Factor-pathway inhibitors inhibe le complexe facteur tissulaire – facteur VII en présence de phospholipide et de facteur Xa.

- Le système macrophagique et surtout celui du foie, joue un rôle important en phagocytant les molécules activées dans le sang.



### Mécanisme d'activation de la protéine C (PC) en présence de protéine S (PS)

#### Rôle des phospholipides

Les phospholipides proviennent des cellules (thromboplastine ou facteur tissulaire), et des plaquettes (facteur plaquettaire 3 ou FP<sub>3</sub>).

Ces phospholipides jouent le rôle de catalyseur de surface où se fixent les zymogènes circulants. Les liens sont assurés par le calcium. Il se forme ainsi une série de complexes moléculaires où l'on trouve un précurseur d'enzyme et un activateur de la réaction.

#### **C) Schéma général**

La coagulation est classiquement divisée en deux voies (la voie intrinsèque, la voie extrinsèque) aboutissant à la formation d'un complexe enzymatique : « la prothrombinase ». Une voie commune permet à la prothrombine d'être transformée en thrombine (thrombino formation) qui transforme le fibrinogène en fibrine (fibrino-formation).

### **1) Voie extrinsèque : Activation par les fragments cellulaires**

Le facteur VII (proconvertine) se fixe sur la partie phospholipidique de la thromboplastine cellulaire en présence de calcium. Le facteur VII ainsi activé agit alors sur le facteur (X) ou facteur tissulaire. Le facteur Xa forme en présence de phospholipide et de  $Ca^{++}$  un complexe enzymatique appelé « prothrombinase, capable de couper la prothrombine (II) en plusieurs fragments dont un est la thrombine ».

La voie extrinsèque dépendant du facteur tissulaire est physiologiquement la voie la plus importante pour une coagulation et une hémostase normale.

### **2) Voie intrinsèque**

#### Activation des facteurs contact

L'induction de la voie intrinsèque se fait par les surfaces non endothélialisées (sous endothélium, athérome, verre...). Elle met en jeu 4 facteurs :

- FXII
- Kininogène de haut poids moléculaire : F. Fitzgerald
- Prékallitréine : F. Fletcher
- FXI.

#### La cascade enzymatique

Le facteur XIa agit enzymatiquement sur le facteur IX ainsi activé se fixe sur un phospholipide permettant la constitution d'un complexe avec le facteur VIII : C. Ce complexe active alors le facteur X également fixé sur le phospholipide. Le phospholipide utilisé dans cette voie est physiologiquement d'origine plaquettaire (F3P).

A partir de cette étape les deux voies se rejoignent. Le facteur X activé en présence de facteur V, tous deux fixés sur le phospholipide, coupe la prothrombine en plusieurs fragments dont l'un est la thrombine.

#### Formation de la Fibrine

Elle aboutit à la formation du caillot. La thrombine transforme le fibrinogène en polymère de fibrine. Le facteur XIII activé par la thrombine et le  $Ca^{++}$  interviennent en dernier lieu pour stabiliser le polymère de fibrine.

#### 1.3.1.3 La fibrinolyse

Le caillot est par la suite éliminé grâce à l'action protéolytique d'une enzyme : la plasmine. Elle se déroule en 2 temps.

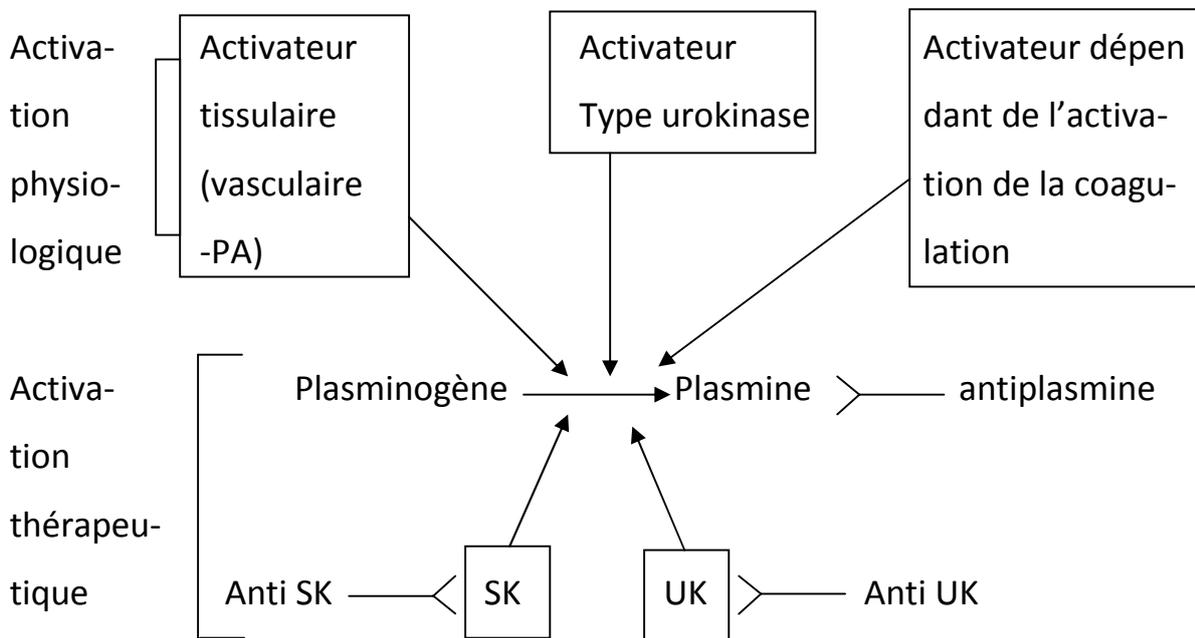
1<sup>er</sup> temps : formation de la plasmine à partir d'un précurseur inactif : le plasminogène, sous l'influence « d'activateur » : (TPA, urokinase, Streptokinase) (Fig.6).

2<sup>ème</sup> temps : Scission protéolytique de la fibrine par la plasmine donnant des produits de dégradation (PDF).

Cette conception actuelle résulte de la concentration des hypothèses de Mac Fariane d'une part et de Seegers d'autre part. Les facteurs antihémophiliques jouent donc un rôle capital dans la formation de la prothrombinase par voie endogène, tel que le démontre l'étude « In vitro ».

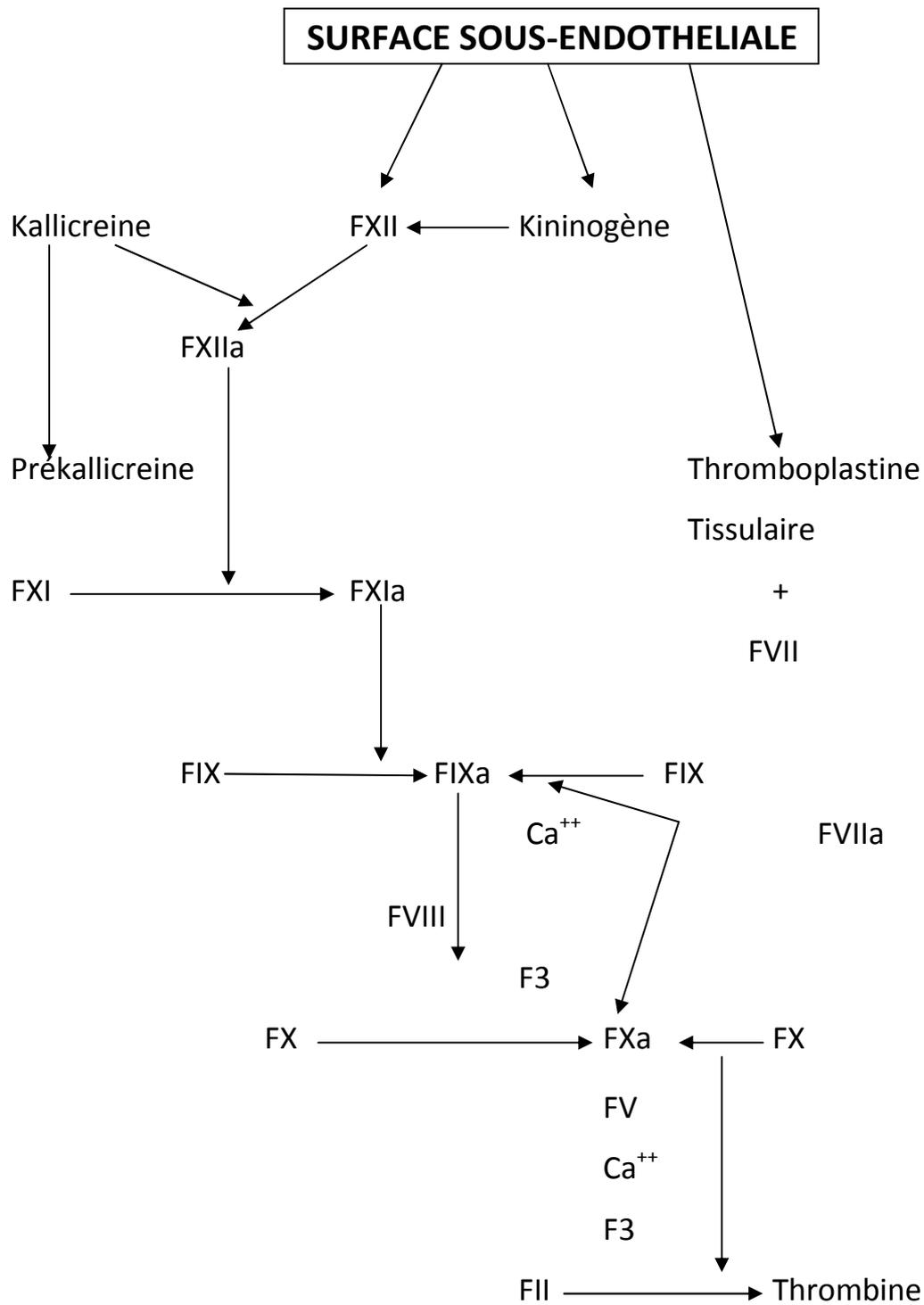
« in vitro » il semble qu'il ait des interactions entre ces deux voies en particulier. La présence des facteurs plasmatiques favoriserait le déroulement de la voie exogène.

Les premières traces de thrombine se forment au cours de l'hémostase primaire, au contact de l'atmosphère péri-plaquettaire qui contient entre autre le facteur VIII. La diminution ou l'absence d'un des facteurs antihémophiliques entraîne un ralentissement de la formation du caillot de fibrine, d'autant plus important que la concentration plasmatique des facteurs en cause est basse.

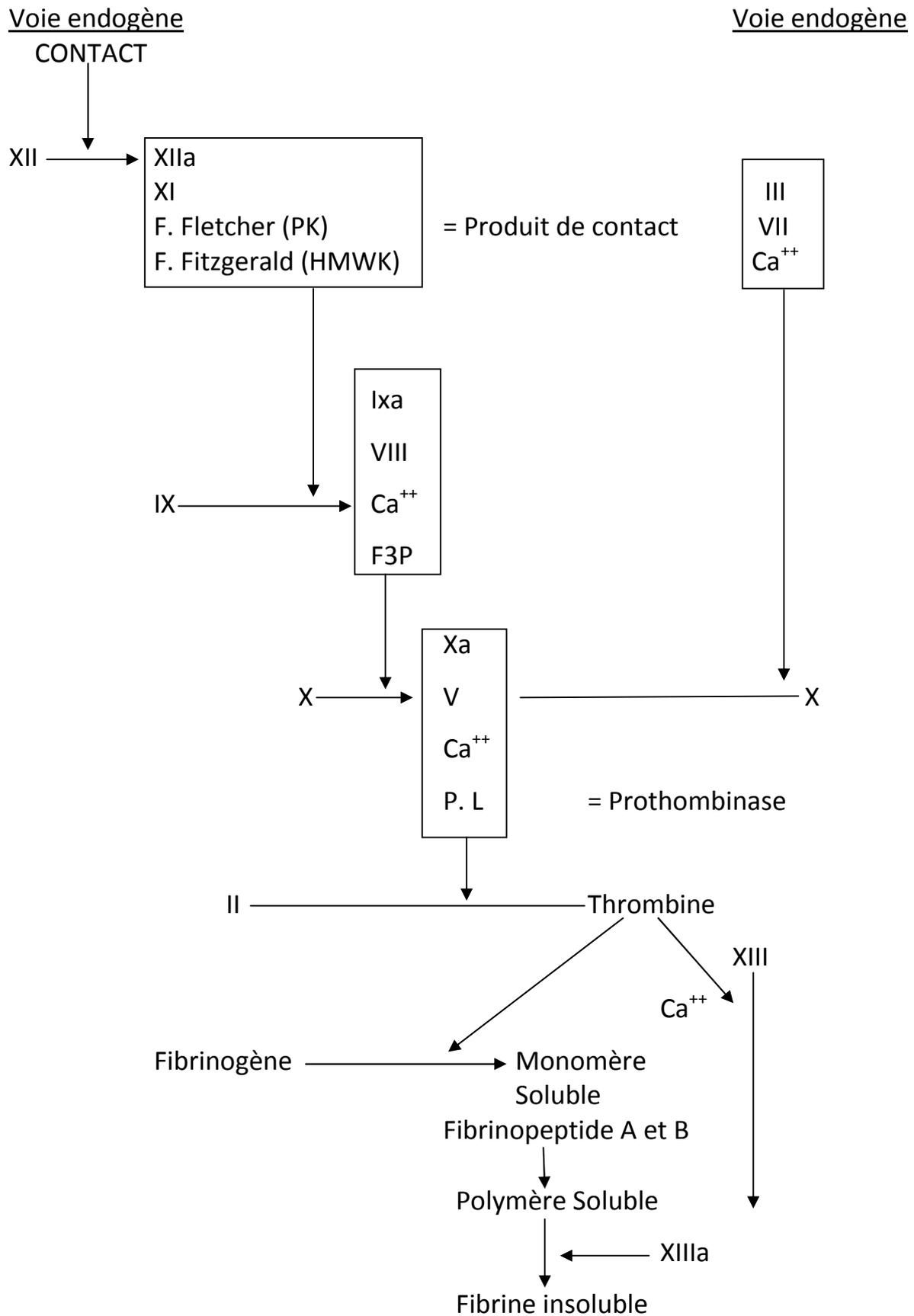


**SK = Strptokinase ; UK = Urokinase**

(Figure 6).



**SCHEMA GLOBAL DE LA FORMATION DE LA THROMBINE**



**SCHEMA D'ENSEMBLE DE LA COAGULATION**

## 1.3.2 Biologie moléculaire des facteurs VIII et IX de la coagulation

### 1.3.2.1 Facteur VIII de la coagulation

Le facteur VIII de la coagulation dont le déficit définit l'hémophilie A, est une glycoprotéine de haut poids moléculaire qui intervient dans la voie endogène de la coagulation en augmentant l'activation du facteur X par le facteur IX activé. Comme le facteur V, il est dépourvu d'activité enzymatique, ce qui le distingue formellement des autres facteurs de la coagulation.

La thrombine (IIa) exerce une protéolyse limitée du facteur VIII, ce qui augmente considérablement son activité (facteur VIIa). C'est un facteur labile ; son activité biologique disparaît tôt à la température du laboratoire. Cette activité est longtemps conservée à froid ce qui implique que pour traiter un déficit, il est nécessaire d'utiliser soit du plasma frais congelé, soit le cryoprécipité obtenu par congélation et décongélation, ou encore le concentré de facteur VIII. Le facteur VII est consommé au cours de la coagulation. Il est présent dans le plasma lié à une autre glycoprotéine, le facteur Willebrand.

L'association des deux facteurs constitue le complexe facteur VIII qui a considérablement progressé au cours des dernières années, si bien qu'il a été nécessaire d'adopter une nouvelle nomenclature qui rend compte des différents éléments de ce complexe, de ses propriétés biologiques et immunologiques. En effet, ce complexe inclut trois entités mesurables in vitro séparément :

- L'activité coagulante (VIII : C) ;
- L'activité facteur Willebrand ;
- L'antigène lié au facteur VIII (antigène Willebrand)

## VIII : C

Il s'agit du facteur anti-hémophilique A qui intervient dans la coagulation, et dont le taux est absent ou réduit dans l'hémophilie A. Le terme VIII : C se réfère à l'activité coagulante du facteur VIII qu'elle est mesurée par les tests classiques de coagulation (dosage biologique par méthode chromométrique ou par substrats chromogènes)

## VIII : C Ag

Certains hémophiles A polytransfusés développent un anticoagulant circulant qui est un anticorps et la purification de cet anticorps permet de mesurer l'antigène lié au facteur VIII : C, c'est le VIII : C Ag.

F VIII v WF, VIII R : Ag, VIII : RCO : Ces dénominations se réfèrent au facteur de von Willebrand dont la synthèse est réduite, absente ou anormale dans la maladie de Willebrand : le sigle VIII : RCO correspond à l'activité biologique du facteur Willebrand. L'antigène correspondant du facteur Willebrand est désigné par le sigle VIII R : Ag

L'affection du sigle VIII au facteur de von Willebrand et la notion de complexe facteur VIII résultant d'un certain nombre de faits cliniques et biologiques :

- Dans la maladie de Willebrand on observe une réduction du taux des facteurs VIII : VWF et VIII : C ;
- Les facteurs VIII : VWF et VIII : C circulent, liés l'un à l'autre. Ils sont tous isolés par cryoprécipitation à partir du plasma frais ;
- Les anticorps de lapin anti-facteur Willebrand humain neutralisent l'activité facteur VIII : C.

En fait, il est bien clair que le facteur VIII : C distinct du facteur Willebrand intervient dans l'interaction plaquette – sous endothélium (adhésion plaquettaire).

### Structure du facteur VIII : C et activation par la thrombine

La structure du facteur VIII : C ainsi que le gène codant la protéine ont été récemment établis, si bien qu'il est possible d'obtenir du VIII : C par technique de génie génétique. Ceci ouvre des perspectives intéressantes pour le traitement de l'hémophilie.

Le facteur VIII : C correspond à une glycoprotéine de poids moléculaire : 2600 000 dalton. Dans les préparations purifiées de facteur VIII : C, on trouve aussi un faible pourcentage de formes moléculaires dont le PM varie de 80.000 à 210.000 dalton, ce qui témoigne d'une fragilité et d'une susceptibilité de la molécule à la protéolyse.

La thrombine protéolyse l'extrémité C terminale du facteur VIII : C et l'activité maximale du VIII : C survient lorsqu'une majorité d'espèce moléculaire ont atteint le poids moléculaire de 90.000 dalton. Une incubation prolongée par la thrombine aboutit à des espèces moléculaires de PM 40.000 dalton dépourvues d'activité biologique.

### Contrôle de synthèse du facteur VIII : C

On ignore le lien de synthèse du VIII : C. Sa synthèse est sous la dépendance d'un gène porté par le chromosome X et probablement influencée par le taux de facteur Willebrand. Ainsi, le sujet atteint de la maladie de Willebrand ne synthétise pas de facteur VIII : C uniquement parce que le taux

de facteur Willebrand est bas. Si on transfuse du plasma d'hémophile (contenant du F VIII : VWF mais dépourvu de VIII : C) au sujet atteint de la maladie de Willebrand, ce sujet synthétise le facteur VIII : C, 12 à 24 heures après la fin de la perfusion et ceci pendant 36 à 48 heures. Dans les conditions physiologiques et pathologiques où le facteur Willebrand est augmenté, le taux de facteur VIII : C est augmenté dans les mêmes proportions.

#### Variations normales et pathologiques du facteur VIII : C

Le taux de facteur VIII : C varie normalement de 50 à 200% avec une distribution logarithmique normale au sein de la population dont le mode est à 100%.

Une réduction de facteur VIII : C peut s'observer au cours de diathèses hémorragiques congénitales (hémophilie A et maladie de Willebrand) et au cours de certains états pathologiques : anticoagulant circulant dirigé contre le facteur VIII : C pouvant survenir en dehors de l'hémophilie, coagulopathie de consommation.

Une augmentation du facteur VIII : C s'observe au cours du stress, de l'effort physique, de la grossesse, de la maladie athéromateuse des états inflammatoires, des cirrhoses et des hépatites.

Enfin, 10% des hémophiles présentent une anomalie moléculaire tel que le dosage du VIII : C est normal tandis que l'activité VIII : C est effondrée.

#### I.3.2.2 Facteur IX de la coagulation

Il a été moins bien étudié que le facteur VIII. Le facteur IX de la coagulation (facteur antihémophilique B) dont le déficit l'hémophilie B est une glycoprotéine vitamino K dépendant qui intervient dans la voie endogène de la coagulation. C'est un facteur synthétisé par le foie sous la dépendance de la vitamine K.

La vitamine K intervient au stade terminal de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation ; facteurs II, VII, X (PPSB). Elle permet la gamma carboxylation de molécules d'acide glutamique localisées près de l'extrémité NH<sub>2</sub>-terminale des chaînes polypeptidiques consécutives à ces facteurs de coagulation. Le processus de gamma carboxylation est nécessaire pour que se fixe le calcium, trait d'union entre la chaîne polypeptique et la surface phospholipidique qui accélère et focalise les interactions entre les différents facteurs de la coagulation.

En l'absence de vitamine K, le foie libère des facteurs de la coagulation anormaux et inactifs que l'on appelle PIVKA (Protéin induced by vitamine K absence). Dans ces conditions, on observe une distance entre un taux immunologique normal ou légèrement diminué de facteur de coagulation, et un taux franchement abaissé de l'activité biologique.

Les PIVKA ont une demi-vie sensiblement plus courte que celle des facteurs normaux. Pour mémoire, la vitamine K intervient aussi dans la synthèse de la protéine C et de la protéine S, deux inhibiteurs de la coagulation.

Les facteurs vitamine K dépendant sont absorbés par le sulfate de baryum, propriété utilisée pour leur purification. Ils sont concentrés dans une fraction semi-purifiée, le PPSB qui est utilisé en thérapeutique pour traiter les hémophiles B et les accidents de surdosage antivitamine K ; ce sont des facteurs stables et bien conservés dans le plasma et le sang, même après le stockage à 4°C pendant plusieurs jours et après lyophilisation du plasma.

- Le facteur IX est une glycoprotéine de PM, 55 000 dalton, constitué d'une seule chaîne d'acide aminé, dont la demi-vie est estimée à 24 heures. Contrairement aux autres facteurs vitamine K dépendant, sa synthèse est codée par un gène porté par le chromosome X. L'hérédité de l'hémophilie B est liée au sexe.
- Au cours de son activation par le facteur XI ou le facteur VIII, le facteur IX est scindé en deux chaînes reliées par un pont disulfure, puis la chaîne lourde subit encore une protéolyse d'un fragment de PM 9.000 dalton.
- Le facteur IX n'est pas consommé au cours de la coagulation.

#### **I.4.1 GENETIQUE DE L'HEMOPHILIE**

##### 1.4.1 Hémophilie familiale

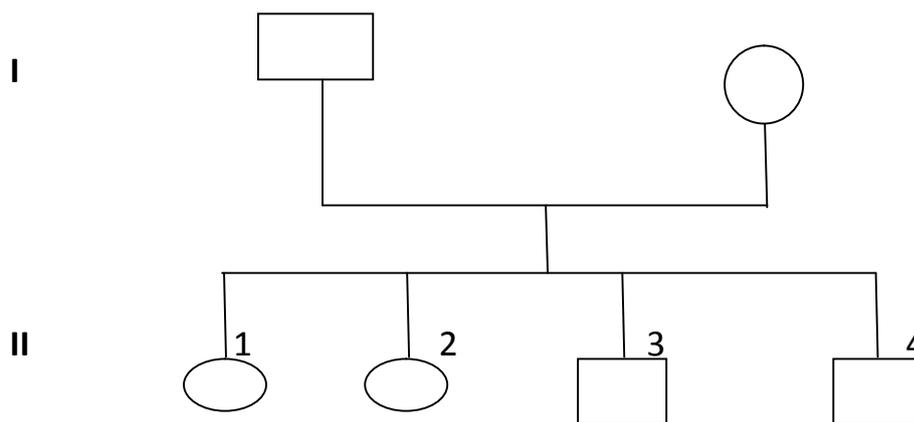
L'hémophilie A et l'hémophilie B sont des affections hémorragiques nécessairement liées au sexe. L'anomalie chromosomique est portée par le chromosome X. elles résultent de la mutation de gènes à différents loci du chromosome X situé sur le bras long. Le locus du facteur IX semble proche des loci du groupe Xm responsable de la deutéranopie (non perception de la couleur verte) du G6PD et la Protanopie (non perception de la couleur rouge) (Sanger et Race). Lorsqu'un de ces gènes mutants est présent chez un homme, il se trouve en simple dose (l'homme étant homozygote pour le chromosome X), et détermine un état pathologique.

Si un tel homme se marie et procréé avec une femme homozygote normale (cas habituel) il transmet son Y à ses garçons qui sont tous normaux. Par contre toutes ses filles sont hétérozygotes car elle reçoivent l'X hémophile du père et X normal de la mère. Les filles hétérozygotes sont appelées

« conductrices » et ne font pas la maladie. Parmi les enfants issus du mariage d'une conductrice avec un homme normal, on trouve : des garçons normaux, des garçons hémophiles, des filles conductrices et des filles normales.

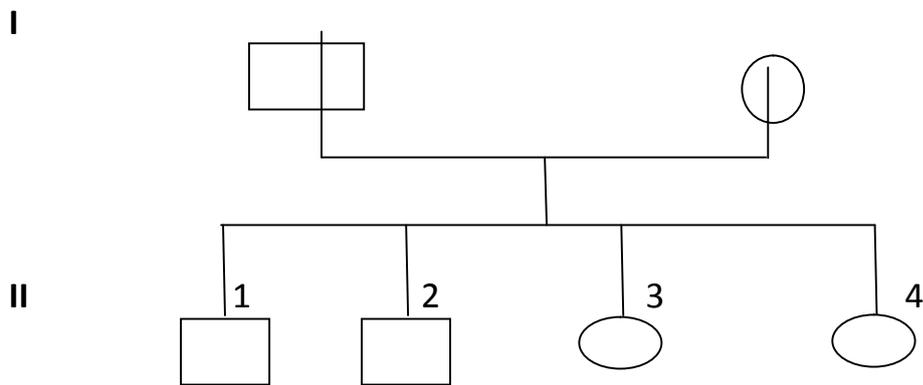
Théoriquement, la probabilité d'apparition pour chacun de ces cas est de 25%. Analysons le cas exceptionnel où une femme conductrice épouse un hémophile. Dans cette circonstance seulement 25% des garçons sont normaux, 25% des filles sont conductrices et 25% sont hémophiles. De telles situations ont pu être réalisées dans des colonies de chiens hémophiles.

- 1) Parmi les enfants d'un hémophile (homme) tous les garçons sont indemnes et toutes les filles sont conductrices.



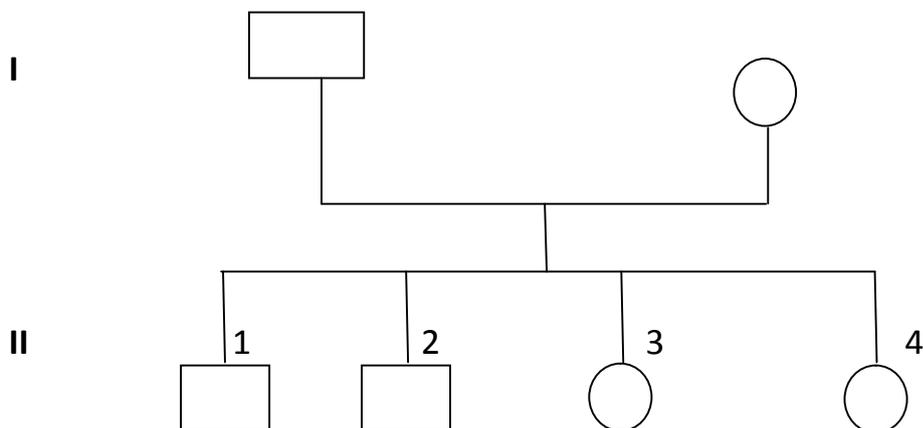
2) Parmi les enfants d'une conductrice (femme)

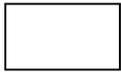
- 25% des garçons sont hémophiles ;
- 25% des garçons sont indemnes ;
- 25% des filles sont conductrices ;
- 25% des filles sont indemnes.



3) Cas exceptionnel d'une femme conductrice et d'un hémophile. Parmi ces enfants :

- 25% des garçons sont hémophiles ;
- 25% des garçons sont normaux ;
- 25% des filles sont conductrices ;
- 25% des filles sont hémophiles.

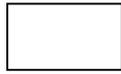




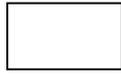
Hémophile garçon



Garçon sain



Fille porteuse

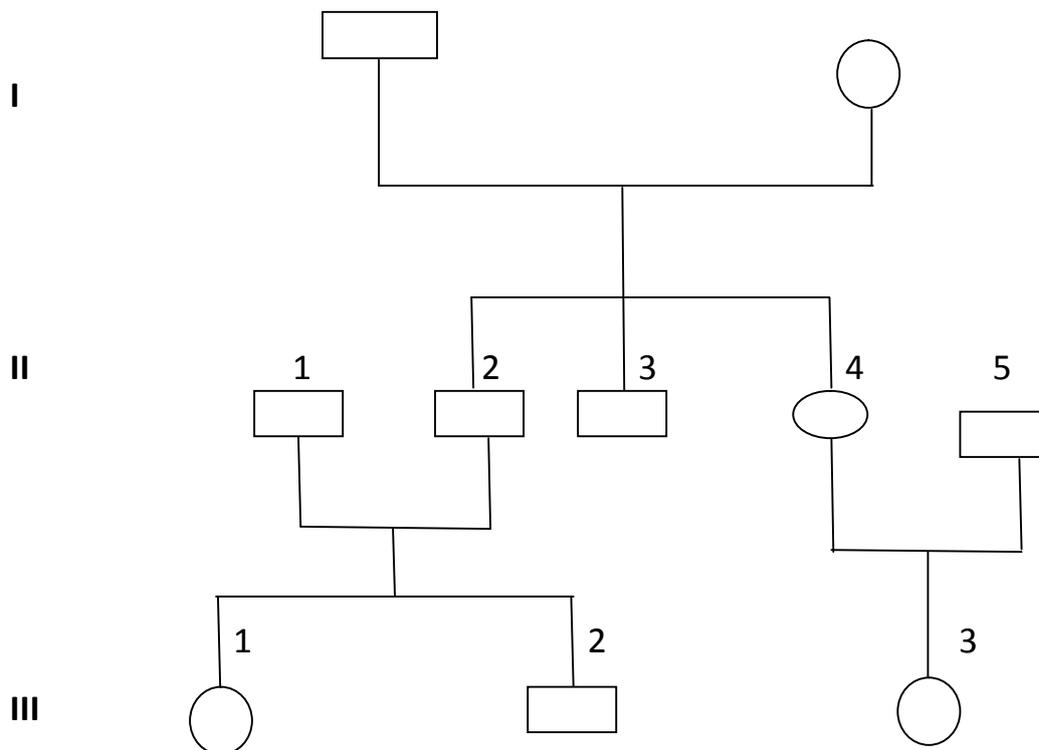


Fille hémophile



Fille saine

## Exemple d'arbre généalogique de la famille d'un hémophile



### Conductrices obligatoires

12 : mère de deux hémophiles

III 1 : fille d'hémophile

### Conductrices Potentielles

II 4 : sœur d'hémophile

III 3 : nièce d'hémophile

Les gènes responsables de l'hémophilie A et de l'hémophilie B ne sont pas univoques. Il est possible que ces gènes (H) correspondent à deux mutations au moins. L'une (h) serait responsable de l'hémophilie sévère. L'autre (hm) n'engendrerait que des déficits partiels.

Une des caractéristiques essentielles de l'hémophilie est d'être toujours transmise dans son type (A ou b) et dans son caractère (sévère ou modéré).

En effet, dans une même famille, les hémophiles ont le même type de déficit (A ou b) et le même taux de facteur antihémophilique.

#### I.4.2 Hémophilie sporadique

Ces cas résultent de nouvelles mutations. Ils sont définis comme des cas nouveaux imputables à des phénomènes autres que la ségrégation méiotique des gènes. Il peut s'agir : soit d'une transmission de la maladie par des conductrices asymptomatiques sur plusieurs générations, soit d'une mutation nouvelle acquise d chromosome X de la mère ou des fils : c'est l'hémophilie « de Novo ». La mutation se transmet ensuite suivant le mode habituel.

Seule une étude familiale très large permet de distinguer les cas familiaux isolés des cas sporadiques.

En l'absence d'antécédents familiaux, la probabilité qu'un cas soit sporadique sera d'autant plus grande que le nombre de sujets masculins normaux est élevé.

#### I.4.3 L'état de conductrice et son dépistage

##### I.4.3.1 Données génétiques

L'analyse de l'arbre généalogique des femmes à risque d'être conductrices de l'hémophilie permet de les classer en deux groupes :  
Les conductrices obligatoires et les conductrices potentielles (Pédigré 4).

Les conductrices obligatoires sont les filles d'hémophiles, la mère de deux enfants hémophiles, la mère d'un enfant mais appartenant à une famille d'hémophiles connus.

Les conductrices potentielles sont les femmes apparentées à des hémophiles du côté maternel (sœur, cousine et tante d'hémophiles) mais qui n'ont pas donné naissance à un enfant malade ; les femmes ayant une fille hémophile ou un petit fils hémophile sans autre contexte familial. Dans ce dernier cas, il peut s'agir d'une mutation au niveau des gamètes de la mère qui n'est pas conductrice.

#### I.4.3.2 Données biologiques

##### Conductrice de l'hémophilie A

Le dosage du facteur VIII : C permet de reconnaître seulement environ 40 à 50% des conductrices d'hémophilie A.

A la suite des travaux de Zimmerman en 1971, la mesure simultanée du facteur VIII : C et du facteur Willebrand (VWFAg) et le calcul de leur rapport, est diminuée chez un certain nombre de conductrice. 15 à 20% des conductrices obligatoires ont un phénotype normal du fait de l'inactivation au hasard du chromosome X.

##### Conductrice de l'hémophilie B

Le dosage du facteur IX : C permet de reconnaître environ 40 à 50% des conductrices d'hémophilie B. habituellement, le dosage des autres facteurs vitamine K dépendant  $\gamma$  est associé. Un taux de facteur IX : C nettement inférieur à celui de ces trois facteurs est en faveur d'un état de conductrice.

Dans l'hémophilie B<sup>+</sup>, la mesure simultanée du facteur IX : C et facteur IX : Ag, et l'étude de leur rapport suggèrent qu'une femme est conductrice lorsque celui-ci est à 0,7.

### Etude de l'ADN du chromosome X ou étude génotypique

Hémophilie A : Les travaux portant sur les défauts génétiques à l'origine de type de diathèse sont encore à ses débuts, et le repérage du chromosome X porteur de l'anomalie génétique reste sur la mise en évidence de polymorphisme de restriction intra ou extra génique utilisé comme marqueurs.

Un polymorphisme intragénique est révélé par l'enzyme Bcl I après digestion de l'ADN génomique par cette enzyme et hybridation avec une sonde d'ADNc clonée. 11 bandes apparaissent chez tous les individus de manière constante, et une 12<sup>ème</sup> à une longueur variable. La bande polymorphe est révélée par la sonde SCUI/SCal. Cette sonde, du fait de la fréquence des allèles, est informative dans 40% des cas : le polymorphisme extra-génique révélé par l'enzyme TagI avec la sonde St 14 est informatif chez 90% des femmes. Le pourcentage de recombinaison entre le locus morbide et le marqueur est voisin de zéro avec les sondes extra-géniques ; il est approximativement de 4% pour St 14.

Hémophilie B : Le polymorphisme intragénique révélé par l'enzyme TagI est informatif dans 40% des familles étudiées. L'utilisation récente des enzymes de

restriction Xmml (HI, D fr I) révélant de nouveaux polymorphismes améliore légèrement ce pourcentage (hinFI, Ddel reconnaissent le même site).

#### I.4.4 Conseil génétique et hémophilie

Le responsable du conseil génétique doit être en mesure d'évaluer la probabilité qu'une femme a d'être conductrice et de l'informer des risques pour sa descendance.

Lorsque l'étude du phénotype est anormale et ou l'étude du génotype est informative, les conductrices potentielles sont assimilées aux conductrices obligatoires. Le risque pour la descendance est un garçon hémophile sur deux et une fille conductrice sur deux.

Lorsque le phénotype est normal et que le génotype n'est pas informatif, le risque génétique est calculé en tenant compte des informations du pédigrée, de la coagulation et de la biologie moléculaire.

Au regard de cet aspect technique de l'information génétique on ne saurait trop insister sur la qualité de la prise en charge psychologique des conductrices et de leurs conjoints, souvent très éprouvés par cette démarche. Les familles concernées doivent être à même d'apprécier leur risque à sa juste valeur, compte tenu de l'aspect de la maladie, tant sur les plans clinique que psycho-social, et des possibilités du diagnostic anténatal.

#### Diagnostic anténatal

Il est devenu une pratique assez courante de nos jours. Réalisé depuis 1983 en France, chez le fœtus de sexe masculin à partir de la 18<sup>ème</sup> semaine

d'aménorrhée, son coût est pris en charge par la sécurité sociale. Le dosage des facteurs antihémophiliques, dans un échantillon de sang fœtal prélevé au niveau du cordon sous contrôle échographique, donne un diagnostic parfaitement fiable.

Depuis 1985, l'utilisation de sondes, permettant d'étudier les polymorphismes intragéniques révélés par des enzymes de restriction, autorise un dépistage précoce de l'hémophilie. L'étude de l'ADN du chromosome X fœtal est faite à partir d'un prélèvement de villosité chorale à la 10<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée ; il permet à la fois le diagnostic du sexe et de l'hémophilie. Cette technique n'est applicable que lorsque l'étude génotypique familiale est informative.

## I.5 DIAGNOSTIC POSITIF

### I.5.1 Etude clinique

#### I.5.1.1 Manifestations cliniques

Cliniquement, ces deux diathèses, l'hémophilie A et B ne sont pas différentes. Elles sont toutes deux caractérisées par des hémorragies provoquées par des traumatismes minimes. Ces hémorragies peuvent s'extérioriser ou se produire à l'intérieur des tissus. Elles sont souvent prolongées et récidivantes jusqu'à la cicatrisation complète.

#### I.5.1.2 Modalités d'apparition des hémorragies

- les hémorragies sont toujours provoquées par un traumatisme parfois minime qu'elles peuvent apparaître comme spontanées.

- Dans les formes modérées ou mineures, les hémorragies peuvent être constatées lors d'intervention chirurgicale.

#### I.5.1.3 Modalités d'apparition des hémorragies

Ils sont variables :

- Un petit nombre d'hémophiles présentent une hémorragie à la chute du cordon ombilical, ou une bosse séro-sanguine, ou une hémorragie cérébro-méningée ;
- A l'âge du berceau peuvent exister quelques échymoses ;
- Mais c'est surtout lors du rituel de la circoncision que se révèle la maladie, ou en fin de 1<sup>ère</sup> année, début 2<sup>ème</sup> année, avec la marche qu'apparaissent habituellement les premières hémorragies, en particulier bucco-dentaires, les premiers hématomes et parfois l'hémarthrose.

Entre 2 et 5 ans, cette fréquence est maximale, et se prolonge au moment de l'adolescence et diminue ensuite à l'âge adulte.

- Notons tous de même qu'il existe des périodes de poussées avec accidents hémorragiques répétés, suivies de période d'accalmie de durée variable.

#### I.5.1.4 Expression des hémorragies

##### **a) Les hémorragies extériorisées**

Elles sont moins fréquentes et peu spécifiques comparativement aux hémorragies non extériorisées.

Les plus fréquentes sont :

### Les hémorragies bucco-dentaires :

Leur origine est le plus souvent une petite plaie de la langue, du frein de la langue ou du frein de la lèvre supérieure souvent après une chute, une plaie ou de la face interne des joues, des hémorragies au niveau des gencives et surtout des dents (alvusions dentaires).

### Les Epistaxis

Souvent sans causes locales décelables, elles sont susceptibles d'entraîner par leur persistance, leur abondance et leur répétition des anémies importantes.

### Les plaies cutanées

Très fréquentes pendant l'enfance, elles sont source d'hémorragies abondantes qui souvent récidivent. Elles sont difficiles à juguler, ne cédant pas à la compression temporaire.

### Les hématuries

Elles sont fréquentes, particulièrement aux alentours de la puberté. Elles récidivent volontiers et se prolongent. Elles sont en général spontanées sans phénomène douloureux. Elles peuvent être précédées ou accompagnées par des troubles digestifs et rarement par une dysurie. Elles entraînent parfois des crises de colique néphrétique. Elles peuvent par leur prolongation entraîner une anémie non négligeable.

### Les hémorragies post opératoires

A craindre chez l'hémophile non connu, elles s'observent souvent après amygdalectomie.

### Les hémorragies digestives

Souvent rares et liées parfois à une lésion préexistante qu'il est important de rechercher (lésion du tractus gastro-intestinal supérieur). Elles se présentent le plus souvent sous forme de maélena ou de rectorragie que d'hématémèse. Celle-ci devrait faire rechercher une lésion gastrique.

Elles peuvent être redoutables par leur caractère insidieux ou par leur brutalité et leur abondance. Par ailleurs il faut souligner qu'une corticothérapie entraîne le plus souvent une amélioration clinique, mais joue également un rôle dans la genèse de ces lésions gastriques.

**TABLEAU A****HEMORRAGIES EXTERNES**

<b>CARACTERISTIQUES</b>	<b>Conduite à tenir</b>
<p><b>PLAIES CUTANÉES</b> (fréquentes) Le saignement récidive jusqu'à cicatrisation complète. Le caillot se forme très lentement et à tendance à s'effriter.</p>	<p><b>1- Le pansement compressif</b> Désinfection, nettoyage et séchage de la plaie. Recouvrir de Biogaz et d'une compresse stérile. Comprimer avec la main pendant dix minutes puis maintenir le pansement avec une bande ou de l'Elastoplaste. Le retirer avec précaution en le mouillant avec du sérum physiologique si les compresses sont collées à la peau. Renouveler le pansement jusqu'à cicatrisation complète car il protège la cicatrisation et évite la reprise du saignement à la chute de la croûte.</p> <p><b>2- Immobilisation</b> Si la plaie est située au niveau d'une articulation, immobiliser celle-ci avec une attelle ou un bandage.</p> <p><b>3- Points de suture si la coupure est profonde.</b></p> <p><b>4- Perfusion</b> de facteur VIII ou facteur IX selon l'importance de l'hémorragie. Il est très important de faire correctement le pansement ou d'immobiliser l'articulation atteinte. Cela évite bien souvent la perfusion</p>
<p><b>SAIGNEMENT DANS LA BOUCHE</b> Frein de la langue, gencive, paroi du pharynx, paroi du cou, amygdales, -Suite à la chute des dents, -Provoqué par la toux, -Ou bien de caractère spontané (exemple : hématome des amygdales). Le saignement dans la bouche est dangereux à cause de la compression possible des voies aériennes supérieures. Il y a constitution d'un gros caillot.</p>	<p>Traitement substitutif. Retrait du caillot de façon non agressive, par rinçage de la bouche. Alimentation semi-liquide et froide pendant quelques jours.</p> <p><b>Remarque : chute des dents de lait</b> -Saupoudrer la gencive avec de la thrombase résorbable ou de Coalgan. -Rouler une ou deux compresses stériles au-dessus et faire une compression prolongée, Soit en faisant mordre la compresse, soit en appuyant avec le doigt 10 à 15 minutes.</p>
<p><b>Epistaxis</b> (très rare) Survient spontanément, après exposition au soleil, au cours d'un rhume ou après un traumatisme.</p>	<p>Epistaxis bénin : <b>-faire asseoir le patient, la tête droite</b> -nettoyer les narines en faisant moucher le patient ou en faisant souffler l'enfant en appuyant sur la narine qui ne saigne pas -appuyer sur la narine qui saigne pendant dix minutes -si le saignement persiste, introduire du Coalgan dans la narine. Ne pas utiliser de coton ni de compresse -mettre à l'extérieur de la narine du sparadrap pour maintenir le pansement en place. Son retrait risquerait de provoquer un nouveau saignement -enlever le Coalgan en l'imbibant avec de l'eau bicarbonatée au bout de deux jours. Si l'hémorragie est abondante : pose d'une mèche résorbable délivrée seulement à l'hôpital et mise en place par un médecin.</p>
<p><b>MELEANA</b> (assez fréquent) La population hémophile est sujette aux ulcères</p>	<p>Consultation médicale. Traitement substitutif immédiat. Dosage de l'hémoglobuline en vue d'une transfusion éventuelle de concentré globulaire. Envisager une endoscopie et autres examens complémentaires.</p>
<p>Hématurie (fréquence) Certains sujets souffrent d'hématuries récidivantes. Des caillots obstruent parfois les voies urinaires entraînant des coliques néphrétiques.</p>	<p>Consultation médicale. Repos. Désinfection urinaire. Cure de diurèse. Traitement substitutif éventuel mais non systématique car l'hémostase locale peut induire une colique néphrétique en favorisant la formation du caillot</p>

## **b) Hémorragies non extériorisées**

### Ecchymose et hématome

Ce sont des collections sanguines enkystées. Formées par le sang épanché en dehors d'un vaisseau et restant parfois en communication avec celui-ci. Il peut augmenter progressivement pour atteindre des proportions importantes. L'hématome peut intéresser les espaces cellulux sous cutanés. Dans ce cas il s'agit d'hématomes superficiels, s'accompagnant d'ecchymose. Ces hématomes sont le plus souvent sans gravité, à l'exception de quelques rares localisations. Les hématomes profonds, intramusculaires peuvent selon leurs sièges être dangereux. Souvent dus à un saignement entre l'enveloppe aponévrotique fibreuse résistante et les fibres musculaires, ils entraînent une amyotrophie et une compression. Certaines localisations de ces hématomes imposent une surveillance et un traitement particulièrement actif car, pouvant être dangereux : ce sont :

- Les hématomes du plancher de la bouche et du cou (plus souvent hématome des espaces cellulux sous-cutané). Ils sont rares mais peuvent entraîner des complications respiratoires et mettre en jeu le pronostic vital (asphyxie).
- Les hématomes du creux poplité et du creux axillaire sont dangereux car risque de lésions nerveuses (compressions d'un tronc nerveux). Ce sont des hématomes des espaces cellulux sous cutanés :
- Atteintes du plexus brachial : nerf médian et cubital de la loge antérieure de l'avant-bras
  - Atteinte du sciatique poplité externe
  - Atteinte du sciatique poplité interne

- Les hématomes du mollet entraînent toujours un équinisme du pied contre lequel il faut lutter précocement sous peine de voir se développer une rétraction du tendon d'Achille et un pied équin fixé (hématome musculaire).
- Les hématomes de la loge de l'avant-bras, loge antérieure de l'avant-bras peuvent entraîner un syndrome de Wolkman consécutif à une rétraction tendineuse.

**TABLEAU B****HEMATOMES**

LOCALISATION	FREQUENCE	SINGES CLINIQUES	COMPLICATIONS RISQUES
Face et cuir chevelu	fréquent	Œdème, ecchymose	Hémorragie cérébrale
Orbite	rare	Augmentation du volume, ecchymose	Cécité par compression du nerf optique et de l'artère
Plancher de la bouche et langue	rare	Augmentation du volume	Asphyxie par refoulement en arrière de la langue
Pharynx de la bouche et langue	rare	Augmentation du volume	Asphyxie par compression du carrefour aérodigestif et de l'hémomédiastin
Aisselle	rare	Difficulté à élever le bras	
Avant-bras, poignet	Très fréquent	Douleur Diminution de la mobilité Œdème Position antalgique	Paralysie radiale (loge postérieure du bras) paralysie du médian (loge antérieure de l'avant-bras) avec syndrome de Volkmann ou déformation de la main en grille (impossibilité d'extension des doigts et immobilisation de l'avant-bras)
Fesse	Très fréquent chez les enfants avant l'âge de la marche	Douleur sciatique	Paralysie sciatique avec blocage du pied et anesthésie de la face postérieure de la cuisse et de la jambe
Cuisse	Fréquent	Boiterie	Compression du nerf crural Anémie (épanchement important) Tendance à récidiver
Mollet, creux poplité	Fréquent	Boiterie pied en équin	Compression vasculaire ou neurologique, avec paralysie « Steppage » ou pied en équin (impossibilité de flexion dorsale du pied) Rétraction ou tendon d'Achille pouvant nécessiter une intervention chirurgicale
Abdomen (au niveau du grand droit ou grand dorsal	rare	Douleurs dorsales	anémie
Psoas	Fréquent	-Douleur au pli de l'aîne et dans la fosse iliaque -Attitude antalgique de la cuisse en flexion -Rotation externe souvent irréductible -Augmentation de la lordose lombaire -Inclinaison latérale du côté de l'atteinte Attention ! L'hématome du psoas droit peut simuler une appendicite	Anémie sévère Compression du nerf crural entraînant une parésie, voire une paralysie totale du quadriceps et une anesthésie de la face antérieure de la cuisse

- Les hématomes des grands droits et grands obliques de l'abdomen, entraînent une contracture abdominale. Et l'ignorance du contexte hémorragique peut amener à une intervention chirurgicale dangereuse pouvant générer un risque de compression nerveuse des membres qui peut s'ensuivre.
- L'hématome du Psoas constitue un cas particulier, du fait de la fréquence des difficultés diagnostiques et thérapeutiques. Il se manifeste par une douleur de la fosse iliaque où l'on palpe une masse douloureuse, plus ou moins volumineuse accompagnée d'un flexum antalgique de la cuisse sur le bassin. Lorsqu'il siège à droite, il pose le diagnostic différentiel avec une appendicite aiguë.
- Hématome du quadriceps, responsable d'amyotrophie avec parfois boiterie.
- Hématome péri ou retro-orbitaire avec risque de cécité
- Hématome rétro-péritonéaux.

### Les hématomes du système nerveux central

Elles sont rares et graves. Le plus souvent ce sont des hématomes sous ou extra duraux post traumatiques.

Les hémorragies sous-arachnoïdiennes, cérébro-méningées, extra ou sous durales ou intra-durales sont les plus redoutables. Le tableau clinique ne diffère pas de façon notable de celui réalisé chez un sujet dont la coagulation est normale.

## Les hémarthroses

Les articulations sont fréquemment le siège d'hémorragies répétées chez le jeune hémophile. Si ces hémorragies ne mettent pas sa vie en danger, elles entraînent rapidement une détérioration de l'articulation et sont pour une grande part la cause de l'infirmité progressive de l'hémophile. Elles se définissent comme un épanchement de sang dans une articulation. Relativement rares dans la première enfance, les hémarthroses deviennent de plus en plus fréquentes à partir de l'âge de 4 à 5 ans. Elles restent très fréquentes toute l'enfance, favorisées par la turbulence du jeune enfant, qui l'expose à de nombreux traumatismes. Elles diminuent de fréquence chez l'adolescent et encore plus chez l'adulte. Un certain nombre de facteurs favorisent la survenue des hémarthroses chez l'hémophile tels que : le degré de sévérité de la maladie.

Presque constante chez l'hémophile sévère, les hémarthroses sont moins fréquentes dans l'hémophilie modérée et sont rares ou peuvent même ne jamais être observées dans l'hémophilie fruste. Cependant la déficience en facteur antihémophilique n'est pas seule à conditionner la survenue et la répétition des hémarthroses. Il arrive, en effet que des hémophiles sévères aient peu d'hémarthroses. A l'inverse, des hémophiles modérés peuvent présenter des hémarthroses extrêmement fréquentes. Ramsay et Khoo (18) notent que les hémophiles modérés sont presque aussi souvent atteints que les hémophiles sévères.

La personnalité du malade conditionne aussi la fréquence des hémorragies intra articulaires. Les instables, les débiles mentaux sont plus souvent atteints (18). Les périodes de tension affectives, la période précédant un examen scolaire peuvent influencer la survenue des crises.

Les muscles jouent aussi un rôle fondamental. Une atteinte musculaire primitive par hématome peut retentir sur le fonctionnement articulaire. Cas de l'hématome du psoas qui entraîne un flexum (de la cuisse et de la hanche).

L'hématome musculaire peut, par ailleurs, rompre l'équilibre entre muscles agonistes et antagonistes et entraîner un déséquilibre articulaire.

### Sièges

Par ordre de fréquence sont atteints : les genoux, les chevilles, les coudes, les épaules et la hanche. Les hémarthroses atteignent les grosses articulations d'autant plus que ces articulations sont :

- Soit instables (genoux),
- Soit exposées aux traumatismes (coudes),
- Soit soumises à des pressions importantes (chevilles).

Les 3 articulations (genoux, chevilles, coudes) sont atteintes de façon bilatérales et fréquentes. Les hémarthroses des articulations protégées par des masses musculaires (hanche, épaule) ou peu exposées (poignets) sont rares et souvent unilatérales.

### Signes

Le signe premier est la douleur suivie quelques heures après d'un gonflement considérable effaçant les saillies et les méplats. On note une augmentation de la température locale avec congestion des téguments et circulation veineuse collatérale.

- L'hémarthrose entraîne une attitude antalgique qui correspond à la position de capacité maximale de la cavité articulaire, l'articulation se met en position de demi-flexion et toute tentative d'extension aggrave la

douleur. L'examen note l'importance du flexum et de la tension de l'articulation.

### Evolution

En l'absence de traitement convenable, l'épanouissement se résorbe progressivement en une ou trois semaines, entraînant une amyotrophie. Cette amyotrophie favorise l'instabilité articulaire et augmente la fréquence des hémarthroses. En l'absence totale d'un traitement, les multiples récurrences de l'hémarthrose évoluent vers une arthropathie chronique. A vitesse variable selon les malades se reconstitue l'arthropathie hémophilique qui se caractérise par une hypertrophie de l'articulation contrastant avec l'amyotrophie, une destruction articulaire plus ou moins importante et une limitation de la fonction.

L'arthropathie chronique est caractérisée par des poussées inflammatoires de la synoviale et des tissus péri-articulaires ; puis apparaissent des déformations irréversibles, attitude vicieuse en flexion, puis nécrose, luxation articulaire de formation et fracture.

Toutes ces complications peuvent être prévenues par un traitement adéquat. Signalons que les séquelles articulaire se voient principalement au niveau des genoux, des coudes, tandis que les chevilles sont plus souvent épargnées, malgré une fréquence d'hémarthrose identique.

### I.5.2 Diagnostic biologique

#### I.5.2.1 Tests globaux d'orientation

#### Sont normaux

- Le temps de saignement (TS)
- La numération de plaquettes (intégrité de l'hémostase primaire)

- Le temps de quick ou taux de prothrombine (élimine une anomalie de la prothrombine, de la proaccélerine et du couple convertine-stuart)
- Le temps de thrombine (ce qui élimine pratiquement une anomalie de la fibrino-formation).

### Sont perturbées

- Le temps de céphaline activée,
- Le temps de Howel, est augmenté dans l'hémophilie modérée.

#### I.5.2.2 Diagnostic de certitude

##### a) Temps de céphaline activée

Le temps de céphaline activée correspond à la mesure du temps de coagulation d'un plasma citraté en présence de céphaline (substitut plaquettaire), de calcium et d'un activateur standardisant le produit contact XI et XII : kaolin, acide ellagique, silice, etc... Cet examen est plus connu sous le nom de temps de céphaline kaolin (TCK). Il est d'une bonne fiabilité et d'exécution simple et rapide. Il occupe aujourd'hui la première place dans le dépistage de l'hémophilie, sa sensibilité permettant de déceler les formes frustes. En effet, si les formes sévères perturbent tous les tests globaux de la coagulation : temps de coagulation, temps de Howel, thrombélastogramme, les formes modérées ne perturbent que les tests sensibles comme le TCK).

Le temps de céphaline activée est donc nettement allongé si cet allongement isolé, traduisant l'anomalie de la formation de la prothrombinase par voie endogène, oriente la poursuite de l'exploration vers les facteurs antihémophiliques.

## b) Dosage des facteurs Antihémophiliques

Le dosage spécifique des facteurs VIII et IX, utilisant comme réactif du plasma d'hémophiles sévères connus permet :

- de typer l'hémophilie A ou B
- d'apprécier l'intensité du déficit
  - \* sévère (Majeur), le taux des facteurs VIII ou IX est inférieur à 1% :
  - modéré, le taux des facteurs VIII ou IX est entre 1 et 5%
  - fruste (mineur, le taux des facteurs VIII ou IX entre 5 et 30%

Il faut noter que chez les individus normaux, le taux de facteur VIII est extrêmement variable (entre 60 et 150%). Pour le facteur IX, l'activité est plus stable, exception faite de la période néonatale.

Par ailleurs, s'il est certes commode de classer l'hémophilie en fonction d'un critère biologique simple, il n'y a cependant pas de concordance absolue entre la gravité clinique appréciée sur la fréquence et l'importance des accidents hémorragiques et du handicap fonctionnel, et le taux de facteur anti-hémophilique.

C'est ainsi que l'absence totale de facteur VIII ou IX ne signifie pas nécessairement que le patient est ou sera sévèrement atteint. Inversement, certains hémophiles modérés peuvent être aussi souvent atteints que les hémophiles majeurs.

Quant aux hémophiles mineurs, les hémorragies apparaîtront presque exclusivement à l'occasion d'une intervention chirurgicale d'où l'intérêt, dans

tout bilan pré-opératoire, de pratiquer un TCK afin de dépister ces hémophiles parfois méconnus.

### I.5.3 Formes cliniques

L'hémophilie peut être due à un déficit qualitatif et quantitatif. Pour faire le diagnostic des formes moléculaires, un dosage biologique complet avec un dosage immunologique s'avèrent indispensable.

#### I.5.3.1. Formes moléculaires

##### I.5.3.1.1 Hémophilie A

Dosage immunologique ou radio-immunologique utilisant des anticorps homologues développés chez les hémophiles polytransfusés est possible. On apprécie ainsi le taux d'antigène VIII : CAg.

La comparaison du taux VIII : C et du taux d'antigène (VIII : CAg) permet de classer les hémophiles en deux groupes.

#### \* Hémophilie A : Anomalie quantitative

90% des hémophilies A sont dues à une anomalie quantitative (anomalie de synthèse du facteur VIII). Dans ce cas les sujets atteints peuvent être classés en 2 groupes.

1) ceux dépourvus en antigène VIII : CAg et en activité coagulante VIII : C (inférieur à 1%) sont des hémophiles A sévères :

VIII : C < 1%

VIII : CAg est absent.

2) ceux présentant une diminution parallèle de l'antigène et de l'activité coagulante sont atteints d'hémophilie A modérée.

VIII : C diminué

VIII : CAg diminué de façon parallèle.

\* Hémophilie A<sup>+</sup> : Anomalie quantitative

Quand le taux de VIII : CAg est normal ou considérablement plus élevé alors que le VIII : C est bas ou presque absent, il s'agit d'une anomalie qualitative de la molécule qui est normale sur le plan structural et qui est fonctionnellement inactive : c'est l'hémophilie A<sup>+</sup>. Cette forme A<sup>+</sup> peut revêtir 2 aspects :

1) VIII : C effondré ou diminué	—————>	Hémophilie A <sup>+</sup>
VIII : CAg normal		Anomalie qualitative

2) VIII : C diminué ou effondré	—————>	Hémophilie A <sup>+</sup>
VIII : CAg diminué mais moins		Anomalie double
Que le VIII : C		hétérozygote

#### I.5.3.1.2 Hémophilie B

Le dosage immunologique est aussi possible par l'utilisation d'anticorps (allo ou hétéro-anticorps) dirigés contre le facteur IX. Ce dosage a permis de distinguer :

1) L'hémophilie B<sup>-</sup> = dépourvue d'antigène F IX avec une activité coagulante effondrée.

2) L'hémophilie BR = avec un taux d'antigène réduit.

3) L'hémophilie BM = il s'agit de sujet présentant un allongement important du temps de Quick (TQ) lorsque celui-ci est effectué avec de la thromboplastine extraite du cerveau de bœuf. Cet allongement important du temps de Quick est la conséquence d'une forme anormale du facteur IX qui inhibe la voie exogène de la formation de la prothrombinase. Cette anomalie définit l'hémophilie BM.

Au total l'hémophilie B peut donc être la conséquence d'une absence de synthèse du facteur IX ou d'une synthèse d'une molécule anormale. Certaines propriétés de ces molécules ont pu être précisées :

- défaut d'activation par le facteur PTA (XI)
- anomalie de l'aptitude à fixer le calcium ressemblant à celle qui est observée dans les carences en vitamine K.
- défaut d'activité enzymatique du facteur IX a (9a).

### I.5.3.2 Forme selon la gravité

#### I.5.3.2.1 Sévères

C'est la forme typique caractérisée par un taux de facteur antihémophilique inférieur à 1%. C'est l'hémophilie majeure avec des accidents hémorragiques fréquents (souvent 3 à 4 accidents par mois chez l'enfant) et graves, nécessitant un traitement adéquat et une surveillance médicale régulière.

#### I.5.3.2.2 Modérées

Elles sont caractérisées par un taux de facteur antihémophilique compris entre 1 et 5%. Cette forme se manifeste par des hémorragies dont la sévérité

est fonction du taux de facteur (plus de saignement à 1% qu'à 5%). Cependant à taux de facteur égal, certains hémophiles saignent plus que d'autres.

Dans cette forme le tableau hémorragique est le plus souvent atypique. L'hémarthrose manque souvent.

#### I.5.3.2.3 Mineures

C'est une forme dans laquelle le taux de facteur antihémophilique est compris entre 5% et 30%. Dans cette forme les hémorragies sont rares, peu graves et souvent atypiques sans hémarthrose :

- schématiquement, au dessus de 15% il n'ya pas d'hémorragie sauf en cas d'intervention chirurgicale ou traumatisme majeur.
- entre 5% et 15%, les hémorragies sont rares et compatibles avec une vie tout à fait normale.

#### I.6 diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels à discuter devant tout syndrome hémorragique avec temps de quick normal et temps de céphalime avec activateur allongé sont :

- 1) - la maladie de Willebrand
- 2) - les anticoagulants auto-immuns anti-facteur VIII : C ou anti-facteur IX qui peuvent apparaître chez le sujet âgé dans certaines circonstances et plus particulièrement au cours du lupus érythémateux disséminé, d'un lymphome, etc. Ces anticoagulants

seront mis en évidence par la recherche d'une hypocoagulabilité induite par le plasma malade sur le plasma témoin.

- 3) – le déficit en facteur XI, exceptionnel, qui sera éliminé par le dosage spécifique du facteur. Mais la maladie de Willebrand reste le premier diagnostic différentiel à évoquer car le plus fréquent.

### Maladie de Willebrand

Affection hémorragique, constitutionnelle, récessive, liée au sexe, définie par un allongement du temps de saignement associé à une anomalie quantitative ou qualitative du facteur de Willebrand (VWF) (32).

### La clinique

Dans les formes graves de l'affection, les signes hémorragiques débutent dans la tendre enfance et ont tendance à diminuer avec l'âge. Dans les formes modérées, l'intensité du syndrome hémorragique est variable et le diagnostic n'est souvent fait qu'au moment d'une intervention chirurgicale. Les hémorragies cutané-muqueuses sont les plus fréquentes, en particulier les ecchymoses, les épistaxis et les gingivorragies spontanées ou provoquées par une cause locale minime. Une localisation particulière est constituée par les hémorragies amygdaliennes spontanées.

Les hémorragies font toute la gravité de la maladie de Willebrand chez la femme. Diverses hémorragies viscérales ont été rapportées (hématémèse, melaena, rectorragies, hématurie ...). Les hémarthroses sont exceptionnelles, sauf dans les formes sévères alors très évocatrices de la maladie de Willebrand chez une fille.

## Le syndrome biologique

Il est caractérisé par :

- 1) – le temps de saignement constamment très allongé dans les formes graves, il peut être variable dans les formes modérées.
- 2) – Le facteur VIII : C est diminué avec des taux compris entre 1 et 40% dans la forme classique de la maladie, ce qui entraîne un allongement variable mais habituellement modéré du temps de céphaline + activateur.
- 3) – Le facteur Willebrand, dont la modification quantitative ou qualitative peut être mise en évidence par les méthodes suivantes :
  - agrégation plaquettaire en présence de ristocetine ;
  - dosage du cofacteur de la ristocetine (VWF : RCO) ;
  - mesure antigénique du facteur Willebrand ;
  - une étude quantitative par électrophorèse bi-dimensionnelle ou en gel de polyacrylamide en présence d'anticorps anti facteur de Willebrand. A l'heure actuelle on distingue 2 types principaux de la maladie de Willebrand : type I et II.

## Traitement

Perfusion de facteur de Willebrand soit sous forme de Willebrand de haute pureté, soit sous forme de facteur VIII spécial Willebrand ; ce dernier sera préféré à chaque fois qu'il faut corriger rapidement le taux de F VIII : C ou antihémophilique A. Dans la plupart des cas de maladie de Willebrand (modérée de type I). Il est possible de recourir au DDAVP, permettant une hémostase satisfaisante.

## I.7 Evolution

Les accidents hémorragiques ou inflammatoires se répètent à intervalle de temps libre plus ou moins large, avec retentissement sur la mobilité des articulations. Avec l'apport des traitements substitutifs, l'hémophile à une expérience de vie presque identique à celle du reste de la population. En principe un accident hémorragique ne devrait compromettre son pronostic vital :

- que s'il existe des localisations particulières telles que, l'hématome du plancher de la bouche, l'hémorragie cérébro-méningée ;
- que si la présence d'un anticoagulant circulant rend toute thérapeutique transfusionnelle inefficace.

Le problème est essentiellement fonctionnel, lié aux séquelles articulaires des hémarthroses répétées, d'où l'importance d'un traitement bien conduit. Le pronostic fonctionnel est menacé par certaines complications.

### I.7.1 L'arthropathie chronique

C'est König qui en 1892 a décrit l'arthropathie hémophilique et lui a conféré 3 stades évolutifs. La première manifestation articulaire de l'hémophilie est une hémarthrose aiguë. La répétition des hémarthroses conduit à l'arthropathie chronique.

Les articulations les plus souvent atteintes sont évidemment celles où les hémarthroses sont fréquentes : les genoux, les coudes et les chevilles. Plus rarement, une arthropathie chronique de l'épaule ou de la hanche peut cependant être observée. La fréquence augmente avec l'âge.

## **a) Signes cliniques**

### Début

Elle se manifeste cliniquement par des épisodes aigus d'hémarthroses des poussées inflammatoires de la synoviale et des tissus péri-articulaires. L'articulation présente tous les caractères d'une hémarthrose aiguë, mais la vacuité articulaire est démontrée par une ponction blanche.

- L'aspect du genou liquidien chronique est le plus fréquent : l'articulation reste un peu chaude, liquidienne, avec une synoviale. La rotule est souvent déjectée au dehors. On note un choc rotulien qui objective l'épanchement liquidien chronique. Ces genoux sont difficiles à assécher mais conservent souvent une bonne mobilité malgré l'aggravation des signes radiologiques. Finalement le genou peut être sec, mais globuleux avec hypertrophie épiphysaire.

### Phase d'état

Progressivement la mobilité du genou est limitée à une flexion modérée du genou de 10 à 20° parfois plus important et gênant alors considérablement la marche qui se fait alors sur la pointe des pieds. Mais on a surtout une perte de l'extension. Il se crée une attitude vicieuse en flexion, subluxation haute de la rotule, subluxation postérieure du tibia par rapport aux condyles fémoraux, auxquelles s'ajoute fréquemment une rotation externe du squelette jambier. Il existe souvent une inégalité de la longueur des membres inférieurs, le membre du côté de l'arthropathie est le plus long ; cette inégalité, elle-même facteur d'instabilité, favorise les rechutes des hémarthroses. Il s'ensuit également une

amyotrophie du quadriceps parfois impressionnante par rapport au côté opposé, avec une accentuation du valgus physiologique.

### **b) Signes radiologiques**

L'étude radiologique permet d'apprécier l'importance de la destruction articulaire et de la déviation des axes osseux. Les anomalies radiologiques au niveau des articulations revêtent plusieurs aspects. Devant une telle richesse de signes radiologiques, il était tentant de proposer des classifications. La plus connue et sans doute la plus utilisée jusqu'à présent était celle (en 4 stades) de Jordan parue en 1928. Il faut signaler également celles de De Palma et Cotter (1956) Woad (1969), Arnold et Hilgartner (1977). Pour notre part, /nous avons choisi celle plus récente de Petterson (1980). Bien que n'étant pas parfaite, elle a le mérite de mettre en évidence de faibles variations de l'état radiologique et donc de cerner plus précisément l'évolution de l'arthropathie.

Les modifications observées sont cotées 0, 1 ou 2 en fonction de leur sévérité. Ces différentes notes sont additionnées pour obtenir un score global qui est compris entre 0 et 13 à une articulation totalement détruite). Cependant toutes ces différentes classifications ont des points communs, caractérisant l'état radiologique évolutif de cette arthropathie (Absence de classification des lésions en fonction du score)

- Un stade de mineur est résumé pratiquement par ostéoporose, à un degré de plus apparaissent des irrégularités encore discrètes des surfaces articulaires et quelques microgeodes alors que l'interligne articulaire est encore intact.
- Un stade suivant est marqué essentiellement par le pincement important de l'interligne et hypertrophie importante des épiphyses en

même temps que les géodes para-articulaires et l'ostéoporose progressent.

- Le stade ultime étant celui de la désorganisation l'articulation avec engrènement des surfaces articulaire et disparition de l'interligne.

C'est le pincement de l'interligne qui constitue la limite entre l'arthropathie modérée et l'arthropathie sévère dans la mesure où il traduirait la détérioration cartilagineuse.

### 1.7.2 Les fractures

Elles sont anormalement fréquentes chez l'hémophile. Cette fragilité osseuse est imputée aux immobilisations répétées et à la corticothérapie. Elles posent des problèmes thérapeutiques difficiles :

- Mauvaise consolidation ;
- Infection possible du foyer de fracture et de l'hématome péri focal constamment présent, redoutable complication entraînant parfois une amputation. Ces difficultés peuvent toutefois être limitées, à la condition de rétablir l'hémostase par substitution précoce, et de maintenir une immobilisation stricte. Il semble que les délais de consolidation sont normaux.

### 1.7.3 Les Pseudo –Tumeurs

Elles sont particulières aux hémophiles. Elles peuvent aisément être confondues avec des tumeurs osseuses malignes. Elles sont dues, soit à un hématome musculaire peu osseux soit hématome sous périoste le plus souvent

post traumatique, soit à une hémorragie intra-osseuse. Les localisations les plus fréquentes sont les os longs : fémur, tibia, parfois l'aile iliaque.

Ce sont des tumeurs indolores, fermes et non mobilisables. Elles sont quelques fois de découverte radiologique fortuite. L'évolution naturelle de ces tumeurs est d'augmenter de volume à la suite de saignements intratumoraux entraînant une lyse progressive de l'os concerné. Il importe donc d'instituer un traitement énergique et précoce, soit chirurgical, soit prophylactique de longue durée, qui empêche les saignements intratumoraux et permet une évolution des lésions.

#### I.7.4 Complications du traitement transfusionnel

Le traitement transfusionnel expose à des complications de gravité variable.

##### I.7.4.1 Mineure

Les réactions allergiques sont comparables à celles que l'on observe avec du plasma : les chocs pyrogènes se traduisant par des frissons, de la fièvre, des rashes-cutanés et des modifications de la pression artérielle.

Les signes cliniques sont impressionnants mais sans gravité et cèdent spontanément ou après une injection intraveineuse de corticoïde. Les hémolyses s'observent chez les hémophiles de groupe sanguin A, AB ou B quand ils sont perfusés pendant plusieurs jours et à fortes doses avec des concentrés standards. Elles se traduisent par une déglobulisation, sans signe d'intolérance clinique. Le test de coumbs lequel est souvent positif, et la recherche d'anticorps anti A ou Anti B est positive dans l'éluat. Elles cèdent dès que le patient est traité avec des concentrés isogroupes.

##### I.7.4.2 Majeure

### **a) Anticoagulants circulants (ACC)**

10 à 15% des hémophiles majeurs, mais également un petit nombre d'hémophiles modérés, s'immunisent contre le facteur VIII ou le facteur IX. L'immunisation survient après l'injection de sang ou celle de dérivés plasmatiques. Elle est souvent précoce au décours des premières transfusions mais le risque persiste toute la vie et doit être soigneusement contrôlé. On ne sait pas encore pourquoi certains hémophiles développent des anticorps contre le facteur antihémophilique. L'étude des familles semble montrer l'existence de facteurs génétiques non encore identifiés. Formel et Coll, dans une étude portant sur 25 fratries n'ont réussi à démontrer une association significative entre la présence d'anticorps ant-facteur VIII et marqueurs HLA. Les premières études génomiques de familles d'hémophiles B ont montré une relation entre la présence d'une délétion et la survenue des anticorps. L'étude d'un plus grand nombre de familles ne permet pas de retenir cette unique hypothèse. Ces anticorps sont de types IgG4. Leur évolution naturelle est de décroître en l'absence de traitement substitutif, pour se stabiliser à un certain niveau ou devenir indétectables. Si le patient est traité à nouveau, on observe une réponse anamnesticque caractérisée par une élévation brutale du titre des anticorps à partir du 4<sup>ème</sup> au 6<sup>ème</sup> jour du traitement.

Le titre des anticorps est exprimé en unité Bethesda (UB). Une UB neutralise 0,5 U de facteur VIII ou de facteur IX par millilitre de plasma. En fonction de l'intensité de la réponse anamnesticque, les hémophiles sont classés en faibles répondeurs (titre maximal inférieur à 10 UB) et en fort répondeur (titre maximal supérieur à 10 UB).

### **b) Complications infectieuses**

### 1) Hépatite B

80% environ des hémophiles ont des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B, dont 4 à 6% sont porteurs chroniques de l'antigène HBS. Ces derniers patients sont exposés à un risque d'aggravation par le virus delta également transmis par la transfusion.

La prévention par la vaccination contre l'hépatite B doit être systématique chez les hémophiles non contaminés. Elle est prioritaire dans le carnet de vaccination de l'enfant hémophile.

### 2) Hépatite non A non B

Les hépatites non A non B sont restées pendant longtemps un diagnostic d'élimination. Il aura fallu plus de quinze ans d'efforts laborieux pour identifier les agents responsables des hépatites désignées, non A non B.

En 1989, le virus de l'hépatite C, responsable de la majorité des hépatites non A non B transmises par voie parentale a été identifié. Cependant 10 à 20% des hépatites post transfusionnelles non A non B ne semblent pas correspondre à une infection par le virus de l'hépatite C, suggérant l'existence d'un autre virus que l'on peut maintenant appelé non A non B non C.

### 3) Infection au « virus d'immuno-déficience humaine » (HIV)

Une enquête multicentrique réalisée en 1985 chez 2 062 hémophiles français montrait que 50% des hémophiles étaient contaminés par le virus HIV. Des études sérologiques rétrospectives effectuées à partir de sérothèques montrent que le virus est apparu chez les hémophiles français à partir de 1981. Les mesures ministérielles prises en 1985 (détection des donneurs de sang à

sérologie HIV, positive, utilisation de concentrés inactives pour les virus) semblent avoir stoppé le processus de contamination. Il n'en reste pas moins que la forte population porteuse du virus va développer un syndrome de déficit immunitaire acquis. Le recensement du pourcentage de cas de SIDA en 1987 est voisin de 3%.

Cette dernière en date des complications transfusionnelles a considérablement alourdi la prise en charge des hémophiles, puisqu'elle oblige à des bilans cliniques et biologiques fréquents, à une information sur les risques de transmission, à une surveillance de l'entourage et à un soutien psychologique des familles profondément traumatisées.

Les centres de fractionnement du plasma ont dû faire face brutalement à la mise en place de nouvelles techniques, orientées vers la préparation de protéines coagulantes, de plus en plus purifiées et dépourvues de risque pathogène.

### **I.8- TRAITEMENT DE L'HEMOPHILE**

C'est une véritable révolution qui a bouleversé le traitement de l'hémoglobine depuis une dizaine d'année. Il y a plus de 20 ans il était de règle de ne transfuser que la main forcée pour une complication mettant la vie en danger car on craignait de voir survenir un anticoagulant circulant et parce que la transfusion de quantités importantes de plasma exposait le malade au risque de surcharge vasculaire.

La fabrication de fractions concentrées ou même hyper-concentrées et la mise en évidence que seuls un petit nombre d'hémophiles est susceptible de développer des anticorps expliquent et justifient les thérapeutiques actuelles.

En effet, actuellement les hémophiles sont transfusés non seulement pour les hémorragies graves et en cas d'une intervention chirurgicale, mais aussi pour les hémorragies et les hématomes afin d'éviter les séquelles orthopédiques c'est ainsi que dans le pays développés ont été mis en place des centres de soins externes, des essais de traitement à domicile par l'hémophile lui-même ou sa famille. Enfin certains ont même proposé dans des cas bien précis un véritable traitement prophylactique. C'est dire le chemin parcouru en peu de temps.

Cependant le traitement substitutif ne résume pas le traitement de l'hémophilie. Un traitement des hémorragies s'impose et est parfois suffisant à lui seul. Certes l'hémophilie ne peut être « guérie » au sens étymologique du mot, mais on a la possibilité de la « stabiliser ».

### **I.8.1 Traitement substitutif**

#### **a) Les produits**

Il existe de nombreuses préparations utilisées dans ce but. Celles-ci diffèrent selon qu'elles s'adressent à l'hémophilie A ou Hémophilie B :

- le sang frais. Il apporte tous les facteurs de la coagulation stables ou labiles, mais leur concentration est faible comparée au volume injecté. Il sera utile s'il y a lieu de corriger simultanément une anémie ;
- le plasma frais. Il apporte aussi les facteurs VIII et IX. Il présente à un degré moindre, le même inconvénient que le sang total. Il n'est plus guère utilisé dans les pays développés, mais demeure la seule arme thérapeutique des pays en développement.

Actuellement en France sont utilisés 3 types de produits qui sont les suivants :

- le cryoprécipité : lorsqu'on décongèle progressivement à + 4° un plasma préalablement congelé à -90°, il se forme un précipité contenant des facteurs de la coagulation et en particulier de facteur VIII. On peut recueillir le précipité et le conserver à -20°. Ses avantages sont : sa préparation relativement facile, donc à la portée de la plupart de centre de transfusion et surtout son assez bon rendement (7 à 20 fois plus de facteur VIII que le plasma normal). Ses inconvénients sont la nécessité de le conserver au congélateur à -20°, de n'utiliser que des pools du même groupe sanguin.
- Le cryoprécipité lyophilisé : la lyophilisation du cryoprécipité permet une conservation à + 4°. la fraction antihémophilique se présente sous forme de poudre à reconstituer avec de l'eau distillée. Son stockage à + 4° et l'emploi sont plus commodes que le cryoprécipité frais, mais le rendement est moins bon.
- Concentré de facteur VIII : Ayant une activité de 25 à 100 unités de facteur VIII/ml. Produit particulièrement utile lorsque de grandes quantités de facteur VIII doivent être injectées (chirurgie).
- Concentré de facteur IX : Avec une activité de 10 à 40 unités fac IX/ml. Ces concentrés sont purifiés et ont subi un processus d'inactivation virale par traitement industriel.
- Fraction PPSB : Contient de la prothrombine (II), de la Proconvertine (VII) du facteur Stuart (X) et contient du facteur IX.
- Desmopressine (DDAVP)
- FVIII – THP –SD (Facteur VIII –Très haute Pureté-Sans Détergent)

## **b) La conduite du traitement**

Dans les conditions habituelles, pour porter à 20% le taux de facteur antihémophilique d'un hémophile dont le taux de base est supposé nul, il est nécessaire d'injecter 20ml/kg de plasma frais ou équivalent. La dose et la fréquence des injections seront déterminées en tenant compte de plusieurs paramètres.

- La richesse du produit utilisé qui est exprimée en unité internationale.
- Le taux initial de facteur anti hémophilique.
- La diffusion extra vasculaire du produit : elle est rapide et concerne 50% du facteur injecté.

**TABLEAU C****PRODUIT SANGUINS SUBSTITUTIFS**

	<b>CONCENTRE DE FACTEUR VIII</b>	<b>CONCENTRE DE FACTEUR</b>
<b>Caractéristiques</b>	Ces produits sont purifiés et ont subi un processus d'inactivation virale par traitement industriel (méthode au solvant-détergent, chauffage ou autre procédés). Ce processus d'inactivation virale a été rendu obligatoire par décret en 1985	
<b>Indication</b>	Hémorragie de l'hémophilie A	Hémorragie de l'hémophilie B
<b>Présentation</b>	2 flacons : - un flacon de poudre lyophilisée - un flacon de solvant (5 ou 10 ml d'eau distillée pour la reconstitution).	
<b>Concentration en facteur antithémophilique</b>	25 à 100 unités de facteur VIII par ml	10 à 40 unités de facteur IX par ml
<b>Conservation</b>	- Stockage au réfrigérateur à + 4°C - Date de péremption indiquée sur le flacon et sur l'emballage (se conserve environ un an après la date de fabrication)	
<b>Lieu d'administration</b>	- en milieu hospitalier - à domicile : par une infirmière libérale ou par le patient lui-même (auto-traitement) ou les parents s'il s'agit d'un enfant.	
<b>Technique</b>	Reconstitution du produit substitutif dans l'eau distillée injection intraveineuse lente à la seringue	
<b>Dosage</b>	Hémorragie modérée : 20 à 40 unités par kg de poids corporel. Si saignement dans zone dangereuse : renouveler l'injection toutes les huit heures.	Hémorragie modérée : 20 unités par kilo de poids corporel. Si le saignement est important, renouveler l'injection toutes les douze heures.

- La durée de vie du facteur antihémophilique : elle est assez brève. La  $\frac{1}{2}$  vie du facteur VIII est de 8 heures voir 16 heures, celle du facteur IX de 24 h encore plus écourtée par la fièvre et les hémorragies. Il est par conséquent nécessaire de réajuster constamment le traitement lorsqu'on veut maintenir un taux minimum de facteur antihémophilique. En pratique, on administre le facteur VIII toutes les 8 heures et le facteur IX toutes les 12 heures.
- Le taux de 20% est un minimum, dans les hématomes importants, les hémarthroses sévères et les interventions chirurgicales. Il ne doit pas descendre au dessous de 30%. La durée du traitement est déterminée par l'ampleur des lésions causales.

### c) Les incidents et accidents liés au traitement substitutif

- Les réactions d'intolérance sont fréquentes particulièrement avec le cryoprécipité qui provient d'un pool d'au moins dix donneurs. Il s'agit de réactions fébriles accompagnées d'un malaise général. Il faut ralentir le débit, ce qui est parfois suffisant, ou bien administrer des antihistaminiques ou des corticoïdes à **titre préventif**.
- Les accidents de surcharge, peuvent se voir chez l'enfant surtout lorsqu'on utilise des produits non concentrés : sang et plasma.
- L'hépatite virale : risque difficile à éviter malgré le dépistage des porteurs d'antigène et d'anticorps « Australia » ou (HBS).

- Les anticoagulants circulants : représentent l'une des complications les plus graves du traitement de l'hémophilie. 10 à 15% des hémophiles majeurs, et également un nombre réduit d'hémophiles modérés développent des anticorps lorsqu'ils sont mis en présence de l'antigène. Elle doit être redoutée quand les effets cliniques du traitement ne sont pas satisfaisants. Pour ces patients qui développent des anticoagulants circulants, on perfuse des produits spécifiques : Autoplex, Ferba (complexes prothrombiniques activés).
- Infection à HIV : dernière en date des complications transfusionnelles (1991) rend encore plus dramatique la prise en charge des hémophiles, car oblige à des bilans cliniques et biologiques fréquents (même si tous les dons de sang subissent des tests de contrôle, et un processus d'inactivation viral), à une éducation sur les risques de transmission, à la surveillance de l'entourage. Tout ceci rendant précaire le psychisme de ces patients dont les familles sont déjà profondément traumatisées.

#### d) Conduite à tenir

Elle est variable suivant le type. Le traitement en est parfaitement codifié.

- En ce qui concerne les hémorragies externes, le tableau A résume l'essentiel des gestes à faire.
- En cas d'hémarthrose, le traitement substitutif immédiat par le patient lui-même ou les parents ou l'infirmière à domicile ou en milieu hospitalier. Puis immobilisation par une attelle ou un bandage.

- L'hématome : si le choc est minime : compression, des compressions d'eau froide ; si le choc est plus important ou localisé dans une zone dangereuse, injecter des produits antihémophiliques et les répéter au besoin, associé à une compression locale, une contention et la kinésithérapie.

Si l'épanchement résiste au traitement et reste abondant, une intervention chirurgicale est parfois nécessaire.

- Les hémorragies internes (cérébrale et abdominale) imposent d'emblée et rapidement le traitement substitutif (perfusion de produits antihémophiliques) et l'hospitalisation pour exploration.

### **I.8.2 Préventif**

Il est actuellement prôné par de nombreux auteurs. C'est parfois un traitement prophylactique de courte durée de 1 à 2 jours par exemple pour permettre à l'hémophile de passer un examen. Il peut être de durée moyenne, quelques semaines à quelques mois à raison d'une perfusion tous les deux ou trois jours ou pendant plusieurs mois des concentrés et articulaire. Dans la vie d'un hémophile, il existe des périodes de plus ou moins à grande tendance hémorragique. On estime que la période la plus critique se situe entre 12 et 14 ans. C'est à ce moment qu'il faut pratiquer ce type de traitement, dont les résultats sont excellents et que certains comparent au traitement insulinique chez le diabétique. Le traitement, très dispendieux, nécessite l'existence d'un centre de soins.

Certains auteurs ont envisagé un traitement prophylactique indéfini. Le but d'un tel traitement est de transformer une hémophilie sévère en hémophilie modérée. I. M. Nilson a rapporté une série de 29 hémophiles de 4 à

18 ans traités prophylactiquement pendant une durée de 2 à 13 ans. Les doses de facteur antihémophilique étaient calculées pour obtenir un taux de 40% à 50% après l'injection et éviter qu'il ne descende au dessous de 1% avant l'injection suivante, 7 à 10 jours plus tard. Sur ces 29 hémophiles 2 ont développé un anticoagulant et un seul une nouvelle arthropathie. Elle en a déduit que le traitement prophylactique améliore d'une manière remarquable les hémophiles sévères en particulier lorsqu'il est commencé avant les détériorations articulaires c'est-à-dire avant 5 ans et à condition qu'il soit poursuivi jusqu'à 17-18 ans.

Par ailleurs, pour faciliter son suivi, tout hémophile doit toujours avoir sur lui sa carte d'hémophilie indiquant : son type, l'existence ou non d'anticoagulant circulant, le groupe sanguin, le service hospitalier possédant le dossier du sujet avec le numéro de téléphone et les coordonnées d'une personne à prévenir.

### **I.8.3 La chirurgie et l'hémophile**

Une intervention chirurgicale comporte des risques hémorragiques graves évidents pour le patient hémophile. Il doit bénéficier d'un traitement préventif et d'un suivi spécifique. Lorsque l'hémophilie est connue, bien contrôlée avant et pendant l'intervention, le patient n'encourt aucun risque particulier.

Seuls les patients hémophiles dont la pathologie est découverte au cours d'une intervention chirurgicale par une hémorragie intempestive, sont sujets à des complications graves.

Il faut donc une préparation rigoureuse à toute intervention, qui passe par le bilan pré-opératoire habituel :

- la recherche des anticorps circulants ;
- le dosage quotidien du taux de facteur antihémophilique, l'information et le réconfort du patient (toujours se munir de sa carte). Donc une intervention chirurgicale ne peut être raisonnablement entreprise que dans un centre comportant un laboratoire de coagulation opérationnel 24 heures/24heures.

Le principe de la thérapeutique substitutive consiste à élever et maintenir pendant toute l'opération, le taux de facteur VIII à 40%. Le taux de facteur IX doit se maintenir à 30%. On procède à l'injection de produits substitutifs à titre préventif. Leur dosage et le nombre d'injections sont à moduler selon l'importance, le type et la durée de l'intervention.

L'injection de facteur VIII ou IX : 40 à 50 unités/kg de poids corporel, une heure avant le geste de l'intervention. Au moment même de l'incision, le patient sera à son pic maximum de facteur VIII ou IX (l'injection de facteur VIII se fait parfois en perfusion continue).

Si la durée de l'intervention est inférieure à 3 heures, on procède à un dosage de temps de céphaline-kaolin (TCK) et de numération formule sanguine (NFS) avant la sortie du bloc opératoire.

La durée totale du traitement substitutif est variable suivant l'intervention, et se poursuit après l'intervention jusqu'à cicatrisation complète, pendant 10 à 15 jours voire plus à raison de 80 à 100 unités de

facteur VIII ou IX par kg de poids corporel et /24 heures au rythme de trois injections/jour.

La surveillance biologique doit être de mise en particulier la numération formule sanguine avec surtout le taux d'hémoglobine, le dosage du facteur VIII ou IX qui est impératif juste avant l'injection suivante afin d'avoir un résultat fiable.

Vu les doses de facteurs antihémophiliques utilisées, souvent plusieurs dizaines de milliers d'unités, la recherche d'un anticoagulant circulant 10 à 15 jours après l'arrêt du traitement est indispensable.

#### **I.8.4 Bilan biologique de dépistage**

a) Le temps de saignement (méthode d'Ivy 3 points)

##### **\*\*\* Principe**

C'est la mesure de la durée du saignement après avoir réalisé à l'aide d'une microlance 3 points de piqûres sur l'avant-bras, sous pression permanente continue de 4 cm de mercure.

##### **\*\*\* Technique**

Une pression permanente de 40 mm de mercure est exercée grâce au sphygmomanomètre au bras. Au niveau de la face antérieure de l'avant-bras, dans une zone sans vaisseau apparent, sans poils et désinfectée à l'éther, on pratique 3 points francs à cet endroit. On déclenche le chronomètre dès l'apparition des premières gouttes de sang. On absorbe le sang avec le papier

buvard toutes les 30 secondes. On arrête le chronomètre dès l'arrêt du saignement et on note le temps.

### \*\*\* Résultat

Le temps normal de saignement doit être inférieur à 6 minutes au niveau de chaque piqûre. Le TS réalisé chez l'ensemble de nos malades s'est révélé normal, ce qui permet d'éliminer formellement une maladie de Willebrand.

### b) Temps de céphaline Activée (TCA)

### \*\*\* Principe

Le TCA est un test global qui explore la coagulation intrinsèque, et surtout la formation de la prothrombinase endogène. Il consiste à déterminer le temps de coagulation d'un plasma à 37° en présence d'un substitut plaquettaire et d'un activateur.

### \*\*\* Technique

Dans un tube à hémolyse en verre (cupule) introduire :

- 100 UI d'actimat
- 100 UI de plasma
- Mélanger et mettre au bain marie à 37°C pendant 3 mn
- Ajouter 100 UI de chlorure de calcium au 1/10° préalablement chauffé.
- Déclencher aussitôt le chronomètre et agiter le tube pour assurer le mélange

- Le tube étant maintenu au bain Marie, continuer de mélanger par une inclinaison douce et régulière. Dès l'apparition du coagulum, arrêter le chronomètre et noter le temps.

### \*\*\* Résultat

Le TCA est significativement allongé quand on note un écart de 10 secondes entre le témoin et le malade. Cependant, parfois un écart de 5 secondes peut-être significatif. C'est le signe d'alarme pour le diagnostic d'une maladie de Willebrand modérée si le bilan d'hémostase ne comprend pas le temps de saignement. S'il existe un syndrome ou des antécédents hémorragiques, cet allongement prendra une signification. Il y a donc une expérience à acquérir pour l'interprétation du TCA en fonction du réactif que l'on a l'habitude d'utiliser afin de ne pas multiplier des contrôles. L'allongement du TCA est le critère essentiel de dépistage de l'hémophilie.

Le témoin donne en fonction des réactifs utilisés (30-40'').

c) Le temps de Quick au taux de prothrombine

### \*\*\* Principe

C'est le test global qui explore la coagulation extrinsèque. Il consiste à déterminer le temps de coagulation d'un plasma à 37° en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire et de calcium (thrombonat).

### \*\*\* Technique

Dans un tube à hémolyse en verre (cupule) introduire :

- 100 UI de plasma ;

- Incuber 2 minutes, puis ajouter 200 UI de thrombonat (thromboplastine calcique). Déclencher immédiatement le chronomètre, et agiter le tube pour assurer le mélange. Le tube étant maintenu au bain Marie, continuer de mélanger par une inclinaison douce et régulière. Dès l'apparition du coagulum, arrêter le chronomètre et noter le temps.

### \*\*\* Résultats

Le résultat est exprimé en pourcentage d'activité par rapport au témoin. Chez un sujet sain, le taux varie de 70° à 100%. Les taux supérieurs à 100% n'ont pas de signification pathologique.

d) Dosage biologique par méthode chronométrique des facteurs VIII et IX

### \*\*\* Principe

Le dosage des facteurs VIII et IX en un temps, consiste en la mesure de temps de céphaline activée d'un plasma contenant tous les facteurs de coagulation, à l'exception des facteurs à doser. Ceux-ci étant apportés par le plasma dilué à étudier. Le temps de coagulation dépend de la concentration en facteurs VIII et IX de l'échantillon. Le résultat est donné en pourcentage de la normale.

### \*\*\* Technique

Tous les réactifs sont conservés dans la glace fondante pendant le test. A partir du plasma standard de référence et du plasma à tester, faire 4 dilutions extemporanées en tampon de Michaelis (1/5, 1/10, 1/20, 1/40) ; n'ajouter le

plasma qu'au moment de tester la dilution), homogénéiser alors par retournement doux.

Dans une série de cupule, introduire 0,1 ml de céphaline, 0,1 ml du réactif (cofac VIII ou IX), 0,1 ml des différentes dilutions extemporanées du plasmas à tester.

On agite et on laisse incuber pendant 3 minutes. Puis on ajoute 0,1ml de chlorure de calcium 0,025 ml/l en déclenchant simultanément le chronomètre. Et on note le temps de coagulation.

### \*\*\* Résultats

Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport au plasma normal contrôlé au moyen d'une droite donnée par quatre dilutions du témoin.

On trace la droite d'étalonnage sur papier semi-logarithmique ou bilogarithmique, en abscisses, le pourcentage de facteur correspondant aux dilutions, et en ordonnée le temps de coagulation en secondes.

On trace également la droite correspondant au plasma à tester. Les dilutions 1/5 et 1/10 correspondent aux points 100% et 50%. Les deux droites doivent être parallèles. Puis on lit sur la droite d'étalonnage le taux de facteur pour la dilution du plasma à tester.

Ainsi le taux de facteur VIII et IX varie chez le sujet normal et peut-être supérieur à 100%.

Chez l'hémophile l'appréciation du taux de facteur VIII et IX permet une appréciation de la gravité de la maladie.

- L'hémophilie majeure se définit par un taux inférieur à 1% ;

- L'hémophilie modérée se caractérise par un taux variant de 1 à 5% ;
- Au-delà de 5% l'hémophilie est dite mineure.

e) Le temps de céphaline activée corrigé par le témoin (recherche de ACC)

Ce test permet le dépistage des anticoagulants circulants. En effet, lorsque l'on observe un allongement du TCA supérieur à 10 secondes et que les autres épreuves du bilan d'hémostase ne sont pas perturbées (en particulier le temps de Quick), l'épreuve de correction par le témoin doit impérativement être effectuée car elle permet de faire la distinction entre un déficit en un facteur de la voie endogène et un anticoagulant circulant. Dans le premier cas, le TCA sera normalisé, dans le deuxième cas, le TCA restera allongé.

\*\*\* Réalisation de l'épreuve de correction

- Mélanger 0,1ml de plasma et 0,1ml de plasma témoin.
- Reprendre la technique du TCA.

\*\*\* Analyse du résultat

En théorie, si le TCA du mélange plasma malade + témoin reste allongé au-delà de 10 secondes par rapport au temps du plasma témoin, on dit qu'il n'y a pas eu de correction ; cette absence de correction doit faire évoquer la présence d'un anticoagulant. Dans le cas contraire, on évoque un déficit de l'un des facteurs de la voie endogène explorée par le TCA (et non explorée par le temps de kick). C'est-à-dire des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX, des facteurs XII ou XI ou des facteurs contact (prékallikréine, kininogène).

En pratique, cette limite de 10 secondes n'est pas absolue. L'interprétation dépend de l'importance de la correction qui est elle-même fonction de l'allongement du TCA du malade.

### **REGLES DE VIE**

- Comme principe de base, il faut éviter les heurts et les chutes.
- Pour l'habillement choisir de préférence des chemises à manches longues, pantalons rembourrés aux genoux, vestes rembourrées aux coudes, chaussures montantes avec lacets qui maintiennent les chevilles.
- Le patient doit toujours transporter avec lui sa trousse à pharmacie contenant : le nécessaire à perfusion, produit sanguin substitutif, kit et autre matériel, des bandes, pansements, compresses, un désinfectant, du coalgan, thrombase, eau oxygénée, attelle.
- Lui recommander une bonne hygiène dentaire, c'est-à-dire brossage des dents quotidien. Consultation chez le chirurgien-dentiste à la moindre douleur.

Une visite de routine tous les six mois. Et savoir que toute extraction dentaire se fait obligatoirement en milieu hospitalier.

- L'hémophilie exclut les métiers manuels de force de l'orientation professionnelle. Il est recommandé d'informer le Directeur d'école et les enseignants de la pathologie de l'enfant. En Europe et autres pays

développés existent des internats dans les centres médico-scolaires qui proposent une prise en charge de l'enfant.

- L'activité physique doit être contrôlée voire limitée en raison de l'effort musculaire, du risque de chute ou de coups.

Lui sont autorisés : marche, vélo, natation, tennis de table.

Avec réserve : course de fond, voile, randonnée, golf, tennis, volley-ball et basket.

Sont proscrits : arts martiaux, boxe, lutte, escrime, parachutisme, football, rugby, équitation...

Quelque soit le sport choisi, il comporte une part de risque. On conseille au patient d'avoir sa bourse d'urgence. Un bon échauffement doit précéder l'effort et mieux vaut privilégier l'endurance à la performance. Pendant l'année scolaire le jeune hémophile supporte parfois difficilement l'interdiction de pratiquer une activité sportive. L'infirmière doit encourager le dialogue, afin que parents et enfant trouvent un compromis en considérant à la fois le risque hémorragique et l'épanouissement du patient.

**CHAPITRE II :**  
**CADRE ET METHODE D'ETUDE**

## II.1 CADRE D'ETUDE

### QUELQUES REPERES SUR LA REPUBLIQUE DU BENIN

Suite au Sud-Est de l'Afrique Occidentale en zone intertropicale, et couvrant une superficie de 114 763 km<sup>2</sup> (INSAE), le Bénin est limité par le Niger au Nord-Est, le Burkina-Faso au Nord-Ouest, le Togo à l'Ouest, le Nigéria à l'Est, et s'ouvre au Sud sur l'Océan Atlantique.

Il s'étend sur une longueur de 700 km de l'océan Atlantique au fleuve Niger, et sa largeur varie de 125 km le long de la côte à 325 km à la latitude de Tanguiéta.

C'est un pays chaud et humide où la moyenne de température varie entre 26° et 28° à l'ombre.

Le sud connaît deux saisons de pluie (Avril-juillet et septembre-octobre) et deux saisons sèches (Juillet-août et Novembre-mars). Au nord, il n'y a qu'une saison pluvieuse (Mai-octobre) et une saison sèche (Octobre-avril).

Le Bénin est divisé en 6 départements. Sa population est de 4 195 555 habitants et est inégalement répartie sur le territoire national (carte et tableau). En effet, alors que cette population est clairsemée dans la partie septentrionale avec une densité relativement faible (7,4 habitants/km à Tanguiéta, elle est fortement représentée dans la région méridionale où l'on observe des zones surpeuplées (6795,3/km<sup>2</sup> à Cotonou. (INSAE). Porto-Novo est la capitale politique et Cotonou la capitale économique.

Département	Nombre de préfectures/km <sup>2</sup>	Superficie hbts/km <sup>2</sup>	Population	Densité
Atacora	14	31 525	649 308	20,5
Atlantique	09	3 312	1 066 373	322
Borgou	14	52 098	827 925	15,9
Mono	11	4 009	676 377	168,9
Ouémé	14	4 549	876 574	192,9
Zou	15	19 174	818 998	42,7
Bénin	77	114 763	4 915 555	42,8

Notre étude s'est déroulée à Cotonou, au Centre National Hospitalier et Universitaire (CNHU). Nous sommes particulièrement intéressés aux différents services suivants :

- hématologie
- biochimie

#### SERVICE D'HEMATOLOGIE

- hospitalisation
- laboratoire de sérologie
- laboratoire d'hématologie
- CNTS

#### SERVICE DE BIOCHIMIE

## **II.2. METHO DE D'ETUDE**

### II.2.1 Nature de l'étude

C'est une étude à la fois rétrospective (**1988-1992**) et prospective janvier **1993** et juin intéressant 29 cas tous de race noire, tous d'origine béninoise, qui

nous permettra de noter les différents aspects de cette pathologie chez le béninois.

Cette étude concerne deux cohortes. La première concerne les anciens hémophiles connus et suivis dans le service, et la deuxième concerne les nouveaux cas dépistés lors de notre enquête.

### II.2.2 Critères de sélection

Pour la constitution de l'échantillon, nous nous sommes intéressés à tous sujets de sexe masculin ayant présenté :

- des saignements prolongés et répétés d'origine et de localisations diverses,
- des hématomes et hémarthroses spontanés ou après traumatisme,
- une hémorragie post circoncisionnelle abondante, ayant même nécessité une hospitalisation,
- un TCK allongé par rapport au témoin, lors des bilans systématiques.

Chaque cas d'hémophilie a été le point de départ d'une enquête familiale, afin de dépister d'autres hémophiles. Enquête toujours difficile et parfois incomplète du fait de la disparition des sujets.

### II.2.3 protocole d'étude

#### II.2.3.1 Etude rétrospective et prospective

- Un recensement des anciens malades à tout d'abord été fait à partir des anciens dossiers ;
- Dans le but de dépister de nouveaux cas d'hémophiles, des annonces radiophoniques ont été diffusées, demandant à toute personne de

sexe masculin ayant présenté des saignements importants après circoncision retardant la cicatrisation, ou des saignements ne tarissant pas facilement après traumatisme, ou des hémarthroses ;

- Toujours dans ce même but et dans le souci d'éclairer le personnel médical sur ce type de maladie souvent mal connue, une lettre informative a été envoyée aux médecins des différents centres de santé et hôpitaux des Sous-préfectures des zones étudiées ;
- Tous ces hémophiles ont été soumis à une fiche d'enquête individuelle, remplie séance tenant. Cette fiche comprenant les points suivants :
  - des renseignements personnels et le début des manifestations hémorragiques ;
  - des renseignements sur les manifestations articulaires, au niveau du genou, cheville et coude ;
  - des renseignements sur les manifestations musculaires ;
  - les traitements antérieurs et l'état de vaccination ;

Sur chaque malade hémophile fut pratiqué un bilan clinique et biologique.

#### II.2.3.2 Les investigations biologiques

##### Comprenant :

- un hémogramme ;
- un groupe sanguin avec détermination du Rhésus ;
- une recherche d'agglutinines irrégulières pour certains ;
- une électrophorèse de l'hémoglobine ;

- un dosage du fer, de la capacité de fixation et du coefficient de saturation ;
- une étude sérologique : HIV, HBS ;
- un bilan d'hémostase de routine comprenant systématiquement :
  - un temps de Quick ou Taux de prothrombine (TP) ;
  - un temps de saignement (TP) selon la méthode d'Ivy ;
  - un temps de céphaline Activé (TCA) ou de céphaline Kaolin (TCK)
- et enfin le dosage spécifique des facteurs VIII et IX par méthode chromométrique et la recherche des anticoagulants circulants.

Dans les chapitres qui suivront, nous exposerons les différentes techniques d'hémostase utilisées au cours de notre travail.

#### II.2.3.3 Prélèvement en vue d'un bilan d'hémostase

Le sang est recueilli dans un tube contenant du citrate de sodium liquide ; les conditions nécessaires à un prélèvement correct sont les suivantes ;

- ponction franche sans attrition tissulaire (pour heurter le passage de facteur III tissulaire dans le tube), avec une aiguille de calibre suffisant.
- Utiliser du matériel plastique neuf ou du verre silicone ;
- Recueil par gravité ou sous vide (ex : vacutainer)
- Agitation immédiate et non brutale des tubes par retournement.

Le plasma pauvre en plaquette (PPP) est obtenu par centrifugation à 3000/mn

## II.2.3.4 Matériel et réactif utilisés

### Matériel

- Tensiomètre
- Vaccinostyl
- Chronomètre
- Papier buvard
- Coagulomètre (type option 2)
- Cupules ou tubes à hémolyse en verre
- Micropipette de 100 UI
- Cône
- Bain Marie à 37°, bain de glace fondante.

### Réactifs utilisés

- Trombomat (thromboplastine calcique)
- Plasma à tester
- Actimat
- Chlorure de calcium au 1/10°
- Plasma référence
- Tampon de michaelis
- Hemolab silimat
- Cofac VIII et IX.

## **II.3 FAIBLESSE - DIFFICULTES**

### **Nos faiblesses**

- Nous déplorons le faible nombre d'hémophiles recensés, quand on sait que de part nos enquêtes, les membres de certains villages connaissant bien les manifestations, ont catégoriquement refusé de souscrire aux différents bilans, fermant ainsi la porte à tous ces patients livrés à une maladie aussi redoutable.
- Le fait que cette pathologie ait été peu étudiée en Afrique, et que les quelques rares travaux n'ont pas pu être tous accessibles, constitue un véritable handicap pour notre travail.

### **Nos difficultés**

- Les difficultés relèvent d'une part des comportements socio-culturels et de la distance souvent éloignée des localités, ce qui n'a pas facilité la réalisation de nos enquêtes.

En effet, un certain nombre des parents n'ont pas apprécié les prélèvements répétés, ce qui a été souvent à l'origine d'une mauvaise collaboration lors des questionnaires.

- Par ailleurs les coûts financiers ont représenté de véritables problèmes étant donné que le déplacement était le plus souvent pris en charge par les parents eux-mêmes. Seuls les bilans étaient gratuits.

**CHAPITRE III**  
**RESULTATS**

### **III.1 LES OBSERVATIONS CLINIQUES**

Tous nos malades hémophiles ont bénéficié au cours des consultations, d'observations cliniques complètes. Nous en avons sélectionné 12, libellés de manière succincte pour illustrer notre travail.

#### **OBSERVATION N°1**

Monsieur C. W. âgé de 20 ans, d'ethnie Fon, apprenti tailleur hospitalisé pour la première fois à l'âge de 8 ans pour syndrome hémorragique suite à la coupure d'un doigt. Il s'agit du troisième enfant d'une fratrie de 6 dont 1 seul hémophile. Dans les antécédents on note, la notion d'hématomes et d'hémarthroses à répétition, de syndrome hémorragique chez un oncle maternel décédé. L'examen clinique objective un flexum à 90° du coude droit et à 30° pour le gauche, et une amyotrophie de la cuisse gauche. Le diagnostic d'hémophilie A familiale modéré posé à l'âge de 8 ans, a été confirmé avec un taux de F. VIII égal à 4,5%. Actuellement le patient présente des séquelles à type de flexum des deux coudes, et des épisodes d'hémorragie digestive. Il n'a pas encore été circoncis, il est un polytransfusé avec les agglutinines irrégulières positives.

#### **OBSERVATION N°2**

Enfant B. M. âgé de 3 ans, d'ethnie Fon, hospitalisé pour la première fois à l'âge de 18 mois pour syndrome hémorragique après circoncision. Il s'agit du benjamin d'une fratrie de 2 enfants dont 1 hémophile.

Dans les antécédents, on note la notion de syndrome hémorragique chez deux de ses cousins ne résidant pas au Bénin et celle d'hémarthrose à l'âge de 1 an et d'hématome.

Le diagnostic biologique d'hémophilie A familiale modérée a été fait en janvier 1995 à l'âge de 3 ans avec un taux de F VIII égal 3,5. Il a été transfusé 2 fois, actuellement l'enfant ne présente rien de particulier.

### OBSERVATION N°3

Monsieur G. C, âgé de 35 ans, d'ethnie Mahi et sans activité professionnelle, hospitalisé pour la première fois à la période néonatale pour hémorragie massive après section du cordon ombilical, il s'agit du troisième d'une fratrie de 8 enfants, comprenant 6 hémophiles dont 3 décédés à la suite des syndromes hémorragiques.

Dans les antécédents, on note la notion d'hémarthrose et d'hématome à répétition, et l'existence d'un cousin hémophile.

L'examen clinique des déformations ostéo-articulaires à type de flexum des deux genoux à 35° environ, un flexum des deux coudes à 90°, une amyotrophie importante de la cuisse droite, et un raccourcissement du membre inférieur droit de 3cm par rapport au membre inférieur gauche.

Le diagnostic biologique d'hémophilie A familiale sévère a été fait au cours des premiers jours de vie et confirmé en 1995 avec un taux de FVIII inférieur à 1%. Actuellement le patient présente des séquelles à type d'ankylose des deux coudes et des deux genoux, et n'exerce aucun métier. Il

n'a pas encore été circoncis et il a reçu un nombre incomptable de transfusions.

#### OBSERVATION N°4

Monsieur A. E. âgé de 35 ans, d'ethnie Goun, marin de profession, hospitalisé pour la première fois en mars 1995 pour syndrome hémorragique suite à un accident de la voie publique. La première manifestation hémorragique est apparue à l'âge de 10 ans après la circoncision à domicile. Il s'agit de l'aîné d'une fratrie de 3 enfants dont 1 décédé de cause inconnue. Il est le seul hémophile.

Dans les antécédents on ne note pas d'hémarthrose, mais un hématome au mollet à la suite de l'accident. Il y a également une notion de syndrome hémorragique important chez le grand-père maternel après un accident.

L'examen clinique objective une large plaie cupuliforme de 7 cm de diamètre siégeant au tiers supérieur de la face antérieure de la jambe avec au fond un tissu nécrotique.

Le diagnostic de plaie infectée du genou chez un hémophile A mineur avec un taux de FV000 égal à 15% a été posé en 1995. Actuellement le patient ne présente aucun problème de cicatrisation et de séquelle. Il a été transfusé à 3 reprises.

#### OBSERVATION N°5

Enfant K. D. âgé de 15 ans, d'ethnie Wémé, élève en classe de CM, hospitalisé pour la première fois à l'âge de 3 ans pour syndrome hémorragique

suite à une cicatrice raciale. Il s'agit de l'aîné d'une fratrie de 5 enfants dont 2 hémophiles.

Dans les antécédents on note la fréquence d'hémarthroses et d'hématomes et de gingivorragies. Par ailleurs, 3 de ses cousins sont hémophiles.

L'examen clinique n'a rien objectivé de particulier. Le diagnostic biologique d'hémophilie A familiale sévère posé à l'âge de 3 ans en 1995 a été confirmé avec un taux de FVIII inférieur à 1%. L'enfant suit normalement les cours malgré son retard scolaire. Il s'agit d'un polytransfusé, non circoncis présentant une positivité d'hépatite virale B

#### OBSERVATION N°6

Monsieur A. R. âgé de 19 ans, jumeau d'ethnie Goun, est apprenti en soudure, hospitalisé pour la première fois pour hémorragie digestive suite à une bagarre à l'âge de 9 ans. Il s'agit de l'aîné d'une fratrie de 9 enfants avec 5 hémophiles dont 3 décédés suite à des manifestations hémorragiques négligées.

Dans les antécédents on note la fréquence des hématomes, hémarthroses et des hémorragies digestives à répétition (de même que chez le jumeau) et l'existence d'un cousin hémophile.

L'examen clinique objective une hémarthrose du genou droit, avec une amyotrophie de la cuisse gauche. Le diagnostic d'hémophilie A familiale sévère, posé en 1986 à l'âge de 10 ans a été confirmé en 1955 avec un taux de FVIII inférieur à 1%. Actuellement le patient présente une séquelle à type d'arthropathie chronique du genou droit. Il n'est pas encore circoncis.

### OBSERVATION N°7

Monsieur T. G. âgé de 25 ans, d'ethnie Goun, apprenti tailleur, hospitalisé pour la première fois à l'âge de 13 ans pour hémorragie après circoncision. Il s'agit du deuxième enfant d'une fratrie de 8 enfants, comprenant 3 garçons tous hémophiles dont 1 décédé après hémorragie post circoncisionnelle.

Dans les antécédents on note des épisodes d'hématomes et d'hémarthroses.

L'examen clinique a objectivé une hémarthrose du genou gauche avec une amyotrophie de la cuisse gauche.

Le diagnostic biologique d'hémophilie A familiale sévère évoqué à l'âge de 13 ans a été confirmé en 1995 avec un taux de FVIII inférieur à 1%. Actuellement le patient ne présente rien de particulier.

### OBSERVATION N°8

Monsieur G. C. âgé de 22 ans, d'ethnie Fon, en classe de terminale, hospitalisé pour la première fois à l'âge de 5 ans, pour syndrome hémorragique après circoncision, il s'agit du deuxième d'une fratrie de 5 enfants comprenant 3 garçons dont 1 hémophile.

Dans les antécédents, on note des épisodes multiples d'hémarthroses et d'hématomes, et un cousin hémophile. L'examen clinique objective un hématome volumineux du dos de la main droite avec une hémarthrose aiguë du genou droit, un flexum du membre inférieur droit à 35° avec une importante amyotrophie du même membre.

Le diagnostic biologique d'hémophilie familiale b sévère fait à l'âge de 5 ans, a été confirmé avec un taux de FIX inférieur à 1%. Il s'agit d'un

polytransfusé qui actuellement présente des séquelles à type d'arthropathie chronique du genou droit et une positivité des agglutinines irrégulières et de l'hépatite virale B.

#### OBSERVATION N°9

Enfant G. C. âgé de 9 ans, d'ethnie Fon, en classe de CP2, hospitalisé pour la première fois à 18 mois pour syndrome hémorragique après une plaie labiale. Il s'agit du quatrième d'une fratrie de 6 enfants comprenant 2 hémophiles dont 1 décédé suite à une hémorragie négligée.

Dans les antécédents, on note les épisodes d'hématomes et d'hémarthroses surtout à la cheville. Dans les antécédents familiaux il y a un oncle maternel hémophile décédé après une hémorragie post circoncisionnelle et un cousin (observation n°8).

L'examen clinique n'objective rien de particulier. Le diagnostic biologique fait en 1984 suite à un syndrome hémorragique après la circoncision, a été confirmé en 1995. Il s'agit d'une hémophilie B familiale sévère, avec un taux de FIX inférieur à 1%. Il a déjà été transfusé 5 fois.

#### OBSERVATION N°10

Monsieur Z. S. âgé de 18 ans, d'ethnie Fon, élève en classe de cinquième à Avrankou, hospitalisé pour la première fois en 1990 à l'âge de 3 ans pour hémarthrose aigüe du genou après une chute. Il est l'aîné d'une fratrie de 8 enfants comprenant 4 hémophiles dont 1 décédé après circoncision.

Dans les antécédents, on note la notion d'hémarthrose et d'hématomes à répétition et il a 2 cousins hémophiles.

L'examen clinique objective une hémarthrose du genou gauche avec une importante amyotrophie, une hémarthrose douloureuse de la cheville gauche.

Le diagnostic biologique posé à l'âge de 7 ans après circoncision a été confirmé en 1995. Il s'agit d'hémophilie A familiale sévère, avec un taux FVIII inférieur à 1%. Le patient présente des séquelles à type d'amyotrophie de la cuisse gauche et une arthropathie chronique du genou gauche.

#### OBSERVATION N°11

Enfant A. A. âgé de 15 ans, d'ethnie Nagot, manœuvre agricole, hospitalisé pour la première fois en 1986 pour syndrome hémorragique après circoncision à Lomé. Aîné d'une fratrie de 4 enfants comprenant 2 hémophiles dont 1 décédé après incision d'un hématome crânien à l'âge de 2 ans.

On note dans ces antécédents une notion d'hématome, d'hémarthrose, et autres syndromes hémorragiques. On note également les manifestations hémorragiques chez certains de ses oncles maternels résidant au village.

L'examen clinique objective une plaie traumatique superficielle du coude gauche, avec hématome volumineux douloureux et un flexum du coude à 45°. Le diagnostic d'hémophilie A familiale modérée a été posé en 1986 à l'âge de 6 ans, et confirmé en 1995 avec un taux de FVIII égal à 5%. L'évolution a été favorable après transfusion et pansement compressif. Le patient ne présente aucune séquelle exceptée la positivité aux agglutinines irrégulières. Il s'agit d'un sujet polytransfusé.

## OBSERVATION N°12

Monsieur H. A. âgé de 26 ans, d'ethnie Fon, agent de commerce au Port Autonome de Cotonou, hospitalisé à Porto-Novo pour la première fois à l'âge de 6 ans pour syndrome hémorragique après une chute sur les lèvres. Aîné d'une fratrie de 7 enfants comprenant 3 garçons dont 2 hémophiles. Dans les antécédents on note des épisodes de quelques hémarthroses et d'hématomes avant l'âge de 16 ans. Par ailleurs, il signale l'existence d'un oncle maternel hémophile (résidant au Nigeria), et d'un cousin hémophile âgé de 3 ans. L'examen clinique n'a rien objectivé de particulier.

Le diagnostic d'hémophilie A familiale sévère posé en 1988 à 7 ans a été confirmé en 1995 avec un taux de FVIII inférieur à 1%. Le sujet mène une vie apparemment sans problème et ne présente aucune séquelle. Par ailleurs, il n'est pas circoncis.

Les hémophiles sélectionnés au cours de notre étude ont bénéficié chacun d'un bilan visant d'une part, à étudier les profils cliniques et biologiques de l'hémophilie du sujet noir africain au Bénin et d'autre part, à apprécier l'évaluation de la maladie par la recherche de complications spécifiques.

Au cours de ce travail, nous avons sélectionné 33 sujets de sexe masculin, appartenant tous à la race noire et présentant des manifestations hémorragiques.

Le bilan d'hémostase, pratiqué chez ces 33 sujets, a permis d'isoler 29 cas d'hémophiles. Nous nous sommes efforcés à analyser les profils épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutifs de la maladie hémophilique au Bénin.

### **III.2 PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DE L'HEMOPHILIE AU BENIN**

Au cours de cette partie comportant l'étude épidémiologique, nous avons successivement analysé :

La fréquence globale de l'hémophilie en fonction des départements les plus touchés, de la nature du déficit en facteur spécifique et selon la gravité.

#### **III.2.1 Fréquence globale de l'hémophilie**

Elle s'est faite en fonction des départements possédant le maximum d'hémophiles. 4 départements ne sont pas représentés en raison des difficultés rencontrées au cours de nos enquêtes. Pour les autres, les fréquences figurent dans le tableau N°1.

**TABLEAU N°1** : Fréquence des hémophiles en fonction des départements les plus touchés.

<b>POPULATION DE SEXE MASCULIN/ DEPARTEMENT</b>	<b>NOMBRES</b>	<b>POURCENTAGE</b>
Ouémé : 400 000	12	1 cas pour 30 000
ZOU : 300 000	17	1 cas pour 20 000

D'après nos estimations, les fréquences dans notre échantillon sont respectivement de 1 cas pour 30 000 habitants dans l'Ouémé et de 1 cas pour 20 000 habitants dans le Zou.

### III.2.2 Etude de la fréquence de l'hémophile selon le groupe ethnique

Les principaux groupes ethniques du Bénin sont au nombre de 8 :

- 1) Le groupe ADJA constitué des : Adja, Sahoué, Mina, Houla, Houéda, Ouatchi.
- 2) Le groupe FON regroupant : les Fon, Goun, Aïzo, Wémé, Tori, Mahi, Kotafon, Tofin, Seto et Agouna.
- 3) Le groupe BARIBA constitué de : Bariba, Boa, Boko.
- 4) Le groupe DENDI constitué de : Dendi, Djerma
- 5) Le groupe YOA – LOKPA regroupant : Yoa, Lokpa, Windji-Windji, Koto-Koli, Kabye, Soruba, Byobé.
- 6) Le groupe PEULH constitué des Peuls Ffulde, Gando.
- 7) Le groupe OTAMARI regroupant les Otamari, berba, Waaba, Yende.
- 8) Le groupe YORUBA constitué des nagots, Chabè, Idatcha, Yoruba, Mokolé.

TABLEAU N°2 : Répartition des hémophiles selon le groupe ethnique

<b>GROUPE ETHNIQUE</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
Adja	2	6,9%
Fon	26	89,6%
Bariba	/	/
Dendi	/	/
Yoa-Lokpa	/	/
Peulh	/	/
Otamari	/	/
Yoruba	1	3,5
Total	29	100

Excepté les 2 cas du groupe Adja, et le seul cas Yorouba, les hémophiles sont majoritaires dans le groupe Fon. Malgré cette relative prédominance, nous ne pouvons pas conclure que ce soit le seul groupe atteint dans le département du Zou, bien qu'ils soient majoritaires.

### III.2.3 Analyse de la fréquence de l'hémophilie selon la nature du déficit en facteur anti-hémophilique

Le dosage des facteurs VIII et IX ont permis d'apprécier la fréquence respective des formes A et B de l'hémophilie au Bénin. Les résultats figurent dans le tableau N°3.

Tableau N°3 : Répartition des malades selon la forme d'hémophilie

<b>HEMOPHILIE A</b>		<b>HEMOPHILIE B</b>	
Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
27	93,1%	2	6,9%

Comme le montre le tableau n°3, dans notre série, nous n'avons pu isoler que 2 cas d'hémophilie B. La totalité des sujets sont porteurs de l'hémophilie A.

### III.2.4 Répartition des malades selon la gravité de l'hémophilie

Le dosage du taux de facteur anti-hémophilique A et b a permis de classer les hémophiles en 3 groupes distincts :

- 2&

- l'hémophilie modérée, caractérisée par un taux compris entre 1 et 5% ;
- l'hémophilie mineure, définie par un taux de facteur compris entre 5 et 30%.

Le tableau N°4 : Répartition des malades en fonction du type d'hémophilie.

Classification des hémophiles	HEMOPHILIE A		HEMOPHILIE B	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Hémophile sévère (< 1%)	20	74,1	2	100
Hémophile modérée (< 1-5%)	5	18,5	0	0
Hémophile mineure (< 5-30%)	2	7,4	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>100</b>

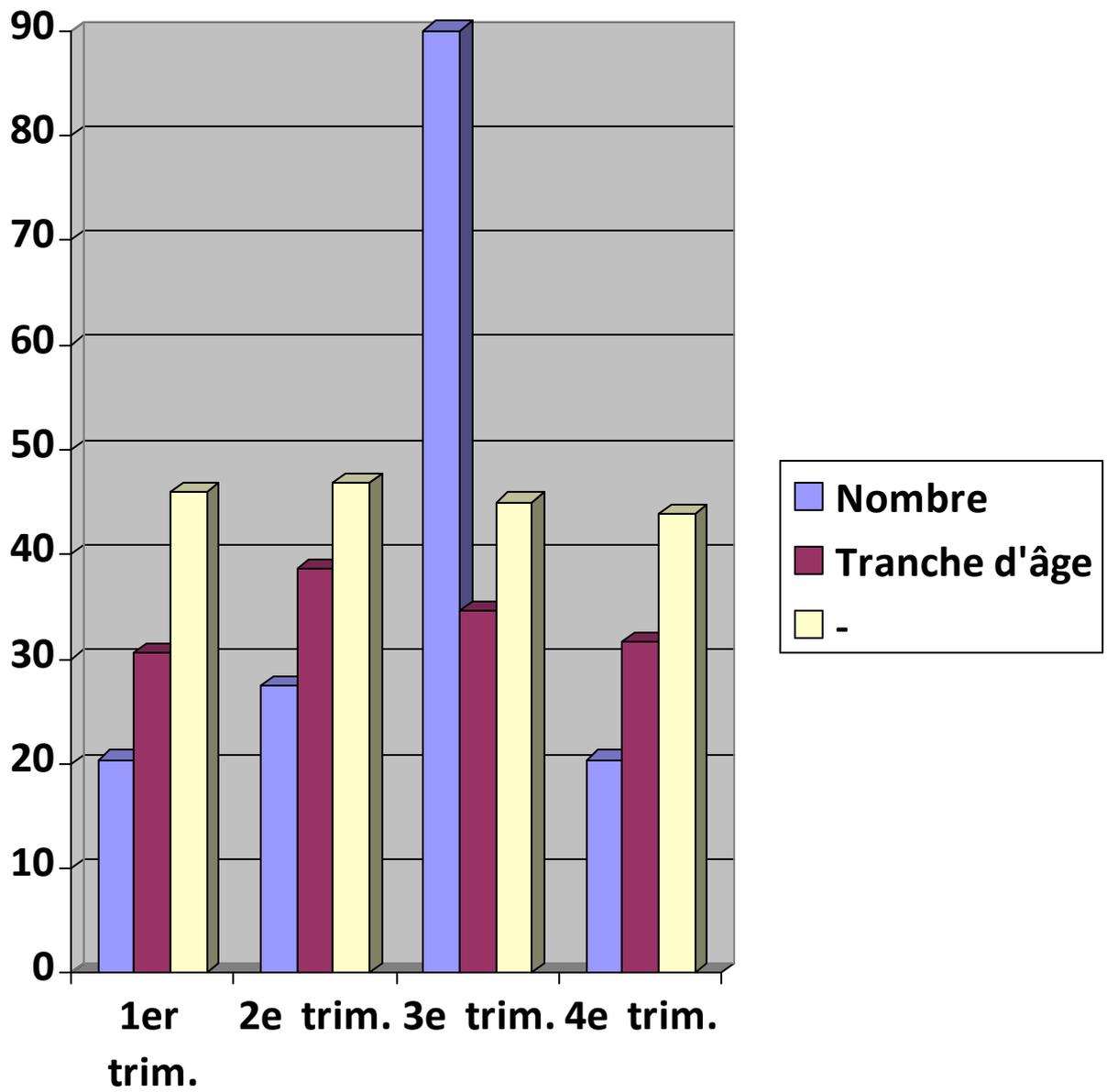
Que ce soit en A ou B, l'hémophilie sévère, contrairement aux autres types domine.

### **III. 3 PROFIL CLINIQUE DE L'HEMOPHILIE AU BENIN**

#### **3.3.1.1 Répartition des malades selon l'âge**

**TABLEAU N°5 : Etude des tranches d'âges des malades**

<b>TRANCHE D'AGE EN ANNEE</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
1 - 5	6	20,7
6 - 10	5	17,3
11 - 15	3	10,3
16 - 20	6	20,7
21 - 25	4	13,8
26 - 30	3	10,3
31 - 35	2	6,9
>36	0	0
Total	29	100



Graphique

Comme le montre le tableau 5 et l'histogramme 1, l'âge des malades varie entre 10 ans et 35 ans.

### **III.3.1.2 Répartition des malades selon l'âge du début du syndrome hémorragique**

**TABLEAU N°6** : Répartition des malades selon l'âge du début du syndrome hémorragique.

<b>TRANCHE D'ÂGE EN ANNEE</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
0 – 11 mois	5	17,2
1 – 2 ans	6	20,7
3 – 4	6	20,7
5 – 6	8	27,6
7- 8	2	6,9
9 – 10	2	6,9
11 – 12	0	0

#### **Graphisme**

Dans notre échantillonnage, comme l'indique le tableau 6 et l'histogramme 2 :

- Le début du syndrome hémorragique est très précoce (1 jour à 11 mois) dans 17,2%.
- Dans 20,7% il se situe entre 1-2 ans.
- Dans 48,3% il se situe entre 3 – 6 ans.
- Et dans 13,8% des cas il est tardif (7-10ans).

### III.3.1.3 Répartition des malades selon l'âge du début du syndrome hémorragique, et selon la gravité de l'hémophilie.

**TABLEAU N°7** : Répartition selon l'âge du début du syndrome hémorragique, et selon la gravité de l'hémophilie.

TRANCHE d'âge du début	SEVERE		MODEREE		MINEURE	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Avant 1an	3	13,6	2	40	0	0
1-2	5	22,7	1	20	0	0
3-4	5	22,7	0	0	1	50
5-6	7	31,8	1	20	0	0
7-8	1	4,6	1	20	0	0
9-10	1	4,6	0	0	1	50
11-12	0	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>100</b>

L'âge du début du syndrome hémorragique est d'autant plus précoce que l'hémophilie est plus grave. Dans l'hémophilie sévère, le maximum des malades est découvert entre 1 jour et 15 mois (soit 36,3%).

- Dans les formes modérées, la fréquence maximale de découverte du syndrome hémorragique se situe entre 6 mois et 15 mois (soit un taux de 60%). Tandis que les formes mineures, l'âge de découverte est plus étalé.

### III.3.2 Mode de révélations

### III.3.2.1 Répartition des malades selon le mode de révélation.

<b>MODE DE REVELATIONS</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
Circoncision	7	24,1%
Hématome	7	24,1%
Blessures diverses	8	27,6%
Hémorragies buccales et gingivales	3	10,4%
Injection	1	3,4%
Enquête familiale	3	10,4%
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100%</b>

On constate que dans 10,4% des cas, la découverte est systématique. Les blessures (27,6%) puis la circoncision (24,1%) et les hématomes (24,1%) constituent le motif de consultation dans la majorité des cas.

### I.3.2.2 Répartition des malades selon les modes de révélations et selon la gravité de l'hémophilie

TABLEAU N°9 : Répartition des malades selon les modes de révélation et selon la gravité

<b>Modes de révélations</b>	<b>SEVERE</b>		<b>MODEREE</b>		<b>MINEURE</b>	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Circoncision	4	18,2	2	40	1	50

Hématome	4	18,2	2	40	1	50
Blessure	8	36,4	0	0	0	0
Gingivorragie	2	9	1	20	0	0
Vaccination/injection	1	4,6	0	0	0	0
Enquête familiale	3	13,6	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>100</b>

Il existe une corrélation entre la gravité et le mode de découverte. En effet les blessures, la circoncision et les hématomes représentent les principales circonstances de découverte de l'hémophilie sévère, tandis que les blessures sont absentes dans les formes modérées et mineures.

### III.3.3 Signes cliniques

#### III.3.3.1 nature et fréquence des hémorragies

TABLEAU N°10 : Répartition du syndrome hémorragique et leur fréquence

<b>Nombre des hémorragies</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Hémarthrose	22	75,9
Hématome	27	93,1
Plaie cutanée	11	38

Hémorragie buccale et gingivale	10	31
Epistaxis	2	7
Hémorragie digestive	4	13,8
Hémorragie du cordon ombilical	1	3,4
Hémorragie neuro-méningée	1	3,4

On note une fréquence élevée des hémorragies spécifiques à l'hémophilie. Hémarthroses (75,9%), hématomes (93,1%), contrairement aux non spécifiques (plaies cutanées, épistaxis, hémorragies buccales et dentaires, hémorragies digestives).

### III.3.3.2 Nature et fréquence des hémorragies selon la gravité de l'hémophilie

Tableau n°11 : Répartition du syndrome hémorragique et leur fréquence selon la gravité de l'hémophilie.

Nature des hémorragies	HEMOPHILIE A					
	Sévère		Modéré		Meneur	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Hémarthrose	20	91	2	40	0	0
Hématome	22	100	4	80	1	50

Plaie cutanée	8	36,4	2	40	1	50
Hémorragie buccale et gingivale	8	36,4	2	40	0	0
Epistaxis	2	9	0	0	0	0
Hémorragie digestive	3	13,6	1	30	0	0
Hémorragie du cordon ombilical	1	4,5	0	0	0	0
Hémorragie neuro-méningée	1	4,5	0	0	0	0

Les signes pathologiques de l'hémophilie : hématomes et hémarthroses sont constants et élevés, tant dans les déficits sévères (191%) que modérés (120%) et moins fréquents dans les formes mineures.

### III.3.3.3 ETUDES DES DIFFERENTES LOCALISATIONS DES HEMARTHROSES

TABLEAU N°12 : Différentes localisation des hémarthroses

<b>LOCALISATION DES HEMARTHROSES</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
Genou	19	86,4
Cheville	2	9,1
Coude	4	18,2

Epaule	11	4,6
--------	----	-----

Les genoux constituent les principales localisations des hémarthroses (86,4%) puis viennent les coudes (18,2%).

#### III.3.3.4 Etude des différentes localisations des hématomes

TABLEAU N°13 : Différentes localisations des hématomes

LOCALISATION DES HEMATOMES	NOMBRE	POURCENTAGE
Cou	3	10,3
Langue	1	3,4
Mollet	9	31

Loge ant. de l'avt-bras	6	20,7
Bras	9	31
Cuisse (quadriceps)	7	24,1
Abdomen	3	10,3
Dos de la main	4	13,8
Dos	4	13,8
Seins	1	3,4
Face ant. et externe de la jambe	3	10,3
Scrotum	1	3,4

Les hématomes profonds c'est-à-dire musculaires sont beaucoup plus fréquents que les superficiels. Aucun accident de compression nerveuse n'a été observé dans notre série.

### III. 4 PROFIL BIOLOGIQUE DE L'HEMOPHILIE AU BENIN

#### III.4.1 Etude du bilan d'hémostase

##### III.4.1.1 Dans les formes d'hémophilie sévère

TABLEAU N°14 : Bilan d'hémostase chez les 22 malades d'hémophilie sévère.

N° D'ORDRE DES MALADES	TP (%)	TCA DU MALADE EN SECONDE	PLAQUETTES 10°/L	TAUX DE F VIII (%)	TAUX DE FIX (%)
1	89	50,9	160	<1	0
2	80	78,2	179	<1	0
3	89	79,8	165	<1	0
4	100	81,4	273	<1	0

5	100	102,2	206	<1	0
6	100	80,3	504	<1	0
7	100	89,4	262	<1	0
8	100	113,6	233	<1	0
9	100	71,5	200	<1	0
10	100	99,7	244	<1	0
11	100	78,0	152	<1	0
12	100	82,8	163	<1	0
13	100	86,6	205	<1	0
14	89	66,8	260	<1	0
15	100	62,3	182	<1	0
16	80	109,0	298	<1	0
17	89	60,3	266	<1	0
18	89	57,5	204	<1	0
19	100	72,4	269	<1	0
20	89	100,7	160	<1	0
21	89	102,3	171	0	<1
22	100	100,7	170	0	<1

- Les TP sont dans les limites de la normale
- L'allongement du TCA du malade est toujours >10'' et varie de 14'' à 81''
- Le taux des plaquettes est normal dans l'ensemble excepté une thrombocytose.

TCA Témoin      32''

TP Normal      65''

Plaquettes      150 000 à 400 000/mm<sup>3</sup>.

### III.4.1.2 Etude du bilan d'hémostase dans les formes modérées de l'hémophilie

Tableau n°15 : Bilan d'hémostase dans les formes modérées

N° D'ORDRE DES MALADES	TP (%)	TCA EN SECONDE	PLAQUETTES (mm <sup>3</sup> )	TAUX DE F VIII (%)	TAUX DE FIX (%)
1	89	45,8	176 000	4	0
2	100	59,6	286 000	3,5	0
3	89	59,3	286 000	4,5	0
4	89	74,0	294 000	2	0
5	100	72	149 000	5	0

TCA Témoin : 32''

TP Normal : 69%

Plaquette valeur normale : 150 000 à 400 000/mm<sup>3</sup>.

Le tableau 15 permet de noter :

- Un TP normal chez l'ensemble des malades
- Un TCA toujours allongé, supérieur à 10'' par rapport au témoin, et varie de 13'' à 42''.
- Un taux de plaquette normal chez tous les malades.

### III.4.1.3 Etude du bilan d'hémostase dans les formes mineures de l'hémophilie

TABLEAU N°16 : Bilan d'hémostase dans les formes mineures

N° D'ORDRE DES	TP (%)	TCA EN SECONDE	PLAQUETTES (en mm <sup>3</sup> )	TAUX DE F VIII (%)	TAUX DE FIX (%)
----------------	--------	----------------	----------------------------------	--------------------	-----------------

MALADES					
1	89	75,5	156 000	6,85	0
2	80	45,3	865 000	15	0

Tableau n°17 : Etude des paramètres érythrocytaires, leucocytaires et des constantes ferriques

N° d'ordre des malades	HB (g/l)	Hte (%)	GR (M)	Gb	P ??? (mm)	Vgm (fl)	ccmH (g/100 ml)	Tcoh (nng)	Fer	Capacité de fixation	Saturation (%)
1	7,9	27	3,55	8,2	160 000	76,9	28,9	22	0,50	2,63	19

2	15,7	50,6	5,80	3,9	179 000	87,2	35	30,5	1,73	2,8	61
3	14,3	42	4,57	3,7	165 000	93	33	31	0,93	2,4	37
4	10,2	36	5,11	6,9	273 000	70	28	19,9	0,94	2,4	37
5	12,7	43	5,9	7,3	206 000	72	29	21	0,66	4,4	15
6	8,4	34	4,6	6,8	504 000	73	24	18	0,53	4	13
7	12,6	41	5	4,9	262 000	82	30	25	0,93	3,6	25
8	11,4	38	5,08	9,3	233 000	75	30	22	0,88	3,38	26
9	9,8	32	3,69	9,8	200 000	87	31	26	0,63	3	21
10	3,8	14	2,66	7	206 000	53	27	14	0,40	2,22	19
11	9,8	31	4,5	12,8	504 000	68	31	21	0,75	4,13	22
12	9,8	31	3,87	12,1	163 000	80	31,6	25	0,75	4,13	22
13	7,2	0,25	3,5	7,3	205 000	75	29	20	0,78	3,33	23
14	12,6	40	5,2	6,8	260 000	82	33	31	0,80	3,40	25
15	9,5	29	4,76	13	182 000	60	32	19	0,50	2,39	22
16	10,5	34	4,59	6,8	298 000	74	31	23	1,37	4,5	30
17	10	37	5,5	6,4	266 000	67	27	18	0,85	3,42	25
18	10,3	36	5,53	8,4	204 000	65	28,6	18,6	1	3,9	28
19	13,4	45	5	3,7	269 000	90	29,7	26,8	0,94	2,16	35
20	12,4	40	4,65	4,4	160 000	86	31	27	0,71	3,8	25
21	13,2	42	5,17	4,9	171 000	81	31	25	1,12	4,81	23
22	9,5	34	5	6,7	170 000	68	27,9	19	0,5	2,35	22

L'étude des paramètres érythrocytaire et ferrique permet de noter : une anémie hypochrome, microcytaire chez 13 des hémophiles sévères, soit un pourcentage de 59,1%, et parmi ces 13 hémophiles, 5 présentent une anémie ferri-prive. Une anémie modérée normochrome, normocytaire chez 1 seul soit un pourcentage de 4,5% et un hémogramme normal chez 8 hémophiles soit un pourcentage de 36,4%.

Les paramètres leucocytaires sont normaux chez l'ensemble des hémophiles exceptés chez 3 d'entre eux où on note une leucocytose.

### III-4.2.2 Hémogramme et constantes ferriques dans les formes modérées de l'hémophilie

**TABLEAU N° 18 :** Répartition de l'hémogramme et des constantes ferriques dans les formes modérées de l'hémophilie

N° d'ordre des malades	HB (g/l)	HTE (%)	GR (M)	GB	Piquet (mm)	VGM (fl)	COMH (g/100 ml)	TCOH (nng)	FER	Capacité de fixation	Saturation (%)
1	9,7	34	4,23	7,7	176 000	80	28	23	0,60	2,82	29
2	11,3	33	4,66	10,2	286 000	70	34	24	1,07	4,15	25
3	13,7	44	5,3	4,8	286 000	83	31	25	0,93	2,4	38
4	12	41	5,5	7,4	294 000	74	29	21	0,72	2,52	29
5	9,5	32	4,52	4,8	191 000	70	29,6	21	0,53	1,99	26

- L'étude des paramètres érythrocytaires et ferriques, révèle une anémie hypochrome microcytaire chez 3 des 5 malades porteurs d'hémophilie modérée soit un pourcentage de 60%.

Tandis que les constantes ferriques sont normales chez tous les hémophiles sauf un.

- L'étude des paramètres leucocytaires met en évidence 1 seul cas type d'hyperleucocytose.

### III.4.2.3 Hémogramme et constantes ferriques dans les formes mineures de l'hémophilie

**TABLEAU 19 :** Répartition de l'hémogramme et des constantes ferriques dans les formes mineures de l'hémophilie

N° d'ordre des malades	HB (g/l)	HTE (%)	GR (M)	GB	Piquet (mm)	VGM (fl)	COMH (g/100 ml)	TCOH (nng)	FER	Capacité de fixation	Saturation (%)
1	8	29	4,25	5,1	865 000	69,2	27,2	18,8	0,5	2,55	22
2	10	35	4,61	5,6	156 000	75,9	28	21	1	3	36

- Les deux hémophiles mineurs, présentent une anémie microcytaire hypochrome, ferriprive dans un seul cas (patient pris au moment de l'hémorragie).
- Le taux de leucocytes est normal par ailleurs.

### III-4.3 Etude de l'électrophorèse de l'hémoglobine

#### III.4.1 Type de l'hémoglobine

TABLEAU N°20 : Répartition du type de l'électrophorèse de l'hémoglobine

<b>Forme de l'électrophorèse</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
AA	18	62,1
AS	10	34,5
AC	1	3,5
SS	0	0
SC	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

- Différentes formes rencontrées sont les formes AA, AS, AC avec une prédominance de la forme AA (62,1%).

#### III.4.3.2 Etude de l'électrophorèse de l'hémoglobine en fonction du type de l'hémophilie

Tableau n°21 : Répartition de l'électrophorèse de l'hémoglobine en fonction du type de l'hémophilie

<b>DIFFERENTE FORME DE L'ELECTRO DE HB</b>	<b>Sévère</b>	<b>Modéré</b>	<b>Meneur</b>

	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
<b>AA</b>	13	59,1	4	80	1	50
<b>AS</b>	8	36,4	1	20	1	50
<b>AC</b>	1	4,5	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	22	100	5	100	2	100

- Les différentes formes rencontrées sont les formes AA, AS, AC avec une prédominance de la forme AA (62,1%).

Quelle que soit la gravité de l'hémophilie, le type AA domine.

#### III.4.4 Etude de quelques paramètres biochimiques

##### III.4.4.1 Etude du bilan biochimique chez les hémophiles sévères

TABLEAU N°22 : Répartition du bilan biochimique chez les hémophiles sévères

N° d'ordre des malades	TGO	TGP	GGPD	FER	Capacité de fixation	Taux de Saturation
1	36	13	>15	0,5	2,63	19
2	28	18	10	1,73	2,80	61

3	30	15	12	0,93	2,40	37
4	21	20	>15	0,94	2,40	37
5	20	19	12	0,66	4,4	15
6	17	10	12	0,53	4	13
7	17	10	12	0,93	3,6	25
8	28	17	11	0,88	3,38	26
9	26	15	10	0,63	3	21
10	48	17	7	0,4	2,22	19
11	33	26	15	0,75	4,13	22
12	35	12	15	0,75	4,13	22
13	29	18	12	0,78	3,33	23
14	32	20	10	0,80	3,40	25
15	47	12	15	0,50	2,35	22
16	37	34	15	1,37	4,5	30
17	28	17	17	0,85	3,42	25
18	26	10	>15	1	3,9	28
19	28	19	10	0,94	2,16	35
20	34	16	15	0,71	3,8	25
21	23	17	6	1,12	4,81	23
22	25	17	13	0,5	2,35	22

Ce tableau nous permet de noter :

- Un déficit en fer chez 5 des malades hémophiles sévères. Le reste du bilan biochimique est normal chez tous les hémophiles sévères.

#### III.4.4.2 Etude du bilan biochimique chez les hémophiles modérés

**TABLEAU N°23 : Répartition des paramètres biochimiques chez les hémophiles modérés**

N° d'ordre des malades	TGO	TGP	GGPD	FER	Capacité de fixation	Taux de Saturation
1	10	25	12	0,6	2,82	29
2	26	15	11	1,07	4,15	25
3	25	10	12	0,93	2,40	38
4	28	19	12	0,72	2,52	29
5	26	14	10	0,53	1,99	26

- Un déficit en fer est également observé chez 1 patient parmi les 5 hémophiles modérés. Le reste des constantes biochimiques est normal par ailleurs.

#### III.4.4.3 Etude du bilan biochimique chez les hémophiles mineurs

Tableau n°24 : Répartition des paramètres biochimiques chez les hémophiles mineurs

N° d'ordre des malades	TGO	TGP	GGPD	FER	Capacité de fixation	Taux de Saturation
1	44	50	>15	0,50	2,55	22

2	40	19	>15	1	3	36
---	----	----	-----	---	---	----

On note un déficit en fer chez un hémophile mineur. Le reste du bilan biochimique est normal.

### **III.5 PROFIL EVOLUTIF DE L'HEMOPHILIE AU BENIN**

#### **III.5.1 Etude des complications ostéo-articulaires et musculaires**

##### **III.5.1.1 Les lésions ostéo-articulaires et atteintes musculaires**

##### **III.5.1.1 Fréquence globale et nature des lésions ostéo-articulaires et musculaires**

Nos patients hémophiles ont bénéficié d'un bilan à la fois clinique et radiologique, en vue d'apprécier la fréquence et la nature des lésions ostéo-articulaires et les déformations musculaires.

Les résultats figurent dans les tableaux suivants :

**TABLEAU N°25 : Fréquence des lésions ostéo-articulaires et musculaires**

<b>ARTHROPATHIE CHRONIQUE</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
Hypertrophie ostéo-articulaire au genou	9	31

Hypertrophie ostéo-articulaire au coude	2	6,9
Déformation ostéo-articulaire	3	10,4
Absence de lésions	15	51,7
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

<b>ATTEINTES MUSCULAIRES</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
Amyotrophie musculaire au M. I (cuisse)	12	41,4
Amyotrophie musculaire au M. S (coude)	2	6,9
Absence de lésions	15	51,7
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

\* Les tableaux permettent de noter que les lésions ostéo-articulaires sans distinction de la région ont été observées dans 37,9% des cas : avec une prédilection pour les genoux (31%). Dans 10,4% des cas l'atteinte articulaire, est invalidante car ayant entraîné des déformations ostéo-articulaires.

Toujours sans distinction de la région, on observe des amyotrophies musculaires dans 48,3% des cas dont 41,4% au membre inférieur (cuisse).

III.5.1.1.2 Répartition des lésions ostéo-articulaires et musculaires selon la gravité de l'hémophilie

TABLEAU N°26 : Répartition des lésions ostéo-articulaires et musculaires selon la gravité de l'hémophilie

LESIONS OSTEO-ARTICULAIRES ET MUSCULAIRES	Sévère		Modéré		Meneur	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Hypertrophie ostéo-articulaire du genou	8	36,4	1	20	0	0
Hypertrophie ostéo-articulaire du coude	1	4,5	1	20	0	0
Déformation ostéo-articulaire	2	9,1	1	20	0	0
Amyotrophie musculaire au membre inférieur	10	45,5	2	40	0	0
Amyotrophie musculaire au membre supérieur	1	4,5	0	0	0	0

- Les lésions ostéo-articulaires sont présentes chez 40,9% des hémophiles sévères, et absentes chez les modérés et chez les mineurs ;
- L'étude de la nature des lésions permet de constater la présence d'une hypertrophie des genoux dans 36,4% dans les formes sévères, et dans 20% dans les formes modérées ; on a constaté une hypertrophie du coude dans 4,5% dans les formes sévères et dans 20% dans les formes modérées.

Les déformations ostéo-articulaires, absentes dans les formes mineures, sont observées dans 9,1% et 20% respectivement dans les formes sévères et modérées.

Les amyotrophies musculaires s'observent dans 50% des cas dans les formes sévères dont 45,5% au membre inférieur et dans 40% des cas dans les formes modérées essentiellement au membre inférieur. Les formes mineures sont indemnes de toute atteinte musculaire.

### III.5.1.2 Résultats des lésions radiologiques en fonction de la classification de Peterson

C'est la classification choisie pour l'étude des lésions radiologiques dans notre série. (Genoux). Les modifications observées sont cotées : 0, 1, 2 en fonction de leur sévérité. Ces différentes notes sont additionnées pour obtenir un score global qui est compris entre 0 et 13 pour l'articulation concernée, 0 correspondant à une articulation normale et 13 à une articulation totalement détruite.

**TABLEAU N°27** : Répartition des lésions en fonction de la classification de Peterson

<b>SCORE</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
0 – 5	21	72,5
6 – 10	6	20,6
11 - 13	2	6,9
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

Selon ce tableau, nous avons répartis nos patients en 3 catégories selon les scores obtenus. Ici les patients se trouvant dans la fourchette de 0 à 5 sont prépondérants avec 72,5%.

<b>ANTICOAGULANTS CIRCULANTS</b>	<b>NOMBRE DE CAS</b>	<b>POURCENTAGE</b>
Présents	0	0
Absents	29	100

La recherche d'anticoagulants circulants s'est révélée absente chez tous nos malades hémophiles.

### III.5.3 Recherche des agglutinines irrégulières (RAI)

#### III.5.3.1 Fréquence globale des agglutinines irrégulières

TABLEAU N°29 : Recherche des agglutinines irrégulières

<b>RAI</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
Présents	3	10,34
Absents	26	89,66
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

La recherche d'agglutinines irrégulières s'est avérée positive chez 3 malades soit 10,34%. (Ces 3 malades sont des polytransfusés).

### III.5.4 Etude des complications post infectieuses transfusionnelles

#### III.5.4.1 Infection H. I. V. et hépatite virale (HBS)

TABLEAU N°30 : Recherche de l'antigène H.B.S. et des A. C. anti- V.I.H

ANTIGENE HBS	NOMBRE	POURCENTAGE
Présents	6	20,7
Absents	23	79,3

HIV	NOMBRE	POURCENTAGE
Présents	0	0
Absents	29	100

- La recherche de l'antigène australia (AgHBS) s'est avérée positive chez 6 malades (20,7%). Il s'agit d'une contamination secondaire aux transfusions multiples.
- Aucun cas d'infection à H.I.V. n'a été décelé dans notre série.

### III.5.5 Retentissement de l'hémophilie sur le niveau intellectuel

Nous avons évalué le degré de scolarisation de nos malades, et leurs activités dans la vie. Les résultats figurent dans les tableaux N°31, 32 et 33.

TABLEAU N°31 : Degré scolarisation selon l'âge.

AGE EN ANNEE	CLASSE	NOMBRE
--------------	--------	--------

9 – 10	CP2	3
9 – 10	CE1	2
14 – 15	CM2	2
17	5 <sup>ème</sup>	1
18 – 20	5 <sup>ème</sup>	2
22 – 23	Term.	2

TABLEAU N°32 : Activité professionnelle selon l'âge.

Activité professionnelle	Nombre	Age en année
Marin	1	35
Apprenti-tailleur	2	19 et 27
Apprenti-soudeur	2	19
Cultivateur	2	15
Transitaire	1	27
Apprenti-électricien	1	22
Aucune activité	2	22 et 35

TABLEAU N°33 : Malades non scolarisés

Non scolarisé	Nombre
Enfant d'âge < à 3ans	6

L'âge des hémophiles est très élevé pour le niveau des classes. Par ailleurs un nombre assez important rentre très tôt dans la vie professionnelle.

### **PRONOSTIC**

Parmi les hémophiles fichés et suivis régulièrement depuis la découverte de la maladie, nous avons déploré 5 cas de décès, survenus dans les conditions suivantes :

- Anémie aigüe chez 4 sujets
- Hématome du larynx négligé chez 1 sujet ayant entraîné une asphyxie.

Les motifs de ces anémies sont les suivants :

- Une hémorragie massive suite à des coups de fouets à l'école par la maîtresse à l'âge de 12 ans ;
- Une hémarthrose négligée volumineuse, ayant entraîné une spoliation sanguine, à l'âge de 12 ans ;
- Un hématome volumineux de la jambe et de la cuisse à l'âge de 7 ans.
- Le dernier dû à une hémorragie après un traumatisme crânien.

# CHAPITRE IV

## COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

### **IV.1 PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DE L'HEMOPHILIE AU BENIN**

#### **IV.1.1 Fréquence globale de l'hémophilie**

Au cours de ce travail, nous nous sommes fixés comme objectif d'évaluer la fréquence globale de l'hémophilie au Bénin, car rares sont les travaux statistiques qui ont été consacrés à l'étude de la fréquence de la maladie en

Afrique. Les cas rapportés par la littérature africaine au sujet des hémophiles sévères fichés dans les grands centres hospitaliers ne permettent pas une bonne évaluation de la fréquence de cette diathèse en Afrique car ils sont généralement en nombre réduit. Fort de cela, certains auteurs africains ont affirmé donc que la maladie hémophilique est rare chez le noir Africain.

JUHAN et col (24) rapportent en 1973 en 3 ans d'activités 3 cas d'hémophilie dans 2 familles camerounaises.

LINHARD et coll (32) publient en 1967 les 2 premiers cas d'hémophilie, après plus de 15 ans de pratique de laboratoire à l'hôpital LE DANTEC et au Centre National de Transfusion Sanguine de Dakar.

de-MEDEIROS et col publient (11) en 1974 deux (2) nouveaux cas d'hémophilie au Sénégal, 6 ans après la première publication. de-MEDEIROS et d'autres coll (12) n'ont observé au total que 6 cas d'hémophilie entre 1967 et 1974 au Sénégal donc en 7 ans.

MUKIIBI et coll (39) rapportent 112 cas d'hémophilie entre janvier 1980 et juin 1988 au Zimbabwe.

OMER et coll (41) en 1972 ont décrit en 4 ans 36 cas d'hémophilie au Soudan.

Pour LOTHE (33) qui n'a observé que 8 cas d'hémophilie entre 1959 et 1967 en Ouganda, la maladie hémophilique est rare chez le noir Africain. PENNORS (42) en Côte d'Ivoire avait recensé 12 cas d'hémophilie en 1973. Il est aisé de constater qu'aucune de ces nombreuses publications ne rend réellement compte de la fréquence réelle de l'hémophilie en Afrique. Elles sont toujours

évaluées en fonction du pays concerné. Au cours de notre étude sur une cohorte de 33 sujets de sexe masculin, le bilan d'hémostase a permis d'isoler 29 cas d'hémophilie. La fréquence globale a été estimée en fonction des deux départements concernés par notre enquête.

D'après nos estimations, ces fréquences sont respectivement de 1 cas pour 30.000 habitants dans l'Ouémé, et de 1 cas pour 20.000 habitants dans le Zou.

Dans notre série, la fréquence globale peut donc être estimée approximativement à 1 cas pour 25 000 habitants.

GAZENGEL (19) en 1988 évalue dans son dossier la fréquence de l'hémophilie en France à 1 cas pour 5 000 garçons.

Pour KITONYI et coll (27) l'incidence de l'hémophilie dans certaines communautés noires du KENYA est estimée à 0,5 ou 1 cas pour 10 000 nouveau-nés de sexe masculin.

Pour HESSELING et coll (22), la fréquence de l'hémophilie jusqu'en 1982 était de 1 cas pour 100 000 habitants dans les régions du sud-ouest africain.

Pour KOFFI (28), la fréquence globale de l'hémophilie en 1989 en Côte d'Ivoire était estimée à 8 cas pour 100 000 habitants.

KUKIIBI et col (39) estiment l'incidence de l'hémophilie A à 375 pour 7,5 millions d'habitants au Zinbabwe.

Nous serions tentés de dire, comme l'ont déjà cité certains auteurs noirs, que par notre étude, la maladie hémophilique n'est pas aussi fréquente. Néanmoins, nos chiffres sont conformes en général à la fréquence africaine mais beaucoup moindre à celle de la France. Mais nous aimerions attirer l'attention sur le fait que cette fréquence approximative ne dépend que de 2 départements parmi les 6 du Bénin.

L'absence de données dans les 4 autres départements ne nous permet pas d'affirmer qu'ils sont dépourvus de malades hémophiliques.

#### IV.1.2 Distribution de l'hémophilie en fonction des groupes

L'hémophilie prédomine dans le Groupe-FON (Fon, Goun, Aïzo, Wémé, Tori, Tofin Seto, Agouna) qui est un groupe ethnique à forte consanguinité.

Cette constatation est corroborée par plusieurs travaux africains, qui établissent une corrélation entre la consanguinité et la fréquence de l'hémophilie.

PENNORS (42) en Côte d'Ivoire note une incidence élevée de l'hémophilie dans le groupe Akan.

Pour JUHAN et col (24) l'hémophilie est plus fréquente dans le groupe Bamiléké.

KASILI et coll (26) rapportent des fréquences plus élevées de l'hémophilie dans les groupes ethniques Kikuyu et kambas au Kenya.

Pour OMER et coll (41) la maladie hémophilique est plus fréquente dans les groupes ethniques Gaali au Soudan.

Contrairement à nos résultats, certains travaux n'établissent aucun rapport entre consanguinité et la fréquence de l'hémophilie, en particulier ceux de de-MEDEIROS et col (12) au Sénégal, de LOTHE (33) en Ouganda, de KOFFI (28) en Côte d'Ivoire et MENGISTU et coll (38) en Ethiopie. Malgré cette relative prédominance dans le groupe FON, nous émettons une réserve quant à conclure, que ce soit le groupe majoritairement atteint, tant que des études statistiquement plus approfondies n'auraient pas été faites, encore que dans le département du Zou, les Fons constituent l'ethnie majoritaire.

### IV.1.3 Fréquence des différents types d'hémophilies

Dans notre étude, nous avons dépisté 27 cas d'hémophilie A soit un pourcentage de 93% contre 2 cas d'hémophilie B soit un pourcentage de 7%. Cette haute prévalence de l'hémophilie A est confirmée par tous les travaux de la littérature.

PENNORS (42) en Côte d'Ivoire note sur un échantillon de 12 hémophiles, 10 cas de forme A et 2 cas de forme B. Ce qui prouve, contrairement aux résultats de KOFFI (28), que l'hémophilie B existe bien en Côte d'Ivoire.

En France, ALAGILE (2) sur 357 cas de déficits congénitaux en facteurs plasmatiques de coagulation, l'hémophilie représentait à elle seule 94,1% ; et parmi les 326 hémophiles, les fréquences étaient respectivement de 75,9% pour la forme A et de 15,4% pour la forme B. Dans son étude GAZENGEL (19) retrouve 85% de forme A contre 15% de forme B et plus récemment MANICOT (36) estime à 80% la forme A contre 20% de forme B en Europe.

COUKHA et coll (8) en Tunisie, OMER et Coll (41) au Soudan, MUKIIBI et coll (39) au Zimbabwe, de-MEDEIROS et coll (12) au Sénégal et MENGISTU et coll (38) en Ethiopie.

## **IV.2 PROFIL CLINIQUE DE L'HEMOPHILIE AU BENIN**

### IV.2.1 La gravité de l'hémophilie

L'estimation de l'activité coagulante du facteur anti hémophilique, montre que toutes les formes cliniques classiques liées à la gravité de la maladie, sont présentes dans notre série, selon les proportions suivantes :

- 75,8% des malades sont porteurs d'une hémophilie sévère dont 7% de forme de B (taux de facteur VIII : C inférieur à 1% ;
- 17,2% sont des hémophiles modérés (taux de facteur VIII : C compris entre 1 et 5%).

- 7% des sujets sont des hémophiles mineurs.

L'expression de la gravité de l'hémophilie au Bénin est assez particulière, car elle est largement dominée par les formes sévères.

Cette constatation est contraire à la quasi-totalité des travaux africains en notre possession, selon lesquels l'hémophilie ne représenterait aucune particularité chez le noir africain.

PENNORS (42) en 1973 a noté parmi les 12 cas d'hémophiles de sa série, 50% de formes sévères et 50% de formes atténuées.

Au Nigeria ESSIEN et coll (16) rapportent en 1984, 65 cas d'hémophilie dont la gravité a donné les résultats suivants : 14 cas de formes sévères, 35 cas de forme modérées, 20 cas de formes mineures.

Au Zimbabwe en 1987, MUKIIBI et coll (39) ont publié 106 cas d'hémophilie, dont la distribution selon la gravité est nettement différente de la nôtre, à savoir : 12,2% de formes sévères, 37,7% de formes modérées et 50% de formes mineures.

En Tunisie, dans la série de TEBIB et coll (49) comportant 50 cas d'hémophiles, la répartition selon la gravité a donné : 23 cas d'hémophiles sévères, 27 cas d'hémophiles modérés.

En Côte d'Ivoire, KOFFI en 1989 (28) a noté parmi les 20 cas d'hémophilie de sa série 25% de formes sévères, 40% de formes modérées, 35% de formes mineures.

Cette particularité de la gravité de l'hémophilie dans notre série est due probablement au fait que les formes modérées et mineures ne soient pas dépistées assez fréquemment. En effet, les formes mineures ne se dépistent généralement que lors d'un acte chirurgical, or le bilan pré-opératoire est souvent négligé dans certaines formations sanitaires de notre pays pour minimiser le coût des actes chirurgicaux.

#### IV.2.2 Age de début du syndrome hémorragique

Dans notre série la majorité des malades sont des enfants et des adolescents (69%), comme dans la littérature (2, 13, 19).

Dans notre étude, les âges du début du syndrome hémorragique varient, de 1 jour à 10 ans.

Le début du syndrome hémorragique est précoce (1jour à 15 mois) 36,3% des cas de la forme sévère et 60% dans les formes modérées. Les premières manifestations sont observées pendant la période néonatale ou en fin d'apprentissage de la marche.

Nos résultats corroborés par les travaux de la littérature prouvent que les débuts des hémorragies chez l'hémophile africain ne présentent aucune particularité notable.

C'est ainsi que PENNORS (42) dans sa série fixe le début du syndrome hémorragique entre 1 an et 2 ans respectivement pour les formes sévères et modérées observées en Côte d'Ivoire.

de-MEDEIROS et coll (12) au Sénégal situe l'âge du début des hémorragies entre 15 mois et 18 mois dans les formes sévères.

JUHAN et coll (24) au Cameroun rapportent un cas d'hémophilie sévère découvert à la naissance. Ils évaluent par ailleurs le délai moyen d'apparition des hémorragies à 8 mois pour les formes sévères et à 4 ans pour les formes modérées.

Au Nigeria ESSIEN et coll (16) confirment la précocité des hémorragies du sujet noir. Pour ces auteurs les hémorragies débutent entre 2 mois et 4 mois dans les formes sévères.

De même en Tunisie TEBIB et coll (49) ont observé que le début des hémorragies est variable et étalé. Dans leur série de 50 ans, la répartition des âges de début des hémorragies se situe au cours de la première année et deuxième année de vie dans les formes sévères, et à l'âge de 7 ans pour les formes modérées.

En Côte d'Ivoire, KOFFI (28) situe le début du syndrome hémorragique entre 9 mois à 2 ans dans 80% des formes sévères et dans 50% et 14,3% des cas, respectivement dans les formes modérées et mineures.

Pour MENGISTU et coll (38) les hémorragies sont d'apparition tardives dans les formes modérées de l'hémophilie en Ethiopie. Le début des hémorragies se situe aux alentours de 8 ans.

En Europe, CAMBOULIVES (7) rapporte une fréquence élevée des hémorragies néonatales chez les hémophiles sévères, et insiste sur un bilan d'hémostase systématique à la naissance.

Comme l'a écrit ALARGILE (2) l'apparition clinique des premières manifestations hémorragiques est d'autant plus tardive que le degré d'hémophilie est plus atténué.

Cependant, dans notre série, le début du syndrome hémorragique a été tardif entre 5 et 6 ans dans 31,8% des formes sévères. Cet âge correspond à la période au cours de laquelle l'enfant fait ses premières expériences de jeux en communauté, de jeux audacieux et brutaux et où le risque d'affection cutanée est très important.

#### IV.2.3 Nature et fréquence des hémorragies

L'étude de la fréquence globale des différents types d'hémorragies fait apparaître dans notre série une prévalence élevée des hémorragies spécifiques de l'hémophilie.

Les hémarthroses sont observées dans 75,9% des cas. Les hématomes dans 93,1% des cas. Par contre les hémorragies non spécifiques de l'hémophilie sont relativement peu fréquentes. Il s'agit des épistaxis, des hémorragies buccales et gingivales présentes dans 31% des cas et des blessures cutanées observées dans 38% des cas.

Il a été observé un cas d'hémorragie du cordon ombilical. Les hémorragies digestives bien que rares dans notre série occupent une place

prépondérante parmi les hémorragies viscérales. En effet, 4 malades (soit 13,8%) en sont atteints, contre un seul cas d'hémorragie cérébro-méningée.

Une analyse du syndrome hémorragique en fonction de la gravité de l'hémophilie nous a permis d'apprécier le profil clinique des différentes formes de la maladie.

#### IV.2.3.1 Dans les formes sévères de l'hémophilie

Les hémorragies spécifiques non-extériorisées sont très fréquentes. Les hémarthroses quasi constantes s'observent chez 20 malades sur les 22. La fréquence des hémarthroses chez ces malades varie entre 1 et 15 par an. Parmi les 20 malades présentant les hémarthroses aiguës, 9 ont une arthropathie chronique. Les hématomes sont notés chez tous les hémophiles sévères dans notre série (100% des cas).

Le caractère essentiel de cette manifestation hémorragique de l'hémophilie est d'être provoqué le plus souvent par un traumatisme minime, au point que certains d'entre eux peuvent apparaître comme spontanés, le malade ayant méconnu ou oublié le microtraumatisme initial. Dans ces formes sévères, les hémorragies non spécifiques sont relativement fréquentes.

Les plaies cutanées, les hémorragies buccales et gingivales sont observées chacune chez 8 malades, soit un pourcentage de 72,8% pour les deux.

Les hémorragies digestives sont notées chez 3 malades (13,6% des cas). Il s'agit de mélaena ou d'hématémèse.

Les épistaxis ne sont notées que chez 2 malades (9,6% des cas). Les hémorragies cérébro-méningées qui font toutes la gravité que la maladie hémophilique, n'ont été signalées que chez un seul malade. Aucun cas d'hématurie n'a été retrouvé au cours de notre étude.

#### IV.2.3.2 Dans les formes modérées de l'hémophilie

Les hémorragies extériorisées non spécifiques sont relativement fréquentes comme précédemment. Les plaies cutanées, les hémorragies buccales et gingivales s'observent dans 80% des cas chez les malades modérés. Les hémorragies digestives (hématémèse et mélaena) ne sont notées que chez un seul malade sur les 5 atteints d'hémophilie modérée. Les hémorragies non extériorisées et spécifiques de l'hémophilie sont également fréquentes : hémarthroses et hématomes. Elles sont notées dans 120% des cas.

#### IV.2.3.3 Dans les formes mineures de l'hémophilie

Les hémorragies extériorisées spécifiques de la maladie notamment les hématomes non extériorisées spécifiques de la maladie notamment les hématomes sont en proportions égales. Les plaies cutanées sont notées chez 1 seul des 2 hémophiles mineurs. Les hématomes sont observés également chez 1 seul d'entre eux.

Il se dégage de notre travail les remarques suivantes : les hémorragies extériorisées (plaies cutanées, buccales et gingivales, épistaxis et hémorragies

digestives) sont fréquentes dans l'hémophilie du sujet noir Africain. Elles sont surtout identifiées dans les formes sévères et modérées. Cette constatation est confirmée par plusieurs travaux africains.

PENNORS (42) dans une série de 12 hémophiles (sévère et modéré) note en Côte d'Ivoire la présence constante et élevée des hémorragies cutanées et des gingivorragies chez tous les malades, avec 2 cas d'hémorragies digestives. L'hématurie est absente chez tous les malades.

Pour de-MEDEIROS (12) au Sénégal, le tableau clinique de l'hémophilie se caractérise par une nette prédominance des épistaxis, des gingivorragies et des hémorragies cutanées de section qui se retrouvent chez tous les malades. Les hématuries sont totalement absentes.

En Ethiopie, MENGISTU et coll (38) mentionnent une fréquence élevée des épistaxis à répétition, des hématomèses et des mélaenas dans les formes sévères et modérées.

RIYAT et coll (45) au Kenya, rapportent une fréquence élevée de saignement cutanés et d'hématuries dans les formes sévères comme modérées.

Par contre, KOFFI (28) en Côte d'Ivoire observe une prédominance des hémorragies extériorisées dans les formes modérées et mineures.

Les hémorragies non extériorisées sont très fréquentes dans les formes sévères et modérées de l'hémophilie chez le noir africain. De nombreux travaux de la littérature africaine étayent ce constat.

Au Kenya, KITONYI et col (27) notent une fréquence élevée des hémarthroses dans les formes sévères de l'hémophilie.

ESSIEN et coll (16) au Nigeria, mentionnent la haute prévalence des hématomes dans les formes sévères et dans certaines formes modérées de l'hémophilie.

RIYAT et coll (45) au Kenya, rapportent une fréquence élevée des hémarthroses et hématomes dans les formes sévères et dans les formes modérées.

Pour PENNORS (42) en Côte d'Ivoire, les hématomes et les hémarthroses ne s'observent que dans les formes graves. A l'inverse, d'autres auteurs mentionnent une fréquence peu élevée d'hémarthroses et d'hématomes dans l'hémophilie chez le noir africain, en particulier dans les formes sévères et modérées.

KOFFI (28) en Côte d'Ivoire, note une fréquence faible de ces hémorragies non extériorisées dans la série et leur caractère peu spécifique chez l'hémophile noir africain.

Pour de-MEDEIROS et coll (12) au Sénégal, les hémarthroses et les hématomes sont rares ans les tableaux cliniques d'hémophiles chez le noir africain.

En Ethiopie, MENGISTU et coll (38) mentionnent la rareté des hémorragies non extériorisées et l'absence des hématomes dans sa série. Comme l'ont constaté FONLUPT et coll (18) dans leur étude, l'hémophile modéré est presque aussi souvent atteint que les hémophiles sévères. Dans la littérature européenne, la plupart des auteurs (13) (17) estiment que 70% des hémophiles présentent des accidents hémorragiques notables.

#### IV.2.4 Localisation des hémarthroses

Dans notre série, l'atteinte des genoux est fréquente au cours des hémarthroses. Elle représente à elle seule 86,4%. L'atteinte des coudes est relativement fréquente dans notre série. Le plus souvent, il s'agit d'atteinte pluriarticulaire incluant les articulations des chevilles et de l'épaule (dans un cas). La prédominance des hémarthroses du genou puis du coude, est confirmée par la plupart des travaux en notre possession.

En effet, le genou est une articulation portante, qui n'est ni emboîtée, ni protégée par des masses musculaires. C'est la raison pour laquelle le genou occupe la première place dans les atteintes articulaires de l'hémophilie.

Pour PENNORS (42), les coudes et les chevilles sont les articulations les plus touchées après le genou.

Selon LOTHE (33), les hémarthroses sont localisées par ordre de fréquence : aux genoux, aux coudes, aux chevilles et aux hanches.

TEBIB et coll (49) classent par ordre les articulations les plus fréquemment touchées au cours de l'hémarthrose aiguë : les genoux, les

chevilles et les coudes. La littérature européenne est en accord avec ces constatations.

FABRE (17) affirme que les localisations préférentielles dans sa série vont aux grosses articulations, et que la fréquence par ordre d'atteinte est de pour les genoux 66% des cas, pour le chevilles 56% des cas, pour les coudes 53% des cas, pour les hanches 16% de cas.

Pour GAZENGEL (19) les altérations jumelées du genou et du coude sont les plus courantes.

#### IV.2.5 Localisation des hématomes

C'est nos malades, les localisations sont variables avec cependant une prédominance des hématomes profonds par rapport aux hématomes superficiels. Les hématomes profonds sont surtout localisés au bras, à la loge antérieure de l'avant-bras, aux mollets, aux cuisses (106,8%). Les hématomes superficiels sont localisés préférentiellement au cou, au dos de la main, au dos de la face antéro-externe de la jambe et à l'abdomen (58,5%).

Quelles que soient leurs localisations et leur nature, les hématomes ne sont jamais compliqués d'aucun accident de compression nerveuse. La prédominance des localisations profondes des hématomes constatés au cours de notre étude est retrouvée par certains auteurs.

PENNORS (42) note une prédominance des hématomes profonds avec des localisations préférentielles au niveau de l'avant-bras et des fesses. Dans sa

série les hématomes superficiels sont rares. Ils sont sans gravité et localisés surtout au plancher buccal et aux bourses.

Pour JUHAN et coll (24), bien que les hématomes soient rares dans l'hémophilie du noir africain, il existe une prédilection particulière pour les localisations profondes.

KOFFI (28), tout comme nous, observe une fréquence dans les localisations profondes (au niveau de la loge antérieure de l'avant-bras, au psoas, aux mollets et aux quadriceps) par rapport au superficiel.

Contrairement à nos résultats, certains auteurs rapportent outre la rareté des hématomes, une répartition égale entre les localisations profondes musculaires et les localisations superficielles. Il s'agit en occurrence de : de MEDEIROS et coll (12) au Sénégal, de ADELOYE et coll (1) au Nigeria, de ESSIEN et coll (16) au Nigeria.

La gravité de ces hématomes est liée à l'importance de la gaine du muscle atteint, exposant le petit enfant, à des risques vitaux par spoliation sanguine importante dans les muscles à grande gaine tels que : les muscles de la cuisse, des fesses et les muscles à grande gaine tels que : les muscles de la cuisse, des fesses et les muscles abdominaux superficiels ; ou des risques fonctionnels graves par compression vasculo-nerveuse dans les muscles à petite gaine, tels ceux de la face antérieure de l'avant-bras, de la paume de la main et du mollet. Aucun cas de compression vasculo-nerveuse n'a été notre série.

### **IV.3 PROFIL BIOLOGIQUE DE L'HEMOPHILE**

#### **IV.3.1 Bilan de l'hémostase dans l'hémophilie**

Au bilan d'hémostase de routine dont a bénéficié l'ensemble de nos malades a donné les résultats suivants : l'allongement du temps de céphaline activée est constant dans notre étude quelle que soit la sévérité de l'hémophilie. Cet allongement du TCA est toujours corrigé par rapport d'un plasma témoin en l'absence d'anti-coagulant circulant. La différence de temps observée entre le TCA du malade et celui du témoin varie selon la gravité de l'hémophilie. Dans les formes sévères, cet allongement varie de 14 à 81 secondes. Dans les formes modérées il oscille entre 13 et 42 secondes. Dans les formes mineures, nous observons une différence de 13 à 43 secondes.

Le taux de plaquette est normal chez la quasi-totalité de nos hémophiles. Nous n'avons observé que 2 cas d'hyperplaquettose secondaire à des hémorragies aiguës.

Les travaux des auteurs africains sont en accord avec nos différents constats. Ainsi, PENNORS (42) en Côte d'Ivoire, sur 6 cas d'hémophilie sévère, trouve le TP normal et le TCA allongé variant de 15 à 28 secondes, et un taux de plaquette normal. Dans 6 cas d'hémophilie modérée, il note le TP normal, un TCA allongé variant de 10 à 50 secondes et le taux de plaquettes normal.

de-MEDEIROS (12) au Sénégal sur 2 cas d'hémophilie sévère trouve le TCA allongé variant de 20 à 30 secondes.

RIYAT (45) au Kenya rapporte 1 cas d'hémophilie sévère avec un TP normal, un TCA allongé de 55 secondes et une hyperplaquettose due à une polytransfusion.

KOFFI (28) en Côte d'Ivoire trouve un TP normal dans sa série et un TCA allongé variant de 43 à 63 secondes chez les sévères, de 21 à 59 secondes chez les modérés et de 12 à 47 secondes chez les mineurs. Par ailleurs, elle observe aussi 3 cas d'hyperplaquettoses réactionnelles chez un modéré.

#### IV.3.2 Les paramètres Erythrocytaires et Leucocytaires

Les différents hémogrammes pratiqués chez nos malades ont permis d'apprécier les paramètres érythrocytaires et leucocytaires : l'étude des paramètres érythrocytaires a permis de noter une haute fréquence de l'anémie hypochrome microcytaire chez la plupart des malades qui ont présenté des hémorragies à répétition. Ainsi, dans les formes sévères, l'anémie hypochrome microcytaire est observé dans 59,1% des cas.

Dans les formes modérées, elle est observée chez 3 des 5 malades soit un taux de 60%.

Dans les formes mineures les deux malades sont également concernés. L'étude des paramètres leucocytaires est normale dans l'ensemble et ne donne aucun renseignement spécifique.

Quelque cas d'hyperplaquettose (4 sur les 29 patients) probablement secondaire à une hyperproduction réactionnelle de la moelle est observé dans 3 cas sévères et chez un modéré.

Les travaux de la littérature confirment largement cette analyse de l'hémogramme dans notre série : dans tous ces travaux, une anémie hypochrome, microcytaire est constante, avec une hyperplaquettose

réactionnelle inconstante retrouvée chez tous les hémophiles présentant des hémorragies à répétition.

#### IV.3.3 Electrophorèse de l'hémoglobine

Un bilan systématique a été fait chez nos malades en vue de dépister leur type d'hémoglobine. Il ressort de cette étude que 11 patients sur les 29 présentent une anomalie de l'hémoglobine, avec les formes AS, AC aux taux respectifs de 34,5% (10 cas) et de 3,4% (1 cas).

Dans la forme sévère, les types AA représentent 59,1% (13 cas) contre 36,4% (8 cas) pour le type AC.

Dans la forme modérée un seul cas du type AS est observé, de même que dans la forme mineure.

Comme le prouvent ces analyses, l'association hémoglobinopathie et hémophilie n'est pas négligeable chez le sujet noir africain, et surtout retrouvé dans les formes sévères. Cette association est rapportée dans la littérature notamment par :

de-MEDEIROS et coll (12) au Sénégal qui rapportent dans leur série l'existence d'hémoglobinopathie type AS chez les formes sévères uniquement. Vue la forte prévalence des hémoglobinopathies dans nos régions, leur dépistage systématique s'impose. Cependant il n'existe aucune corrélation entre l'hémophilie et l'hémoglobinopathie, car la prévalence de l'hémoglobine S ou C se situe dans la même fourchette tant chez l'hémophile que chez un sujet normal.

#### IV.3.4 Les paramètres biochimiques

Les différents bilans biochimiques pratiqués chez nos malades ont permis d'en apprécier le caractère.

Les résultats variables dans l'ensemble sont dans les limites de la normale, exceptée une carence martiale souvent retrouvée avec une fréquence relativement plus élevée dans les formes sévères.

Aucun déficit en G6PD n'a été observé. Ces différentes variations sont confirmées par les travaux de la littérature.

Dans la plupart de ces travaux, les constantes biochimiques sont normales, exceptée la carence martiale souvent retrouvée et en rapport avec les hémorragies occultes récidivantes avec forte spoliation sanguine. C'est ce que rapportent notamment de-MEDEIROS et coll (12) au Sénégal, ADELOYE et col (1) au Nigeria et KOFFI (28) en Côte d'Ivoire.

Cependant PENNORS (42) rapporte un cas de déficit en G6PD de découverte fortuite chez un hémophile noir.

#### **IV.4 PROFIL EVOLUTIF DE L'HEMOPHILIE AU BENIN**

L'évolution de la maladie est émaillée de multiples complications tant d'ordre social intellectuelle que médicale. Elles peuvent être classées comme suit : certaines sont invalidantes, c'est le cas des arthropathies chroniques ; les autres menacent de pronostic vital, c'est le cas des infections par le virus HIV.

La dernière classe, qui est la conséquence des précédentes, est le retentissement social et culturel, ouvrant ainsi une parenthèse sur la prise en charge des hémophiles.

##### **IV.4.1 Les complications ostéo-articulaires et musculaires**

###### **IV.4.1.1 Fréquence des lésions ostéo-articulaires et des atteintes musculaires**

Chez nos malades, les lésions ostéo-articulaires ont été observés dans 37,9% des cas chez l'ensemble des malades, et les amyotrophies musculaires

dans 48,3% des cas. L'étude de la répartition de ces atteintes en fonction de la gravité de l'hémophilie met en évidence une corrélation positive entre la sévérité de la maladie et la fréquence de ces atteintes ostéo-articulaires et musculaires. Leur fréquence croît avec la gravité de la maladie.

Evaluer à 40,9% dans les formes sévères, la fréquence de ces lésions se retrouve à 40% dans les formes modérées, et elle est nulle dans les mineures.

#### IV.4.1.2 Nature des atteintes ostéo-articulaires

L'hypertrophie des genoux est observée dans 31% des cas chez l'ensemble des maladies. L'évaluation de la fréquence de ces hypertrophies des genoux, selon la gravité de la maladie, fait apparaître des prévalences de 36,4% dans la forme sévère et de 20% dans les formes modérées.

L'hypertrophie des coudes est observée dans 6,9% des cas chez l'ensemble des malades, avec une répartition égale dans les formes sévères et modérées. Les déformations ostéo-articulaires siégeant principalement au niveau des jeunes, sont notées dans 10,4% des cas chez l'ensemble des malades.

La répartition des déformations ostéo-articulaires par rapport aux formes graves est de 9,1%. Aucune lésion ostéo-articulaire n'a été trouvée chez les mineurs. Par contre, les amyotrophies musculaires notées dans le tableau des lésions ostéo-articulaires, sont retrouvées dans une proportion de 48,3% des cas chez l'ensemble des malades avec une prédisposition aux cuisses.

Ceci s'explique aisément par les localisations préférentielles des hémarthroses aux genoux, par l'importance des épisodes d'hématome et hémarthrose aiguë, qui finissent par rompre l'équilibre entre les muscles agonistes et antagonistes et entraîner ainsi un déséquilibre articulaire. De la

même façon, l'immobilisation que nécessite l'hémarthrose, favorise l'amyotrophie et la rupture d'équilibre. La plupart des travaux africains confirment les différentes constatations faites dans notre étude. Tous ces travaux, insistent non seulement sur la haute incidence des complications ostéo-articulaires dans les formes sévères de l'hémophilie mais surtout sur l'atteinte fréquente des genoux.

C'est le cas de PENNORS (42) en Côte d'Ivoire, qui a évalué à 25% et à 66% dans les formes sévères de l'hémophilie avec amyotrophie quadricipitale.

Pour KOFFI (28), la fréquence des hypertrophies du genou est de 15%. Elle se situe à 20% dans les formes sévères, à 12% dans les formes modérées et 18,6% dans les formes mineures.

de-MEDEIROS et coll (12), sont les rares auteurs qui contrairement à nos résultats, affirment la rareté des lésions ostéo-articulaires dans l'hémophilie de l'Africain.

On peut attribuer cette divergence au nombre probablement réduit de malades dans leur série.

#### IV.4.1.3 Nature des lésions selon la classification de Peterson

Selon le tableau N°27, le score de 0 – 5 correspond aux lésions peu importantes réversibles caractérisées par le gonflement des parties molles, à l'irrégularité des contours osseux et l'aspect strié des épiphyses. Ces lésions disparaissent lorsque les traumatismes sont bien contrôlés. Ces formes concernent 72,5% des patients.

Le score 6-10 correspond aux lésions irréversibles mais non invalidantes, et représentent 20,6% de nos patients. Il s'agit de la déformation des épiphyses, la présence de géodes sous chondrales et osseuses, des pincements des interlignes articulaires résultant de la destruction des cartilages d'encroutement. Les géodes sous chondrales se constituent à la suite d'hémorragie intra-osseuse ou d'ostéonécrose par ischémie locale. Ces géodes sont caractéristiques de l'hémophilie (53).

YOUVES (53) a observé qu'à ce stade, on note un élargissement de l'échancrure intercondylienne du fémur. Cet aspect particulier au niveau de l'articulation du genou, a été attribué à des hémorragies des ligaments croisés. De même, la rotule prend un aspect carré.

Le score 11-13 est constitué par les patients dont l'atteinte articulaire est devenue invalidante, et représente 6,9% dans notre série. Dans ces cas, l'interligne articulaire est réduite de plus de la moitié. On n'observe des subluxations, et une incongruence des surfaces articulaires, enfin une ankylose de l'articulation. A ce stade, le patient perd l'usage de son articulation.

D'autres types de lésions articulaires telles que les ostéo-chondrites, les pseudotumeurs signalés dans la littérature, n'ont pas été retrouvés dans notre étude.

#### **IV.4.2 Les anticoagulants circulants**

Le risque principal des transfusions multiples, et du traitement substitutif chez l'hémophile, est la survenue d'une immunisation contre le facteur anti hémophilique. On n'explique pas pourquoi certains patients développent des anticorps et d'autres non.

Cette immunisation de nature humoral, fait apparaitre chez le malade des immunoglobulines IgG, rendant inefficace la thérapeutique transfusionnelle.

Elle est suspectée quand un épisode hémorragique ne répond plus au traitement substitutif.

La recherche systématique des anticoagulants circulants dans notre série s'est avérée négative chez tous nos malades.

Bon nombre auteurs africains, corroborent cette affirmation selon laquelle les ACC ne seraient pas un aspect spécifique des complications post-transfusionnelles chez le noir africain en particulier : PENNORS (42) en Côte d'Ivoire ne note aucun cas d'anticoagulants circulants dans sa série.

RIYAT et coll (45) au Kenya ne rapportent qu'un seul cas dans l'hémophilie B. Contrairement à nos résultats et à ceux de la plupart des auteurs africains, certains auteurs ont pu en identifier, c'est le cas de :

KOFF (28) en Côte d'Ivoire qui, dans son étude, isole une fréquence de 60% et de 12,5% respectivement dans les formes sévère et dans les formes modérées. L'absence d'anticoagulants ou leur rareté chez le noir africain, peut être attribuée au manque de produits spécifiques et hautement efficace dans le traitement de l'hémophilie. En effet, les taux rapportés en Europe sont selon MANICOT (36) de l'ordre de 10 à 15% des hémophiles sévères et modérées. Mais les produits utilisés dans le traitement substitutif en Europe sont des concentrés plasmatiques préparés à partir de plusieurs milliers de donneurs. Or dans nos pays, nous ne disposons toujours que de la transfusion sanguine pour pallier ces accidents hémorragiques chez l'hémophile.

#### IV.4.3 Les agglutinines irrégulières

Elles font aussi partie des risques de la transfusion. Elles ont été systématiquement recherchées dans notre série, vu le nombre de polytransfusés.

Elle s'est révélée positive chez 3 malades sévères soit un pourcentage de 10,34%. Ce qui est faible.

Cependant les rares auteurs africains à avoir pratiqué cette recherche systématique, sont en accord avec nos résultats. Nous citons en particulier : PENNORS (42), de-MEDEIROS et coll (12), RIYAT et coll (45) et KOFFI (28) cette dernière, en Côte d'Ivoire a trouvé une fréquence élevée d'anticoagulant circulant mais pas d'agglutinines irrégulières dans sa série. Tout prête à croire que ce type d'immunisation n'est pas fréquente en Afrique, peut-être est-il dû au nombre réduit de nos échantillons.

#### **IV.4.4 LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES**

L'une des conséquences de la polytransfusion chez les hémophiles, est la transmission possible de certaines maladies infectieuses. De nos jours, deux de ces maladies infectieuses restent redoutables. Il s'agit de l'hépatite virale et du SIDA (qui ont pris les devants).

##### **IV.4.4.1 L'infection par le VIH**

Au cours de notre étude, aucun cas d'infection à VIH n'a été détecté.

##### **IV.4.4.2 L'hépatite virale B**

Au cours de notre étude, nous avons observé 6 cas d'hépatite virale, soit un pourcentage de 20,7%.

La fréquence des infections virales (hépatite de VIH) est significativement plus faible dans notre série que dans les séries européennes et américaines.

Pour BERTRAND (5), plus de 90% des hémophiles français ont été contaminés par le virus de l'hépatite B et de l'hépatite C ; et 50% par le virus d'Immunodéficience humaine.

MARTINEZ (37) en Espagne, sur 435 hémophiles soignés régulièrement dans le centre de la PAZ, 257 (59%) sont atteints de VIH après un traitement de substitution dérivée du plasma. Il rapporte par ailleurs que 95% des malades atteints de VIH ont développé la maladie du SIDA. Cette discordance entre nos résultats et ceux de BERTRAND (5) relève du mode de transfusion des malades. En Europe et en Amérique, les dérivés sanguins utilisés dans la transfusion des hémophiles (concentrés de facteurs VIII et PPSB et les derniers facteurs reconstituant, facteurs THP-SD) proviennent de plusieurs donneurs, ce qui augmente le risque de contamination.

En Afrique, faute de dérivés sanguins spécifiques, la transfusion utilise du plasma frais congelé ou du sang total frais provenant d'un seul donneur. La faible fréquence des infections virales chez les hémophiles noirs africains est confirmée par plusieurs travaux.

de-MEDEIROS et coll (12) au Sénégal, n'ont observé aucun cas d'infection VIH post-transfusionnelle dans leur série. Ils ne rapportent qu'un seul cas d'hépatite virale B.

En Afrique du nord où la transfusion des hémophiles est identique aux modèles européens, la fréquence des infections virales est relativement élevée.

CHOUIKA et coll (8) rapportent pour l'infection du VIH, des fréquences de 58% et de 43% respectivement chez les hémophiles A et les hémophiles B.

KOFFI (28) en Côte d'Ivoire a détecté une infection VIH chez 20% des malades ; aucun cas d'hépatite virale B n'a été rapporté.

Tout comme pour la recherche de l'antigène HBS, le dépistage systématique des anticorps VIH dans les centres de transfusion sanguine, contribuera de façon certaine à réduire la fréquence du SIDA et de l'hépatite B chez les hémophiles.

En France, depuis 1985, l'introduction des méthodes d'inactivations virale a fait disparaître le risque de transmission sanguine de VIH et des virus des hépatites B et C. Néanmoins le risque de transmission d'agents infectieux par les produits d'origine humaine ne peut être définitivement exclu.

#### IV.4.5 Prise en charge et ralentissement scolaire

##### IV4.5.1 Retard scolaire

L'évaluation du niveau de scolarisation de nos hémophiles nous a permis d'observer un retard scolaire considérable, ce qui entraîne une mise pécores à l'apprentissage.

En effet l'âge de début et de fin de scolarisation pour les cours primaires se situent respectivement entre 9 et 15 ans. Ils débutent le cours secondaire vers l'âge de 17 an, et la formation professionnelle vers 19 ans.

Cette inadéquation entre l'âge du malade et le degré de scolarisation se retrouve dans la littérature. En Europe et en Amérique elle est moins marquée compte tenue des nombreux moyens d'insertions sociale existants. L'hémophilie, comme toutes les maladies chroniques touchant l'enfant, risque de perturber sa scolarité or le niveau atteint en fin de scolarité conditionne, au moins pour une part, l'intégration sociale ultérieure de l'individu. Quelles sont donc les causes de cette perturbation de la scolarité de l'enfant hémophile ?

Selon FONLUPT(18) , le niveau d'intelligence, mesuré par les tests psychométriques habituels d'une population d'enfants hémophiles est exactement le même que celui d'une population témoin. Donc au préalable, l'hémophile ne présente pas de tare intellectuelle. En réalité la cause essentielle qui gêne la scolarisation de l'enfant hémophile demeure l'absentéisme lié à la fréquence du syndrome hémorragique qui impose l'hospitalisation, ou le repos avec immobilisation.

Dans notre série, la plupart des hémophiles ont débuté une orientation professionnelle ou ont franchi le cap de CM2. Seul un hémophile mineur ( marin de profession) a mené une scolarité normale.

Mettons l'accent sur l'orientation professionnelle des hémophiles qui exclut des métiers manuels de force. Cette mesure est rarement prise en considération dans nos pays.

#### IV4.5.2 Prise en charge de l'hémophile au Bénin

L'organisation des soins aux hémophiles a été parallèle aux développements des moyens thérapeutiques. Mais en Afrique et plus précisément au Bénin ce développement est loin de couvrir les besoins réels.

L'hémophilie est une maladie mal connue par le personnel médical, et par voie de conséquence par les malades eux même. Ce manque d'information ne leur permet donc pas de faire attention à leur mode de vie. Tout d'abord les familles comprennent mal la survenue de cette pathologie, et la considère comme étant un envoutement, surtout si le décès d'un garçon après les manifestations hémorragiques (le plus souvent la circoncision rituelle) a été

déjà enregistré dans la famille. C'est donc l'occasion pour eux de faire appel à toute l'artillerie de protection des guérisseurs traditionnels qui malheureusement sont souvent inefficaces et n'améliorent en rien les épisodes de syndromes hémorragique spectaculaire dont sont témoins les familles. Dans notre série, à l'exception de quelques familles dont le niveau socio-cultuel et intellectuel a permis de comprendre que l'hémophilie est une affection génétique à transmission liée au sexe, la plupart de nos malades attribue leur sort à un envoutement ou à la sorcellerie. Ils se livrent donc volontiers à des pratiques occultes parallèlement aux soins médicaux. D'autres fausses croyances circulent dans les milieux défavorisés. Ainsi le malade et sa famille sont parfois marginalisés, parce que l'entourage est persuadé qu'il s'agit d'une malédiction contagieuse. Dans certains milieux traditionnels, il faut éviter de regarder ou de fréquenter tous les sujets atteints de manifestations bizarres (hémophilie, drépanocytose, épilepsie, hydrocéphalie).

Mais la faute revient le plus souvent au personnel médical. En effet une fois la maladie diagnostiquée, il n'existe pas de structure de prise en charge. Des consultations médicales régulières ne sont pas organisées pour apporter au malade et à sa famille toutes les informations relatives à l'hémophilie.

Dans la période qui suit sa révélation à la famille et au sujet, s'il est en mesure de comprendre, le médecin devrait aborder avec les parents les thèmes suivants :

QU'est-ce que l'hémophilie ?

Comment se manifeste-t-elle ?

Comment se transmet-t-elle ?

Comment éviter les hémorragies ?

Comment la soigne-t-elle ?

Que peut-on faire pour ne pas avoir d'autres enfants hémophiles ?

Ces thèmes souvent évoqués entre l'équipe médicale et les familles, vont leur permettre de mieux faire face à la complexité de cette pathologie et des comportements anormaux.

En effet, très souvent la mère adopte une attitude d'hyperprotection qui n'est légitime que pensant les premières années de vie. Le type de relation que l'on remarque parfois consiste en une soumission de la mère aux caprices de l'enfant dont elle devient l'esclave dans la mesure où lui est interdit de frapper l'enfant.

Ce type de relation maintenue jusqu'à l'adolescence, où même au-delà, provoque chez l'hémophile tantôt un comportement de dépendance affective et d'immaturité, tantôt des sentiments de révolte et de frustration vis-à-vis de la famille comme du personnel médical.

Ce type de relation entre la mère et son fils peut évoluer vers un désintéressement de son conjoint et des autres enfants, pouvant retentir ainsi sur l'équilibre psycho affectif des frères et sœurs.

Plus récemment, une nouvelle inquiétude gagne les hémophiles. La thérapeutique transfusionnelle, qui constitue le seul moyen de traitement au Bénin, suscite de vives craintes à cause du SIDA. Les malades hésitent à venir à l'hôpital quand ils saignent. Beaucoup d'entre eux lisent les journaux ou

écoutant la radio, sont au courant du drame que vivent les hémophiles en France, mais ils confondent sang total et facteurs antihémophiliques.

Les adolescents au seuil de leur vie sexuelle sont inhibés dans leur vie socio affective et profondément désemparés d'autant plus que la majorité d'entre eux ne sont pas circoncis, coutume sacrée en Afrique.

L'hémophile adulte est traumatisé dans sa vie sexuelle et dans l'espoir de procréation. D'où la nécessité d'un contact fréquent avec un personnel soignant ou mieux avec un psychologue. En l'absence de conseil génétique au Bénin, le personnel médical doit être capable de mettre de tels malades qui risquent de sombrer complètement dans le pessimisme, en confiance avec eux-mêmes, afin de les rendre toujours optimistes. la prise en charge est non seulement familiale, médicale mais surtout personnelle.

En Europe, cette prise en charge est axée autour d'une structure d'accueil, par le biais des internats médicaux scolaires, des centres d'hémophiles, où la scolarisation est normalement surveillée, surtout chez les enfants que les hémorragies de l'appareil locomoteur condamnent à de longues immobilisations.

Tous ces centres sont reconnus et aidés par la Direction Générale de l'Assistance publique. Avec l'apparition des concentrés anti-hémophiliques, les hémophiles ont donc eu accès au traitement ambulatoire qui nécessite la collaboration de leur famille et du personnel soignant. La maîtrise du traitement transfusionnel, substitutif, et ses conséquences, ne peut être réalisée qu'au sein d'équipes pluridisciplinaires, capables de prendre en charge l'hémophile dans son ensemble.

Or chez nous au Bénin, ces structures sont inexistantes, et les hémophiles ne viennent à l'hôpital que lorsque le syndrome hémorragique est cataclysmique ou quand le traitement traditionnel a échoué. Or la précocité du traitement est déterminant pour les complications, notamment orthopédiques.

De plus le coût élevé des dérivés sanguins spécifiques constitue un obstacle pour le traitement de ces hémophiles, car aucune structure n'a été mise en place par l'Etat. Mais comment cela serait-il possible ? Puisque cette maladie invalidante et menaçant le pronostic vital des plus jeunes, est encore relativement peu connue.

En effet, le manque d'initiative pour des campagnes de dépistage systématique, et le manque de réactifs et de personnel font que l'hémophilie apparaît comme une véritable problématique.

Pour notre part, nous avons au cours de nos consultations, institué des séances d'information et de sensibilisation pour les hémophiles et leur famille. Nous avons établi une carte d'hémophile comportant l'identification générale, la profession, le type et le taux d'hémophilie ; y figurent aussi les autres associations morbides telles que la drépanocytose, l'hépatite, l'HIV, l'ACC, les RAI, le G6PD, sans oublier le GSRH et le N° du dossier. Cette carte d'hémophilie est constamment en leur possession. De plus au cours de nos consultations, nous avons mis l'accent sur l'effet bénéfique du traitement précoce des hémarthroses pour inciter les malades à venir rapidement à l'hôpital, au moindre traumatisme articulaire. Des examens biologiques de routine ont été institués. Bien que nous soyons dépourvus pour le moment au Bénin et dans le monde de moyens thérapeutiques permettant de guérir l'infection à HIV (car

très préoccupante pour eux) et de leur restaurer rapidement leur état de santé en cas d'accidents hémorragiques, nous dialoguons, afin de faire ressurgir des possibilités de réalisation personnelle qui leur permettent à nouveau d'avoir un impact dans leur existence.

L'idéal aurait été de leur apprendre à s'auto-traiter, de mettre à leur disposition un centre équipé et fonctionnel permanent avec une prise en charge multidisciplinaire (banque de sang, laboratoire d'hémostase, services cliniques).

Mais l'espoir reste possible avec leur désir de créer une association des hémophiles à l'image de celle de la drépanocytose, en collaboration avec les Associations européennes.

## **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

## **CONCLUSION**

Au terme de ce travail, portant sur 24 familles dont 29 sujets hémophiles, nous pouvons dégager les conclusions suivantes :

- la fréquence de l'hémophilie est estimée à 1 cas pour 25 000 sujets dans les départements de l'OUEME et du ZOU ;
- les hémophiles A représentent 93% des cas contre 7% pour les hémophiles B ;
- le début du syndrome hémorragique est d'autant plus précoce que l'hémophilie est sévère ;
- les hémarthroses des coudes et des genoux occupent une place prépondérante dans les manifestations cliniques chez nos malades ;
- aucun de nos malades n'a présenté d'hémarthroses de hanche, particularité signalée par d'autres auteurs africains ;
- les hématomes sont également observés avec une grande fréquence sans complication notable ;
- l'hémogramme a relevé une anémie hypochrome microcytaire ferriprive en raison des saignements répétés chez 48,3% des malades.
- Les lésions ostéo-articulaires constituent les complications graves observées dans notre série. Elles représentent 37,9% des cas de l'ensemble des malades. Leur fréquence croît avec la gravité de l'affection ;
- Les agglutinines irrégulières sont observées dans 10,34% des cas ;
- L'hépatite virale post transfusionnelle est observée dans 20,7% des cas ;
- La recherche des anticoagulants circulants et des anticorps anti VIH s'est avérée négative ;
- Il est constaté sur le plan social que le degré de scolarisation de nos hémophiles est considérablement bas en raison de la fréquence de

l'absentéisme scolaire dû aux hospitalisations multiples, d'une part, et que d'autre part le nombre d'hémophiles non circoncis représente 55,2% et constitue un problème psychologique majeur chez les malades et leur entourage. Au total, notre étude montre la réalité de l'existence du problème des hémophiles au Bénin. Les aspects épidémiologique, clinique, biologique, évolutif et social de cette affection ont été abordés.

L'organisation d'une meilleure prise en charge des malades devient urgente par l'éducation, surtout l'information des patients eux-mêmes, de leurs familles et des autorités sanitaires afin que ces derniers puissent apporter leur contribution dans la résolution des différents problèmes psychologiques et thérapeutiques rencontrés par les hémophiles.

## RECOMMANDATIONS

Notre travail nous a permis d'étudier le profil épidémiologique clinique et évolutif de l'hémophile au Bénin. Vu l'ignorance générale de la population sur la nature de cette maladie, et vu les nombreuses difficultés que rencontre

l'hémophile pour sa survie et son insertion sociale, nous formulons quelques suggestions ou stratégies.

## STRATEGIES ET ACTIVITES

### I. A court terme (2 ans)

1. Informer le Ministère de la santé, sur l'existence de l'hémophilie et sur les problèmes posés par sa méconnaissance.
2. Informer les personnels de la santé (médecins, infirmiers et sage-femmes) et les services d'information, d'éducation et de communication (IEC) des ministères concernés (santé, affaires sociales, éducation nationale).
3. Renforcer les laboratoires en tests d'hémostase, pour faire face à la demande et envisager des recyclages pour les techniques de laboratoire.

### II. A moyen terme (5 ans)

4. Informer le public en général, et cibler en particulier certains groupes : Enseignants, Associations humanitaires avec la collaboration des services d'IEC/MS, les Assistants sociaux et dans le même élan, élaborer des brochures d'information.
5. Créer une Association Béninoise des hémophiles.
6. Organiser les malades et les prendre en charge avec le concours des agents de santé et de l'association en commençant par les séances

d'information. L'objectif est qu'ils se prennent en charge eux-mêmes une fois bien informé sur cette maladie et ses risques.

7. Amener les autorités médicales à mettre en place progressivement des mesures sociales en faveur des malades en facilitant leur scolarisation, leur apprentissage et leur insertion sociale.

### III. A long terme (10 ans)

8. Inscrire l'hémophilie dans les programmes scolaires (brochures, séminaires pour agents de santé, pour enseignants).
9. Faciliter les activités de recherche :
  - Prévalence (dépistage de masse)
  - Aspect socio-économiques, sociaux-culturels ;
  - Particularités cliniques et évolutives ;
  - Médecine traditionnelle
10. Elaborer et faire adopter un programme national de prévention de l'hémophilie :
  - dépistage systématique dans les familles à risque
  - conseil génétique (diagnostic prénatal).

# BIBLIOGRAPHIE

**1. ADELOYE A. OLUWASANNAI I. O.**

Surger in hemophilia at Ibadan Nigeria

Trop.geogr. med., 1972, 24 (1) 23-21

**2. ALAGILLE D.**

L'hémophilie

Edition J. B. Baillière 1970, 5-37

**3. ALLAIN J.**

Prevalence of HTLV/III/LAV antibodies in patients hemophilia and their sexual partner in France N. Engl., 1986, 315, P 517-5218

**4. AYACHE N.**

Place de la kinésithérapie chez l'hémophile Gazette de la transfusion Mai 1994, N°98.

**5. BERTRAND Anne-Marie, Jean-Yves Cohin,**

DEMOLY P.

L'hémophilie et les pathologies constitutionnelles de la coagulation.

Congrès médical de AFH, Fév. 1995 P20-25.

**6. BOYELDIEU D.**

Centre de référence de l'hôpital Cochin à Paris. Les produits nouveaux à la disposition des hémophiles.

Congrès Médical de AFH, 1993, P29-47.

**7. CAMBOULIVES J. BARROYER D. VIARD L. Et COLL**

Coagulation intravasculaire diffuse cachant une hémophilie néo-natale Annales de pédiatrie, 1991, 38 (3) 185-188.

**8. CHOUIKHA M., BAHRI K., AMOR A., NOOMAN S.**

Fréquence de l'antigène HBS et de l'anticorps HTLV dans une population de 43 hémophiles.

Tun-méd 1987, 65 (6-7) : 473-474.

**9. DEBROISE-BALLEREZU C., A. SANOKHO, G DIEBLOT et P. SATGE**

Un nouveau cas d'hémophilie chez un enfant Sénégalais

Bull. Doc ; Méd. Afr. Noire Lang. Française, 1968.

TI3 (3) 525-528.

**10.de-MEDEIROS G., A, SANOKHO, I. NIANG ; S. DIOP et J. LINHARD**

Observation complète d'un cas d'hémophilie à Khanbolé

Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Française, 1974 t 19 (1) 3-8.

**11.de-MEDEIROS G., S. DIOP ; de-MEDEIROS D. Et VARIERAS**

Deux nouveaux cas d'hémophilie au Sénégal.

Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Lang Française, 1974 t 19 (1) 9-12.

**12.de-MEDEIROS G., S. DIOP ; de-MEDEIROS D. Et LINHARD**

A propos de 6 cas d'hémophilies à diagnostiquer au Sénégal (notes préliminaires)

Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Lang Française, 1974 t 19 (2) 138-141.

**13. DESHAVES P.**

Arthropathies hémophiliques

Eorc Paris, 1970, 14 280-A10

**14.EHRENFORTH S. Et Collaborateurs**

Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in hemophiliacs

The lancet – 1992-339, 8793, 594-598.

**15.ESSIEN E. M.**

Haemorrhagic disorders part i : tropical Africa

Clin Hematol, 1981, 10 (3), 917-932.

**16.ESSIEN E. M., FOLAMI A., O. LUZZAKA L.**

Haemophilia in Nigeria

Trop Geogr. Med.1970,22 (4), 403-408

**17.FABRE**

Contribution à l'étude des manifestations ostéo-articulaires de l'hémophilie.

Thèse Méd. Saint Etienne, 1979, 54-63, 73,94.

**18.FONLUPT J., COLLET, A. MARCHALOT, Y. COUTEL.**

Médecine infantile : l'hémophile, médecine infantile

Revue Mens.clin. Théor Hyg.Soc.enf 1977, N°7.

**19.GAZENGEL C.**

Hémophilie

Eorc, Paris, 1988, 13 021 - B10

**20.HOFFMAN P., FRIEDRICH E., SCHUMP G.**

Pathomechanische probleme der hämophilien Kniegeland arthropathie  
Z. Orthop 1975, 113 (4) 796

**21.HOWY C. R. M. et Collaborateurs**

Purity of factor VIII concentrates  
The lancet 1992-339, 1613.

**22.HESSELINGS P. B., POTSCHKA B.**

Haemophilia in Kacanga and South West Africa.  
S. Afr. Méd. Jav. 1982, 62 (22) 797.

**23.ISLAM M. N. BAMATVALA J. E.**

The prevalence of hepatitis B antigen (HBS Ag) and its antibody (anti HBS) among London hemophiliacs and blood donors from London and two tropical areas.  
Transfusion, 1976, 16 (3) 237-241.

**24.JUHAN I. KAPTAL NYAME H.**

Hémophilie au Cameroun  
Marseille méd., 1973, 110 (10) 737-740.

**25.KALAMKARIAN A. A. SOMOV, B. A. SAMSANOV V. A., KERIMOV S. G.**

Epidemiology of kaposi's sarcoma  
Sov. Méd., 1985, 70-74.

**26.KASILI E. G. KARICHI M. W.**

Hereditary bleeding disorders in Kenya  
East Afri-Med. J. 1981, 58 (10) 738-747

**27.KITONYI G. W., KASILI G.**

Hereditary bleeding disorders in Kenya  
East Afri-mé. J. 1981, 58 (10) 738-747

**28.KOFFI I. C.**

Contribution à l'étude du profil Clinique et hématologique de  
l'hémophilie chez le noir africain.  
Thèse Méd. Abidjan, 1989.

**29.KOPENHAGER T.**

Experience with amniocentesis at the Johannesburg  
Amniocentesis clinic in 1976.  
S. Afr. Med. J., 1978, 53 (2) 58-59

**30.LAURIAN Y.**

Centre de traitement pour l'hémophilie  
Hôpital Bicêtre.  
Concentré de facteur VII activé et traitement des accidents  
hémorragiques des hémophiles A et B avec Communication 1991, P35-36

**31.LEROY J., G. POTRON, M. SAMANA, M. C. GUILIN, G. TOBELEN, Y GUREL**

Hémostase et trombose  
1994, 4<sup>ème</sup> Edition.

**32.LINHARD A., GUICHEREY H., PLASSART, G. DIEBOLT**

Deux premiers cas d'hémophilie chez des enfants Sénégalais.

Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Lang. Française 1967, t13 (3) 522-526.

**33.LOTHE F.**

Haemophilia in Uganda

Trans. R. Soc. Trop. Hyg., 1968, 62 (3)

**34.LOVELAND K. A., STCHENS J., CONSTANT et ALL**

Hzmophilia growth and development study basdine neurodevelopmental finding. Journal of pediatric pschycology, 1994, 19 (2) 223-239.

**35.MANT M. J.**

Congenital coagulation disorders in northern Alberta. And surrounding areas of Canada

Clin Invest Med, 1980, 3 (3-4), 213-219.

**36.MANICOT C., JUDES N. FAVEREAU E.**

L'hémophilie aujourd'hui

Revue de l'infirmière, 1992 N°1, 23-27.

**37.MARTINEZ M. M., ORTEGA F., PINILLA I.**

Aids and hemophilia experience in the lapaz hemophilia center haemostasis 1992, 22 (5) 281-292

**38.MENGISTU M., TSEGA F.**

Haemophilia A in an Ethiopian family, and a brief review of disease  
Ethiopian Med. J; 1983, 21 (1) 47-50.

**39.MUKIIBI J. M. FIELD S., LYOD S. E.**

Hereditary bleeding disorders in Zimbabweans  
Cont. Afr. J. med., 1987, 33 (3), 55-60

**40.NEGRIER C.**

Hôpital Edouard herriot-Lyon  
Réflexion sur la prise en charge des hémophiles et des autres affections  
hémorragiques chroniques en France.  
Congrès médical de AFH, 1993, P25-28.

**41.OMER A., ZIADA M.**

Haemophilia and Allied disorders in the Sudan  
Br. J; Haematol, 1973, 25 (1), 69-75.

**42.PENNORS H.**

Contribution à l'étude de l'hémophilie en Côte d'Ivoire  
Thèse Méd. Abidjan, 1973

**43.PIETRI M. M., FONTERA W. R., PRATTI S., SUAREZ EL SKELETAL**

Muscle function in patients with hemophilia a, and unilatéral  
hermarthrosis of the knee

Archives of physical medicine and rehabilitation.

1992, 73 (1) 22 – 28.

**44. PROIETTI F. A., PROIETTI A. B., COSTA M. F. ET AL**

Exposure to acellular product and risk of HIV infection in hemophiliacs from Belo Horizonte, Brazil

Revista do Instituto de medicina tropical de Sao-Paulo

1992, 4 (3) : 227-232

**45. RIYAT M. S., KASILI E. G. OMANDI BEO**

Acquired factor IX inhibitor in a patient with christmas disease case report East Afr. Med. J., 1984, 61 (2), 199-162.

**46. SISMMONS P. BEATSON D., Cuthbert r. And Al**

Determinants de la progression de l'infection par le VIH : étude longitudinale d'edimburgh sur 6 ans chez des hémophiles séropositifs.

The lancet, 1992, N°30 1-5.

**47. TAK-TAK**

Arthropathie-hémophilique

Mémoire de CES de rhumatologie, Colin, 1992.

**48. TANGUY LE Balch**

Hôpital de Bicêtre

Problèmes orthopédiques liés à l'hémophilie.

Assemblée générale du Comité Aquitaine

1991, 23-40.

**49.TEBIB M. BLEHAJZ, MEDDEB B., BELHASSINE H., HAFISA A.**

Les arthropathies hémophiliques à propos de 50 cas.

Tun. Méd., 1987, 65 (11), 687-691.

**50.TRICORE J., ROBERT A. PUELJ.**

Etude prospective de l'infection par le VIH dans un groupe de 39 jours hémophiles

Archives françaises de pédiatrie, 1990, 47, N°3 169-171.

**51.Vicariot M. E. fressinaud, M. fils., J. fonlupt et Coll**

Infection VIH chez les hémophiles A et B.

**52.WASSER S., LENK H., SHEER A., WAGNER A.**

Clinico-neurologie and neurophysiologie findings in hemophilic boys ans their effect on social integration

Kinderaztliche Praxis 1993, 61 (2) : 53-58.

**53.YEUNES I., BAUNIN C., RAILHAC I. J., GAUBERT J.**

Lésions ostéo-articulaires dans l'hémophilie

Edition technique Paris EMC

Radio diagnostic II 31 191 A 106-1990.

# **TABLES DES MATIERES**

TABLE DES MATIERES

Pages

Introduction et objectifs de travail	1
<b>CHAPITRE I : GENERALITES</b>	<b>4</b>
I.1 Définition	5
I.2 Historique	5
I.3 Pathologie de l'hémophilie	7
I.3.1 Rappel sommaire sur la physiologie de l'hémostase	7
I.3.1.1 L'hémostase primaire	7
I.3.1.2 Coagulation plasmatique	8
I.3.1.3 La fibrinolyse	10-15
I.3.2 Biologie moléculaire des facteurs VIII et IX de la coagulation	19
I.3.2.1 Facteur VIII de la coagulation	19
I.3.2.2 Facteur IX de la coagulation	20
I.4 Génétique de l'hémophilie	24
I.4.1 Hémophilie familiale	24
I.4.2 Hémophilie sporadique	29
I.4.3 L'état de conductrice et son dépistage	29
I.4.3.1 Données génétiques	29
I.4.3.2 Données biologiques	30
I.4.4 Conseil génétique et hémophilie	31
I.5 Diagnostic positif	33
I.5.1 Etude clinique	33
I.5.1.1 Manifestations cliniques	33

I.5.1.2	Modalités d'apparition des hémorragies	33
I.5.1.3	L'âge du début des hémorragies et leur fréquence	33
I.5.1.4	Expression des hémorragies	34
I.5.2	Diagnostic biologique	43
I.5.2.1	Tests globaux d'orientation	43
I.5.2.2	Diagnostic de certitude	44
I.5.3	Formes cliniques	45
I.5.3.1	Formes moléculaires	46
I.5.3.1.1	Hémophilie A	46
I.5.3.1.1	Hémophilie B	47
I.5.3.2	Formes selon la gravité	48
I.5.3.2.1	Sévère	48
I.5.3.2.2	Modérée	48
I.5.3.2.3	Mineure	49
I.6	Diagnostic différentiel	49
I.7	Evolution	51
I.7.1	Arthropathie chronique	52
I.7.2	Les fractures	55
I.7.3	Les pseudotumeurs	55
I.7.4	Complications du traitement transfusionnel	56
I.7.4.1	Complications mineures	56
I.7.4.2	Complications majeures	56

I.8 Traitement de l'hémophilie	59
I.8.1 Traitement substitutif	60
I.8.2 Traitement préventif	66
I.8.3 La chirurgie et l'hémophilie	67
<b><u>CHAPITRE 2 : CADRE ET METHODE D'ETUDE</u></b>	<b>72</b>
II.1 Cadre d'étude	73
II.2 Méthodes d'étude	75
II.2.1 Nature de l'étude	75
II.2.2 Critères de sélection	75
II.2.3 Protocole d'étude	76
II.2.3.2 Etude rétrospective et prospective	76
II.2.3.2 Les investigations biologiques	76
II.2.3.3 Prélèvement en vue d'un bilan d'hémostase	77
II.2.3.4 Matériels et réactifs utilisés	78
II.2.3.5 Bilan biologique de dépistage	79
II.3 Faiblesse – Difficultés	84
II.3.1 Faiblesses	84
II.3.2 Difficultés	84
<b><u>CHAPITRE 3 : RESULTATS</u></b>	<b>85</b>
III.1 Observations	86
III.2 Profil épidémiologique de l'hémophilie au Bénin	93
III.2.1 Fréquence globale de l'hémophilie	94
III.2.2 Etude de la fréquence de l'hémophilie selon le groupe ethnique	95

III.2.3 Analyse de la fréquence de l'hémophilie selon la nature du déficit en facteur anti-hémophilique	96
III.2.4 Répartition des malades selon la gravité de l'hémophilie	96
III.3 Profil clinique de l'hémophilie au Bénin	98
III.3.1 Age des malades	98
III.3.1.1 Répartition des malades selon l'âge	98
III.3.1.2 Répartition des malades selon l'âge du début du syndrome hémorragique	101
III.3.1.3 Répartition des malades selon l'âge du début du syndrome hémorragique et selon la gravité de l'hémophilie	101
III.3.2 Mode de révélation	102
III.3.2.1 Répartition des malades selon les modes de révélation et selon la gravité de l'hémophilie	103
III.3.3 Signes cliniques	104
III.3.3.1 Nature et fréquence des hémorragies	104
III.3.3.2 Nature et fréquence des hémorragies selon la gravité	105
III.3.3.3 Etude des différentes localisations des hémarthroses	106
III.3.3.4 Etude des différentes localisations des hématomes	107
III.4 Profil biologique de l'hémophilie au Bénin	107
III.4.1 Etude du bilan d'hémostase	107
III.4.1.1 Dans les formes d'hémophilie sévère	107
III.4.1.2 Dans les formes d'hémophilie modérée	109
III.4.1.3 Dans les formes d'hémophilie mineure	110

III.4.2 Etude de l'hémogramme et des constantes ferriques	110
III.4.2.1 Dans les formes sévères	110
III.4.2.2 Dans les formes modérées	112
III.4.2.3 Dans les formes mineures	113
III.4.3 Etude de l'électrophorèse de l'hémoglobine	114
III.4.3.1 Type de l'hémoglobine	114
III.4.3.2 Etude de l'électrophorèse de l'hémoglobine en fonction du type de l'hémophilie	115
III.4.4 Etude de quelques paramètres biochimiques	116
III.4.4.1 Etude du bilan biochimique chez les hémophiles sévères	116
III.4.4.2 Etude du bilan biochimique chez les hémophiles modérées	116
III.4.4.3 Etude du bilan biochimique chez les hémophiles mineures	117
III-5 Profil évolutif de l'hémophilie au Bénin	118
III.5.1 Etude des complications ostéo-articulaires et musculaires	118
III.5.1.1 Les lésions ostéo-articulaires et atteintes musculaires	118
III.5.1.1.1 Fréquence globale et nature des lésions ostéo-articulaires Et atteintes musculaires	118
III.5.1.1.2 Résultats des lésions radiologiques en fonction de la classification de Peterson	121
III.5.2 Recherche des anticoagulants	123
III.5.3 Recherche des agglutinines irrégulières	124
III.5.4 Etude des complications infectieuses post-transfusionnelles	125
III.5.4.1 Infection à HIV et hépatite virale (HBS)	125
III.5.5 Retentissement de l'hémoglobine sur le niveau intellectuel	126

III.5.6 Pronostic	129
<b><u>CHAPITRE 4 : COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS</u></b>	<b>130</b>
IV.1 Profil épidémiologique de l'hémophilie au Bénin	131
IV.1.1 Fréquence globale de l'hémophilie	131
IV.1.2 Distribution en fonction des groupes ethniques	133
IV.1.3 Fréquence des différents types d'hémophilie	134
IV.2 Profil clinique de l'hémophilie au Bénin	135
IV.2.1 La gravité de l'hémophilie	135
IV.2.2 Age du début du syndrome hémorragique	137
IV.2.3 Nature et fréquence des hémorragies	139
IV.2.3.1 Dans les formes sévères de l'hémophilie	140
IV.2.3.2 Dans les formes modérée de l'hémophilie	141
IV.2.3.3 Dans les formes mineures de l'hémophilie	141
IV.2.4 Localisation des hémarthroses	143
IV.2.5 Localisation des hématomes	144
IV.3 Profil biologique de l'hémophilie	146
IV.3.1 Bilan de l'hémostase dans l'hémophilie	146
IV.3.2 Les paramètres érythrocytaires et leucocytaires	147
IV.3.3 Electrophorèse de l'hémoglobine	148
IV.3.4 Paramètres biochimique	149
IV.4 Profil évolutif de l'hémoglobine au Bénin	150
IV.4.1 Les complications ostéo-articulaires et musculaires	150
IV.4.1.1 Fréquence des lésions ostéo-articulaires et des atteintes	150

Musculaires	
IV.4.1.2 Nature des atteintes ostéo-articulaires	150
IV.4.1.3 Nature des lésions selon la classification de Peterson	152
IV.4.2 Les anticoagulants circulants	153
IV.4.3 Les agglutinines irrégulières	154
IV.4.4 Les complications infectieuses	155
IV.4.4.1 Infection par le VIH	155
IV.4.4.2 L'hépatite virale B	157
IV.4.5 Prise en charge et ralentissement scolaire	157
IV.4.5.1 Retard scolaire	157
IV.4.5.2 Prise en charge de l'hémophilie au Bénin	158
<b>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</b>	<b>163</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>168</b>
<b>ANNEXES</b>	

## **ANNEXES CLICHES**

### **SERMENT**

Devant le peuple Béninois,

En présence des maîtres de cette Faculté et de mes Condisciples,

Je promets et je jure d'être fidèle dans l'exercice de la profession,

- aux intérêts du peuple béninois
- aux principes fondamentaux de la Médecine Universelle
- aux lois de l'honneur et de la probité.

Je rendrai aux générations futures, l'instruction que j'ai reçue de mes Maîtres

en m'acquittant dignement et honnêtement de mes fonctions dans le but de :

- promouvoir, améliorer et renforcer l'état de santé du peuple béninois,
- aider la communauté à prendre en charge elle-même sa santé,
- contribuer aux progrès de la Pratique Médicale et de la Science.

Que le peuple m'accorde son estimé si je reste fidèle à mes promesses.

Qu'il me méprise et me rejette si j'y manque.

**LE PRESIDENT DU JURY**

**VU LE DOYEN**

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**