

Aspects épidémiologiques et cliniques de l'hémophilie chez les enfants suivis en pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

Epidemiological and clinical aspects of hemophilia in children followed in pediatrics at Gabriel Toure Teaching Hospital.

Diakité AA^{1*}, Cissé ME¹, Diallo YL².

1-Département de Pédiatrie du CHU Gabriel Touré

2-Service d'hématologie de l'Hôpital du Mali

*Auteur : Abdoul Aziz. Diakité, Maître de Conférences Agrégés en Pédiatrie

Département de pédiatrie CHU Gabriel Touré

Email : doc_abdela@yahoo.fr, abdoulazizdiak@gmail.com +223 667449 ou 76351816 ; BP:267

RESUME

Introduction : L'hémophilie est une maladie constitutionnelle rare de la coagulation liée à un déficit en facteur VIII ou facteur IX. L'objectif était d'étudier les aspects épidémiologiques et cliniques de l'hémophilie chez les enfants. **Méthodes** : Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive du 01 janvier 2014 au 31 décembre 2018. Etaient inclus tous les enfants hémophiles suivis et/ou hospitalisés dans le département de pédiatrie durant la période d'étude. **Résultats** : Un total de 28 enfants hémophiles avait été suivis sur 241 587 enfants consultés soit une fréquence de 1 pour 10 000. On notait 21 hémophiles A (75%) et 7 hémophiles B (25%) répartis entre la forme sévère (36%), la forme modérée (25%) et la forme mineure (39%). Le saignement post traumatique était la circonstance de découverte la plus fréquente (53,57%). L'évolution vers l'arthropathie hémophilique chronique était observée dans 14,29% des cas. L'administration de facteurs VIII et IX recombinés a été faite chez 21 enfants. Nous avons enregistré deux décès.

Conclusion : L'hémophilie reste une pathologie rare, avec des manifestations cliniques graves et une évolution classique vers des complications articulaires invalidantes.

Mots clés: hémophilie, pédiatrie, Mali.

SUMMARY

Introduction: Hemophilia is a rare constitutional bleeding disorder associated with factor VIII or factor IX deficiency. The aim was to study the epidemiological and clinical aspects of hemophilia in children. **Methods**: This was a descriptive retrospective study from January 01, 2014 to December 31, 2018. Included were all children with hemophilia followed and / or hospitalized in the pediatric department during the study period. **Results**: A total of 28 hemophiliac children had been followed out of 241,587 children consulted, ie a frequency of 1 in 10,000. There were 21 hemophiliacs A (75%) and 7 hemophiliacs B (25%) divided between the severe form (36%), the moderate form (25%) and the minor form (39%). Post-traumatic bleeding was the most common circumstance of discovery (53.57%). Progression to chronic hemophilic arthropathy was observed in 14.29% of cases. The administration of recombinant factors VIII and IX was carried out in 21 children. We have recorded two deaths. **Conclusion**: Hemophilia remains a rare pathology, with serious clinical manifestations and a classic progression to disabling joint complications.

Keywords: hemophilia, pediatrics, Mali.

INTRODUCTION

L'hémophilie est une maladie constitutionnelle rare de la coagulation liée à un déficit en facteur VIII ou facteur IX, responsable d'un déficit du complexe tenace intrinsèque, indispensable à l'amplification de la coagulation plasmatique. Sur le plan clinique, l'hémophilie est caractérisée par des saignements importants et prolongés en cas de blessure acciden-

telle ou provoquée. Il existe trois formes cliniques : les formes sévères ayant moins de 1 UI/ml, les formes modérées ayant un taux compris entre 1 et 5 UI/ml et les formes mineures avec un taux de facteur plasmatique compris entre 5 et 45 UI/ml [1]. Les saignements souvent imprévisibles, impliquent dans 70 à 80% les articulations ce qui conduit à des séquelles invalidantes [2,3]. Environ 400 000

personnes souffrent de cette affection génétique dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [4]. En France plus de 6 467 personnes seraient atteintes de cette affection génétique en 2015 [5]. En Afrique, la prévalence de l'hémophilie n'est pas connue pour plusieurs raisons : coût élevé de sa prise en charge, nombre insuffisant des spécialistes en hématologie et une insuffisance du plateau technique sur le plan diagnostique [6]. La fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) est fortement engagée dans le combat pour le traitement gratuit pour tous les hémophiles. C'est dans ce cadre, que depuis 2010, le Mali bénéficie gratuitement des facteurs de substitution pour les hémophiles. Mais depuis 2012 la prise en charge de l'hémophilie a connu une véritable évolution au Mali avec la création de l'Association Malienne de Lutte contre l'Hémophilie et les autres Coagulopathies (AMALHEC) et sa reconnaissance par la FMH en 2014. Vu l'absence des données suffisantes sur l'hémophilie, nous avons initié ce travail pour étudier les aspects épidémiologiques et cliniques des enfants hémophiles au CHU Gabriel Touré.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive du 01 janvier 2014 au 31 décembre 2018. Etaient inclus tous les enfants hémophiles suivis et/ou hospitalisés dans le département de pédiatrie du CHU Gabriel Touré durant la période de l'étude. Les variables sociodémographiques (âge, sexe, profession, résidence), cliniques (motif de consultation, épisodes hémorragiques, atteintes articulaires, notion de transfusion sanguine, antécédents personnels, antécédents familiaux, généalogiques), biologiques (numération formule sanguine, temps prothrombine, temps céphaline activé corrigée, taux de fibrinogène, taux du facteur VIII, taux du facteur IX, taux du facteur Von Willebrand) et radiologiques (radiographie standard des membres, échographie des membres) ont été analysées. Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'enquête et la saisie des données sur Excel et SPSS version 20. Les principes de confidentialité ont été respectés durant toute l'étude.

RESULTATS

Un total de 28 enfants hémophiles avait été suivis sur 241 587 enfants ayant consultés au département de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré pendant la période d'étude soit une fréquence de 1 pour 10 000 enfants. Il y'avait une répartition des patients à travers toutes les zones géographiques du pays avec 60,71% à Bamako (Tableau I).

Tableau I : Répartition des malades en fonction de la résidence

Résidence	Effectifs	Fréquences
Bamako	17	60,71
Koulikoro	4	14,29
Sikasso	2	7,14
Kayes	1	3,57
Tombouctou	1	3,57
Mopti	1	3,57
Guinée	1	3,57
Abidjan	1	3,57
Total	28	100

Il y avait 27 garçons (96%) et une fille (4%). La tranche d'âge de zéro à cinq ans représentait 50% de cas et l'âge moyen était de 5,89 ans avec un écart type de 4,39 ans. L'âge médian était de huit ans avec des extrêmes allant de 36 jours à 15 ans. Un antécédent hémorragique familial a été trouvé chez 13 enfants. L'âge de diagnostic était inférieur à 5 ans chez 18 enfants avec des extrêmes allant de 36 jours à 11 ans. Le traumatisme représentait 53,57% (n=15) des circonstances de découverte (Tableau II).

Tableau II : Répartition des malades en fonction de la circonstance de diagnostic

Circonstances du diagnostic	Effectif	Pourcentage
Saignement post traumatique*	15	53,57
Epistaxis	5	17,86
Gingivorragie	3	10,71
Bilan de dépistage	2	7,14
Hématomes/hémarthroses	2	7,14
Cœdème palpébral	1	3,57
Total	28	100

* = circoncision, blessure, injection.

L'épistaxis et l'hémorragie post traumatique étaient les motifs d'hospitalisation les plus fréquents avec quatre chacun. Les signes cli-

niques majeurs étaient : l'hématome chez 12 enfants et l'hémorragie post traumatique chez 11 enfants (Tableau III).

Tableau III : Répartition des patients en fonction des signes cliniques

Signes	Effectif	Pourcentage
Epistaxis	10	35,71
Hématome	12	42,86
Gingivorragie	10	35,71
Hémarthrose	4	14,29
Saignement post traumatique	11	39,29
Pétéchie	1	3,57
Ecchymose sub linguale	1	3,57

Le temps de céphaline activé (TCA) était supérieur à 39 secondes chez 22 enfants. Le TP était normal dans la majorité des cas (19). On notait 21 hémophilies A et sept hémophile B dont 39% de forme mineure, 25% de forme modérée et 36% de forme majeure (fig.1).

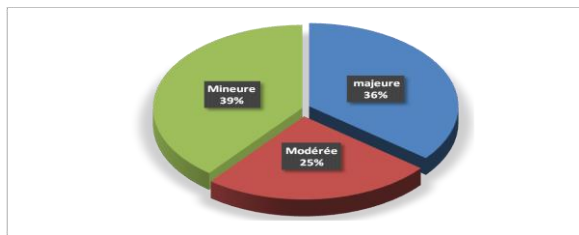


Figure 1 : Répartition des malades en fonction de la sévérité

L'anémie a été retrouvée chez 24 enfants. Elle était hypochrome chez 23 enfants et microcytaire chez 17 enfants. Les facteurs anti hémophiliques ont été administrés chez 21 enfants, le reste du traitement était à base d'acide tranexamique (n=19), de vessie de glace + antalgique (n=12), de plasma frais congelé (n=6).

Chez 11 enfants souffrant d'hémorragie, la prise en charge a été faite entre cinq à dix jours avec un délai moyen de 8,14 jours et des extrêmes allant de deux à 24 jours.

Les complications étaient constituées de l'anémie post hémorragique (n=20), l'ankylose (n=6) et l'arthropathie hémophilique chronique (n=4) (Figure 2.)



Figure 2 : un enfant de 12 ans suivie dans la cohorte avec arthropathie hémophilique chronique.

Nous avons enregistré deux cas de décès suite à une hémorragie post traumatique. Il s'agissait de traumatisme crânien avec hémorragie méningée associé à un coma pour le premier et d'une plaie ouverte sans aucune imagerie effectuée pour le second.

DISCUSSION

En tout 28 enfants hémophiles avaient été suivis sur 241 587 enfants ayant consultés au département de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré pendant la période d'étude soit une fréquence de 1 sur 10 000. Cet effectif relativement faible est dû d'une part à la rareté de cette affection et d'autre part à l'insuffisance des moyens diagnostiques dans certaines structures.

En réalité, l'hémophilie est une maladie liée à l'X et exceptionnellement des filles peuvent être atteintes en raison de la théorie de l'inactivation aléatoire du chromosome X. Le sex-ratio dans cette étude était de 27 supérieur à celui rapporté par la fédération mondiale de l'hémophilie (5) et d'autres auteurs au Mali (11) [7]. Cette différence pourrait s'expliquer par la taille de notre cohorte et les difficultés de diagnostic de l'hémophilie chez la femme.

En effet le diagnostic de l'hémophilie n'est pas aisé chez les sujets de sexe féminin, il faut souvent recourir à la génétique [8], ce qui n'est pas accessible au Mali. La tranche d'âge de zéro à cinq ans était la plus représentée soit 14 enfants. L'âge moyen était de 5,89 ans avec un écart type de 4,39 ans et un âge médian de huit ans. Le diagnostic a été fait entre zéro et cinq ans chez 18 enfants et l'âge

moyen de diagnostic était 4,19 ans. En effet cette période correspondrait à celle de l'acquisition de la marche, des jeux à risque (jeux dangereux, bricolages, le football), de la vaccination. Les hémorragies post circoncision sont des circonstances de diagnostic de l'hémophilie, surtout à cause de sa précocité au Mali.

L'histoire familiale a été retrouvée chez 13 enfants (46,43%). Ce résultat est comparable au 44% retrouvés par les auteurs au Maroc [9]. Ces résultats témoignent du caractère héréditaire de la maladie. La néo-mutation du gène peut être responsable dans certains cas, d'où la nécessité d'approfondir les investigations sur le plan génétique surtout pour les cas où cette histoire familiale n'est pas retrouvée [10]. Le saignement post traumatique a été la circonstance de découverte la plus fréquente (15 enfants). Ce qui témoigne que l'hémorragie est la principale manifestation clinique de la maladie pouvant alerter les parents, ce résultat est inférieur au 75% d'hémorragie post traumatique retrouvés au Maroc [9]. L'épistaxis et la blessure étaient les motifs d'hospitalisation les plus fréquents avec quatre cas chacun. Au Mali c'est le saignement extériorisé qui préoccupe les parents, c'est pour cela qu'il constitue le principal motif de consultation alors que dans les unités avancées en matière de suivi les hémarthroses et autres arthropathies constituent une préoccupation majeure [9,10].

Les signes cliniques majeurs étaient : l'hématome (12 cas) et le saignement (extériorisé) post traumatique (n=11) alors qu'au Sénégal [11] l'hémarthrose prédominait avec 41,6%. Cette différence pourrait s'expliquer par la population d'étude, concernant les enfants au Mali alors qu'au Sénégal, elle a concerné un suivi évolutif d'une population d'enfants et d'adultes. L'hémophilie A représentait la majorité des enfants (n=21). Ce qui concorde avec les données de la littérature qui montre que l'hémophilie A demeure la plus fréquente à travers le monde et représente trois quarts des hémophiles (FMH). La forme mineure était

la plus représentée avec 39%. Ce résultat est comparable au 40% trouvé par les auteurs au Maroc [9], alors qu'une autre étude faite au Mali sur une population d'enfants et d'adultes a trouvé une prédominance de la forme majeure avec 77,3% [7]. Les facteurs anti hémophiliques ont été administrés chez 21 enfants, les autres traitements utilisés étaient : l'acide tranexamique (n=19), l'etamsylate (n=13), la vessie de glace + antalgique (n=12) et le plasma frais congelé (n=6). Cette prédominance de l'utilisation des facteurs anti hémophiliques a été facilitée par l'aide de la Fédération Mondiale des Hémophiles.

L'anémie post hémorragique a été la complication aigue la plus représentée avec 20 cas. Les accidents hémorragiques intéressaient les articulations chez 6 enfants dont quatre (14,29%) se sont compliqués d'arthropathie hémophilique chronique. Une étude faite au Maroc a trouvé 33,3% de complications siégeant au niveau des genoux, avec déformation, boiterie et limitation du périmètre de la marche [9]. Cela pourrait s'expliquer par l'âge des enfants qui étaient au début de leur évolution, certains n'ont pas eu le temps d'évoluer vers les arthropathies. En 1900, l'espérance de vie d'un hémophile était de 11 ans, à l'heure actuelle grâce aux progrès médicaux, elle a augmenté et se situe entre 63 ans et 70 ans [12]. Les deux cas de décès (7,24%) ont été enregistrés suite à une hémorragie post traumatique. Une étude faite au Maroc a trouvé 6,25% de décès suite à une hémorragie cérébrale [9].

CONCLUSION

L'hémophilie est une pathologie rare avec des manifestations cliniques graves, pouvant entraîner des décès par hémorragie. L'évolution classique est marquée par la survenue des complications articulaires invalidantes. La disponibilité et la gratuité des facteurs anti hémophiliques par la fédération mondiale de l'hémophilie ont beaucoup amélioré sa prise en charge au Mali.

REFERENCES

1. Bolton-Maggs PH. *Optimal haemophilia care versus the reality*. British Journal of Haematology, 2005; 132 : 671-682.
2. Lobet S, Detrembleur C, Hermans C. *Impact of multiple joint impairments on the energetics and mechanics of walking in patients with haemophilia*. Haemophilia, 2013; **19**(2): 66-72.
3. Beyan C, Kaptan K, and Ifran A. *Hemophilic arthropathy in non-severe hemophiliacs*. Rheumatology international, 2007 ; **27**(5): 501-2.
4. Fédération mondiale de l'hémophilie. Guide pour la création d'un registre national des patients. Le monde de l'hémophilie-WFH.org [en ligne]. 2010. 40p.
5. Réseau franceCoag. La prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire. Le point en 2014. Saint Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 6p.
6. Nathwani AC, Tuddenham EGD. Epidemiology of coagulation disorders. In Bailliere's clinical Haematology, 1992; 5 : 383-439.
7. Sountoura Z, Diallo YL, Kane B, Drame BSI, Dembele B, Doumbia N, et al. La prise en charge de l'hémophilie : état des lieux et perspectives à l'hôpital du Mali. Remapath, 2019; 4:2-8.
8. Seck M, Costa C, Faye BF, Sy Bah D, Touré SA, Dieng N et al., Molecular diagnosis of haemophilia A in patients from Senegal. Haemophilia : the official journal of the world federation of haemophilia. 2017. 23(3) : 225-227.
9. Benajiba N, Boussaadni YE, Aljabri M, Bentata Y, Amrani R, Rkain M. Hémophilie : état des lieux dans un service de pédiatrie dans la région orientale du Maroc. Pan Afr Med J, 2014 ; 18 :1-6.
10. Graw J, Brackmann HH, Oldenburg J, Schneppenheim R, Spannagl M, Schwaab R. Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies. Nat Rev Genet, 2005 Jun ; 6 (6):488-501.
11. Diop S, Touré /Fall AO, Thiam D, Dièye M, Dakhaté L. Profil évolutif de l'hémophilie A au Sénégal : étude prospective réalisée chez 54 patients. Transfusion clinique et biologique, 2003 ; 10(1) : 37-40.
12. Schved JF. Le vieillissement de la population hémophile. In : Nguyen P. L'hémophilie en questions. Paris : Editions médicales, 2010 ; 2 :47-51.