

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE.....	5
CHAPITRE 1 : L'HEMOPHILIE.....	6
I. DEFINITION.....	6
II. HISTORIQUE.....	6
III. EPIDEMIOLOGIE.....	8
III.1. Prévalence.....	8
III.2. Mortalité.....	9
IV. GENETIQUE.....	9
V. PHYSIOPATHOLOGIE.....	12
V.1. Présentation des facteurs VIII et IX.....	12
V.1.1. Le facteur VIII.....	12
V.1.1.1. Le gène.....	12
V.1.1.2. Structure.....	12
V.1.2. Le facteur IX.....	13
V.1.2.1. Le gène.....	13
V.1.2.2. Structure.....	14
V.2. Anomalies au niveau des gènes.....	15
V.2.1. Anomalie du gène du facteur VIII.....	15
V.2.2. Anomalie du gène du facteur IX.....	15
V.3. Rappel sur la coagulation.....	16
VI. DIAGNOSTIC POSITIF.....	17

VI.1. Diagnostic clinique.....	17
VI.1.1 Circonstances de découverte.....	17
VI.1.2. Manifestations cliniques.....	18
VI.1.2.1 La forme majeure	18
VI.1.2.2 Les formes atténuées (modérée et mineure).....	21
VI.2 Diagnostic biologique.....	21
VII. DIAGNOSTIC ANTENATAL.....	22
VIII. DEPISTAGE DES CONDUCTRICES.....	22
VIII.1 Diagnostic phénotypique.....	22
VIII.2 Diagnostic génotypique.....	23
IX. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	23
IX.1 Hémophilie acquise.....	23
IX.2 Maladie de Willebrand.....	23
IX.3 Deficit en facteur XI.....	24
X. COMPLICATIONS.....	24
X.1 Arthropathies hémophiliques.....	24
X.2 Pseudotumeurs hémophiliques.....	25
X.3 Développement d'inhibiteurs anti FVIII et FIX.....	25
X.4 Complications infectieuses.....	26
XI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	26
CHAPITRE 2 : LA CIRCONCISION.....	29
I. DEFINITION	29
II. HISTORIQUE.....	29

III.	CIRCONCISIONS SPIRITUELLES.....	30
III.1.	La circoncision traditionnelle africaine.....	30
III.2.	La Circoncision des religions monothéistes.....	31
III.2.1.	Le Christianisme copte.....	31
III.2.2.	L'Islam.....	30
III.2.3.	Le Judaïsme.....	31
III.2.4.	Le Christianisme.....	32
IV.	CIRCONCISION PROFANE.....	32
IV.1.	La circoncision punitive.....	33
IV.2.	Le temps des évaluations.....	33
IV.3.	La circoncision : un marqueur social.....	34
V.	PREVALENCE.....	34
VI.	MISE EN ŒUVRE.....	36
VI.1	Le prépuce.....	36
VI.2	Techniques chirurgicales de circoncision.....	37
VI.2.1	L'anesthésie.....	37
VI.2.1.1.	Le bloc pénien.....	38
VI.2.1.2.	L'anesthésie en bague.....	38
VI.2.1.3.	Le gel EMLA.....	38
VI.2.2	Description de quelques techniques.....	38
VI.2.2.1.	Technique de la pince de Kocher.....	38
VI.2.2.2.	Circoncision par taille séparée de la peau et de la muqueuse.....	39
VI.2.2.3.	Circoncision par fente dorsale première du prépuce.....	39
VI.2.2.4.	Technique du Gomco clamp.....	40

VI.2.2.5.Technique utilisant le clamp de Mogen.....	40
VI.2.2.6. Technique du plastibell.....	40
VII. AVANTAGES ET INCONVENIENTS.....	41
VII.1. Avantages.....	41
VII.2. Inconvénients.....	43
VIII. COMPLICATIONS POSSIBLES.....	44
VIII.1Fistule urétrale.....	44
VIII.2 Sténose du méat urétral.....	44
VIII.3Amputation du gland.....	44
VIII.4 Le pseudo éléphantiasis du pénis.....	45
VIII.5 Dénudation du pénis.....	45
IX. CAS PARTICULIER DE L'HEMOPHILE.....	45
DEUXIEME PARTIE.....	47
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	48
I.1. Objectif général.....	48
I.2. Objectifs spécifiques.....	48
II. MATERIEL ET METHODES.....	48
II.1. Type d'étude.....	48
II.2. Cadre d'étude.....	48
II.3. Méthodologie.....	51
II.3.1. Population d'étude.....	51
II.3.2. Variables étudiés.....	51
II.3.3. Techniques utilisées.....	52
II.3.3.1. La technique chirurgicale.....	52

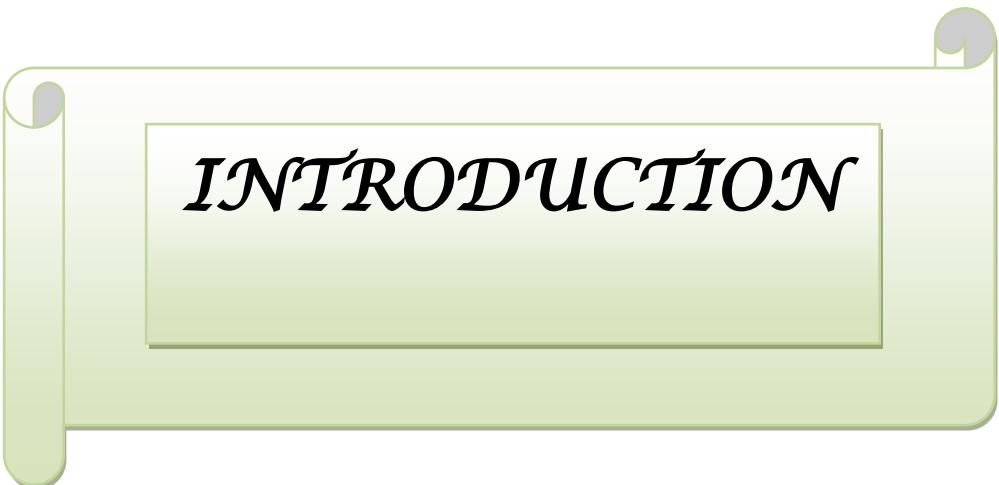
II.3.3.2. Les techniques biologiques.....	53
III. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	57
IV. ANALYSE STATISTIQUE.....	57
V. CONTRAINTES RENCONTRES.....	57
VI. RESULTATS.....	57
 VI.1.Aspects sociodémographiques.....	59
VI.1.1.L'âge des patients.....	59
VI.1.2. Le niveau d'étude des patients.....	59
VI.1.3. Situation matrimoniale des patients.....	60
VI.1.4. Statut socioprofessionnel des patients.....	60
VI.1.5. Origine des patients.....	61
VI.1.6. Ethnie.....	61
VI.2. Morbidité de l'hémophilie.....	62
VI.2.1. Age des patients au premier signe d'hémophilie.....	62
VI.2.2. Age des patients au diagnostic de la maladie.....	63
VI.2.3. Circonstances de découverte de l'hémophilie.....	64
VI.2.4. Nombre d'hémophiles dans la famille.....	64
VI.2.5 Sévérité de l'hémophilie.....	65
VI.2.6. Manifestations hémorragiques de l'hémophilie.....	66
VI.2.7. Localisation des hémarthroses.....	67
VI.3. Modalité thérapeutiques.....	67
VI.4. Aspects de la circoncision.....	70
VI.5. Les paramètres biologiques de surveillance.....	72
VII. DISCUSSION.....	74
CONCLUSION.....	85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I -----	9
Tableau II -----	10
Tableau III -----	27
Tableau IV -----	59
Tableau V -----	60
Tableau VI -----	62
Tableau VII -----	63
Tableau VIII -----	63
Tableau IX -----	64
Tableau X -----	66
Tableau XI -----	67
Tableau XII -----	69
Tableau XIII -----	72
Tableau XIV -----	74

LISTE DES FIGURES

Figure 1	12
Figure 2	16
Figure 3	54
Figure 4	60
Figure 5	61
Figure 6	62
Figure 7	63
Figure 8	65
Figure 9	66
Figure 10	69
Figure 11	70
Figure 12	71
Figure 13	73
Figure 14	74
Figure 15	76
Figure 16	77



INTRODUCTION

Les déficits héréditaires en protéine coagulante dont l'hémophilie, s'insèrent dans le groupe des maladies rares (ou orphelines) définies par une prévalence de moins d'un cas pour 2000 habitants. [15 ; 49]

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire liée au sexe (le gène de la maladie étant porté par le chromosome X), due à un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B), de la coagulation ; atteignant surtout les sujets de sexe masculin. [11]

L'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B et représente 80% des patients. Selon le taux de facteur déficitaire, on distingue trois formes d'hémophilie : l'hémophilie sévère (taux de facteur < 1%), l'hémophilie modérée (taux de facteur entre 1 et 5%) et l'hémophilie mineure (taux de facteur entre 6 et 30%). [48 ; 54]

La maladie se manifeste par des hémorragies internes, musculaires ou intra articulaires ou des hémorragies externes faisant suite à un traumatisme mineur ou une intervention chirurgicale. [12]

En Afrique, l'hémophilie est souvent découverte lors de la circoncision qui est la première intervention chirurgicale chez le jeune garçon sain et consistant en l'ablation du prépuce. Les indications de la pratique de la circoncision sont très nombreuses et différentes d'une civilisation à une autre.

Dans les populations juives et musulmanes, elle est pratiquée par conviction religieuse; dans certains pays, notamment aux Etats-Unis, elle est considérée comme une amélioration considérable de l'hygiène corporelle et est de ce fait largement pratiquée à la naissance. Par ailleurs, certaines malformations congénitales du pénis justifient aussi cette intervention. [42 ; 63]

Dans certains pays comme le Sénégal, la non circoncision est une difficulté très mal vécue aussi bien par l'hémophile que par ses parents qui considèrent la

pratique de la circoncision comme un acte d'une grande valeur religieuse et de reconnaissance sociale pour le jeune garçon.

D'autre part, la non circoncision installe un complexe d'infériorité sociale; ce qui fait que malgré le risque accru d'hémorragie excessive pouvant être fatale, les hémophiles souhaitent se circoncire au même titre que les sujets sains.

Aujourd'hui, grâce à l'avènement des concentrés de facteurs anti hémophiliques, sa pratique chez l'hémophile reste possible même si le risque hémorragique demeure.

La réalisation de la circoncision chez les hémophiles constitue une véritable controverse dans le monde surtout s'il n'y a pas d'indications médicales.

Cette pratique nécessite cependant la disponibilité d'une quantité importante de concentrés de facteurs qui sont nécessaires pour assurer une bonne hémostase et éviter les complications hémorragiques.

Pour ces raisons, peu d'hémophiles sont circoncis dans les pays où ces facteurs ne sont pas disponibles.

Un protocole substitutif utilisant des quantités moins importantes de facteurs a été utilisé par quelques équipes en Israël [59] et en Turquie [100] avec des résultats encourageants.

Nous avons voulu par ce travail évaluer un tel protocole pour permettre la circoncision d'un plus grand nombre de patients.

L'objectif général était de réaliser la circoncision chez les hémophiles en utilisant de faibles quantités de concentrés de facteur VIII visant à éviter ou à réduire au maximum les épisodes hémorragiques post opératoires.

Les objectifs spécifiques de notre étude étaient de :

- Evaluer le bilan d'hémostase (TCA, TP, Fibrinémie, taux des facteurs VIII et IX) une heure avant la circoncision, à la 24^{ème} et la 48^{ème} heure après la circoncision.
- Identifier toutes les complications post opératoires depuis l'acte chirurgical jusqu'à la cicatrisation.
- Comparer l'efficacité du protocole utilisé chez les enfants et chez les adultes

Ce travail comporte deux parties :

- Dans la première, nous ferons une revue de la littérature portant sur l'hémophilie et sur la circoncision.
- Dans la seconde, nous présenterons d'abord notre méthodologie de travail suivie des résultats de notre étude et de leurs commentaires, afin d'élaborer des recommandations.

PREMIERE PARTIE :

*REVUE DE LA
LITTÉRATURE*

CHAPITRE 1 : L'HEMOPHILIE

I. DEFINITION

L'hémophilie est une coagulopathie congénitale qui relève d'une triple définition :

- Clinique : elle s'exprime par un syndrome hémorragique caractéristique associant des hémorragies extériorisées ou non ;
- Génétique : l'anomalie se situe sur le chromosome X d'où son expression est liée au sexe ;
- Biologique : elle est due à l'absence ou à un défaut qualitatif soit du facteur VIII pour l'hémophilie A soit du facteur IX pour l'hémophilie B.

La sévérité clinique de l'hémophilie est parallèle à la sévérité du déficit biologique. [54]

II. HISTORIQUE [76]

Quoique la prise en charge efficace de l'hémophilie n'existe que depuis quelques décennies, la maladie même est connue depuis des siècles. En effet, dès deux-cents ans après J.-C., le Talmud de Babylone dans ses édits rabbiniques exemptait de la circoncision les garçons de familles ayant déjà perdu deux fils à un saignement suivant le rituel. Moses Maimonides (1135-1204), un médecin juif, appliquait aussi cette règle aux fils nés d'une femme deux fois mariée, indiquant de ce fait une appréciation du caractère héréditaire de la maladie. De même, le médecin arabe Albucasis (1013-1106) fait mention d'une famille dont les hommes meurent des séquelles de lésions sans gravité.

Au XIX^e siècle, parce qu'elle touchait la descendance de la Reine Victoria, l'hémophilie était surnommée "la maladie des rois". C'est ainsi que deux des filles de la Reine, Alice et Béatrice, ont transmis la maladie, via leur descendance, aux familles régnant en Espagne et en Russie. Et c'est ainsi que le tsarévitch de Russie, Alexei, l'un des plus célèbres descendants hémophiles de

Victoria, avait recours à l'hypnose du célèbre Raspoutine pour soulager ses douleurs.

Jusqu'au début du XX^e siècle, les médecins croyaient que les vaisseaux sanguins des personnes hémophiles étaient simplement trop fragiles. En 1937, Patek et Taylor découvrent que l'hémophilie est caractérisée par l'absence d'un composant plasmatique participant normalement à la coagulation : «la globuline anti hémophilique». Vers 1938-39, Brinkhous précise ces résultats en parlant de déficit en «facteur anti hémophilique» ou facteur VIII.

Vers les années 1950, Pavlovsky obtient une coagulation normale en mélangeant le sang de deux hémophiles. Ce qui lui permit de conclure que bien les symptômes des deux malades soient similaires, il ne s'agissait pas du même déficit. Plusieurs travaux permettront de confirmer cette découverte du facteur IX. En 1952, Rose Mary Biggs précise le diagnostic de ce second type d'hémophilie, appelée aujourd'hui « hémophilie B », et lui donne à l'époque le nom d'un de ses patients nommé Christmas (« Christmas disease »). En 1953, Rosenthal définit ce qu'il pense être un troisième type d'hémophilie ou «hémophilie C». En réalité, il s'agissait du déficit en facteur XI, aux symptômes et au mode de transmission bien différents de ceux de l'hémophilie. Aujourd'hui, on s'accorde pour ne reconnaître sous l'appellation « hémophilie » que deux types de déficits : en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B).

Jusqu'aux années 1930, la médecine est restée quasiment impuissante face à l'hémophilie, les solutions thérapeutiques restant très limitées. Ainsi, on avait par exemple recours aux vitamines, aux extraits ovariens, aux injections de peptone ou encore au sodium.

Dans les années 1940, les débuts de la transfusion sanguine ont amené un progrès considérable en permettant une correction, même de courte durée. Mais c'est le cryoprecipité plasmatique, découvert en 1964 par Judith Poole, qui va

réellement révolutionner les traitements. En effet, le cryoprécipité est beaucoup plus riche en facteurs de coagulation que le sang frais et donc beaucoup plus efficace.

Aux alentours de 1970, les techniques de fractionnement du plasma se développent. Vers 1975, on commence à utiliser des préparations de PPSB (facteurs II, VII, X et surtout IX) pour les hémophiles B, et la desmopressine pour les hémophiles A modérés et certains malades de Willebrand. Puis les concentrés de facteurs VIII et IX font leur apparition. Ils représentent un progrès important car leur forte activité liée à un faible volume permet un traitement plus rapide, rendant possibles les interventions chirurgicales.

L'euphorie liée à cette révolution thérapeutique est malheureusement brève. En effet, entre 1983 et 1985, les pools de plasma à l'origine des concentrés entraînent la contamination d'un grand nombre d'hémophiles par le VIH et le virus de l'hépatite C.

Après ce drame, la sécurité des produits devient une priorité absolue. C'est ainsi qu'en 1985 apparaissent les premiers produits chauffés. Dans les années qui suivent, on assiste à l'arrivée des médicaments recombinants. Ces derniers offrent une alternative intéressante par rapport à leurs homologues plasmatiques puisque, fabriqués par génie génétique, ils n'utilisent pas de plasma comme matière première.

III. EPIDEMIOLOGIE

III.1. Prévalence de l'hémophilie

L'hémophilie est une affection ubiquitaire avec une incidence d'un cas pour dix-mille naissances [64]. Dans le monde un garçon sur 5000 naissances de sexe masculin est atteint d'hémophilie A tandis qu'un garçon sur 25000 naissances est né atteint d'hémophilie B (il y a environ un cas d'hémophilie B pour cinq cas d'hémophilie A[34 ;38 ; 79].

Au Sénégal, l'incidence de l'hémophilie est de 1,95 cas pour cent mille naissances de sexe masculin [89].

III.2. Mortalité

Depuis l'utilisation des FAH, l'espérance de vie des hémophiles qui n'était que de 25 ans dans les années 1960, a considérablement progressé [19 ; 74] bien que la contamination par le VIH ait assombri pour un temps le pronostic vital de nombreux patients [51]. L'apparition d'inhibiteurs du FVIII ou du FIX est une des complications les plus graves du traitement de cette pathologie car elle accroît de façon significative la mortalité [74]. Un travail publié en 2000 [84] portant sur une cohorte de 2950 patients aux USA, a mis en évidence les causes de mortalité suivantes : infection par le VIH, troubles hépatiques et mauvais suivi thérapeutique. Cependant le suivi par une structure spécialisée permet de réduire la mortalité.

IV. GENETIQUE

L'hémophilie est une maladie héréditaire, récessive, liée à une mutation des gènes situés sur le chromosome X. Cette maladie atteint les sujets de sexe masculin, les femmes sont conductrices de la tare [12].

Si chez les parents, la femme est porteuse de la tare, on aura les combinaisons suivantes [34]:

- 25% de femme conductrices
- 25% de femmes normales
- 25% de garçons hémophiles
- 25% de garçons normaux

Tableau I : transmission de l'hémophilie (mère conductrice)

X	Y	
X	XX (25%)	XY (25%)
Xh	XXh (25%)	XhY (25%)

Si par contre le père est hémophile, on aura les combinaisons suivantes [34] :

- 50% de filles conductrices
- 50% de garçons non hémophiles

Tableau II : transmission de l'hémophilie (père hémophile)

Xh	Y	
X	XXh (25%)	XY (25%)
X	XXh (25%)	XY (25%)

Les gènes responsables de la synthèse des protéines des facteurs VIII et IX sont situés sur le bras long du chromosome X à deux endroits distincts : Xq28 pour le facteur VIII, Xq27 pour le facteur IX. Différentes anomalies génétiques à l'origine de l'hémophilie aboutissent à l'absence totale de facteur VIII ou de facteur IX fonctionnels et sont à l'origine de la plupart des formes sévères de la maladie. D'autres permettent la synthèse d'un taux faible de facteurs VIII ou IX circulant, à l'origine des formes modérées ou mineures. Dans une même famille,

le type d'hémophilie (A ou B) et le degré de sévérité de la maladie sont toujours identiques [41].

Chez les filles qui ont deux chromosomes X, l'anomalie du gène située sur un chromosome est en général compensée complètement ou partiellement par l'autre chromosome X sain. Elles ne seront pas malades mais conductrices de la maladie qu'elles pourront transmettre à leur descendance. Les garçons ayant un seul chromosome X ne peuvent pas compenser l'anomalie. Ils manifestent donc la maladie [38].

Dans 30% des cas, il n'existe pas d'antécédent d'hémophilie dans la famille, on parle alors d'hémophilie sporadique [41].

L'hémophilie féminine existe, mais elle est exceptionnelle. Elle peut être retrouvée dans les cas suivants :

- l'inactivation fortuite d'une majorité des chromosomes X portant le gène normal pendant l'embryogenèse, les gènes exprimés étant donc porteurs de l'anomalie ;
- un syndrome de Turner
- une translocation X-autosome
- la transmission de deux chromosomes X porteurs d'une anomalie : père hémophile et mère vectrice, père hémophile ou mère vectrice et néomutation provenant de l'autre parent ;
- une disomie maternelle du chromosome X : anomalie de disjonction d'un chromosome X au cours de la méiose et responsable de la présence chez le zygote de deux chromosomes X d'origine maternelle, le chromosome X paternel étant absent du spermatozoïde ou éliminé lors de la fécondation [34].

Le recours au conseil génétique est indispensable dès le diagnostic établi pour informer l'hémophile et sa famille et préparer à la prise en charge ultérieure de l'ensemble de la famille sur le plan génétique, en particulier pour aborder la transmission de la maladie [41].

V. PHYSIOPATHOLOGIE [14 ; 50]

V.1. Présentation des facteurs VIII et IX

V.1.1. le facteur VIII

V.1.1.1. Le gène du facteur VIII

Le gène du facteur VIII, cloné en 1984, est situé sur la 8^{ème} bande de la 2^{ème} région du bras long du chromosome X (Xq28). Il représente environ 1% de ce chromosome. Il est composé de 186 000 paires de bases, dont 26 exons représentant 9 kilobases et 25 introns représentant 117 kilobases (Figure 1).

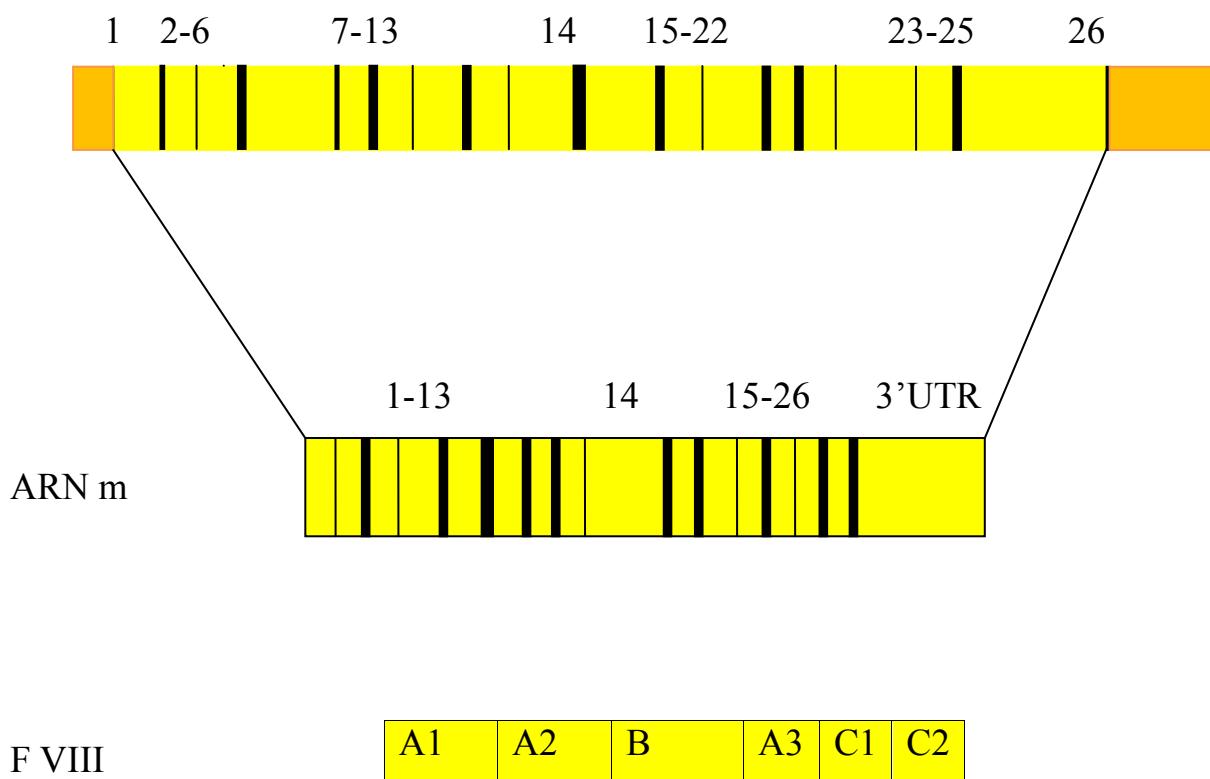


Figure 1 : Gène du facteur VIII

V.1.1.2 Structure du facteur VIII

Le facteur VIII est synthétisé principalement dans le foie mais la rate et les reins pourraient aussi en produire. C'est un facteur thermolabile qui se retrouve dans

les euglobulines. Il est cryoprécipitable non absorbable sur l'hydroxyalumine ou sur le sulfate de baryum et est consommé pendant la coagulation (il ne se trouve donc pas dans le sérum). Dans le plasma, il est associé au facteur Willebrand qui est synthétisé par les cellules endothéliales. Le facteur VIII circule dans le plasma associé par une liaison non covalente au facteur Von Willebrand qui le protège d'une protéolyse rapide. Sa demi-vie est de 10 à 16 heures.

C'est une glycoprotéine de masse moléculaire de 170 à 330 kilodaltons selon le degré d'hydrolyse du domaine B, sa séquence comprend 2332 AA et comporte 25 sites de glycosylation. Il comprend :

- Un domaine «A» avec 3 zones (A1, A2, A3) homologues à la céruleoplasmine, et comportant 330 acides aminés chacun
- Un seul domaine «B» central (980 acides aminés), principal site de liaison des hydrates de carbone,
- Un domaine «C» avec deux zones de 150 AA, sites de liaison des phospholipides.

La séquence peut être schématisée ainsi : A1, A2, B, A3, C1, C2. Le clivage de la protéine par des protéases plasmatiques, peu après sa sécrétion, permet sa circulation sous forme bicaténaire, comprenant :

- une chaîne lourde contenant les domaines A1, A2 et une portion variable du domaine B de 90 à 200 kilodaltons,
- une chaîne légère (A3-C1-C2) de 80 kilodaltons reliée au niveau des domaines A1/A2 et C par un ion métallique divalent

V.1.2. Facteur IX

V.1.2.1. Le gène du facteur IX

Le gène du facteur IX, cloné en 1982, se situe sur la 7^{ème} bande de la 2^{ème} région du bras long du chromosome X (Xq27). Sa longueur est de 33kilodaltons et

comporte 8 exons et 7 introns. Le rôle joué par les différents exons est désormais établi. L'extrémité amino-terminale débute par le peptide signal hautement hydrophobe codé par l'exon 1. Les exons 2 et 3 codent pour un propeptide qui est le site de reconnaissance pour la carboxylase vitamine K dépendante et une région comprenant 12 résidus acide glutamique. Les exons 4 et 5 du gène codent pour des structures qui ressemblent à celles de l'EGF (EpidermalGrowth Factor), indispensable à l'activité biologique de la molécule. Les deux derniers codent pour le peptide d'activation et le domaine catalytique responsable de la protéolyse du facteur X en facteur Xa.

V.1.2.2 Structure du facteur IX

Le FIX est une sérine protéase vitamine K dépendante dont l'activité biologique est conditionnée à la présence de résidus gamma-carboxyglutamiques (Gla). Ces résidus sont indispensables à la liaison de ces protéines aux phospholipides par l'intermédiaire de l'ion calcium. Le facteur IX est une protéine monocaténaire comportant 451 acides aminés, sa masse moléculaire est de 57 kilodaltons et sa demi-vie de 12-18 heures. La partie N terminale comporte 12 résidus Gla ; puis s'enchaînent deux domaines EGF et la partie C terminale qui comporte le site actif sérine protéase.

C'est un facteur thermostable qui est absorbable par l'hydroxyalumine ou le sulfate de baryum et n'est pas consommé pendant la réaction de coagulation. Ce facteur IX est aussi synthétisé dans le foie et cette synthèse nécessite la vitamine K. Le facteur IX est une glycoprotéine de masse moléculaire 55000 daltons formée d'une seule chaîne polypeptidique et comportant 12 groupements carboxyglutamiques dans sa portion N terminale.

V.2. Anomalies au niveau des gènes

V.2.1. Anomalies du gène du facteur VIII

- Anomalies majeures

Délétions et insertions : 3 à 5% des hémophilie A sévères sont liées à de grandes délétions du gène du facteur VIII, dont 92 ont été décrites à ce jour.

- Anomalies ponctuelles

De nombreuses mutations ponctuelles ont été décrites, correspondant à des mutations faux-sens dans 80% des cas, générant le plus souvent des formes modérées ou mineures de l'hémophilie A ; des mutations non-sens représentant 14% des mutations ponctuelles décrites et générant des formes sévères de la maladie ; et enfin, des anomalies d'épissage dans 6% des cas.

- Inversions

Elles sont responsables d'environ la moitié des cas d'hémophilie A sévère. Il s'agit d'une inversion d'un segment du chromosome X comportant les exons 1 à 22 du gène du facteur VIII et résultant de la recombinaison intra chromosomique entre deux séquences homologues, l'une située dans l'intron 22 du gène, l'autre quelques 200 à 500 kilobases en amont du gène.

V.2.2. Anomalies du gène du facteur IX

De nombreuses anomalies du gène du FIX ont été décrites, ce qui traduit la complexité du mécanisme de maturation intracellulaire de cette protéine.

- Anomalies majeures : Il s'agit de grandes délétions et d'insertions. Elles se rencontrent chez environ 2% des hémophiles B et sont responsables des formes sévères de la maladie.
- Anomalies ponctuelles : Il s'agit le plus souvent de délétion d'un seul nucléotide ne modifiant pas le cadre de lecture, de mutation non-sens et de mutation faux sens. Ces anomalies conduisent le plus souvent à la synthèse de molécules tronquées (formes mineures ou modérées). En

général, la molécule de facteur IX est présente mais non fonctionnelle. L'antigène du facteur IX est aussi fréquemment clivé dans les formes sévères d'hémophilie B, expliquant la moindre fréquence des inhibiteurs.

V.3. Rappels sur la coagulation [57 ; 78]

La coagulation est le deuxième temps de l'hémostase qui est un processus permettant de maintenir le sang à l'état fluide dans les vaisseaux. C'est un phénomène complexe déclenché dans l'organisme par l'activation du facteur VII au contact d'un récepteur cellulaire appelé facteur tissulaire. Le facteur VII devient alors le facteur VII activé qui active soit directement le facteur X en facteur X activé, soit le facteur IX en facteur IX activé. Le facteur IX activé seul est peu efficace, il a besoin pour augmenter son action de la présence du facteur VIII. Le complexe (facteur IX activé + facteur VIII activé) active lui aussi le facteur X en facteur X activé. La suite de la coagulation permet de générer un caillot de fibrine qui vient consolider le premier thrombus blanc formé au cours de l'hémostase primaire.

Le fait qu'il existe deux voies, d'une part une voie directe d'activation du facteur X par le facteur VII et d'autre part une voie indirecte passant par le complexe anti hémophilique, explique pourquoi dans la vie de tous les jours, l'hémophile ne saigne pas en permanence : la coagulation reste possible (**Figure 2**).

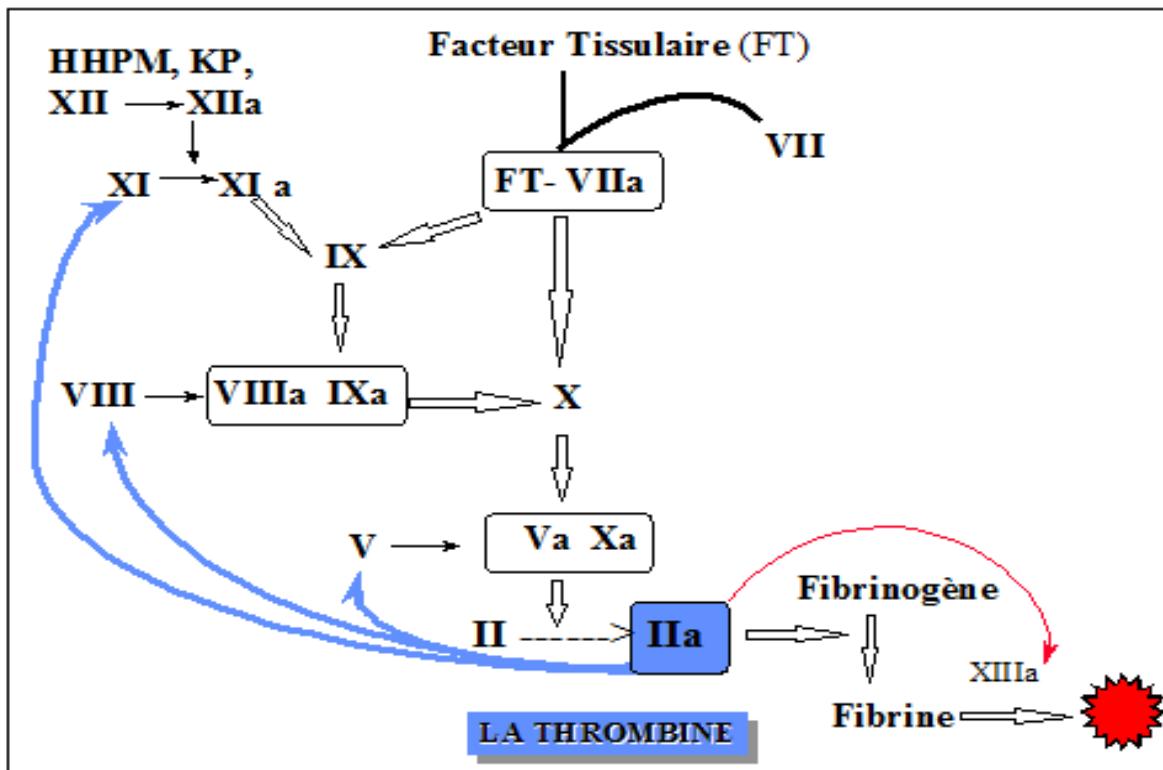


Figure 2 : Physiologie de la coagulation

VI. DIAGNOSTIC POSITIF

VI.1. Diagnostic clinique

VI.1.1. Circonstances de découverte [11 ; 48 ; 52]

Les circonstances diagnostiques sont variées. Il peut s'agir :

- De la survenue de manifestations hémorragiques insolites chez un enfant de moins d'un an, telles que des ecchymoses multiples, un gros hématome du front ou de la fesse, des hématomes au niveau d'un prélèvement sanguin, d'une injection intramusculaire ou d'une vaccination.
- Plus rarement d'un accident grave, par exemple une hémorragie intracrânienne à la période néonatale ou plus tard après un traumatisme minime.

- D'un dépistage lors d'un bilan d'hémostase demandé en raison d'antécédents familiaux d'hémophilie.
- De la découverte du déficit lors d'un bilan préopératoire systématique. Ce sont, le plus souvent, les formes modérées ou mineures pour lesquelles la rareté des manifestations hémorragiques rend le diagnostic tardif.
- Dans quelques cas, le diagnostic est évoqué à la suite d'une hématurie ou d'une hémorragie digestive.

La maladie n'étant pas détectée systématiquement à la naissance, le diagnostic est évoqué sur l'observation d'hémorragies provoquées, prolongées, à chaque blessure et sur la fréquence des hématomes. En Afrique, la circoncision reste le mode de découverte le plus fréquent de cette affection.

VI.1.2. Manifestations cliniques [41]

Le tableau clinique est le même dans les 2 types d'hémophilie. Seuls les dosages biologiques permettent de distinguer l'hémophilie A de l'hémophilie B. Selon la sévérité de la maladie on distingue trois formes : majeure, modérée et mineure.

VI.1.2.1. La forme majeure

L'hémophilie se manifeste par des accidents hémorragiques, dont les plus fréquents intéressent l'appareil locomoteur (muscles, articulations, os) [5].

➤ Les hémarthroses :

Les hémarthroses sont des épanchements sanguins intra-articulaires ; ce sont les accidents hémorragiques les plus fréquents chez l'enfant hémophile. Les premières hémarthroses apparaissent vers l'âge de 2 à 4 ans. La symptomatologie est soit modérée (boiterie, douleur, refus de marcher), soit plus importante, associant une articulation douloureuse, chaude, augmentée de volume, mouvements limités, voire impossibles, impotence fonctionnelle. Les articulations les plus souvent atteintes sont, par ordre de fréquence : les chevilles, les genoux et les coudes, moins souvent les hanches, les épaules [75].

➤ Les hématomes [3 ; 88]

Les hématomes sont des hémorragies développées à l'intérieur des muscles. Ils peuvent se manifester dans tous les muscles spontanément ou à l'occasion de traumatismes minimes. Le muscle devient douloureux et gonfle.

Moins fréquents que les hémarthroses et post-traumatiques dans 50% des cas, les hématomes musculaires se prêtent à plusieurs classifications :

- suivant l'accessibilité des muscles touchés, on oppose les hématomes superficiels (muscles des membres ou de la paroi abdominale) aux hématomes profonds (muscle psoas-iliaque) ;
- suivant le type de risque encouru, il y a d'une part les hématomes faisant courir un risque vital par anémie aiguë, notamment chez le jeune enfant, par déperdition sanguine dans un muscle à grande gaine lâche (fessiers, cuisses, paroi abdominale) ou par obstruction ou compression des voies respiratoires et des axes vasculaires à destinée céphalique (langue, plancher de la bouche, cou), et d'autre part les hématomes à haut risque fonctionnel dans les muscles à petite gaine serrée, comme la jambe (syndrome de loge), l'avant-bras et la main (syndrome de Volkmann), ou de par leur localisation à l'orbite, au creux axillaire, au pli du coude, à l'aïne ou au mollet.

Un hématome mal résorbé ou insuffisamment traité peut également évoluer vers une pseudotumeur hémophilique avec formation d'une coque fibreuse, adhérente aux plans adjacents qui peut ultérieurement évoluer pour son propre compte.

➤ hémorragies extériorisées des cavités naturelles [48 ; 52]

- **Les hématuries :**

Elles s'observent le plus souvent à partir de l'adolescence et sont en général spontanées, ne justifiant pas le recours systématique à la perfusion de facteur de coagulation. Ces hématuries peuvent aussi survenir après un traumatisme

lombaire. Elles relèvent d'un repos strict au lit, associé à une cure de diurèse. Leur répétition doit faire rechercher une lésion de l'appareil urinaire, qui est d'ailleurs rarement trouvée.

- **Les hémorragies intra-buccales :**

Elles sont le plus souvent post traumatiques et assez fréquentes, en particulier chez le jeune enfant après une morsure ou une plaie de la langue ou des lèvres et lors d'exactions dentaires effectuées sans précautions. L'hémorragie peut être importante ou répétée sur plusieurs jours, pouvant entraîner une anémie parfois sévère en l'absence de traitement.

- **Les hémorragies digestives :**

Elles sont rares, se traduisant par une hématémèse ou un méléna et sont souvent révélatrices de lésions sous-jacentes du tube digestif (ulcère gastrique, polype intestinal).

- **Les épistaxis :**

Elles sont fréquentes, parfois favorisées par une rhinopharyngite. Elles ne justifient qu'exceptionnellement une substitution. Le geste local est primordial et suffit le plus souvent (nettoyage de la narine pour évacuer les caillots de mauvaise qualité et compression, la tête penchée en avant). En cas d'échec, la mise en place d'une mèche résorbable est nécessaire, mais il faut s'assurer, par des examens répétés de la paroi postérieure du pharynx, qu'il ne persiste pas un saignement postérieur, parfois responsable d'anémie sévère.

➤ **Hémorragies du système nerveux central [48]**

- **Hémorragies intracrâniennes :**

Elles sont rares mais entraînent un risque vital ou des séquelles neurologiques. Ces hémorragies intracrâniennes restent une des grandes causes de décès chez le jeune hémophile. Elles peuvent apparaître après un traumatisme banal ou passé inaperçu.

Un problème très particulier est celui de la période néonatale. Les hémorragies intracrâniennes sont rares à cet âge. Il existe un certain nombre de facteurs

favorisants : prématurité, souffrance fœtale aiguë, accouchement par forceps ou ventouse. Elles peuvent être le mode de révélation d'une hémophilie sporadique; elles sont parfois précédées d'un céphalhématome ou d'une bosse séro sanguine, mais peuvent aussi apparaître sans autre signe hémorragique.

- **Hémorragies intrarachidiennes :**

Elles sont exceptionnelles et le plus souvent secondaires à un traumatisme. Elles doivent être évoquées sur la notion de traumatisme associé à des dysesthésies des membres ou à des troubles moteurs.

VI.1.2.2. Les formes atténées (modérée et mineure)

Dans les formes modérées et mineures, les saignements sont en général provoqués, et surviennent après des traumatismes d'autant plus légers que le taux de facteur circulant est faible. La rareté et le caractère beaucoup plus occasionnel des accidents hémorragiques ne favorisent pas le développement des « réflexes » diagnostiques et thérapeutiques. De ce fait, les formes mineures peuvent être longtemps silencieuses et ne se révéler qu'à un âge avancé, à l'occasion d'une intervention chirurgicale, par exemple [48 ; 52].

VI.2. Diagnostic biologique [56, 88]

L'hémostase primaire de l'hémophile est normale (numération des plaquettes et temps de saignement sont normaux). Le temps de Quick (qui explore la voie extrinsèque) est normal. Le TCA (Temps de Céphaline + Activateur) est par contre allongé dans les deux types d'hémophilie. Le TCA est corrigé par adjonction de plasma témoin (test de correction). Le dosage des facteurs VIII et IX montre une diminution de ces facteurs et confirme le diagnostic.

Selon le taux de Facteur VIII ou IX résiduel, on distingue l'hémophilie majeure (taux < 1 %), modérée (taux entre 1 et 5%) et mineure (taux entre 6 et 30%).

VII. DIAGNOSTIC ANTENATAL [52]

Seule la suspicion de formes sévères d'hémophilie peut justifier un diagnostic anténatal. La stratégie diagnostique est fonction du stade de la grossesse. Le diagnostic de sexe fœtal par analyse de l'ADN fœtal du sérum maternel peut être réalisé avant la dixième semaine d'aménorrhée. Si la grossesse est trop avancée, il est possible de faire une amniocentèse vers la quatorzième semaine d'aménorrhée. En cas de grossesse très avancée ou si un diagnostic par biologie moléculaire est impossible (du fait de mutation non identifiée, ou de mère conductrice non informative), il peut être fait recours à la ponction de sang fœtal vers la 18ème semaine d'aménorrhée, afin de réaliser le diagnostic par le dosage du facteur anti-hémophilique.

En cas d'hémophilie sévère avérée, une interruption thérapeutique de grossesse peut alors être proposée.

VIII. DEPISTAGE DES CONDUCTRICES

La reconnaissance du statut de conductrice est importante. Il est nécessaire de doser systématiquement le facteur VIII ou IX afin de dépister celles qui présentent un déficit et donc un risque hémorragique [37]. Par ailleurs, elle permet d'évaluer le risque encouru de mettre au monde un enfant hémophile. Les antécédents familiaux sont déterminants pour détecter les conductrices obligatoires et potentielles.

VIII.1. Diagnostic phénotypique

Le dépistage des conductrices repose sur le dosage du facteur VIII coagulant (FVIII:C) couplé au dosage antigénique du facteur Von Willebrand (FvW:Ag). Un rapport FVIII:C/FvW:Ag < 0,7 retrouvé à plusieurs reprises en dehors de toute grossesse est évocateur du statut de conductrice. Néanmoins, certaines conductrices présentent un rapport qui reste dans les valeurs de la normale

rendant, impossible le diagnostic au vu de l'analyse phénotypique. Une analyse génétique doit alors être envisagée.[52]

VIII.2. Diagnostic génotypique

L'analyse génotypique permet l'identification de la mutation responsable de l'anomalie. Elle se fait selon deux approches :

- directement par la mise en évidence du défaut génétique en cause comme, par exemple, l'inversion de l'intron 22 dans l'hémophilie A,
- indirectement par l'association du défaut causal et de marqueurs polymorphes situés à proximité ou au sein du gène.

Seule, une forme sévère peut justifier une étude génotypique [52].

IX. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

IX.1. Hémophilie acquise

Le déficit acquis en facteur VIII ou hémophilie A acquise est une pathologie rare (0,2 à 1 cas par million d'individus) dont l'étiologie est mal connue. La maladie survient le plus souvent au-delà de 60 ans, sans prédominance de sexe. Un autre pic de fréquence apparaît en période du post partum chez des femmes de 20 à 30 ans. L'hémophilie A acquise est due à l'apparition d'anticorps dirigés contre le facteur VIII de la coagulation. Elle se complique par des hémorragies souvent sévères voire mortelles dans 22% des cas [9].

IX.2. La maladie de Willebrand

Le diagnostic différentiel avec la maladie de Willebrand se pose dans les formes modérées d'hémophilie A. Dans ce dernier cas le déficit en facteur VIII est associé à un déficit en facteur Willebrand. Le diagnostic d'hémophilie doit toujours être confirmé par un dosage de l'activité et de l'antigène du facteur Willebrand qui est normal en cas d'hémophilie. Ce diagnostic peut être difficile

à trancher entre hémophilie modérée et maladie de Willebrand de type 2N. Un test de liaison du facteur VIII au facteur Willebrand est nécessaire [88].

IX.3. Le déficit en facteur XI

Le déficit en facteur XI, appelé autrefois hémophilie C, a été décrit pour la première fois en 1953 par Rosenthal. Ces déficits surviennent de manière sporadique dans toutes les populations et touchent environ un individu sur un million. C'est dans la population juive ashkénaze que ce déficit a été diagnostiqué la première fois et qu'il est rencontré avec la plus grande fréquence. Le déficit en facteur XI se distingue des hémophilies A et B par l'absence de saignements spontanés au niveau des muscles et des articulations et par sa survenue chez des individus des deux sexes. Les hémorragies surviennent en général après une intervention chirurgicale, elles ont un caractère retardé, elles sont modérées mais prolongées. En raison du caractère peu prédisposant aux hémorragies, le diagnostic est fait le plus souvent de façon fortuite lors d'un bilan préopératoire. Le TCA est isolément allongé avec un temps de prothrombine normal et un taux de fibrinogène normal. Les autres facteurs de la coagulation sont normaux. [33]

X. COMPLICATIONS

X.1. Arthropathie hémophilique [11 ; 20]

Les lésions articulaires sont dues aux épanchements sanguins articulaires répétés et sont identiques quel que soit l'articulation touchée et quelle que soit la forme de l'hémophilie. Seule la fréquence des accidents articulaires détermine la gravité des lésions. L'hémophilie est à l'origine d'hémarthroses répétées dès l'âge de la marche chez le jeune enfant. Il en résulte des arthropathies graves atteignant préférentiellement les genoux. Les dégradations enzymatiques créent des érosions cartilagineuses, l'hyperémie osseuse entraîne des troubles de croissance épiphysaire à type de surdimensionnement, l'ensemble aboutissant à

l'arthropathie hémophilique. Les douleurs articulaires et les saignements péri-articulaires sont cause d'atrophie musculaire importante et de rétraction des parties molles. En pratique, on peut distinguer deux phases dans l'évolution de l'arthropathie : une première phase hémorragique chez l'enfant et l'adolescent avec établissement des déformations articulaires et des rétractions puis une phase dégénérative avec développement d'un processus arthrosique.

Il y a souvent des géodes volumineuses, encore appelées kystes hémophiliques, conséquences d'hémorragies intra-osseuses.

X.2. Pseudotumeurs hémophiliques [4 ; 30]

Elles sont rares, affectant seulement 1% des hémophiles, elles se développent à la suite d'un volumineux hématome musculaire, mal traité, qui s'encapsule, ou après formation d'un hématome sous périosté. Leur tendance extensive aboutit à des destructions squelettiques importantes compromettant le pronostic fonctionnel et parfois le pronostic vital. Les pseudotumeurs du tronc et de la partie proximale des membres, apparaissent à l'âge adulte, naissent dans les tissus mous, croissent lentement, érodent l'os et leur prise en charge relève de la chirurgie ; les tumeurs distales des membres, affectent les sujets jeunes, naissent dans l'os, croissent rapidement et sont souvent accessibles à un traitement conservateur. Les pseudotumeurs peuvent rester stables pendant plusieurs années, évoluer lentement, ou se rompre et être parfois létales.

X.3. Développement d'inhibiteurs anti FVIII et FIX [28]

Chez l'hémophile, l'anti-facteur VIII est un allo-anticorps spécifique d'espèce, de type IgG4, avec un optimum thermique à 37°C. Son titre est variable après la première stimulation, se stabilise pendant 5 à 7 jours, puis augmente brutalement vers un maximum entre le 10ème et le 15ème jour et tend à disparaître avec le temps, mais réapparaît et augmente lors de nouvelles stimulations. Son incidence chez les hémophiles sévères, est de 8 à 52%. Le

développement de l'anti-facteur VIII fait suite à des stimulations transfusionnelles. Cette réponse immune ne semble pas dépendre du nombre de stimulations antigéniques, mais du terrain. Le sujet hémophile possède la capacité de reconnaître un facteur VIII étranger comme non soi. Par ailleurs, les sujets ayant développé un anticorps ne produisent plus de facteur VIII, ou produisent une molécule VIII anormale, qui ne sera plus reconnu par les anticorps spécifiques. Ainsi le comportement de l'hémophile vis à vis d'un antigène (facteur VIII) répond aux facteurs classiques de la réponse immune : les facteurs liés à l'individu, à la dose, à la forme moléculaire de l'antigène et enfin au titre de l'anticorps au moment de la stimulation.

X.4. Complications infectieuses

Les traitements substitutifs sont préparés, pour certains, par génie génétique (produits recombinants) et, pour d'autres, à partir du sang des donneurs. Dans ce dernier cas, il existe un risque virtuel d'inoculation infectieuse qui ne concerne plus guère que les virus non enveloppés, comme le parvovirus B19 et, crainte majeure mais jusqu'alors non confirmée, les agents transmissibles non conventionnels, responsables du nouveau variant de la maladie de Creutzfeld-Jacob [46]. Fort heureusement, la sélection des donneurs et les techniques de préparation des produits ont éradiqué les risques de transmission des virus VIH et de l'hépatite C [3].

XI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La base du traitement est l'apport du facteur anti-hémophilique (FAH) manquant. Les facteurs VIII et IX utilisés respectivement dans l'hémophilie A et B sont des médicaments d'origine plasmatique ou recombinante. Leur préparation est extemporanée et leur administration uniquement faite par voie intraveineuse. Les doses et leur renouvellement sont calculés en fonction de la

demi-vie du FAH injecté, du poids du patient et du taux de FAH nécessaire pour obtenir pour une hémostase efficace [41] (**Tableau III**).

Le traitement prophylactique consiste à injecter régulièrement des FAH, deux ou trois fois par semaine dans le but de prévenir l'apparition de manifestations hémorragiques. Les injections répétées permettent de modifier l'expression clinique de la maladie en maintenant préventivement un certain taux de facteur en circulation. Éviter les saignements spontanés reste le critère clinique essentiel. Le principal bénéfice pour le patient est une amélioration de la qualité de vie. La prophylaxie doit permettre de retrouver une vie normale, notamment pour les enfants (avec possibilité d'activité sportive...). Elle a pour but d'éviter l'arthropathie hémophilique, source de handicap majeur.

La prophylaxie dite primaire est instaurée dès le plus jeune âge, à la suite de la première hémarthrose. En France, la COMETH (coordination médicale pour l'étude et le traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles) a émis des recommandations proposant une prophylaxie entre 1 et 2 ans. Cette prophylaxie est largement employée dans les pays nordiques depuis de nombreuses années à la dose de 25 à 40 UI/kg, trois fois par semaine pour le facteur VIII et deux fois par semaine pour le facteur IX.

La prophylaxie dite secondaire au long cours est instaurée plus tardivement après l'apparition d'épisodes hémorragiques, voire de complications articulaires avérées. Une prophylaxie secondaire peut également être mise en place à la suite d'une chirurgie pendant la rééducation fonctionnelle ou être mise en place de façon périodique lors d'hémarthroses répétées, notamment au niveau d'une articulation cible. Cette prophylaxie est alors conduite selon le même schéma de dose et d'intervalle de dose que précédemment.

Tableau III: Doses et durées de traitement préconisées selon le type d'hémorragies [52].

	Posologies de FVIII (rythme de perfusion)	Posologies de FIX (rythme de perfusion)
Hémarthroses	20 à 30 UI/kg	30 à 40 UI/kg
Hématomes mineurs	(1 à 2 fois/j)	(1 à 2 fois/j)
Hématomes sévères	40 à 50 UI/kg (2 à 3 fois/j)	50 à 100 UI/kg puis 30 à 40 UI/kg (1 à 2 fois/j)
Hémorragies intracrâniennes	50 à 60 UI/kg (3 fois/j)	60 à 80 UI/kg (2 fois/j)
Hémorragies digestives	40 à 50 UI/kg (3 fois/j)	50 à 60 UI/kg (2 fois/j)

CHAPITRE 2 : LA CIRCONCISION MASCULINE

I. DEFINITION

Etymologiquement, le terme circoncision signifie ablation du prépuce en partie ou en totalité et vient du latin circum (autour) et caedere (couper) [8].

On peut distinguer des circoncisions spirituelles au sens d'un cérémonial marquant habituellement le passage entre deux états et attestant une identité communautaire, le plus souvent religieuse et des circoncisions profanes au sens où le motif spirituel n'est pas invoqué à priori. Les circoncisions de routine pratiquées aux USA, pour des motifs prophylactiques illustrent ces circonstances profanes [94].

II. HISTORIQUE

Historiquement, les circonstances d'apparition de la circoncision sont mal connues. La pratique est probablement apparue aux alentours du IVème millénaire avant l'ère chrétienne ainsi qu'en témoignent des statues, peintures représentant des scènes de circoncision chez les sumériens, les éthiopiens, les phéniciens, les babyloniens et sur des momies égyptiennes circoncises. Cependant, la fréquence de la circoncision à ces époques et leur éventuelle signification sociale sont mal connues [17].

La première circoncision pour une raison religieuse fut celle d'Abraham qui, à l'âge de 99 ans se circonçut lui-même en signe d'alliance avec son seigneur, avant de circoncire son fils aîné Ismaël âgé de 13 ans et tous les mâles de sa maisonnée. Isaac, fils d'Abraham, naquit un an jour pour jour après l'alliance et fut circoncis par son père à l'âge de 8 jours [17]. Avec l'avancée mondiale de l'Islam à partir du 7^{ème} siècle après JC la circoncision masculine était largement adoptée par les anciens peuples non circoncis. Dans certaines régions, la circoncision était déjà une tradition culturelle antérieure à l'arrivée de l'Islam

(par exemple chez les Poro d'Afrique de l'ouest et au Timor dans le sud-est asiatique) [45 ; 91].

Durant le XIX^{ème} siècle, la circoncision masculine devenait de plus en plus populaire dans les pays industrialisés de langue anglaise avec l'avènement de l'anesthésie en chirurgie. Les premières études épidémiologiques de patients souffrant de maladies vénériennes en 1885 ont montré que 61% des non juifs avaient la syphilis comparés aux 19% des juifs qui étaient circoncis. A la fin du XIX^{ème} siècle, la circoncision masculine était préconisée dans ces pays comme une mesure préventive contre un éventail de conditions et de comportements incluant la masturbation, la syphilis et l'incontinence nocturne. Ainsi le taux de circoncision néonatale et infantile aux Etats-Unis d'Amérique a augmenté de 55% en 1938 jusqu'à atteindre 80% environ en 1960 influencé par le retour des soldats de la seconde guerre mondiale, chez qui la circoncision était devenue une habitude pour prévenir les infections pénienennes [58].

III. LES CIRCONCISIONS SPIRITUELLES

III.1. La circoncision traditionnelle

La circoncision a été pratiquée pour des raisons non religieuses pendant plusieurs milliers d'années au sud du Sahara et dans beaucoup de groupes ethniques à travers le monde comportant entre autres les aborigènes d'Australie, les aztèques et les mayas d'Amérique.[10 ; 27]

Dans la majorité de ces cultures, la circoncision fait partie intégrante à un rite de passage à l'âge adulte ; même si à l'origine, il a été un test de bravoure et d'endurance. La circoncision est aussi associée à des facteurs tels que la virilité, la cohésion sociale entre les garçons d'un même âge circoncis à une même date, l'identité personnelle et la spiritualité. L'association de la circoncision avec l'initiation à l'âge adulte n'est pas universelle si bien quelques groupes

ethniques tels que les Yoruba et les Igbo du Nigéria circoncisent à l'enfance [10 ; 26 ; 36].

Beaucoup de rituels attachent une signification spéciale à la circoncision. Certains groupes ethniques tels que les Dogons et les Dowayas d'Afrique de l'Est ainsi que les Xhosas d'Afrique du sud montrent le prépuce comme étant un élément féminin du pénis ; son ablation va permettre au garçon de devenir un homme [21 ; 82].

La circoncision est pratiquée dans presque tout le continent africain chez de grands enfants et procède d'un cérémonial relativement stéréotypé comportant successivement :

- une réclusion du futur circoncis isolé à l'écart des femmes et des enfants considérés comme impurs,
- l'ablation du prépuce suivie d'écoulement de sang dont la présence est indispensable à la notion de sacrifice indissociable de la circoncision,
- des épreuves d'endurance collective ou individuelle suivant la circoncision,
- attribution de vêtements particuliers,
- et parfois l'adoption d'un nouveau nom marquant la véritable naissance de l'enfant.[13]

III.2. La circoncision des religions monothéistes

III.2.1. Le christianisme copte [29]

Dans les sociétés coptes, la circoncision est effectuée entre la première semaine de vie et les premières années. Elle n'a pas de caractère obligatoire et est réalisée le plus souvent comme une marque d'appartenance communautaire et comme une précaution hygiénique.

III.2.2. L'Islam

Les Arabes étaient circoncis avant la venue du prophète et l'Islam n'a fait que laisser subsister une pratique antérieure. La circoncision est accomplie de manière traditionnelle dans les pays islamiques où elle constitue un rite initiatique, transition de la vie enfantine à l'âge adulte et permet l'intégration dans la communauté des croyants. Pratiquée le plus souvent dans les premières années de vie de manière à minimiser le traumatisme psychologique, elle peut être effectuée par un musulman ou par un juif [6].

Les musulmans constituent le plus large groupe religieux pratiquant la circoncision masculine. Comme faisant partie de leur foi Abrahamique, les musulmans pratiquent la circoncision comme une confirmation de leur rapport avec Dieu. La pratique est connue sous le nom de tahera qui signifie purification. Il y a aucune mention spéciale de la circoncision dans le Coran [93] et celle-ci n'est obligatoire que chez l'une des six écoles de droit islamique (l'école Shafii). Les autres écoles considèrent la pratique comme étant traditionnelle (Sunnah) et l'encourage fortement. Il est essentiel pour un homme d'être circoncis pour effectuer le hadj (pèlerinage) à la Mecque, qui est l'un des cinq piliers de l'Islam [72]. L'Islam n'indique pas un âge précis pour la circoncision, même si le prophète Muhammad (PSL) recommandait de l'effectuer à bas âge et aurait circoncis ses fils au 7^{ème} jour après la naissance [72]. Beaucoup de musulmans effectuent le rite à ce jour, même si un musulman peut être circoncis à n'importe quel âge entre la naissance et la puberté.

Au Pakistan par exemple la pratique générale est de circoncire les garçons nés à l'hôpital peu de jours avant la décharge alors que ceux nés en dehors de l'hôpital sont circoncis entre 3 et 7 ans [72]. Similairement en Turquie, les garçons musulmans sont circoncis entre le 8^{ème} jour après la naissance et la puberté et en Indonésie spécialement entre 5 et 18 ans [68].

III.2.3. Le judaïsme

La circoncision occupe une place de choix dans la religion juive, elle est effectuée au 8^{ème} jour et signifie la naissance véritable de l'homme. Ainsi elle prend tout son sens de commencement, d'inauguration. Tout juif circoncis peut effectuer lui-même la circoncision mais le plus souvent il s'agit d'un homme habitué au geste (Mohel). La cérémonie se pratique dans des conditions parfaitement définies et comporte 3 phases: la libération des adhérences préputiales réalisée avec l'ongle et dénommée « périah », la section du prépuce, et la « méziza », aspiration du sang par le Mohel, temps indispensable au plein accomplissement de l'Alliance [16]. Dans la religion juive, les enfants males sont traditionnellement circoncis au huitième jour de leur vie à condition qu'il n'y ait aucune contre-indication médicale. La circoncision masculine continue à être la plus universellement pratiquée chez le peuple juif. En exemple la majorité des nouveau-nés males juifs en Israël, 99% des hommes juifs au Royaume Uni [22] et 98% des hommes juifs aux Etats- Unis sont circoncis [53]

III.2.4. Le christianisme [14] :

Dans le nouveau testament la circoncision n'existe pas. En effet, bien qu'aux premiers temps du christianisme, la circoncision n'ait pas d'abord été remise en cause, Paul soucieux de faciliter les conversions décida d'assouplir un certain nombre de rites (observance du Shabbat, des lois alimentaires et de la circoncision). La circoncision devint pour les chrétiens un acte inutile à l'intégration dans la communauté. Le Baptême la remplaça et la Communion avec le Christ succéda à l'Alliance sanglante avec Dieu.

IV. LA CIRCONCISION PROFANE

La circoncision de routine aux Etats-Unis est un exemple unique dans les pays occidentaux [97]. De 1,2 à 1,8 millions de petits américains sont en effet circoncis chaque année soit de 60 à 90% des nouveau-nés [99].

IV.1. 1870 - 1949 : la circoncision punitive [94]

La circoncision de routine a été introduite aux Etats-Unis de façon progressive à partir des années 1870 dans un but essentiel : priver l'homme de son prépuce considéré comme indispensable à la pratique de la masturbation supposée être à l'origine de pathologies multiples organiques et mentales.

Lewis SAYRE, remarqua, chez un enfant de 5 ans porteur de rétractions tendineuses multiples d'étiologie inconnue, l'existence d'un phimosis très douloureux et d'un priapisme qu'il attribua à une masturbation excessive. Considérant que la masturbation pouvait créer un "foyer irritatif" à l'origine de la pathologie tendineuse, SAYRE recommanda la circoncision qui selon lui fit disparaître en quelques semaines les rétractions tendineuses permettant la reprise de la marche. A partir de la première guerre mondiale la circoncision néonatale devint une mesure pratiquement routinière au point qu'en 1929, on préconisait la circoncision généralisée à tous les nouveau-nés, indépendamment du consentement des parents.

IV.2 Le temps des évaluations [94]

Jusque dans les années 1940, l'utilité de la circoncision faisait donc partie de l'environnement médical de la naissance, l'autorisation des parents n'était pratiquement jamais demandée et le pourcentage de petits américains circoncis se situait aux alentours de 90%.

Les recommandations de pratique insistaient par ailleurs sur la nécessité de donner aux parents une information claire sur les risques de la circoncision et de la non circoncision, de remplacer la circoncision de routine par des recommandations d'hygiène et de ne pas considérer la circoncision néonatale comme un élément déterminant de la qualité globale de la santé. Cependant en dépit de ces recommandations, la pratique de la circoncision de routine ne changea pratiquement pas et la fréquence de la circoncision aux USA reste

aujourd'hui la plus élevée de tous les pays industrialisés. Plus de 80% des garçons sont en effet circoncis à la naissance.

IV.3. La circoncision : un marqueur social [94]

Les hommes circoncis sont plutôt des blancs de niveau social élevé et les noirs circoncis sont environ 2 fois moins nombreux. Parmi les réponses données par les parents pour justifier la demande de circoncision, la plupart sont de nature sociale, les parents souhaitent que leurs garçons n'aient pas de caractéristique physique distincte de la plupart des américains qui puisse les empêcher d'être intégrés dans la société. La décision de circoncision du nouveau-né est d'ailleurs hautement corrélée avec l'existence d'une circoncision chez le père signifiant ainsi la poursuite d'un stigmate physique effectué dans un but social identitaire. En outre, les taux de circoncision dépendent de façon significative du niveau culturel des mères. Le taux de circoncision était 2,5 fois plus élevé chez les garçons dont les mères avaient un niveau universitaire. La circoncision ne reflète donc pas des différences religieuses mais des différences sociales. La demande de circoncision de la part des parents semble ainsi correspondre à une volonté de montrer une appartenance à une certaine élite.

V. PREVALENCE [58]

Une estimation approximative permet de dire que 30% des hommes âgés de 15 ans ou plus dans le monde sont circoncis. Les 2/3 environs (69%) sont des musulmans, 0,8% sont juifs et 13% ne sont ni juifs ni musulmans et vivent aux Etats-Unis.

En Afrique la circoncision masculine est une pratique courante dans beaucoup de pays, elle est presqu'universelle dans les pays d'Afrique du Nord et dans la plupart des pays d'Afrique de l'Ouest ; ce qui contraste avec les pays d'Afrique australe où la circoncision est moins courante avec une prévalence d'environ

15% dans des pays tels que le Botswana, la Namibie, la Zambie, le Zimbabwe. Cette prévalence est en hausse dans d'autres pays tels que le Malawi (21%), l'Afrique du Sud (35%), Lesotho (48%), Angola et Madagascar supérieure à 80%.

La prévalence en Afrique centrale et de l'est varie approximativement de 15% au Burundi et au Rwanda jusqu'à 70% en Tanzanie, 84% au Kenya et 93% en Ethiopie.

La circoncision est presque universelle au Moyen-Orient en Asie centrale et dans les pays asiatiques à forte majorité musulmane tels que l'Indonésie, le Pakistan, le Bangladesh. En plus il y a une large population de musulmans circoncis estimée à 120 millions en Inde. Il y a généralement un petit nombre de circoncision non religieuse en Asie excepté la République de Corée et les Philippines où la circoncision est une routine.

En 2000, aux Etats-Unis on a estimé à 61% le pourcentage de nouveau-nés masculins circoncis avant la décharge.

Au Royaume-Uni, les statistiques ont montré qu'en 2000 environ 15,8% des hommes âgés de 16 à 44 ans étaient circoncis.

Dans le reste de l'Europe la circoncision est prédominante chez les musulmans et les juifs ou alors elle est effectuée pour des raisons médicales ou chez les émigrés des pays circoncisant. En Australie en 2004, on a trouvé 17% de circoncis au niveau de la population.

Il y'a peu d'information sur la circoncision masculine en Amérique centrale et du Sud où la pratique n'est pas courante. La pratique était traditionnellement pratiquée chez les Aztèques et les Mayas. Cependant elle a presque disparu avec l'arrivée des conquérants européens

VI. MISE EN ŒUVRE

VI.1. Le prépuce

Le prépuce est un simple repli de revêtement cutané qui recouvre plus ou moins le gland auquel il adhère au niveau du frein. Il s'insère dans le fond du sillon balanopréputial. Il est constitué de trois feuillets :

- Le feuillet externe qui est analogue à la peau du pénis qu'il continue ; c'est une peau fine et glabre, douée d'une très grande mobilité.
- Le feuillet moyen est formé d'une couche celluleuse qui est revêtue de fibres musculaires lisses, prolongement du muscle pénien.
- Le feuillet interne est le siège de nombreuses glandes sébacées dont les sécrétions associées à la desquamation épithéliale constituent le smegma [18].

Le prépuce pénien est une enveloppe cutanée fonctionnelle qui recouvre le gland du pénis flaccide. Il constitue un milieu favorable aux infections à l'instar du prépuce clitoridien, des petites lèvres, de la muqueuse vaginale ou de la bouche. Le prépuce serré non rétractable se résout à 92% avant l'âge de cinq six ans et chez 94% des adolescents [39].

De nombreux germes uropathogènes ont une adhérence bactérienne particulièrement marquée pour la face interne muqueuse par rapport à la partie externe kératinisée du prépuce. Cela est particulièrement vrai pour les souches virulentes d'*Escherichia coli*, de *Klebsiellas*, *Proteus* et *Pseudomonas aeruginosa*. En comparant la flore péri-urétrale d'une population de garçons circoncis à celle d'un groupe de garçons non circoncis présentant un reflux vésico-uréteral justifiant une antibioprophylaxie, il s'est trouvé que 37% des enfants sous antibiotiques avaient malgré ce traitement une culture pure de germes uropathogènes, contre 28% chez les enfants circoncis sans

antibioprophylaxie. La circoncision semble donc protéger mieux qu'une antibioprophylaxie contre le risque d'infection urinaire [63].

Du point de vue innervation, il existe deux nerfs dorsaux de la verge qui proviennent chacun du nerf pudendal homolatéral, continuant lui-même le plexus sacré. Les nerfs dorsaux sont accompagnés des artères et assurent en grande partie l'innervation sensitive. Il y a aussi les deux contingents provenant du nerf génito fé moral et du nerf ilioinguinal qui innervent la racine ventrale du gland. [66]

VI.2. Techniques chirurgicales de circoncision [86]

VI.2.1. L'anesthésie

L'anesthésie effectuée lors de la circoncision peut être générale, locorégionale ou locale. Un bilan préopératoire peut être nécessaire ainsi que la recherche de pathologies héréditaires de l'hémostase. Dans nos régions c'est l'anesthésie locale qui est le plus souvent utilisée avec principalement deux techniques : le bloc pénien et l'anesthésie en bague.

➤ Le bloc pénien

Il consiste à bloquer le nerf dorsal pénien juste au niveau de la racine de la verge entraînant une anesthésie de toute la verge. Les deux nerfs dorsaux sont anesthésiés successivement avec de la lidocaïne 1% ou de la bupivacaïne 0,25 ou 0,5%.

➤ L'anesthésie en bague

Elle consiste en une infiltration sous cutanée de lidocaïne 1% au niveau de la racine de la verge. L'aiguille utilisée est celle d'une seringue à insuline ou à tuberculine. Il faut faire attention à l'urètre qui est très superficiel au niveau de l'angle pénoscrotal.

➤ Le gel EMLA

Ce gel a été proposé pour désensibiliser le prépuce. Il est composé de lidocaïne à 2,5% et de prilocaine à 2,5%. Son avantage est d'être moins traumatique que le bloc pénien mais sa durée d'action est courte.

La solution anesthésique doit être dépourvue d'adrénaline et l'injection se fait hors de toute vascularisation pour éviter un état de choc.

VI.2.2. Description de quelques techniques

Plusieurs techniques modernes ont été mises au point. Le principe de ces techniques est d'exciser complètement le prépuce afin de mettre à découvert le gland. Le chirurgien applique la technique qu'il maîtrise le mieux afin de diminuer les complications [44].

Plusieurs matériels sont utilisés pour la pratique de la circoncision: les pinces de Kocher, le clamp de Mogen, le Gomco clamp et le Plastibell.

➤ Technique de la pince de Kocher

C'est une technique simple qui consiste à la mise en place de deux pinces d'hémostase de part et d'autre sur le prépuce et tendant longitudinalement ce dernier. En avant du gland repéré entre le pouce et l'index, l'opérateur place au ras de son extrémité une pince de Kocher perpendiculairement à l'axe du pénis. Une ouverture longitudinale du prépuce jusqu'au ras de la pince permet de s'assurer de l'absence du gland au niveau de la prise. Le prépuce est sectionné transversalement au bistouri à lame froide au ras de la pince. Cette dernière est alors retirée permettant de voir deux manchons concentriques, l'un proximal cutané qui se rétracte sur le corps du pénis et l'autre distal muqueux qui continue à recouvrir une partie du gland. L'hémostase des petits vaisseaux qui saignent est ensuite réalisée au fil fin résorbable. L'opérateur réajuste le manchon muqueux à une longueur convenable et effectue une suture circonférentielle cutanéo-muqueuse.

➤ **Technique du Gomco clamp**

Le clamp de Gomco est conçu pour l'ablation du prépuce pendant que son cône métallique protège le gland. La taille appropriée du clamp de Gomco est choisie en fonction du diamètre du gland puis son cône métallique placé au niveau du gland. Le rebord du cône doit atteindre le frein et dépasser la couronne. Le clamp est ensuite placé, maintenant solidement le prépuce et assurant un bon affrontement entre la muqueuse et la peau avant la section du prépuce.

➤ **Technique utilisant le clamp de Mogen**

Une pince mousse est utilisée pour séparer le gland de la doublure du prépuce en faisant attention à ne pas traumatiser le frein. Le prépuce est soulevé vers le haut et en dehors par une pince d'hémostase. Ce geste favorise une rétraction du gland vers le scrotum, prévenant ainsi l'amputation accidentelle du gland. les manches ouverts du clamp de Mogen sont placés autour du prépuce (la face coulissée vers le gland). Le clamp est fermé progressivement durant 30 secondes. Si l'enfant est âgé de plus de 6 ans, le clamp doit rester fermé pendant 5 minutes. Le prépuce est alors reséqué en aval du clamp. Le clamp est ouvert progressivement puis enlevé. Une dépression est appliquée sur la peau préputiale autour de la couronne du gland jusqu'à ouverture de la muqueuse préputiale et le gland libéré.

➤ **Technique du plastibell**

Elle consiste en l'utilisation d'un capuchon en plastique et de ligature à la place de la pince. Après décalottage et libération des adhérences, une fente dorsale est adaptée au niveau du prépuce pour adapter le plastibell.

Un plastibell de taille appropriée est choisi puis placé entre le gland et le prépuce et rabattu sur le capuchon. Une ficelle est correctement positionnée autour du sillon du capuchon puis liée. L'excès de prépuce est réséqué en aval de la ligature. La ficelle est coupée puis le capuchon enlevé. Une suture cutanéo-muqueuse est faite par des points séparés.

VII. LES AVANTAGES ET INCONVENIENTS [61]

VII.1 Avantages

La circoncision:

- élimine tout risque de phimosis, une condition se produisant chez un individu sur 10 chez les garçons et les hommes adultes. Le phimosis est une étroitesse du prépuce qui devient ainsi impossible à décalotter, rendant difficiles l'hygiène locale et la miction.
- réduit au tiers les risques d'inflammation et d'infections affectant la peau du pénis. Un incirconcis sur 10 souffrira d'une inflammation du gland et du prépuce. Par voie de contraste, chez les circoncis, seulement 2% des hommes souffriront de cette condition.
- réduit au dixième l'incidence des infections de la voie urinaire chez les enfants. L'incidence de telles infections n'est que de 1 sur 500 chez les garçons circoncis, mais elle s'élève à 1 sur 50 chez les incirconcis. Cette douloureuse condition est particulièrement dangereuse pendant l'enfance, et conduit, dans 40% des cas à une inflammation ou infection rénales.
- réduit au vingtième l'incidence du cancer pénien. Un incirconcis sur 600 souffrira d'un cancer pénien, ce qui nécessite l'amputation dans bien des cas.
- réduit au douzième l'incidence du cancer prostatique, qui atteint un incirconcis sur 6.
- réduit au tiers les risques de contamination par le VIH à la suite de rapports sexuels avec une femme séropositive. Le VIH pénètre par la face interne du prépuce, mais peut également s'introduire dans le corps par des ulcères ou chancres (par exemple herpès génital). Dans des pays tels que les Etats-Unis à faible incidence du VIH, les risques de contamination pour un hétérosexuel sont généralement minimes. Le danger sera

beaucoup plus élevé, surtout s'il est incircuncis, s'il a des rapports sexuels à risque dans un pays où le VIH est répandu

- protège contre les infections sexuellement transmissibles telles que le virus du papillome (verrue), la syphilis et le chancre mou.
- réduit au cinquième les risques d'infection de la partenaire par la chlamydia ou de souffrir d'un cancer du col de l'utérus. Les bactéries et virus infectieux accumulés sous le prépuce sont transmis à la femme au cours du coït.

VII.2. Inconvénients[61]

- La circoncision peut provoquer une hémorragie à laquelle on pourra remédier par une simple pression et plus rarement par des points de suture ou une nouvelle chirurgie, ou encore une infection généralisée nécessitant le recours aux antibiotiques. Bien que des infections locales puissent se produire à l'occasion, ce qu'on prend souvent pour une infection n'est le plus souvent qu'une étape de la guérison normale.
- La mutilation, la perte du pénis ou la mort sont des cas de figure qu'on ne constate pratiquement jamais lorsque la circoncision est pratiquée par un chirurgien compétent.
- Dans le cas d'une condition héréditaire telle que l'hémophilie, provoquant des hémorragies, il convient de prévenir le chirurgien à l'avance, la circoncision pouvant nécessiter des précautions spéciales dans un tel cas.
- L'anesthésie est indispensable, de préférence une anesthésie locale. Les tout jeunes enfants qui gigotent peuvent être immobilisés pendant l'opération. Pour les douleurs après l'anesthésie, on pourra administrer un analgésique par voie buccale.

VIII. LES COMPLICATIONS DE LA CIRCONCISION [90]

IX.1. La fistule urétrale

La fistule urétrale constitue la principale complication et serait secondaire à une circoncision réalisée de façon traditionnelle. Le siège de la fistule est au niveau du sillon balano-préputial où l'urètre est plus superficiel et que d'éventuelles adhérences balano-préputiales augmentent sa vulnérabilité. De même l'hémostase de l'artère du frein pour peu qu'elle ne soit pas élective, peut entraîner une plaie urétrale et secondairement une fistule.

IX.2. Sténose du méat urétral

La sténose du méat urétral est une complication qui se manifeste à distance de la circoncision. Il existe un tissu fibro-scléreux autour de l'orifice urétral. Elle est secondaire à une infection ou à un traumatisme parfois minime du méat urétral souvent passé inaperçu lors de la circoncision. La dysurie demeure le principal motif de consultation. Comme toute obstruction au niveau de l'arbre urinaire, la sténose a tendance à favoriser l'infection des voies urinaires [70 ; 95]. Du point de vue thérapeutique le traitement chirurgical est basé sur la méatoplastie.

IX.3. L'amputation du gland

Ces amputations sont des complications rares généralement secondaires à une circoncision traditionnelle et relèvent d'une incompétence du praticien. La mauvaise immobilisation de l'enfant lors de la section du prépuce, l'absence d'utilisation d'anesthésique et le non-respect des différentes étapes de la circoncision sont également incriminés. La réimplantation est possible dans les heures qui suivent et avec une bonne conservation du gland amputé.

IX.4. Le pseudo éléphantiasis du pénis

Il est dû à un remaniement local du drainage lymphatique après la circoncision. Le traitement est chirurgical reposant sur l'exérèse de la masse pseudo éléphantiasique.

IX.5. La dénudation du pénis

Il s'agit d'une complication rare mais grave. Cette lésion survient après section d'une portion excessive de la peau du pénis par traction exagérée du revêtement cutané au-dessus du gland. La rétraction de la partie proximale laissera une zone pénienne entièrement dénudée. Lorsque la perte cutanée n'est pas importante, il y a secondairement une régénération sans déformation du pénis, ni trouble de l'érection.

IX. CAS PARTICULIER DE L'HEMOPHILE

La circoncision chez l'hémophile constitue un danger réel à cause du risque hémorragique encouru mais actuellement avec l'avènement des concentrés de facteurs de la coagulation toute chirurgie chez l'hémophilie reste possible.

Cette circoncision chez l'hémophile doit se faire dans un milieu chirurgical spécialisé par un chirurgien expérimenté en collaboration avec le médecin hématologue chargé de faire la substitution en concentrés de facteurs.

Plusieurs protocoles de traitement substitutif pour la circoncision ont été établis [7 ; 31 ; 59 ; 100]. Les quantités de facteurs utilisées varient selon les pays et les auteurs et sont plus importantes dans les pays à ressources élevées.

D'autres moyens thérapeutiques visant à renforcer l'hémostase locale sont souvent utilisés, c'est le cas de l'acide tranexamique, l'utilisation de la colle fibrine qui est un adhésif biologique topique avec des effets similaires à l'étape finale de la coagulation. Elle se compose de fibrinogène humain purifié de

thrombine humaine et quelques fois des adhésifs tels que le facteur XIII humain ou l'apoprotéine bovine [7].

Ces moyens locaux entraînent un renforcement de l'hémostase au site de la blessure et diminuent le risque de saignement post opératoire réduisant ainsi le besoin d'utilisation des facteurs anti hémophiliques.

Tout reste à dire que la circoncision chez l'hémophile est un risque vital si les concentrés de facteurs de la coagulation ne sont pas disponibles ce qui fait que la plupart des hémophilie dans les pays à ressources limitées ne sont pas circoncis ou le font tardivement.

Au Sénégal, la circoncision constitue la principale circonstance de découverte de l'hémophilie et plusieurs hémophiles sont décédés des suites de la circoncision.



DEUXIÈME PARTIE :

TRAVAIL PERSONNEL

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

I.1. Objectif général

L'objectif général de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la circoncision chez les hémophiles en utilisant de faibles quantités de concentrés de facteur VIII.

I.2. Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques de notre étude étaient de :

- 1- Evaluer le bilan d'hémostase (TCA, TP, Fibrinémie, taux des facteurs VIII et IX) une heure avant la circoncision, à la 24^{ème} et la 48ème heure après la circoncision.
- 2- Identifier toutes les complications post opératoires depuis l'acte chirurgical jusqu'à la cicatrisation.
- 3- Comparer l'efficacité du protocole utilisé chez les enfants et les adultes

II. PATIENTS ET METHODES

II.1. Patients

Notre population d'étude était constituée de 26 hémophiles parmi les 47 hémophiles non circoncis suivis dans notre service. L'inclusion des patients était faite par ordre d'inscription sur la liste des hémophiles non circoncis. Ils étaient tous des hémophiles de type A, diagnostiqués sur la base d'un allongement isolé et corrigé du TCA, associé à un taux de facteur VIII inférieur à 30%. Il s'agissait de 08 hémophiles sévères, 09 hémophilie modérés et 09 hémophiles mineures.

II.2. Méthodes

II.2.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude prospective sur une période de trois mois (du mois d'août au mois d'octobre 2010).

II.2.2. Cadre d'étude

Cette étude a été menée dans deux structures hospitalo-universitaires : le service d'hématologie clinique du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) où s'effectuaient la sélection des patients ainsi que les analyses biologiques, et le service de chirurgie pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants Albert Royer (HEAR) où s'est faite la circoncision.

Le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) a été créé le 28 avril 1951 sous le nom de Centre Fédéral de Transfusion Sanguine avec pour missions la collecte, le traitement et la distribution du sang et de ses dérivés dans l'ensemble de l'Afrique occidentale française. Il est devenu un établissement national depuis l'indépendance. Depuis 2002, le centre est érigé en établissement de santé public. Ses missions sont les suivantes :

- Collecter, traiter et distribuer le sang et ses dérivés sur toute l'étendue du territoire nationale.
- Superviser et centraliser l'ensemble des données techniques et administratives des banques de sang placées sous sa tutelle.
- Appliquer la politique gouvernementale en matière de transfusion sanguine
- Veiller à la mise en œuvre du programme d'assurance qualité et de sécurité en matière de transfusion sanguine.
- Assurer la prise en charge des donneurs, de certaines maladies du sang nécessitant une hémothérapie.
- Développer la formation et la recherche en transfusion sanguine et en hématologie.
- Améliorer la santé des populations par des prestations de qualité et des actions d'information, d'éducation et de communication.

Le CNTS comprend quatre (4) secteurs d'activités :

- Activités transfusionnelles
- Activités de laboratoire d'analyses médicales
- Activités de consultation spécialisée et d'hospitalisation de jour
- Activités scientifiques d'enseignement et de recherche

Dans le cadre du suivi des maladies du sang, le CNTS dispose d'un service d'hématologie clinique qui fonctionne sur la base de consultation externe et d'hospitalisation du jour.

Le personnel hospitalo-universitaire se compose :

- 1 professeur d'hématologie clinique
- 1 professeur d'immunologie
- 2 assistants chef de clinique
- 1 assistant en hématologie biologique
- 1 médecin spécialiste en médecine transfusionnelle
- 1 médecin en cours de formation en hémostase clinique
- 2 pharmaciens biologistes
- Des internes des hôpitaux
- Des étudiants en année de thèse de médecine ou pharmacie.

 Le service de chirurgie pédiatrique de l'hôpital d'enfants Albert Royer est ouvert depuis deux ans. Ce service est composé d'un bloc opératoire comprenant :

- 5 salles d'opération
- 1 salle de réveil
- 1 salle de stérilisation
- 1 unité de soins intensifs

- 1 unité de néonatalogie
- 1 unité d'hospitalisation comprenant des cabines individuelles et des salles communes avec une capacité d'accueil de 50 lits.

Les activités pratiquées étant la chirurgie viscérale, orthopédique, urologique et reconstructive. Le personnel hospitalo-universitaire est composé de :

- 1 professeur chef du service
- 1 assistant
- 1 major surveillant de service
- 1 interne
- des anesthésistes
- des faisant fonction d'internes
- des étudiants et DES de chirurgie
- des infirmiers

II.2.3. Protocoles utilisés

II.2.3.1. Le protocole médical

➤ Protocole de base

Chaque patient avait reçu 30 UI/Kg de concentrés de facteurs VIII une heure avant l'acte chirurgical (T_0). Cette dose était répétée systématiquement toutes les 24 heures pendant 48 heures (T_{24} et T_{48}).

➤ Protocole d'urgence

Une dose supplémentaire était administrée à chaque épisode hémorragique.

- ❖ Types de produits utilisés
 - FEIBA[®] : complexe prothrombinique activé d'origine plasmatique.
 - REFACTO[®] : FVIII déléte du domaine B, qui est un produit recombinant.
 - RECOMBINATE[®] (BAXTER) : produit recombinant

➤ Autres médicaments :

L'Acide tranexamique (EXACYL[®]) était administré chez tous les hémophiles à la dose de 20 mg/kg toutes les 12 heures par voie intraveineuse directe pendant trois jours et en application locale lors des pansements.

En antibioprophylaxie, tous les patients recevaient de l'oxacilline (BRISTOPEN[®]) per os en deux doses quotidiennes à raison de 50 mg/kg pendant 10 jours.

Certains patients avaient reçu un antalgique.

II.2.3.2. Protocole chirurgical

➤ L'anesthésie locale :

L'enfant est en décubitus dorsal et après désinfection cutanée à la polyvydone iodée, on repère la symphyse pubienne et on exerce une traction sur la verge. L'injection est réalisée de part et d'autre de la ligne médiane, dans l'espace sous pubien, à 10 et 2h par rapport à la racine du pénis à mi-distance entre le sommet des deux plis dessinés sur la verge et le rebord inférieur du pubis. Ce bloc pénien est complété par une anesthésie sous cutanée en couronne à la base du pénis. L'anesthésique utilisé est la lidocaïne 1% à la dose totale de 2mg/Kg et un intervalle de 5minutes est observé avant la chirurgie.

➤ Le matériel :

- Un manche de bistouri froid muni d'une lame 11
- Un bistouri électrique
- 2 pinces hémostatiques type Keylly
- Une pince de Kocher
- Du fil de Kocher type VICRYL[®] 5/0
- Des compresses stériles 40cm × 40cm
- Un champ opératoire stérile trouvé en son centre
- 2 paires de gants stériles

➤ **Le geste chirurgical :**

- L'abord : après décalottage et nettoyage soigneux du smegma, le chirurgien procède à un repérage du niveau de section cutanée à hauteur de la base du gland au moyen de la pince de Kocher ; celle-ci est ensuite placée perpendiculairement à l'axe du pénis après l'assurance par le palper bidigital de l'absence du gland au niveau de la prise.
- Le geste : une section circulaire de la peau ou feuillet externe est réalisée à la lame froide puis une hémostase méticuleuse au bistouri électrique est faite au niveau de la couche celluleuse. La pince Kocher est ensuite placée, après dissection, au niveau du feuillet interne ou muqueuse à environ 2mm en dessous du niveau de section cutanée puis sectionnée à la lame froide ; le chirurgien effectue dès lors un complément d'hémostase au bistouri électrique suivi d'une suture cutanéo-muqueuse par des points séparés dermo-épidermiques au moyen du fil VICRYL® 5/0.
- Après toilette à la polyvydone savonneuse et un séchage à l'éther, l'opérateur applique un pansement compressif pendant 24heures avec une compresse imbibée de polyvydone iodée et enroulé autour du gland.

➤ **Soins post-opératoires :**

- Ablation de la compresse dès le premier jour post-opératoire et application de l'éosine 2% de façon biquotidienne, la plaie opératoire étant laissée à l'air libre.

II.3. Critères d'évaluation du protocole

II.3.1. Critères biologiques :

Il s'agissait de la détermination des valeurs du TCA, du TP, de la fibrinémie et le dosage des taux de facteurs VIII et IX à la 24^{ème} et la 48^{ème} heure après l'acte chirurgical.

II.3.2. Critères cliniques :

- le nombre de jours d'administration de concentrés de facteurs
- le nombre de jours d'hospitalisation
- le délai de cicatrisation
- les épisodes hémorragiques

II.4. Variables étudiées

II.4.1. Variables sociodémographiques :

- L'âge des patients
- Le niveau d'étude
- La profession
- L'origine des patients
- La situation matrimoniale
- L'ethnie

II.4.2. Variables clinico-biologiques :

- L'âge des patients lors du premier accident hémorragique
- L'âge des patients au moment du diagnostic
- Les circonstances de découverte de l'hémophilie
- Le nombre de cas d'hémophilie dans la famille
- La sévérité de l'hémophilie
- Les manifestations hémorragiques de l'hémophilie
- Le type d'accidents hémorragiques
- Le bilan d'hémostase

II.4.3. Variables liées au traitement par les concentrés de facteur

VIII :

- Les antécédents de traitement par les concentrés de facteurs

- Le nombre de JCPA (journées cumulées en présence de l'antigène)
- La présence ou non d'inhibiteurs

II.5. Les techniques biologiques

La détermination du TP, du TCA, de la fibrinémie et des facteurs VIII et IX des patients inclus dans cette étude était faite à l'aide d'un coagulomètre (Start, DiagnosticaStago) qui est un appareil semi-automatique d'hémostase. Ce sont des techniques basées sur le principe de la chronométrie (**figure 3**).



Figure 3: Le coagulomètre (Start)

II.5.1. Prélèvement

Les prélèvements sanguins ont été faits sur tube citraté de 5 ml pour chaque patient, avec un rapport d'un volume d'anticoagulant pour 9 volumes de sang. Les tubes étaient ensuite centrifugés à 4000 tours/min pendant 10 minutes. Les tests ont été réalisés soit dans les deux heures qui suivaient le prélèvement, soit

après aliquote et congélation du plasma à une température de - 80°C. Les réactifs utilisés étaient de marque Diagnostica Stago

II.5.2. Le matériel utilisé

- Centrifugeuse
- Coagulomètre
- Barrettes
- Billes magnétiques
- Tube à hémolyse
- Support de tubes
- Micropipette
- Embouts en plastique

II.5.3. Détermination du Taux de Prothrombine (TP)

➤ Principe

Le temps de Quick est une technique chronométrique qui consiste à déterminer le temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes en présence de thromboplastine et de calcium qui activent le facteur X et court-circuitent l'intervention des facteurs XII, XI et IX.

Le taux de prothrombine est l'expression en pourcentage du temps de Quick d'un plasma de malade par rapport à celui d'un témoin.

Nous avons utilisé comme réactif la Néoplastine.

➤ Résultats

Le TP est exprimé en pourcentage par rapport à un témoin normal (qui donne une référence de 100% de prothrombine).

Le TP est normal s'il est supérieur à 70%.

II.5.4. Détermination du TCA

➤ **Principe**

Il consiste à mesurer le temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes et citraté, en présence de phospholipide (céphaline) substitut plaquettaire, de calcium et d'un activateur de contact. L'activateur utilisé est le kaolin (temps de céphaline kaolin ou TCK).

Nous avons utilisé comme réactifs le CK-Prest et le Calcium.

➤ **Résultats**

Le temps du malade est comparé à celui d'un plasma témoin. Le TCA est allongé s'il est supérieur de 8 secondes par rapport à un témoin.

II.5.5. Détermination de la fibrinémie

➤ **Principe**

Il repose sur le fait qu'en présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma, dilué dans des proportions adéquates, est directement fonction du taux de fibrinogène plasmatique.

➤ **Résultats :**

Le taux de fibrinogène plasmatique est exprimé en g/l ou mg/dl.

Le taux normal de fibrinogène est de 1,8 à 4g/litre.

II.5.6. Détermination des taux de facteurs VIII et IX

➤ **Réactifs**

- Tampon de dilution du plasma (Owen Köhler)
- CK-Prest : Céphaline (substitut plaquettaire) ; Kaolin (activateur de la phase contact) ; CaCl₂
- Plasma déficient facteur VIII ou IX

➤ **Principe du dosage du facteur VIII et IX**

Il consiste à mesurer, en présence de Céphaline et d'activateur, le temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes où tous les facteurs sont présents, constants et en excès (apportés par le déficient VIII ou IX) à l'exception du facteur VIII ou IX absents de l'échantillon testé.

➤ **Mode opératoire**

Dans les barrettes mises en position d'incubation dans le coagulomètre, mettre une bille dans chaque cupule et distribuer :

- 50µl de Déficient VIII ou IX
- 50µl de Plasma dilué au 1/10
- 50µl de CK Prest
- Déclencher le chronomètre pour une incubation de 180 secondes
- A 170 secondes lorsque l'appareil émet un tilt, déplacer la barrette dans la zone de mesure
- A la 180^{ème} seconde activer la finnippipette et distribuer 50µl de CaCl₂ préincubé à 37°C
- Agiter immédiatement la barrette et la replacer en position de mesure.
- A la fin de l'oscillation des billes nous aurons le temps de coagulation qui sera converti en pourcentage de facteur VIII ou IX selon la manipulation effectuée.

➤ **Résultats**

Le temps de coagulation obtenu est rapporté sur la gamme d'étalonnage et converti en pourcentage de facteur VIII ou IX.

III. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Les patients inclus dans notre cohorte ont été informés de l'étude avant le début des prélèvements et ont donné leur accord. Pour les mineurs le consentement des parents a été obtenu avant le début de l'étude.

Le respect des règles d'éthiques (confidentialité, information, honnêteté et respect de la dignité des patients) a été notre préoccupation profonde durant toute l'étude.

IV. ANALYSE STATISTIQUE

Les données étaient recueillies à partir d'une fiche d'enquête et analysées à l'aide du logiciel Epi info version 3.5.1. L'étude descriptive était réalisée par le calcul des fréquences et des moyennes. Pour l'étude analytique, les tests statistiques utilisés étaient le test de Khi2 et t student. Le seuil de signification était fixé à $p < 0,05$.

V. RESULTATS

V.1. Aspects sociodémographiques

V.1.1. L'âge des patients

L'âge moyen des patients était de 9,6 ans (extrêmes : 1 an et 30 ans). Ainsi, 69% des patients avaient moins de 10 ans, 23% des patients avaient entre 11 et 20 ans et les 8% restants avaient entre 21 et 30 ans (**Tableau IV**)

Tableau IV : Répartition des patients selon l'âge

Tranches d'âge	Effectifs	Pourcentage
0 - 10 ans	18	69%
11 - 20 ans	6	23%
21 - 30 ans	2	8%
Total	26	100%

V.1.2. Le niveau d'étude

Le taux de scolarisation représentait 73% des patients contre 27% pour les patients qui n'ont jamais été scolarisés (**Tableau V**).

Tableau V : Répartition des patients selon le niveau d'étude

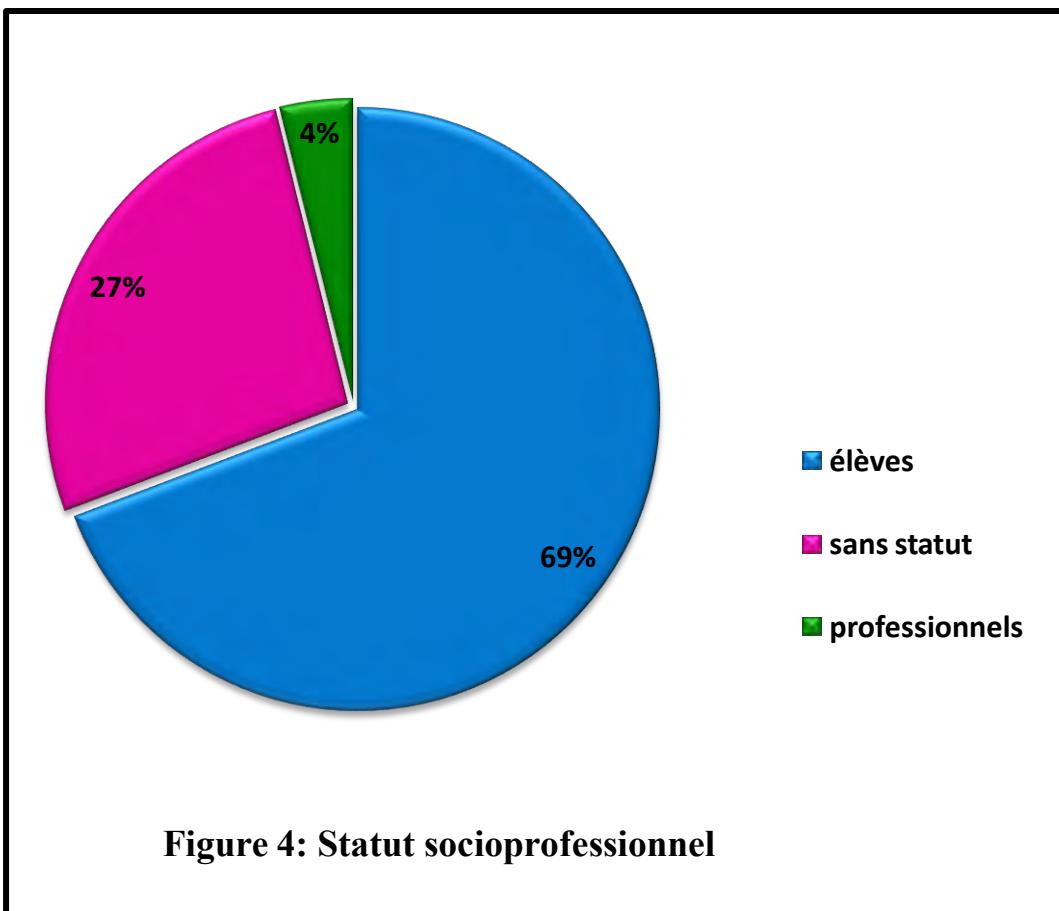
Scolarité	Effectifs	Pourcentage
Non scolarisés	7	27%
Préscolaire	5	19%
Elémentaire	10	38%
Collège	3	12%
Lycée	1	4%
Total	26	100%

V.1.3. Situation matrimoniale

Tous les patients étaient célibataires.

V.1.4. Statut socioprofessionnel

Les élèves étaient prédominants, soit 61% des patients suivis des patients sans profession (35%) et les professionnels (4%) (**Figure 4**).



V.1.5. Origine des patients

La majorité des patients soit 81% était originaire de Dakar (**Figure 5**).

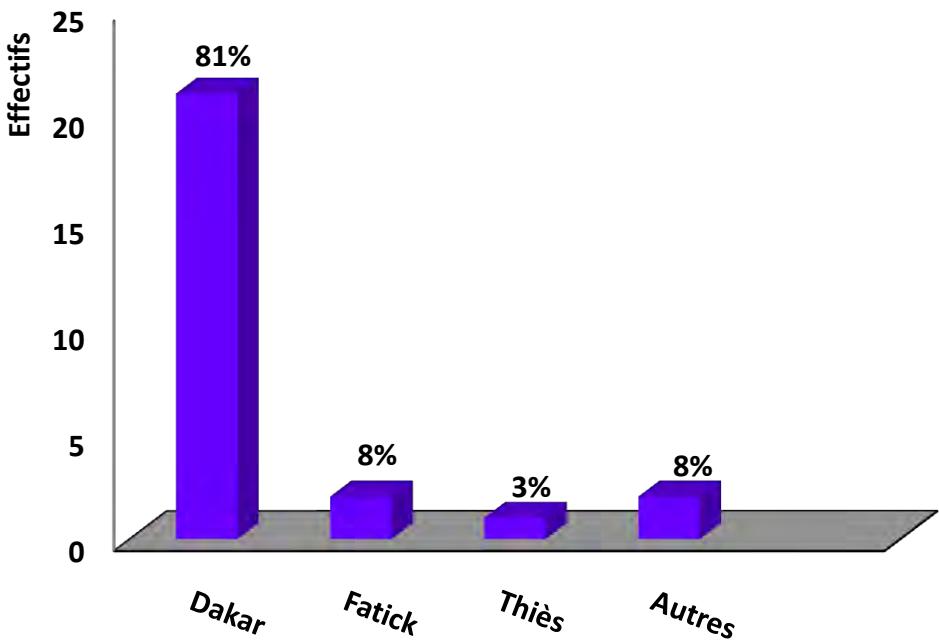


Figure 5: Répartition des patients selon leur origine

V.1.6. Répartition selon l'ethnie

Les wolofs prédominaient soit 39% des patients, suivis des sérères (27%) et des pulaars (15%) (**Tableau VI**).

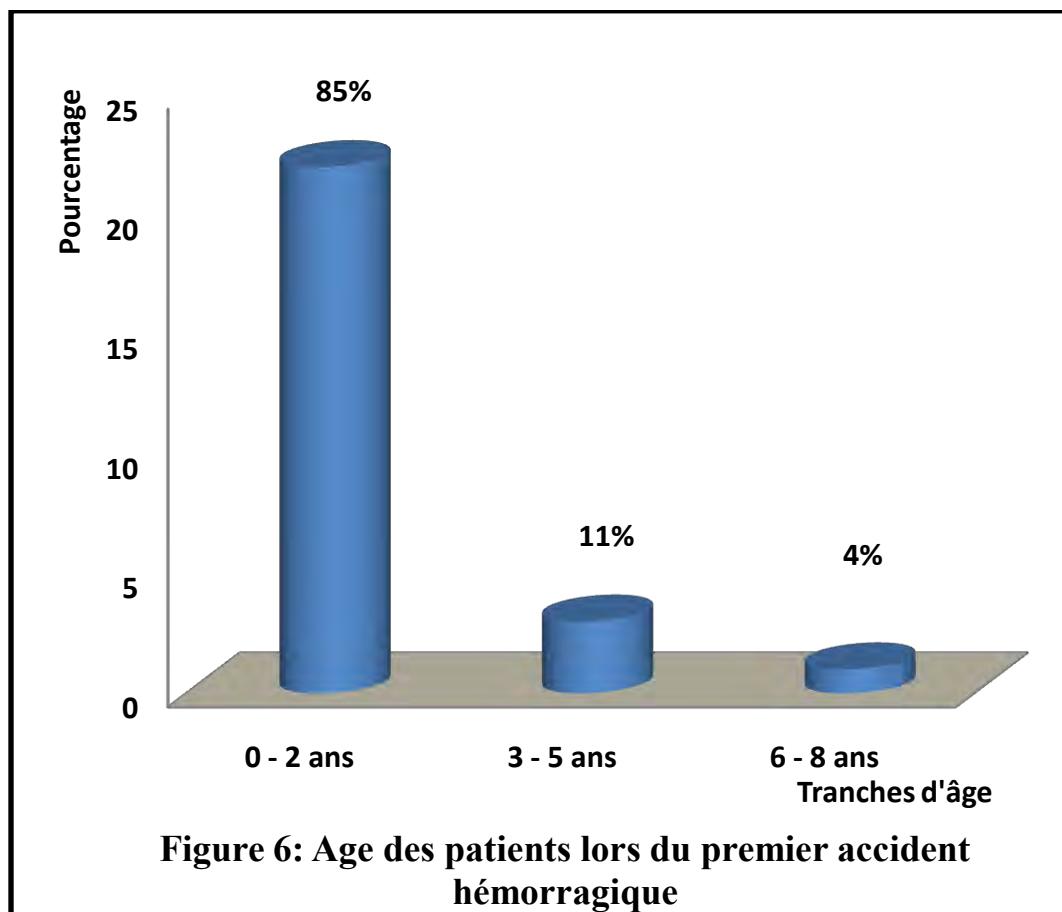
Tableau VI : Répartition des patients selon les ethnies

Ethnies	Effectifs	Pourcentages
Wolofs	10	39%
Sérères	7	27%
Pulaars	4	15%
Autres	5	19%
Total	26	100%

V.2. Morbidité de l'hémophilie

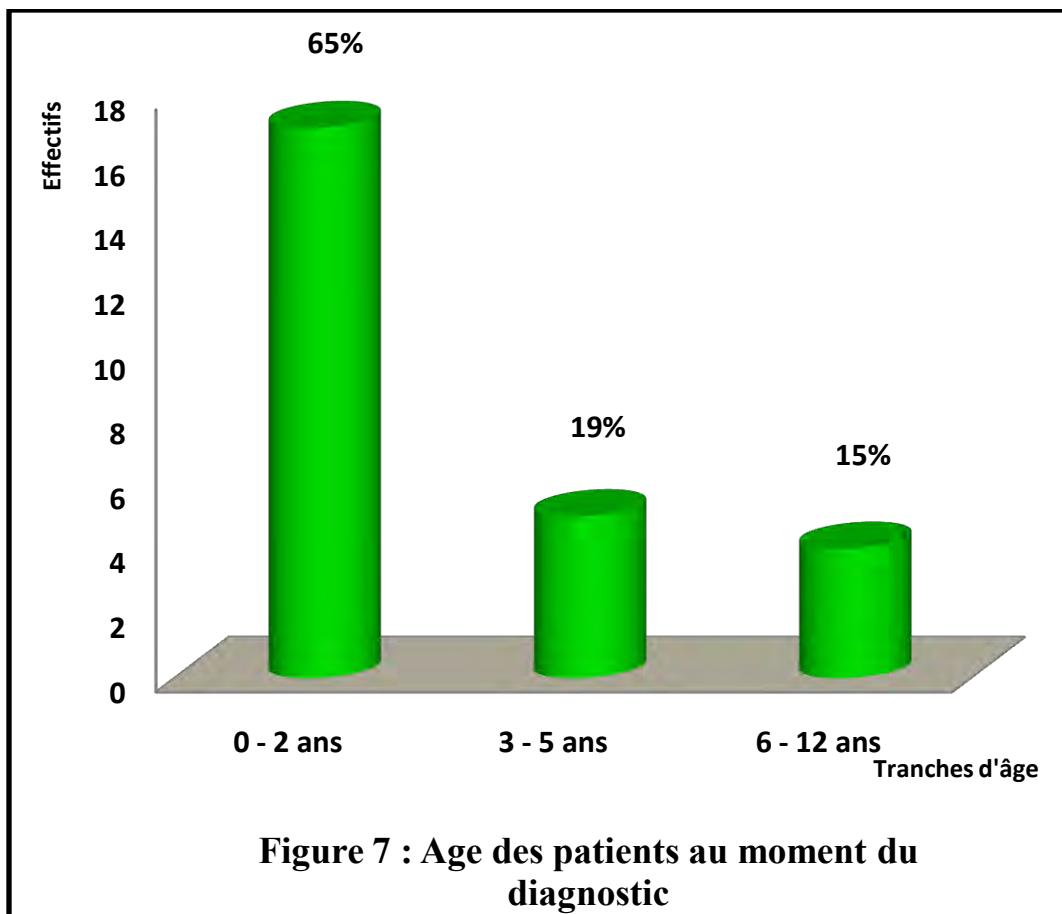
V.2.1. Age des patients lors du premier accident hémorragique

Les premiers signes cliniques de la maladie survenaient entre 0 et 2 ans pour 85% des patients, entre 3 et 5 ans pour 11% des patients et entre 6 et 8 ans pour 4% des patients (**Figure 6**).



V.2.2. Age des patients au diagnostic de la maladie

Au moment du diagnostic de la maladie, 65% des patients étaient âgés de 0 à 2 ans, 19% avaient entre 3 et 5 ans et les 15% restant étaient âgés de 6 à 12 ans (**Figure 7**).



V.2.3. Circonstances de découverte de l'hémophilie

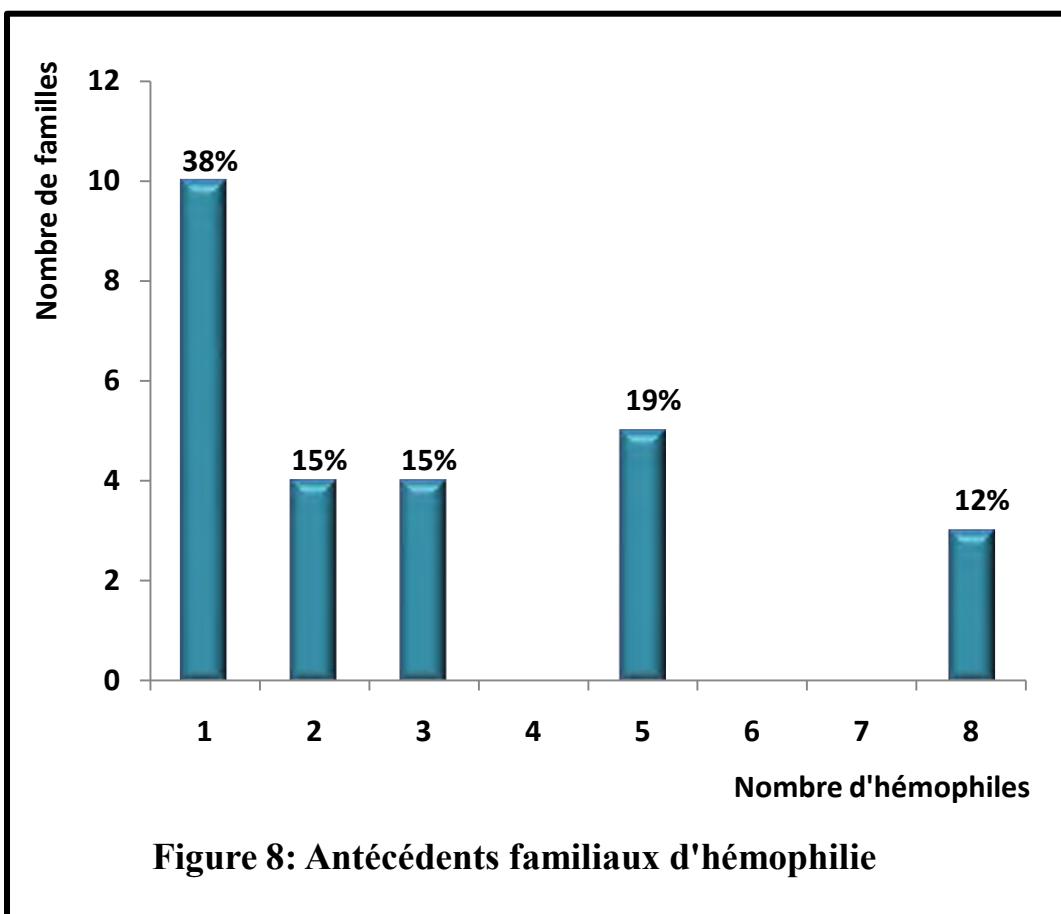
La découverte de l'hémophilie était faite soit devant des hémorragies extériorisées (69%), soit devant des hémorragies non extériorisées (16%), soit devant un bilan d'hémostase systématique (15%) (**Tableau VII**).

Tableau VII : Circonstances de découverte de l'hémophilie

Signes	Nombre	Pourcentage
Hémorragies extériorisées	18	69%
Bilan	4	15%
Hématome	3	12%
Hémarthrose	1	4%
Total	26	100%

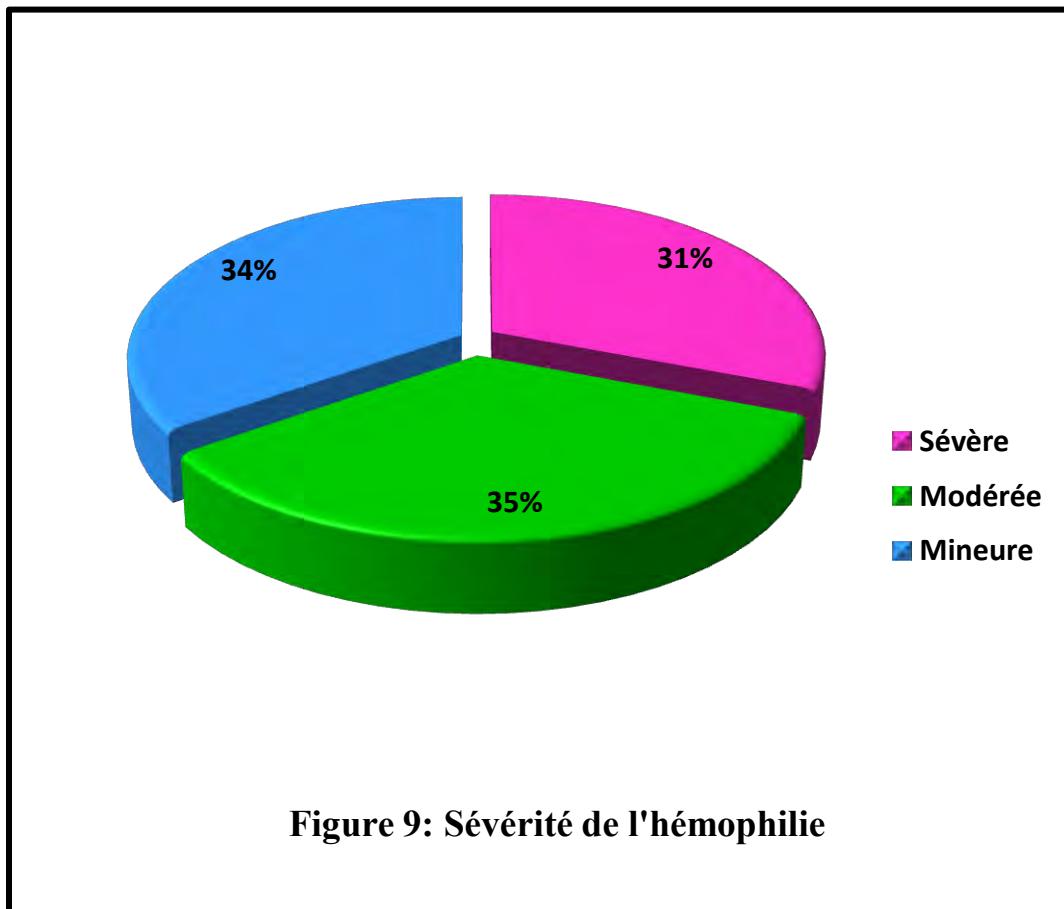
V.2.4. Nombre d'hémophiles dans la famille

Selon les antécédents familiaux d'hémophilie, 69% des patients avaient 1 à 3 hémophiles dans leur famille, 19% des patients avaient 5 hémophiles au sein de leur famille et 12% des patients avaient 8 hémophiles dans leur famille (**Figure 8**).



V.2.5. Sévérité de l'hémophilie

L'hémophilie sévère concernait 31% des patients, l'hémophilie modérée, 35% et l'hémophile mineure, 34% (**Figure 9**).



V.2.6. Manifestations hémorragiques de l'hémophilie

Les gingivorragies et les hématomes étaient annuellement beaucoup plus fréquents que les autres accidents hémorragiques. (**Tableau VIII**).

Tableau VIII : Manifestations hémorragiques de l'hémophilie

Manifestations hémorragiques	Nombre moyen d'accidents hémorragiques par an
Hématomes	30
Hémarthroses	12
Epistaxis	0,13
Gingivorragies	50
Hématuries	0,14
Plaies cutanées	24
Hématémèses	0,3
Rectorragies	0,1
Otorragies	0,22

V.2.7. Localisation des hémarthroses

La majorité des hémarthroses recensées soit 36% était localisée au niveau des genoux. (**Tableau IX**).

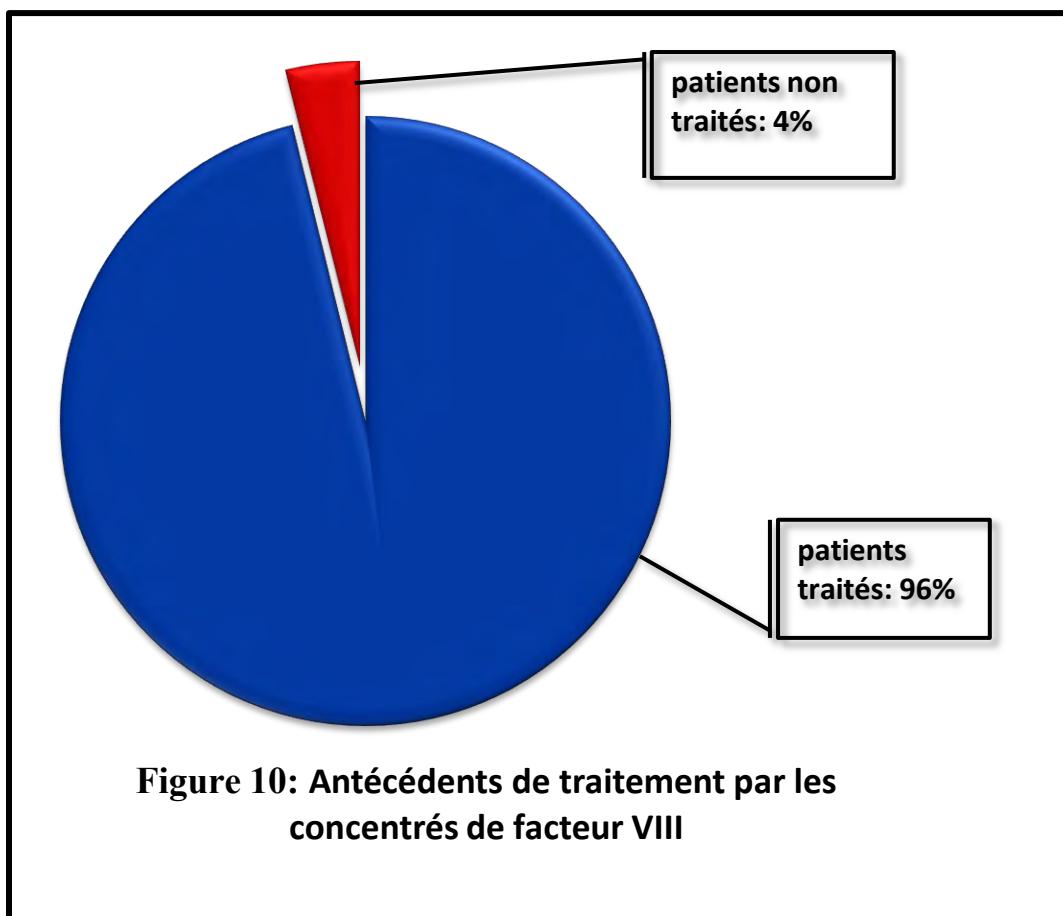
Tableau IX : Fréquence des hémarthroses selon leur localisation.

Articulations	Fréquence	Pourcentage
Genou	21	36%
Coude	11	19%
Cheville	9	15%
Epaule	7	12%
Poignet	6	10%
Hanche	5	8%
Total	59	100%

V.3. Modalités thérapeutiques

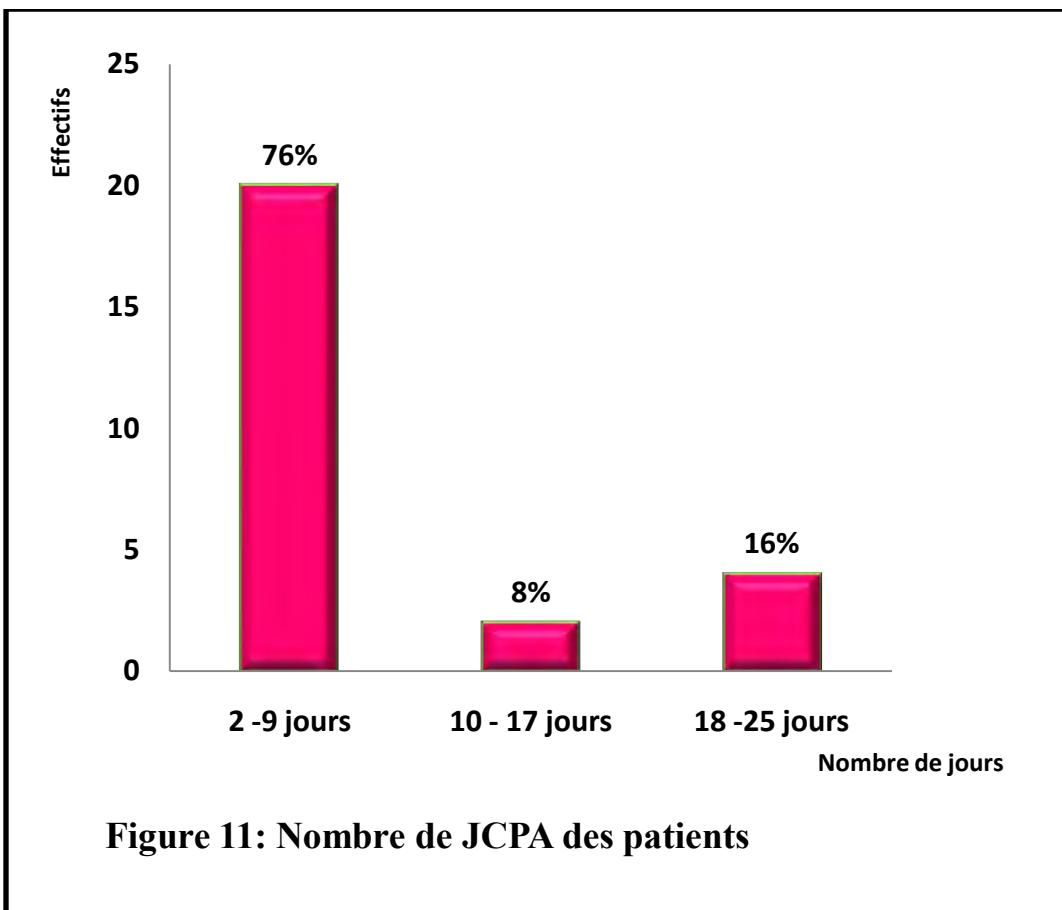
V.3.1. Antécédents de traitement par les concentrés de facteurs anti hémophiliques

La quasi-totalité des patients, soit 96% des patients était déjà traitée avec les concentrés de facteurs VIII (**Figure 10**).



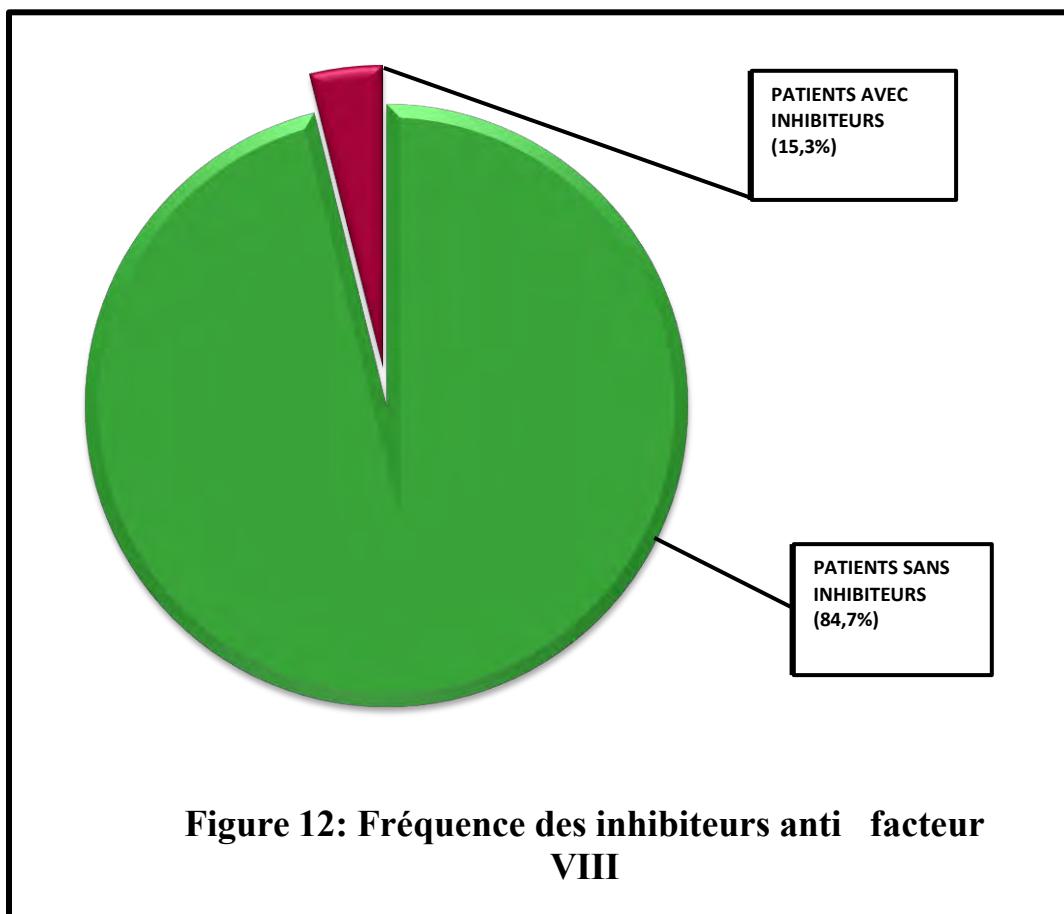
V.3.2. Nombre de journées cumulées en présence de l'antigène (JCPA)

Le nombre de JCPA se situait entre 2 et 9 jours pour 76% des patients, entre 18 et 25 jours pour 16% des patients, entre 10 et 17 jours pour 8% des patients (**Figure 11**).



V.3.3. Les inhibiteurs anti-facteurs VIII

Les patients qui présentaient des inhibiteurs représentaient 15,3% contre 84,7% sans inhibiteurs. Ils étaient tous des faibles répondeurs avec un titre d'inhibiteurs se situant entre 1,5 et 3,8 UB/ml(**Figure 12**)



V.4. Critères d'évaluation biologique

V.4.1. Valeurs moyennes minimales et maximales des paramètres d'hémostase à T₀, T₂₄, T₄₈

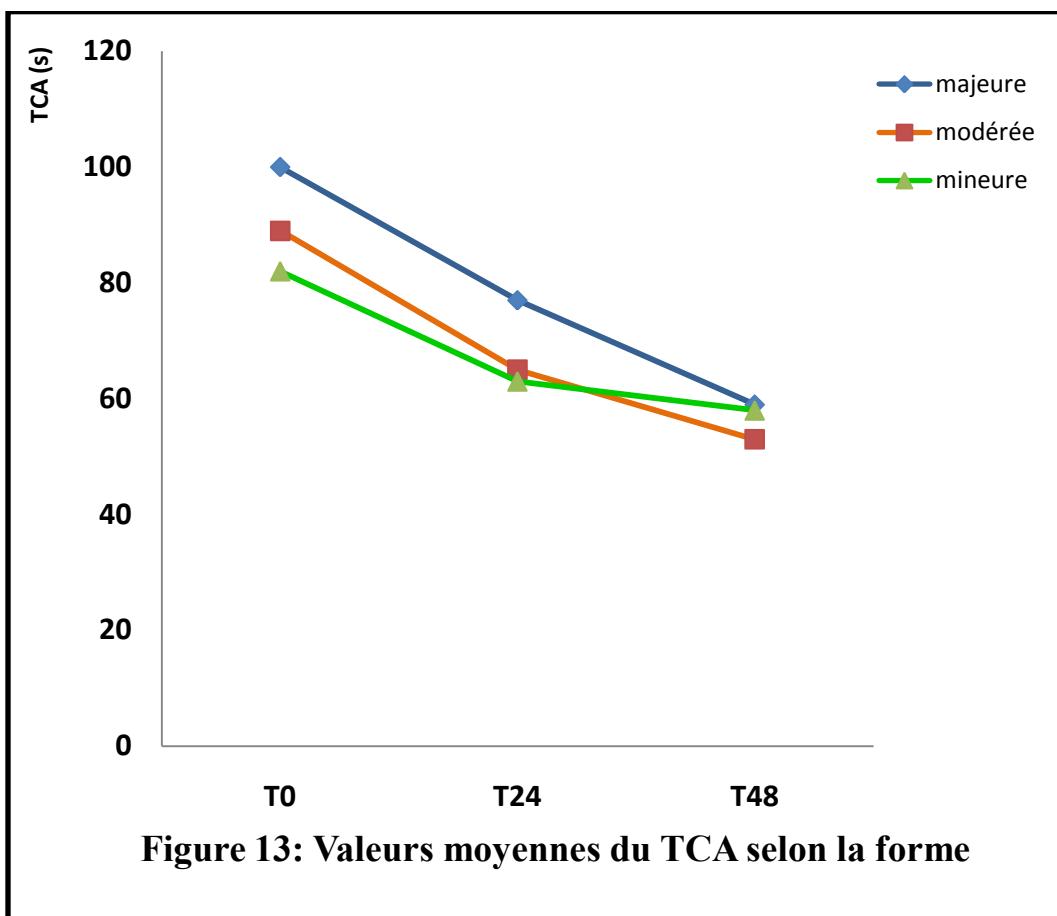
Les valeurs du TCA et des taux de facteur VIII étaient variables sur les différentes étapes. Le dosage à T₀ avait permis de confirmer le type et la forme d'hémophilie. A T₂₄ et T₄₈ les valeurs du TCA diminuaient au fur et à mesure que les taux de facteur VIII augmentaient. Les valeurs du TP, de la fibrinémie et du taux de facteur IX étaient normales à toutes les étapes (**Tableau X**).

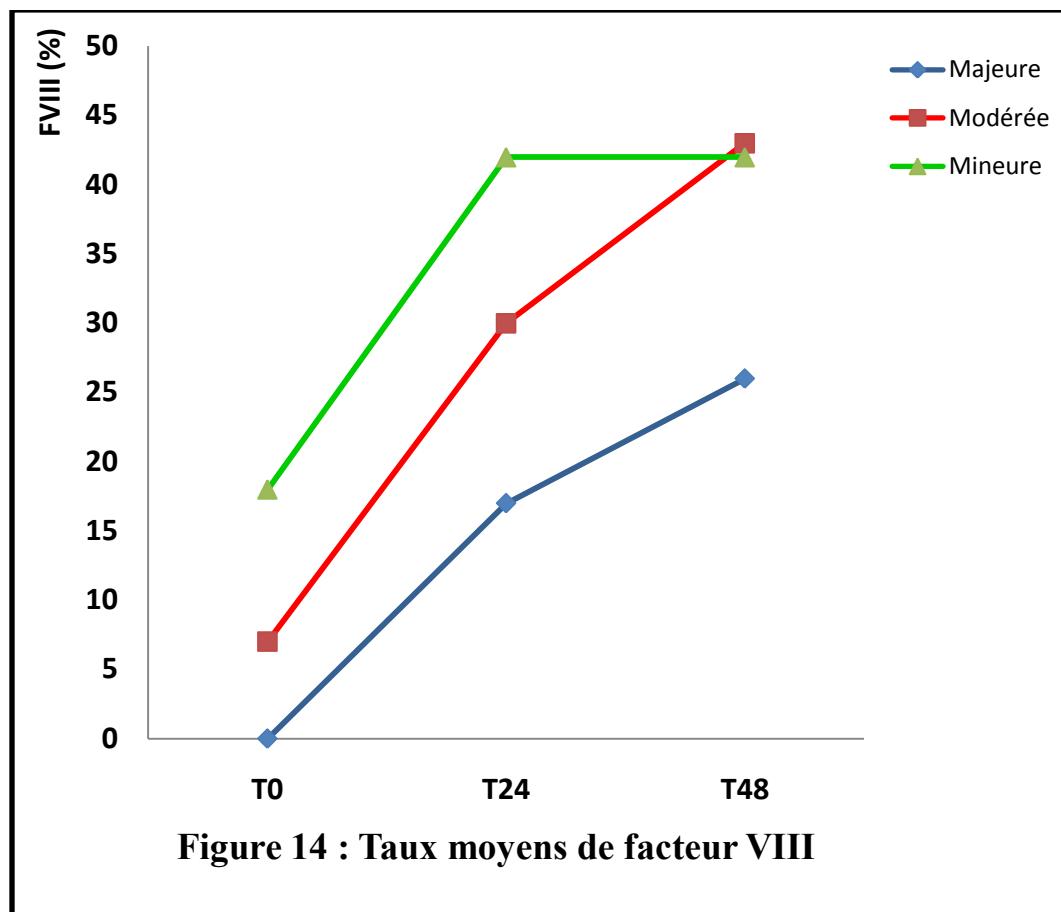
Tableau X : Valeurs moyennes, minimales et maximales des paramètres de l'hémostase à T₀, T₂₄ et T₄₈.

	T ₀	T ₂₄	T ₄₈
TP (%)	88,38 (63,2 - 100)	87,89 (67,5 - 100)	92,28 (65 - 100)
TCA (secondes)	90,51 (60,8 - 114,2)	68,12 (41,4 - 96,6)	56,83 (33 - 76,8)
Fibrinémie (g/L)	2,23 (1,38 - 3,30)	2,33 (1,33 - 4,71)	2,22 (1,56 - 3,54)
FVIII (%)	8,56 (0,30 - 28,3)	30,09 (11,2 - 71)	37,26 (14,8 - 103,9)
FIX (%)	89,90 (57 - 125,60)	107,2 (59,7 - 135,7)	114,2 (95,2 - 139,4)

V.4.2. Valeurs moyennes du TCA et du facteur VIII selon la sévérité

Chez les différentes formes d'hémophilie on notait une décroissance des valeurs du TCA au fil des tests coïncidant avec une augmentation du taux de facteur VIII. (**Figures 13 et 14**)





V.5. Les critères d'évaluation clinique

V.5.1. Evaluation selon l'âge

V.5.1.1. Le nombre de jours d'administration de concentrés de facteurs

Le nombre moyen de jours d'administration de concentrés de facteurs anti-hémophiliques était de 10,75 jours (extrêmes : 7 et 16 jours) chez les adultes contre 6,90 jours (extrêmes : 5 et 12 jours) chez les enfants ($p=0,0049$) (Tableau XI).

V.5.1.2. Le nombre de jours d'hospitalisation

Le nombre moyen de jours d'hospitalisation était de 3,68 jours (extrêmes : 2 et 10) chez les enfants et 13,5 jours (extrêmes : 13 et 15 jours) chez les adultes ($p=0,0000$) (**Tableau XI**).

V.5.1.3. Le délai de cicatrisation

Le délai moyen de guérison était de 25,25 jours (extrêmes : 22 et 28 jours) chez les adultes contre 26,47 jours (extrêmes : 20 et 35 jours) chez les enfants ($p=0,697$) (**Tableau XI**)

Tableau XI : Critères d'évaluation clinique

	Adultes(>15ans)	Enfants	P
)	(≤ 15ans)	
	n = 4	n = 22	
Nombre moyen de jours d'hospitalisation	13,5 (13-15)	3,68 (2-10)	0,0000
Nombre moyen de jours de prise de CF	10,75 (7-16)	6,90 (5-12)	0,0049
Délai moyen de cicatrisation	25,25 (22-28)	26,47 (20-45)	0,6970

V.5.1.4. Les Complications de la circoncision

Des épisodes hémorragiques survenaient chez 10 patients, soit 42% des patients. Une infection du pénis était retrouvée chez un patient (soit 4%). Chez 54% des patients aucune complication n'était retrouvée.

V.5.2. Evaluation cliniques selon les formes

Notre étude a montré que les hémophiles modérés avaient plus de complications hémorragiques.

Nous n'avons pas noté de différence significative par rapport au délai de cicatrisation entre les différentes formes, néanmoins il était un peu plus prolongé chez les hémophiles sévères. (**Figure 15**).

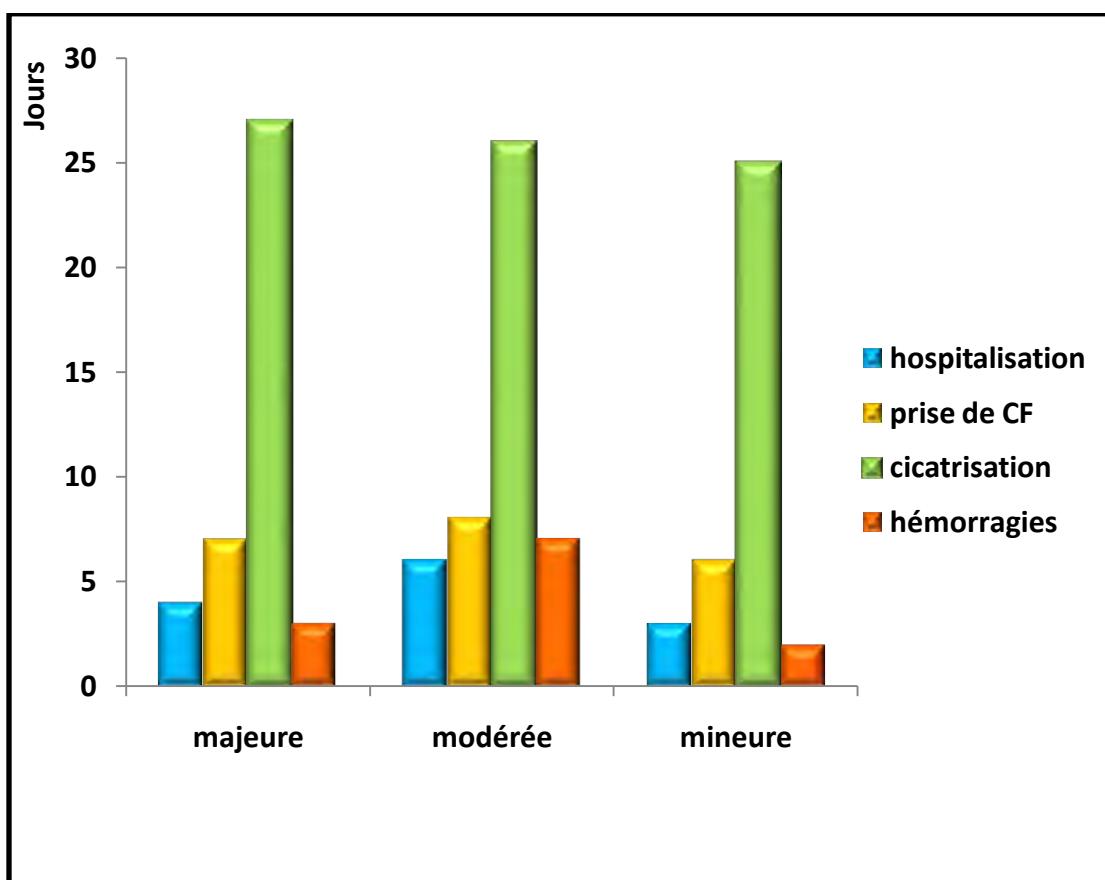


Figure 15 : Récapitulatif des critères d'évaluation clinique dans les différentes formes d'hémophilie

V.6. Cas particuliers des hémophiles avec inhibiteurs :

Les hémophiles avec inhibiteurs présentaient moins d'épisodes hémorragiques avec un nombre de jours de prise de facteurs anti hémophiliques entre 5 à 10 jours. Le délai de cicatrisation chez ceux-ci était inférieur à un mois et la durée d'hospitalisation inférieure à 5 jours comme chez les hémophiles sans inhibiteurs (**Figure 16**).

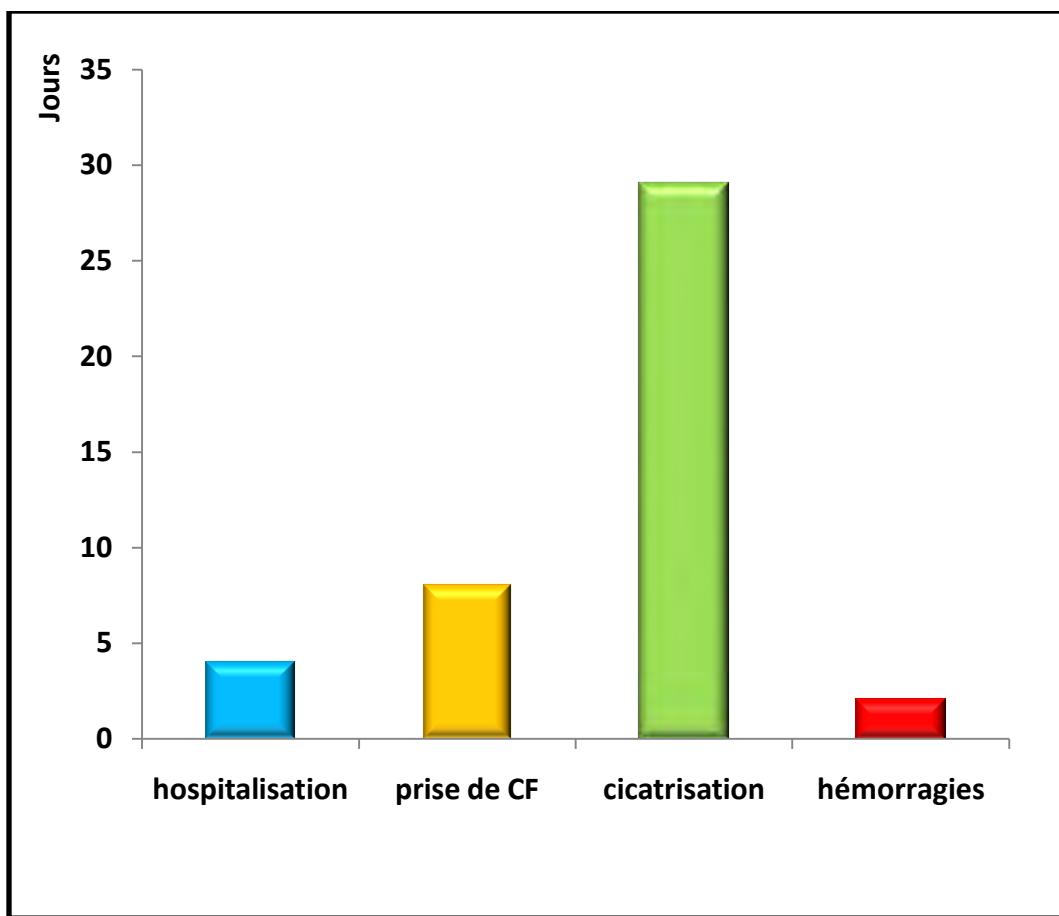


Figure 16 : Critères d'évaluation clinique des hémophiles avec inhibiteurs

VI. DISCUSSION

VI.1. Aspects sociodémographiques :

Notre étude était constituée d'une population jeune d'hémophiles dont la tranche d'âge se situait entre 1 et 30 ans avec une moyenne de 9,6 ans. L'âge moyen dans notre étude est inférieur à celui retrouvé dans les études antérieures du service [24 ; 25], ceci s'explique par le fait que la circoncision se pratique à bas âge dans notre pays. Ainsi, la majorité de nos patients (69%) était âgée de moins de 10 ans et les sujets adultes ne représentaient que 8%.

Dans notre étude, le taux de scolarisation était de 73%. On peut considérer que ce taux est important du fait qu'une bonne partie de nos patients n'avaient pas encore atteint l'âge de la scolarité. 38% de nos patients avaient le niveau élémentaire, ce qui corrobore avec la prédominance de la tranche d'âge de moins de 10 ans dans notre série. Seule une minorité (4%) des patients avaient une activité professionnelle.

La situation matrimoniale des patients laissait entrevoir qu'aucun des adultes n'était encore marié. La non circoncision est une des causes la plus probable pour expliquer cet état de fait puisque considérée comme un facteur important d'insertion sociale et de reconnaissance dans une relation de couple.

Notre étude nous a permis de noter que 81% de nos patients étaient originaires de la capitale sénégalaise. En effet, la majorité de nos hémophiles vit à Dakar [89] où se situe le centre de référence. Peu d'hémophiles venaient de l'intérieur du pays, la pathologie étant sous diagnostiquée dans les autres régions à cause du manque de laboratoires spécialisés mais aussi de la méconnaissance de l'affection par le personnel médical. Cette situation est commune à la plupart des pays en voie de développement où les infrastructures sont concentrées dans la capitale. [87].

VI.2. Morbidité de l'hémophilie

La majorité de nos patients ont eu leurs premières manifestations cliniques avant leur deuxième année de vie.

L'âge de nos patients au moment du diagnostic était compris entre 0 et 12 ans avec une moyenne de 6 ans. Dans une étude réalisée en 2010 portant sur 118 hémophiles, la majorité des patients était diagnostiquée entre 1 et 5 ans [31]. L'insuffisance des moyens diagnostiques ainsi que le manque d'information des populations pourrait expliquer ce retard au diagnostic quand on sait que 85% de nos patients ont manifesté la maladie avant l'âge de deux ans.

La découverte de l'hémophilie était faite généralement devant des hémorragies extériorisées. Les hémorragies non extériorisées en l'occurrence les hémarthroses et les hématomes, étaient souvent banalisées et considérées comme de simples œdèmes si bien que les patients étaient venus tardivement en consultation. Dans de rares cas, l'hémophilie était découverte lors d'un bilan d'hémostase dans les familles présentant au moins un cas connu d'hémophilie.

Chaque patient avait au moins un hémophile dans sa famille. Ils étaient tous alors des cas familiaux. Ceci est important à souligner car il est décrit dans la littérature qu'il existe 30% de cas sporadiques qui sont dus à une mutation spontanée du gène au niveau d'un chromosome X [32 ; 69]

Il n'y avait pas une grande différence de répartition entre les différentes formes. On avait 35% pour la forme modérée, 34% pour la forme mineure et 31% pour la forme sévère. Cette répartition des hémophiles selon la sévérité de la maladie dans notre série se distingue de celle décrite dans les travaux antérieurs du service où les formes mineures étaient minoritaires ; ces dernières étant sous diagnostiquées du fait de leur aspect infra clinique. Dans certaines études effectuées en Europe, les formes modérées étaient minoritaires par rapport aux formes sévères et mineures [24; 65]

Les manifestations hémorragiques étaient dominées par les gingivorragies qui avaient la plus grande fréquence annuelle ; suivaient les hématomes et les plaies cutanées. Dans la plupart des études réalisées en Afrique ou ailleurs, les hémarthroses constituaient les principales manifestations hémorragiques surtout dans les formes sévères. Dans notre série, le tiers des épisodes d'hémarthroses était localisé au niveau des genoux. Les autres localisations les plus fréquentes étaient les articulations du coude, de la cheville et de l'épaule. Ces articulations qui sont dites de contact sont les plus touchées dans l'hémophilie [23 ; 43 ; 92]. Les autres types d'hémorragies étaient dominés par les saignements post traumatiques qui représentaient la principale circonstance de découverte des formes modérées et mineures.

VI.3. Modalités thérapeutiques :

La majorité de nos patients (96%) avait déjà reçu un traitement à base de concentrés de facteurs VIII. Le nombre de jours cumulés d'exposition aux concentrés de facteur VIII se situait entre 2 et 25 jours avec une moyenne de 11 jours. Plus de 2/3 des patients (76%) avaient un nombre de JCPA entre 2 et 9 jours.

Seuls 4 patients avaient présenté des inhibiteurs anti facteurs VIII. Ils étaient tous de faibles répondeurs avec un titre d'inhibiteurs se situant entre 1,5 et 3,8 UB/ml [85].

Ces inhibiteurs sont des allo anticorps anti-facteur VIII développés par l'hémophile au décours du traitement par les concentrés de facteur VIII. Le danger de leur apparition est qu'ils compromettent l'efficacité du traitement substitutif en neutralisant l'activité pro coagulante du facteur VIII. La valeur médiane d'apparition de ces inhibiteurs est entre 9 et 36 JCPA [2].

Tous nos patients présentant des inhibiteurs avaient un nombre de JCPA compris dans cette fourchette. Ces patients avec des inhibiteurs recevaient un

traitement substitutif différent, à base de concentrés de complexe prothrombinique activé (FEIBA[®]) ou du facteur VII recombinant (NovoSeven[®]).

VI.4. Les aspects de la circoncision

VI.4.1. La technique chirurgicale

Les procédures chirurgicales effectuées dans le cadre de la circoncision sont très controversées. La plupart des institutions médicales dans les différents pays conviennent que bien qu'il puisse y avoir des avantages sur la santé des personnes, il n'y a aucune justification médicale à la circoncision de routine chez les nouveau-nés ou les enfants et que la circoncision doit être effectuée uniquement pour des raisons médicales établies et ne devrait pas être universellement recommandée [71] contrairement dans nos pays où la circoncision constitue un phénomène socioculturel.

Il existe des techniques modernes de pratique de la circoncision qui offrent des solutions simples, rapides, sécurisées et moins chères par rapport aux moyens traditionnels, avec de bons résultats sur le plan fonctionnel et esthétique.

Dans notre série, la technique chirurgicale consistait, après une anesthésie locale par bloc pénien, à la section au bistouri froid du prépuce à environ 2 mm en dessous du sillon balano-préputial suivi d'une hémostase minutieuse au bistouri électrique puis suture cutanéo-muqueuse par des points simples séparés au Vicryl 5/0.

La technique du clamp de Gomco était utilisée pour la circoncision de 11 hémophiles en Turquie en 1999 [7]. Le clamp de Gomco est conçu pour l'ablation du prépuce pendant que son cône métallique protège le gland. La taille appropriée du clamp de Gomco est choisie en fonction du diamètre du gland. Le clamp est ensuite placé, maintenant solidement le prépuce et assurant un bon affrontement entre la muqueuse et la peau avant la section du prépuce [44].

Dans une étude faite en Karachi portant sur 245 nouveau-nés et enfants, la technique Plastibell était utilisée [60] de même que dans cette étude en Iran qui portait sur 3000 nouveau-nés [83].

Cette technique consiste en l'utilisation d'un capuchon en plastique et de ligature à la place de la pince. Ainsi, après décalottage et libération des adhérences, une fente dorsale est réalisée au niveau du prépuce pour adapter le Plastibell qui doit être de taille appropriée placé entre le gland et le prépuce. Une ficelle est ensuite correctement positionnée autour du sillon du capuchon puis liée. L'excès de prépuce est réséqué en aval de la ligature. La ficelle est coupée puis le capuchon enlevé. Une suture cutanéo-muqueuse est faite par des points séparés [44].

La technique plastibell est une technique facile, rapide et sûre. Elle est plus adaptée aux nouveau-nés qu'aux nourrissons et enfants car elle entraîne moins de complications post opératoires [60 ; 83]

Une autre technique utilisant la pince en plastique était utilisée en Turquie dans une circoncision de masse qui portait sur 2013 individus toutes tranches d'âge comprises. Cette technique de serrage en plastique a été trouvée comme une méthode sûre et rapide (durée de la circoncision inférieure à 5 min) très adaptée à la circoncision de masse [80].

Dans notre série, l'anesthésie locale était pratiquée chez tous les hémophiles contrairement à certaines études où l'anesthésie générale était de mise [7 ; 77]

VI.4.2. Protocole de substitution en concentrés de facteur et suivi des patients

La circoncision chez les hémophiles constitue un acte chirurgical délicat du fait des risques hémorragiques. Ces hémorragies pourraient être évitées grâce à une supplémentation adéquate en concentrés de facteur de la coagulation ce qui pose

souvent des problèmes dans nos pays où ce traitement n'est pas souvent disponible.

Dans notre étude nous avons dressé un protocole visant à utiliser moins de concentrés de facteur VIII mais tout en restant efficace.

Ce protocole utilisait 30 UI/kg de concentrés de facteur VIII toutes les 24 heures pendant trois jours (la première dose était administrée une heure avant la circoncision). Cette même dose était administrée après chaque complication hémorragique.

L'acide tranexamique était associé à la dose de 20 mg/kg/j par voie intraveineuse directe toutes les 12 heures pendant trois jours et en application locale lors des pansements.

Le nombre moyen de jours d'administration de concentrés de facteurs était de 10,5 jours. La durée d'hospitalisation était en moyenne de 7 jours.

La cicatrisation totale était obtenue à 22 jours en moyenne.

Les épisodes hémorragiques post opératoires étaient évalués à 42%.

Plusieurs types de protocoles de substitution ont été utilisés dans différentes séries. Ces protocoles ont les mêmes objectifs consistant à réduire ou à éviter les accidents hémorragiques de la circoncision.

Au Sénégal en 2006, la circoncision de 13 hémophiles était réalisée au service d'urologie avec la collaboration d'hématologues. Le protocole d'administration de concentrés de facteur consistait à administrer en premier jour 40 UI/kg (première dose deux heures avant l'acte), au deuxième jour, 25 UI/kg en deux injections et à partir du troisième jour, des perfusions à la demande. La durée moyenne d'hospitalisation était de 3 jours. On ne notait pas de complications hémorragiques [67].

Une étude en Turquie effectuée par Yilmaz en 2010 portant 50 hémophiles âgés de 1 à 16 ans utilisait des perfusions de concentrés de facteur toutes les 12heures pendant 48heures. Les deux premières doses maintenaient le taux de facteur entre 90-100%, la troisième dose à 50-60%. Les perfusions étaient arrêtées à la 48^{ème} heure. L'acide tranexamique était utilisé à 15mg/kg, 3 fois par jour pendant 7 jours. La colle fibrine était utilisée en hémostase locale à 1 ml. La durée moyenne d'hospitalisation était de 3 jours (3-9 jours) et les complications hémorragiques à 6% [100].

En 1999 en Turquie, Avanoglu rapportait une série de 22 hémophiles circoncis répartis en 3 groupes avec des protocoles différents.

Dans le groupe 1, il utilisait des bolus de concentrés de facteur toutes les 8 heures jusqu'à 4 jours après la chirurgie associé à la fibrine glue et à l'acide tranexamique.

Dans le deuxième groupe, il utilisait une perfusion continue de concentrés de facteur, 4UI/Kg/h jusqu'à 2 jours après l'acte, de la colle fibrine et l'acide tranexamique.

Dans le groupe 3 (groupe témoin), une perfusion de concentrés de facteur toutes les 8 heures pendant 8 jours et de l'acide tranexamique. Les résultats n'ont montré aucune complication hémorragique et on notait une réduction de la durée d'hospitalisation et du coût par rapport au groupe témoin [7]

En 2010 aux USA, Rodriguez rapportait une série de 48 patients âgés entre 11 mois et 21 ans dont 21 hémophiles. Le diagnostic de certains patients était connu avant la circoncision et ces patients avaient reçu seulement un traitement substitutif. On notait dans cette étude 23% de complications hémorragiques [73].

Déjà en Israël en 1992, Martinowitz avait rapporté la circoncision de 10 hémophiles sévères. La circoncision était faite sans perfusion de concentrés de

facteur mais en utilisant de la colle fibrine. Les concentrés de facteur n'étaient utilisés que lors des complications hémorragiques. On notait 30% d'hémorragie post opératoire [59].

Au Nigéria, Shittu a effectué une étude rétrospective de 72 patients dont 62 hémophiles A, 5 hémophiles B, 4 cas de maladie de Von Willebrand circoncis avec du cryoprécipité à raison de 3 unités la veille et le matin, et 3 unités toutes les 12 heures pendant 8 jours. Il existait 52% de complications hémorragiques [81].

L'analyse de ces études précitées, effectuées chez les hémophiles, nous permet de noter que dans notre série la quantité de concentrés de facteurs de la coagulation utilisée était faible. On notait dans notre série 42% d'épisodes hémorragiques.

La plupart des études ayant obtenu peu de complications hémorragiques utilisait de grande quantité de concentrés de facteurs mais en plus utilisait de la colle fibrine pour l'hémostase locale ; mais on a noté dans une série que malgré l'usage de la colle fibrine les hémorragies post opératoires étaient assez importantes [77].

Si dans le protocole,nous avions introduit de la colle fibrine,la quantité de facteur utilisé aurait été réduite puisque l'hémostase locale n'était faite qu'au bistouri électrique.

Il faut noter que les hémorragies post opératoires lors de la circoncision sont retrouvées même chez le sujet normal et leur prévalence est estimée entre 0,1 et 35% [81].

Un nouveau dispositif est utilisé pour assurer une hémostase locale adéquate chez les hémophiles au cours de la circoncision, le couteau

diathermique dont l'utilisation a permis de réduire la nécessité d'une substitution en concentrés de facteur et donc le coût de la circoncision [47].

Un autre type de complication est retrouvé chez un de nos patients, l'infection du pénis s'aggravant de la nécrose cutanée d'une partie du gland.

Les complications de la circoncision sont en général peu graves et souvent évitables si la circoncision est pratiquée par un chirurgien expérimenté [1 ; 62 ; 77 ; 98].

VI.5 Les critères d'évaluation clinique

VI.5.1. Evaluation selon l'âge

Il est prouvé que la circoncision réalisée chez les nouveau-nés, nourrissons et enfants est plus facile, moins grave et entraîne moins de complications que chez les adultes [98]. Ceci peut s'expliquer d'une part, par le fait que la circoncision est rarement pratiquée chez l'adulte sauf dans l'hémophilie où elle est souvent retardée comme en témoigne notre étude où les adultes ($\text{âge} > 15 \text{ ans}$) ne représentaient que 15,38%. On notait en plus dans notre série que le nombre de jours de perfusion de concentrés de facteur était plus élevé chez les adultes que chez les enfants (10 jours contre 6 jours, $p=0,0049$), ce qui faisait que la durée d'hospitalisation était plus longue chez les adultes (13,5 jours contre 3 jours, $p=0,0000$). Cependant, il n'y avait pas de différence significative quant au délai de cicatrisation.

VI.5.2. Evaluation selon les formes

La durée d'hospitalisation de même que la prise de facteurs antihémophiliques était plus longue pour les formes modérées que dans les autres formes. La cicatrisation survenait plus rapidement chez les formes mineures. Mais on notait un nombre plus élevé de complications hémorragiques chez les formes modérées

ce qui peut se justifier par le fait que les adultes y constitue un effectif non négligeable.

VI.6 Critères d'évaluation biologique

Le bilan d'hémostase de routine (TP, TCA, fibrinémie) était réalisé chez tous les hémophiles de même que les dosages des facteurs VIII et IX, ce qui nous permettait de confirmer le type et la sévérité de l'hémophilie. Ce bilan était répété systématiquement toutes les 24 heures pendant 48 heures dans le but de surveiller les variations de l'hémostase pour pouvoir évaluer l'efficacité de notre protocole de substitution.

Ainsi, le TCA se raccourcissait progressivement à T_{24} et T_{48} et le taux de facteur VIII augmentait ce qui nous permettait d'assurer une bonne hémostase.

Du fait des risques d'hémorragies post opératoires ce bilan de routine doit être systématique devant toute circoncision [31]

Les valeurs moyennes du TCA et du facteur VIII à T_0 concordaient avec la forme d'hémophilie. Ces valeurs évoluaient au cours du temps avec une baisse du TCA et une augmentation du taux de FVIII.

L'augmentation du taux de facteur VIII est à prendre en compte quand on sait que pour les interventions de moyenne importance, les taux circulants recommandés sont de 30 à 60 % jusqu'à cicatrisation. [96]

VI.7. Cas des hémophiles avec inhibiteurs

Ces hémophiles avec inhibiteurs avaient plus d'épisodes hémorragiques post opératoires et un délai de cicatrisation plus allongé ce qui s'expliquait en partie par le fait que leur traitement n'était pas toujours disponible.

Ce protocole peut être considéré comme adaptable dans un pays où le traitement de l'hémophilie n'est pas disponible de façon permanente et ce malgré les complications hémorragiques observées.

CONCLUSION

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire biologiquement définie par l'absence ou la diminution de facteurs de la coagulation notamment le facteur VIII et le facteur IX entraînant respectivement l'hémophilie de type A et l'hémophilie de type B.

Les hémorragies liées à l'hémophilie surviennent de manière spontanée chez les hémophiles sévères, cependant chez les hémophiles modérés et mineurs, elles sont souvent révélées par un traumatisme ou une chirurgie mineure telle que la circoncision. Cette dernière constitue donc un danger réel chez l'hémophile à cause du risque hémorragique encouru.

Dans certains pays comme le Sénégal, la non circoncision est mal vécue aussi bien par l'hémophile que par ses parents, qui considèrent la pratique de la circoncision comme un acte d'une grande valeur religieuse et de reconnaissance sociale pour le jeune garçon. Par ailleurs la non circoncision installe dans certaine famille un complexe d'infériorité sociale car les parents conscients qu'un homme non circoncis peut difficilement prétendre au mariage, souhaitent circoncire leur enfant au même titre que les sujets sains.

Au Sénégal, la dernière circoncision de masse portant sur 11 hémophiles remonte à 4 ans du fait du manque de concentrés de facteurs anti hémophiliques qui sont indispensables avant tout acte chirurgical chez l'hémophile.

Dans la cohorte de 128 hémophiles suivis au niveau du Centre National de Transfusion Sanguine de Dakar, 47 hémophiles n'étaient pas encore circoncis et parmi eux, il existe des adultes. C'est dans ce contexte que nous avons organisé sur une période de trois mois (entre Aout et Octobre 2010), la circoncision de 26 hémophiles de type A dont 4 adultes et 22 enfants.

Ce travail avait pour objectif général de réaliser la circoncision des hémophiles en utilisant de faibles quantités de concentrés de facteur VIII permettant d'éviter ou de réduire au maximum les complications hémorragiques post opératoires.

Nous avons mis en place un protocole de substitution en concentrés de facteur VIII visant à relever systématiquement le taux de facteur VIII à 60% durant les deux premiers jours et de façon supplémentaire en cas de complications hémorragiques. Un bilan d'hémostase de contrôle était effectué avant la circoncision puis toutes les 24 heures pendant 48 heures.

Pour se faire, nous avons :

- étudié les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de nos patients en utilisant les dossiers de ces derniers où toutes les données étaient enregistrées durant leur suivi au CNTS.
- Fait la mesure du TCA, du TQ, de la fibrinémie et le dosage des facteurs VIII et IX avant l'administration des concentrés de facteurs, à la 24^{ème} heure et à la 48^{ème} heure de la circoncision.
- relevé toutes les complications hémorragiques post opératoires depuis l'acte chirurgicale jusqu'à la cicatrisation.
- étudier le nombre de jours d'administration de concentrés de facteurs, le nombre de jours d'hospitalisation et la durée de cicatrisation en comparant les adultes et les enfants.

Les résultats de notre étude étaient les suivants :

- Sur le plan sociodémographique :**

L'âge des patients était compris entre 1 an et 30 ans avec un âge moyen de 9,6 ans. Les patients scolarisés représentaient 73%. La majorité des patients étaient des élèves (61%), 4% exerçaient une activité professionnelle et tous les patients étaient des célibataires. La majorité de nos patients (soit 81%) était originaire de Dakar. La répartition selon les ethnies montrait une prédominance des wolofs, suivis des sérères et des pulaars.

- Sur le plan de la morbidité :

La majorité de nos patients (soit 85%) ont eu leurs premières manifestations hémorragiques avant leur 2^{ème} année. Tous les patients étaient diagnostiqués avant l'âge de 12 ans et les 2/3, avant l'âge de deux ans. Les circonstances de découverte de l'hémophilie étaient dominées par les hémorragies extériorisées, suivis des hémorragies internes ; et dans 15% des cas la maladie était découverte de manière fortuite lors d'un bilan biologique. Notre population d'étude n'était constituée que de cas familiaux d'hémophilie. Les formes sévères représentaient 31%, les formes modérées, 35% et les formes mineures, 34%. Les manifestations hémorragiques de l'hémophilie étaient constituées d'hémorragies internes et d'hémorragies externes des muqueuses ou post traumatiques.

- Selon les modalités thérapeutiques :

La quasi-totalité des patients avaient déjà bénéficié d'un traitement par les concentrés de facteurs VIII de la coagulation et le nombre de jours cumulés d'exposition à ce traitement se situait entre 2 et 25 jours.

Les patients qui présentaient des inhibiteurs étaient de 15,7% et ils étaient tous de faibles répondeurs.

- Selon les aspects de la circoncision :

La technique chirurgicale utilisait l'anesthésie locale chez tous les patients suivie d'une section cutanée extra muqueuse au moyen d'une pince Kocher. L'hémostase était contrôlée au bistouri électrique.

Le protocole de supplémentation en concentrés de facteur VIII utilisait 30 UI/Kg de concentrés de facteur VIII. D'autres médicaments étaient utilisés, l'acide tranexamique; une antibiothérapie à l'oxacilline des antalgiques et anti inflammatoires.

Le nombre moyen de jours d'administration de concentrés de facteurs dans notre population d'étude était plus important chez les adultes, 10,75 jours contre 6,90

jours chez les enfants, de même que le nombre moyen de jours d'hospitalisation (13,5 jours chez les adultes contre 3,68 jours chez les enfants), cependant, il n'y avait pas de différence significative par rapport au délai de cicatrisation.

Les complications retrouvées dans notre étude étaient de deux types : les complications hémorragiques présentes chez 42% des patients et une infection pénienne présente chez un patient.

- Sur le plan biologique :

Le bilan d'hémostase de routine (TP, TCA, fibrinémie) était réalisé chez tous les hémophiles de même que les dosages des facteurs VIII et IX avant la circoncision, ce qui nous permettait de confirmer le type et la sévérité de l'hémophilie. Ce bilan était répété systématiquement toutes les 24 heures pendant 48 heures dans le but de surveiller les variations de ces paramètres pour pouvoir évaluer l'efficacité de notre protocole de substitution.

Ainsi, le TCA se diminuait progressivement à T_{24} et T_{48} et le taux de facteur VIII augmentait ce qui nous permettait d'assurer une bonne hémostase afin de minimiser les complications hémorragiques post opératoires.

Au terme de ces résultats, nous formulons les recommandations suivantes :

- 1- Sensibiliser la population à bannir les pratiques traditionnelles de la circoncision car plusieurs hémophiles sont décédés lors de ces circoncisions traditionnelles

- 2- Sensibiliser le personnel médical et paramédical sur la nécessité de faire un bilan préopératoire avant tout acte chirurgical, même minime.

- 3- Sensibiliser la population, par l'intermédiaire de l'association nationale des hémophiles sur les manifestations hémorragiques de l'hémophilie et le danger de tout acte chirurgical chez l'hémophile.
- 4- Interpeler les autorités, pour assurer une disponibilité permanente des médicaments anti hémophiliques et insister sur la mise en place de laboratoires bien équipés car le diagnostic constitue la clé de voute de la prise en charge de la maladie.

Ce travail nous a permis :

- de montrer qu'il est possible de réaliser la circoncision chez des hémophiles dans un pays à ressources limitées, en utilisant de faibles quantités de concentrés de facteurs anti hémophiliques.
- de confirmer que la circoncision est un acte chirurgical qui ne doit plus être banalisée et qui doit être effectuée par un chirurgien expérimenté afin d'éviter les complications.

Nos perspectives restent aujourd'hui la circoncision des 21 hémophiles restants ; ce qui pourrait se faire dès que les facteurs anti hémophiliques seront disponibles. La détermination du statut de conductrice de l'hémophile chez certaines femmes ayant des antécédents familiaux d'hémophile lors d'une étude génétique menée dans le service en 2010, nous a permis aujourd'hui de réaliser la circoncision de leurs nouveau-nés de sexe masculin avec une supplémentation mineure en facteurs anti hémophiliques car les manifestations hémorragiques sont minimes à cet âge.



REFERENCES

1. Aaron J. krill, Lane S. Palmer, Jeffrey S. Palmer.

Complications of circumcision.

Scientific World journal, 2011 ;**11** : 2458-2468.

2. AFSSAPS

Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante.

Rapport 15 mai 2006 ; p7 et 33.

3. Alcalay M.

Complications musculaires de l'hémophilie.

ArchPédiatr, 2009 ; **16** : 196-200.

4. Alcalay M, Deplas A.

Prise en charge rhumatologique de l'hémophilie 2^{ème} partie : Hématomes musculaires et pseudo tumeurs.

Rev Rhum, 2002 ; **69** : 1191-1194.

5. Alcalay M, Durand G.

Manifestations musculaires articulaires et osseuses de l'hémophilie.

Encycl Med Chir,Appareil locomoteur,2008 ; 14-280-A-10 : 1-15.

6. Aldeeb Abu Salhieh Sami A.

To mutilate in the name of Jehovah or Allah.Legitimization of male and female circoncision.

Medicine and Law, 1994 ;**13**: 575-622.

7. Avanoglu A, CelikA, Ulman I. et al.

Safer circumcision in patients with hemophilia: the use of fibrin glue for local haemostasis.

BJU International, 1999 ;**83** : 91-94.

8. Aynaud O, Malka G, Devincenti I.

Controverse : circoncision et posthectomie.

In : pathologie de la verge, Paris, Masson, 1998 ; **1** :213-232.

9. Barrier F., de La Guerenne A., Semjen E. et al.

Hémophilie A acquise secondaire à un adénome prostatique.

Ann Biol Clin, 2006 ; **64** (4) : 347-352.

10. Beidelman TO.

Circumcision.

In: Eliade M., The encyclopedia of religion, Macmillan, 1987; **12**: 511-514.

11. Boco V, Latoundji S, Zohoun I et al.

Les arthropathies hémophiliques à Cotonou.

MédAfr Noire, 1997 ; **44**(3) : 153-156.

12. Boehlena F., RaddatzMüllera P., Brandc B. et al.

Hémophilie dans la pratique du médecin de famille.

Forum Med Suisse, 2011 ; **11**(26) : 452-457.

13. Bonnefoy Y.

Circoncision.

In : Dictionnaire des mythologies et des religions des sociétés traditionnelles et du monde antique, Flammarion Paris, 1981 ; **1** : 201-203.

14. Brown DL, MD.

Congenital Bleeding Disorders.

CurrProblPediatrAdolesc Health Care, 2005 ;**35** : 38-62.

15. Chambost H, Suzan F.

Epidémiologie des maladies hémorragiques constitutionnelles.

ArchPédiatr, 2010 ; **17** : 618-619.

16. Chema V.

Recueil sur la naissance et la circoncision.

Gil Wern, 1996 : 81-100 Paris ;

17. Chippaux CI.

Des mutilations, déformations, tatouages rituels et intentionnels chez l'homme.

In : Histoire des mœurs : Poirier J, Gallimard Paris, **1** : 483-593.

18. Chlihi A, Benbrahim A, Diouri M et al.

Utilisation de la peau préputiale comme greffon cutané après circoncision. À propos de 30 cas cliniques.

Ann Chir Plast Esthét, 2002 ; **47** : 214- 218.

19. Chorba TL, Holman RC, Strine TW, Larke MJ, Evatt BL.

Changes in longevity and causes of death among persons with hemophilia.

Am J Hematol, 1994 ;**45**(2) : 112-121.

20. Courpied JP.

La prothèse totale dans l'arthropathie hémophilique du genou.

E-mémAcad Nation Chir, 2009 ; **8**(1) : 96-98.

21. Crowley IP, Kesner KM.

Ritual circumcision (umkhwetha) amongst the Xhosa of the Ciskei.

Br J Urol, 1990 ;**66**(3) : 318-321.

22. Dave SS et al.

Male circumcision in Britain: findings from a national probability sample survey.

SexTransm Infect, 2003 ; **79**(6) : 499-500.

23. De Palma AF.

Haemophilia arthropathy.

Rel. Res, 2001; **52**: 145-165.

24. Diop S, Thiam D, Toure/ Fall AO, Diakhate L.

Aspects épidémiologiques et impact médico-social de l'hémophilie au CHU de Dakar.

Méd Trop, 2003; **63** : 139-142.

25. Diop S, Toure/Fall AO, Thiam D, Dièye M, Diakhaté L.

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

Transf Clin Biol, 2003 ; **10** : 37-40.

26. Doyle D.

Ritual male circumcision: a brief history.

J R Coll Physicians Edinb, 2005, **35**(3) : 279-285.

27. Dunsmuir WD, Gordon EM.

The history of circumcision.

BJU Int, 1999 ;**83** (1) : 1-12.

28. ElKhorassani M, Benkirane N.

Anticoagulant circulant anti-facteur VIII chez l'hémophile A.

MédMaghr, 1999 ; **73** : 4-6.

29. Eliade M, Adams CJ.

Circumcision.

In: The encyclopedia of religion, Macmillan Londres, 1987; **3**: 511-513

30. Emmanouil S, Hatzipantelis, Athanassiou-Metaxa M., Koussi A. et al.

Tibialpseudotumor in a child with hemophilia.

PedHematolOncol, 2007; **24** :623-630

31. Fakunle E.E., Shokunbi WA, Shittu OB.

Incidence of factor FVIIIC deficiency in live male infants undergoing circumcision in south west, Nigeria.

Haemophilia, 2007;**13**: 567-569.

32. Gay V, Fertferrer S.

Conductrices de l'hémophilie : ce qu'il faut savoir.

Hémophilie, 2006 ; **176** : p. 13.

33. Germanos-Haddad M, Neerman-Arbez M, Moerloose P.

Le facteur XI : des déficits constitutionnels à un nouveau schéma de la coagulation.

RevMéd Suisse, 2003 ; **579**

34. Girodon E, Ghanem N, Goossens M.

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

Hématologie, 1996 ; **2**(1) : 7-15.

35. Gitschier J, Wood WI, Goralka T Met al.

Characterization of the human factor VIII gene.

Nature, 1984 ; **312** : 326-330.

36. Gnassingbe K, Akakpo-Numado K.G, Anoukoum T, D, Kokoroko EK et al.

La circoncision pourquoi et comment est-elle pratiquée chez le nouveau-né et le nourrisson au CHU de Lomé ?

ProgUrol, 2009 ; **19** : 572- 575.

37. Goudemand J.

Hémophilies.

EncyclMédChir Hématologie, 1997 ; 13021B10 : 18 p.

38. Goudemand J, Laurian Y.

L'hémophilie A et B.

EncyclOrphanet Grand Public, Mai 2006 : 10p.

39. Gafeille N.

Éthique circoncision et VIH.

Sexologies, 2007 ; **16** : 309-313.

40. Grünwald M, Beneke H, Güthner C et al.

Acquired haemophilia : experiences with a standardized approach.

Haemophilia, 2001 ; **7** :164-169.

41. Guérois C.

L'hémophilie aujourd'hui.

Kinésithérapie, 2009 ; **88** : 32- 36.

42. Guissou SI.

Morbidité et séquelles orthopédiques de l'hémophilie (Etude réalisée chez 31 patients suivis au service d'hématologie clinique du CHU de Dakar)

Thèse Méd UCAD,2006 ; N°13.

43. Guyot/Drouot MH, Duquesnoy B.

Arthropathie hémophilique.

Appareil locomoteur, 1996 ; 14-280-A-10.

44. Holman J, Lewis E, Ringler R.

Neonatal circumcision techniques.

Am Fam Physicians,1995;**52**: 511- 518.

45. Hull TH, Budiharsana M.

Male circumcision and penis enhancement in Southeast Asia: matters of pain and pleasure.

Reprod Health Matters, 2001 ;**9**(18) : 60-67.

46. Ironside JW.

Variant Creutzfeldt-jacob disease: risk of transmission by blood transfusion and blood therapies.

Haemophilia, 2006 ;**12**: 8-15.

47. Karaman MI, Zulfikar B, Caskurlu T, Ergenekon E.

Circumcision in hemophilia : a cost-effective method using a novel device.

J Pediatr Surg, 2004 ;**39**(10) : 1562-1564.

48. Lambert T, Rafowicz A, Dommergues JP.

Enfant hémophile.

EncyclMédChir, 1999 ; 4-080-B-20.

49. Lamorila J, Bogardc M, Ameziane N.

Les maladies rares (ou orphelines) : organisation générale de leur prise en charge en 2007.

Immuno Anal BiolSpéc, 2007 ; **22** : 282-297.

50. Lapalud P, Schved JF, Granier C, Villard/Saussine S, Lavigne/LissaldeG.

Les anticorps anti-FVIII: caractérisation, mécanismes d'action et méthodes de détection.

Hématologie, 2008 ; **14** (6) : 453-466.

51. Larsson SA.

Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831-1930.

Brit J Haemost, 1985 ;**59**(4) : 593-602.

52. Latour JF.

Facteurs antihémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B.

Dossier du CNIM, 2003; **24** : 3-4.

53. Laumann EO, Masi CM, Zuckerman EW.

Circumcision in the United States: prevalence, prophylactic effects, and sexual practice.

JAMA, 1997 ; **277**(13) : 1052-1057.

54. Leroy J, Guerois C.

Hémophilie. In: Hématologie Précis des maladies du sang Tome II.

Ed Marketing Paris, 1994 ; **2** : 426- 430.

55. Lévesque H, Borg JY, Bossi P et al.

L'hémophilie acquise : approches diagnostiques et thérapeutiques actuelles.

RevMéd Interne, 2001 ; **22** : 854-866.

56. Levy G.

Anomalies préopératoires de l'hémostase.

EncyclMédChirAnesthésie-Réanimation, 1996 ; 36657L10 : 14 p.

57. Levy JP et al.

Physiologie de l'hémostase.

HématolTransf Masson, 2001; **303** : 388p.

58. Male circumcision: global trends and determinants of prevalence, safety and acceptability UNAIDS / 07.29E / JC1320E. 2007.

59. Martinowitz U, Varon D, Jonas P et al.

Circumcision in hemophilia : the use of fibrin glue for local hemostasis.

J Urol, 1992;148(3): 855-857.

60. Moosa FA, Khan FW, Rao MH.

Comparison of complications of circumcision by « Plastibell device technique » in male neonates and infants.

J Pack Med Assoc, 2010 ;60(8): 664-667.

61. Morris B.

La circoncision : conseils aux parents.

Gilgal Society, 2006 : 2p.

62. Muula AS, Prozesky HW, Mataya RH, Ikechebelu JI.

Prevalence of complications of male circumcision in Anglophone Africa : a systematic review.

BMC Urology, 2007;7(4) :1-6.

63. Nathanson S.

La circoncision : geste rituel et thérapeutique?

MédEnf, Septembre 2004 : 415-418.

64. Nathwani AC, Tuddenham EGD.

Epidemiology of coagulation disorders, In Bailliere's clinical.

Haematology, 1992; 5: 383-439.

65. Nilsson IM.

Management of hemophilia in Sweden.

ThrombHaemost, 1976 ;35: 510-521

66. Opsomer RJ, Opsomer F, Van Cangh PJ.

Physiologie de la fonction sexuelle masculine.

LouvMéd, 2005 ; **124**(10) : 268-274.

67. Ousmane Abdallah

Mémoire de CES d'hématologie et biologie UCAD 2006.

68. Ozdemir E.

Significantly increased complication risks with mass circumcisions.

Br J Urol, 1997 ;**80**(1) : 136-139.

69. Page D, Stewart P.

Tout sur les porteuses, Guide à l'intention des porteuses de l'hémophilie A et B.

Soc CanadHémoph, 2007 : chap 4.

70. PersadR,SharmaS,Mctavis J.

Clinical presentation and pathophysiology of meatal stenosis following circumcision.

Br J Urol, 1995; **75**:91-93.

71. Puri P, Kumar J, Ramesh V.

Circumcision.

Indian J Sex Transm Dis, 2010 ;**31**(2) : 69-74.

72. Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain M, Hasan AS.

Religious circumcision: a Muslim view.

BJU Int, 1999 ; **83**(1) : 13-16.

73. Rodriguez V, Titapiwatanakun R, Moir C, et al.

To circumcise or not to circumcise? Circumcision in patients with bleeding disorders.

Haemophilia, 2010 ;**16**: 272-276.

74. Rosendaal FR, Smit C, Briët E.

Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments.

Ann Hematol, 1991; **62**: 5-15.

75. Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP, De Kleijn P et al.

Synovium in haemophilic arthropathy.

Haemophilia, 1998 ;**4** : 502-505.

76. Samama MM, Schved JF.

Histoire de l'hémophilie et de ses traitements.

Hémophilie et maladie de Willebrand, 2005 ; **171** : 11-14.

77. Sasmaz I, Antmen B, Leblebisatan G, et al.

Circumcision and complications in patients with hemophilia in southern part of Turkey : Cukurova experience.

Haemophilia, 2012; **18**(3): 426-430.

78. Schved JF.

Hémophilie: physiopathologie et bases moléculaires.

Hématologie, 2008 ; 13-021-B-10 : 14p.

79. Schved JF.

Médicaments antihémophiliques : mécanismes d'action procédés de fabrication, perspectives.

Hémophilie, 2002 ; **164** : 10-15.

80. Senel FM, Demirelli M, Pekcan H.

Mass circumcision with a novel plastic clamp technique.

Urology, 2011; **78** (1) : 174-179.

81. Shittu OB, Shokunbi WA.

Circumcision in haemophiliacs: The Nigerian experience.

Haemophilia, 2001 ; **7**: 534-536.

82. Silverman EK.

Anthropology and circumcision.

Annu Rev Anthropol, 2004 ; **33** (1) : 419-445.

83. SimforooshN, Tabibi A, Khalili SA, et al.

Neonatal circumcision reduces the incidence of asymptomatic urinary tract infection : A large prospective study with long-term follow up using Plastibell.

J Pediatr Urol, 2010; **6**(3): 212-231.

84. Soucie J M, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H et al.

Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care.

Blood, 2000 ; **96**: 437-42.

85. Sow Y.

Complications de la circoncision à propos de 112 cas.

Thèse Méd UCAD, 2006 ; N°28.

86. Sow/Ndoye A.

Prévalence et facteurs de risque de survenue des inhibiteurs anti-facteurs VIII chez les hémophiles.

Thèse Pharm. UCAD, 2009 ; N°103.

87. Srivastava A, Chuansumrit, Chardy M et al.

Management of haemophilia in the developing world.

Haemophilia, 1998; 4: 474-480.

88. Sultan Y.

L'hémophilie A et B.

EncyclOrphanet, Janvier 2002 : 1-6.

89. Sy/Bah D.

L'hémophilie à Dakar: Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de 118 cas suivis au Centre National de Transfusion Sanguine.

Thèse Méd. UCAD, 2010 ; N°13.

90. Sylla C, Diao B, Diallo A/B et al.

Les complications de la circoncision. A propos de 63 cas.

ProgrUrol, 2003 ; 13 : 266-272.

91. Thomas A.

Circumcision : an ethnomedical study.

Gilgal Society, London, 2003 ;4 : 252p.

92. Thompson AR.

Gene therapy for the hemophiliacs.

Haemophilia, 2000 ;6(1) : 115-119.

93. Tierney J.

Circumcision.

In: The Catholic encyclopedia. Robert Appleton Company, New York, 2003.

94. Tilles G.

Histoire et géographie des circoncisions rituelles.

ProgUrol, 1999 ; **9** : 1148-1157.

95. Upadhyay V, Hammodat HM, Pease PW.

Post circumcision meatalstenosis: 12 years' experience.

N Z Med J, 1998; **27**: 57-58.

96. Voyer A, Roussel B, Machu-Prestaux N, Dieval J, Guillaume N, Lefrère JJ.

Le point sur les médicaments d'origine plasmatique dans le traitement des maladies hémorragiques et des maladies thrombotiques.

Hématologie, 2005 ; **11** (3) : 189-200.

97. Wallerstein E.

Circumcision, the uniquely American medical enigma.

AmerUrolClin, 1985; **12**(1): 123-132.

98. Weiss HA, Larke N, Halperin D, Schenker I.

Complications of circumcision in male neonates, infants and children : a systematic review.

BMC Urol, 2010 ; **10**(1) :2-3.

99. Wiswell TE.

Circumcision, circumspection.

N. Engl. J. Med., 1997;336:1244-1245.

100. Yilmaz D, Akin M, Ay Y. et al.

A single centre experience in circumcision of haemophilia patients: Izmir protocol.

Haemophilia, 2010;16(6): 888-891.