

# Association d'aide à long terme à la biologie médicale des pays en développement

Association Loi 1901 enregistrée à la Préfecture du Rhône  
sous le n° W691058983 (JO du 1.4 .1992).  
Association reconnue d'utilité publique  
(décret du 18 février 2010)

<b>MISSION</b>	<b>Rapport d'intervention « Hémostase » à « l'Hôpital du Mali » de Bamako (République du Mali) du 04 novembre au 12 novembre 2014 par Joseph CUZIAT</b>	<b>Validé par le CA le</b>
----------------	---	--------------------------------

**Intervenant BSF** : Joseph Cuziat, pharmacien biologiste, 7<sup>e</sup> intervention en Afrique  
Dates : 04.11 au 12.11.2014  
Référence du dossier BSF : 289.13.11

**Mots clés** : Biologie Sans Frontières, BSF, hémophilie, WFH, AMALHEC, CHU Bamako

## **Résumé :**

A leur demande et en partenariat avec la « World Foundation of Haemophilia » (WFH) et de l'Association Malienne de lutte contre l'Hémophilie et autres Coagulopathies (AMALHEC) l'ONG française « Biologie Sans Frontières » (BSF) est intervenue au CHU de Bamako afin d'apporter son aide à la mise en place des examens biologiques indispensables au diagnostic de l'hémophilie

Le travail effectué en excellente collaboration avec les médecins et le personnel technicien du CHU ainsi qu'avec la WFH permettra de répertorier progressivement les patients atteints de cette terrible maladie génétique et contribuera à leur prise en charge thérapeutique précoce, seul moyen pour prévenir les complications graves et irréversibles.

## **Sommaire**

1. La demande d'aide adressée à BSF : son origine, sa nature, son objet.....	2
2. L'intervention sur site a été précédée d'un travail préparatoire conséquent.....	3
3. Le site sur lequel BSF est intervenu.....	4
4. Un imprévu redouté a nui à la qualité de l'intervention .....	4
5. Le déroulement chronologique de la formation .....	5
6. Ce qui reste à faire. Quelques suggestions .....	6
7. Ultime remarque à propos des coagulomètres de la série STA.....	8
8. Quelques événements durant ce séjour malien .....	8
9. Liste des documents annexés au rapport .....	8

## **1. LA DEMANDE D'AIDE ADRESSEE A BSF : SON ORIGINE, SA NATURE, SON OBJET**

### **1.1. Elle a été :**

1.1.1. Exprimée le 05.10.2013 par le docteur Yacouba Diallo, président de l'Association Malienne de Lutte Contre l'Hémophilie et autres Coagulopathies (AMALHEC), médecin hématologue dans le service de Médecine de l'«Hôpital du Mali» à Bamako

1.1.2. Appuyée par le professeur Jean-François Schved, CHU de Montpellier, agissant pour la Fondation Mondiale de l'Hémophilie (WFH) en accord avec les autorités administratives officielles du Mali.

Un rappel : à diverses reprises le Pr JF Schved est intervenu dans divers pays auprès de structures de prise en charge des hémophiles.

1.1.3. Acceptée par le CA de BSF en janvier 2014

### **1.2. La demande porte sur 2 points :**

- La fourniture d'un coagulomètre semi-automatique
- Une intervention sur site (CHU de Bamako) en vue de la mise en place de l'appareil et en vue aussi de familiariser le personnel technicien local aux principaux tests d'exploration biologique de l'hémostase

### **1.3. L'objectif prioritaire : le diagnostic et le suivi des hémophiles au Mali**

Au moins 3 raisons à cela :

1.3.1. Un immense travail de diagnostic reste à faire : parmi une population de  $14.10^6$  à  $15.10^6$  (hommes + femmes) répartie sur un territoire 2,5 fois plus vaste que la France seuls 25 hémophiles sont actuellement répertoriés alors que le nombre de cas est évalué à 1.500 environ sur la base d'une prévalence qui est identique sur tous les continents, à savoir 20 hommes pour  $10^5$ .

De nombreux accidents hémorragiques très graves (jusqu'à mortels) sont épisodiquement relatés. Non documentés sur le plan biologique, ils surviennent soit de façon spontanée soit à la suite de traumatismes mineurs soit encore après interventions « chirurgicales » mineures. Il est indubitable que dans le nombre figurent des hémophiles.

1.3.2. L'apport de la Biologie est indispensable, à la fois pour :

- éviter les retards au diagnostic, causes de dégâts graves, irréparables et irréversibles,
- adapter la thérapeutique au type de la mutation génétique (hémophilie A ou B).

1.3.3. Les possibilités thérapeutiques actuelles sont faibles en raison principalement du coût très élevé des produits (concentrés de facteur VIII et de facteur IX). Toutefois une aide financière de la WFH est envisageable mais à la condition préalable de mettre en place les examens biologiques nécessaires au diagnostic précis de la maladie.

**1.4. Pour ce qui est des autres maladies hémorragiques héréditaires** (surtout la maladie de Willebrand ainsi que les anomalies fonctionnelles des plaquettes), dont le diagnostic requiert des méthodes trop différentes de celles appliquées pour l'hémophilie, il a été convenu que le sujet serait abordé plus tardivement, priorité restant pour l'instant à l'hémophilie.

## **2. L'INTERVENTION SUR SITE A ETE PRECEDEE D'UN TRAVAIL PREPARATOIRE CONSEQUENT**

Cette étape importante a été menée par divers acteurs.

### **2.1. Le groupe chargé du matériel au sein de l'association BSF**

Ce groupe s'est largement investi dans :

- le choix du coagulomètre, un appareil de seconde main, modèle ST4 Stago,
- sa remise en état,
- le contrôle de son bon fonctionnement,
- son conditionnement en vue de son transport,
- l'établissement d'un certificat de bon fonctionnement de l'appareil,
- la fourniture des produits consommables spécifiques à l'appareil (billes d'acier, cuvettes et papier thermosensible) ainsi que de quelques petits matériels (pipettes automatiques de 100, 200 et 1.000 µl).

## **2.2. Le distributeur des produits D. Stago au Mali**

Monsieur Hibrahim Diallo (société SEMDHI de Bamako) :

- au terme d'un stage de formation chez D. Stago (région parisienne) il a accepté de se rendre à Lyon pour prendre le coagulomètre, qu'il a ensuite transporté jusque Bamako avec ses autres bagages,
- par ailleurs il a été le seul distributeur de réactifs à répondre aux demandes de proposition de prix faites par BSF. Il n'est pas inutile de le faire savoir,
- j'ajouterai que dans un message en date du 13.01.2014 Mr Esnon, directeur des ventes chez D. Stago, le qualifie de « sûr et fiable ».

## **2.3. La société Diagnostica Stago**

Elle a répondu favorablement à ma demande de fournir à titre gracieux tous les réactifs indispensables au bon déroulement de l'intervention BSF (liste en annexe 4).

## **2.4. Le laboratoire de Biologie du Centre Hospitalier de Saint-Nazaire**

Les réactifs cédés par D. Stago y ont été livrés puis conservés en chambre froide jusque la veille de mon départ. Que Madame le docteur Sonia Sachot-Ollivier, chef de service, soit remerciée de sa précieuse collaboration.

## **2.5. L'intervenant BSF a établi et fourni des documents écrits**

- Modes opératoires,
- Procédures d'interprétation des résultats des tests globaux,
- Une feuille de relevé des résultats de la totalité du bilan de coagulation (annexe n° 7),
- Un programme Excel qui se substitue à la feuille de papier logarithmique servant à tracer la courbe d'étalonnage pour le dosage des facteurs plasmatiques de la coagulation. Ce programme, très utile, a été réalisé par Mr Dominique Poupart, technicien au laboratoire de Biologie du CH de Saint-Nazaire. Je le remercie de me l'avoir cédé.

J'ai été très heureux d'entendre dire par le personnel technicien que ces documents leur seraient d'une grande utilité.

**NB.** A noter aussi les nombreux messages électroniques échangés durant quelques mois avec les différentes personnes concernées par ce dossier.

## **3. LE SITE SUR LEQUEL BSF EST INTERVENU**

- L'intervention s'est déroulée dans le laboratoire de Biologie du très nouvel « Hôpital du Mali », situé dans la périphérie est de Bamako, laboratoire polyvalent de Biologie, incluant le laboratoire d'Anatomie pathologique.
- Les locaux sont fonctionnels et agréables : surface au sol, aménagements intérieurs, équipements, propreté... A noter cependant une température quelque peu excessive, que certains appareils peuvent ne pas apprécier.
- Le docteur Boubacar Sidiki Ibrahim Dramé en est le chef de service.

Je formule le regret que ses coordonnées ne m'aient pas été communiquées avant mon arrivée sur site ; de ce fait il n'a pas été co-destinataire des quelques messages échangés avec le Dr Yacouba Diallo et avec le Pr JF Schved, ce qui est bien dommage. Pour autant nos relations durant ces quelques jours passés dans son laboratoire ont été excellentes.

- Une surprise aussi en découvrant que quelques tests de coagulation étaient déjà pratiqués. Je regrette de ne pas en avoir été informé préalablement d'autant que les réactifs utilisés ont une origine différente de ceux que j'avais apportés dans mes bagages
- 2 techniciennes et 2 techniciens ont bénéficié de la formation. L'attention et l'intérêt qu'ils y ont portés méritent d'être soulignés.

#### **4. UN IMPREVU REDOUTE A NUI A LA QUALITE DE L'INTERVENTION**

Dès sa mise en marche – mercredi 05 novembre – le ST4 a affiché un message indiquant une température trop basse, inférieure à la température de 37°C, rendant impossible la réalisation de tout test de coagulation.

Averti de l'anomalie Mr Hibrahim Diallo est venu ; après avoir constaté que la température à l'intérieur des cuvettes était significativement trop faible, en rapport avec celle de 32°C affichée par l'appareil, et après quelques tentatives de dépannage il s'est mis en relation téléphonique avec un technicien de D. Stago en France. Sans résultat positif.

Le lendemain matin : début d'espoir en constatant que la température était spontanément montée à 36°C. Espoir de courte durée puisqu'en fin de matinée elle était revenue à son niveau initial de 32°C.

Le transfert du coagulomètre dans une pièce climatisée (température située entre 26 et 28°C) n'a produit aucun effet particulier.

Hibrahim ne pouvant revenir (il s'apprêtait à se rendre au « Medica » de Dusseldorf) et le service Biomédical de l'hôpital ne pouvant se rendre disponible je me suis trouvé contraint de délaisser le ST4 et d'utiliser un autre coagulomètre.

S'agissant de l'existence de cet autre coagulomètre – en l'occurrence « Biosolea 4 » commercialisé par la société française « Biolabo » et distribué au Mali par la société « ASL Mali »- elle avait été révélée à BSF par le Dr Yacouba Diallo dans son message en date du 14.02.2014, que j'ai découvert seulement a posteriori en consultant l'intranet de BSF.

Je ne connais pas la raison de la préférence accordée à « Bio Solea » plutôt qu'à tout autre concurrent (appareil de D. Stago par exemple, aux performances unanimement reconnues).

Quoi qu'il en soit ce « Biosolea 4 » a constitué notre planche de salut puisque, en dépit de la défaillance du ST4, il a permis d'entreprendre le programme de formation prévu.

#### **5. LE DEROULEMENT CHRONOLOGIQUE DE LA FORMATION**

##### **5.1. La formation a débuté par un rappel de bases théoriques**

Pendant qu'Hibrahim tentait de dépanner le ST4 j'ai fait un rappel bref (trop bref) de la physiologie de la coagulation plasmatique ainsi que de l'interprétation d'une anomalie des tests globaux d'exploration.

L'importance de l'étape pré-analytique a été soulignée avec une particulière insistance.

Toutes ces données – hormis celles qui concernent la physiologie – sont consignées dans les documents écrits dont il est fait état au § 2.5.

##### **5.2. Nous avons poursuivi par la réalisation des différents tests**

5.2.1. En commençant par le TCA : non seulement en raison de la simplicité de sa réalisation (pas de courbe d'étalonnage) mais aussi puisqu'il constitue la base du diagnostic de l'hémophilie  
Les problèmes soulevés :

- quel activateur utiliser ? silice ou kaolin ? (voir § 6.3.),
  - contrôles de qualité intra et interlaboratoire (voir § 6.3),
  - expression du résultat et détermination du temps témoin,
  - attitude à adopter en cas d'allongement inattendu et inexplicé ?
- Ces 2 derniers sujets sont traités dans les documents mentionnés au § 2.5.

#### 5.2.2. Le dosage des facteurs VIII et IX

Aucune difficulté particulière ne s'est présentée.

Utilisation du programme Excel pour tracer les courbes d'étalonnage (voir § 2.5).

Les problèmes soulevés :

- nécessité pour les technicien(nes) de se familiariser avec la réalisation d'une gamme d'étalonnage par dilutions successives d'un plasma étalon,
- choix de la dilution du plasma patient à tester : 1/5 (ma préférence) ou au 1/10 ?
- choix du réactif céphaline + activateur : kaolin (ma préférence) ou silice ?
- comparer les temps des différents points de la gamme d'étalonnage avec les résultats des jours précédents (contrôle de reproductibilité),
- corrélérer les résultats du patient (%) avec le résultat du TCA et/ou du TCK : cette précaution élémentaire nous a conduits à refuser de valider un taux de facteur VIII trouvé à 4%, en discordance avec un TCA > 120 sec ainsi qu'avec gravité du syndrome hémorragique du patient. Le résultat, obtenu en refaisant la gamme d'étalonnage, s'est révélé être < 1%, en cohérence avec le tableau clinique et le TCA.

#### 5.2.3. Le temps de thrombine (TT)

- Probablement le test prioritaire à pratiquer en cas d'allongement du TCA sans anomalie du TP (exclusion de la présence d'héparine),
- Test très simple : à considérer par le laboratoire comme test de routine,
- Problème soulevé : celui de la détermination du temps témoin, qui doit être réalisée quotidiennement (la technique écrite a été fournie).

#### 5.2.4. La recherche d'ACC antiprothrombinase

Test également prioritaire en cas d'allongement inexplicé du TCA.

Après s'être assuré de la normalité du TP et du TT on peut proposer les 2 attitudes suivantes :

- effectuer un TCK en complément du TCA (silice) : le TCK est bien moins sensible que le TCA (silice) à un ACC antiprothrombinase,
- TCA (silice) sur mélange à parties égales d'un plasma normal et du plasma patient avec calcul de l'indice de Rosner : la technique écrite a été fournie.

#### 5.2.5. Recherche d'un inhibiteur du facteur VIII (simple dépistage)

- soit chez un hémophile A traité par du facteur VIII : allo Ac,
- soit chez un non hémophile homme ou femme : auto Ac → « hémophilie acquise ».

Problèmes soulevés :

- organisation du travail en suivant scrupuleusement les consignes contenues dans le document écrit que j'ai fourni,
- si possible disposer de 2 bains-marie (BM) distincts à 2 températures différentes : l'un à +56°C, l'autre à + 37°C. Veiller à l'exactitude des températures à l'aide d'un thermomètre à alcool (plus fiable que les thermomètres à cadran intégrés au BM).

#### 5.2.6. Le temps de Quick (TQ) ou « taux de prothrombine » (TP)

Trois méthodes ont été proposées pour établir la courbe d'étalonnage (droite de Thivolle); elles sont décrites de façon détaillée dans les textes fournis :

- plasma de 3 sujets considérés comme ayant un TP très proche de 100%,
- plasma d'étalonnage du commerce (type « Unicalibrator » de D. Stago),
- 3 plasmas commerciaux (« Etalo Quick » de D. Stago) dont le TP et l'INR sont garantis par le fabricant.

Seules les 2 dernières méthodes ont été appliquées et la thromboplastine utilisée a été la « Néoplastine CI plus » de D. Stago

- *La droite obtenue à l'aide des dilutions de « Unicalibrator »* semble parfaite, en ce sens que tous les points sont parfaitement alignés, ce qui témoigne d'une bonne maîtrise du coagulomètre par le manipulateur.

Cependant nous n'avons pas confirmé ce résultat et nous ne l'avons pas contrôlé (faute de temps)

- *Pour ce qui est des « Etalo Quick »* : le résultat ne correspond pas à l'attente

Si les 3 points sont alignés la droite n'est cependant pas confondue avec la droite « Unicalibrator ».

Par ailleurs le recalcul de l'ISI sur la base des 3 temps ne correspond pas à la valeur annoncée par le fabricant.

Je demande donc aux technicien(nes) de refaire l'étalonnage en utilisant simultanément l'« Unicalibrator » et les « Etalo Quick » et en veillant à utiliser des produits (Néoplastine, Etalo Quick, Unicalibrator) très récemment reconstitués (moins de 2 heures) et des dilutions d'Unicalibrator réalisées depuis moins de 1 heure.\*

Veiller aussi que le réactif déclenchant (Néoplastine) soit bien à température de 37°C au moment de son introduction dans les cuvettes.

NB. Pardonnez-moi d'insister sur tous ces détails ; ils ont leur importance.

#### 5.2.7. Le dosage chromométrique du fibrinogène

Personnellement je n'ai jamais rencontré de difficultés d'aucune sorte pour obtenir des résultats parfaitement reproductibles à l'aide soit du ST4 soit d'un appareil de type KC (KC4 ou KC10) pour le dosage du fibrinogène.

L'insuffisance de reproductibilité obtenue à l'aide du « Bio Solea » pour ce même paramètre est-elle imputable à l'appareil, dont la manipulation m'a paru plus délicate que celle de ses concurrents ?

Pratiqués le soir du dernier jour de mon séjour malien les essais – aux résultats surprenants – n'ont pas été refaits en ma présence. Ils l'ont peut-être été après mon départ, dans lequel cas je souhaiterais en être informé.

## **6. CE QUI RESTE A FAIRE. QUELQUES SUGGESTIONS**

### **6.1. A faire par moi-même**

- Ecrire les modes opératoires pour le dosage des facteurs
  - VIII et IX (applicable, si besoin, pour le XI et le XII),
  - du complexe prothrombinique (VII, X, V, II) : non urgent.
- Concernant les textes déjà fournis : apporter toute modification qui irait dans le sens de leur simplification

### **6.2. A faire par les Dr Dramé ou Diallo**

Rechercher avec le service Biomédical du CHU en collaboration avec Mr Hibrahim Diallo (SEMDHI) l'origine du dysfonctionnement du ST4 (carte électronique ou simple cause mécanique ?).

### **6.3. Décisions relevant du chef du laboratoire**

- *Choix définitif des réactifs* (fabricant et références) :
  - Thromboplastine,
  - Céphaline + activateur (silice et/ou kaolin ?) Je suggère le kaolin en pratique journalière de routine, réservant le réactif avec silice pour les seuls cas de prescription de recherche d'ACC antiprothrombinase et pour le suivi des traitements par héparine non fractionnée (HNF).
- *Décider avec les technicien(nes) de quelques conditions opératoires et autres pratiques*
  - travailler en ½ volumes de réactifs ?
  - dilutions des plasmas (étalon et patient) pour dosage des facteurs : 1/5 ou 1/10 ?
  - imposer une conduite standard devant un allongement inattendu et inexpliqué du TCA (vous inspirer de mon texte concernant le TCA),

- utilisation de la feuille d'enregistrement des résultats de bilan de coagulation (voir annexe 7).
- *Organiser un contrôle de qualité des analyses* (intra et interlaboratoire) selon un schéma identique à celui qui est appliqué pour les examens de Biochimie et les hémogrammes,
- *Pour la recherche des inhibiteurs du facteur VIII* (voir § 5.2.5) : tenter d'acquérir un bain-marie supplémentaire, qui sera réglé à la température de 56°C,
- *Tubes citratés (bouchon bleu) modèle pédiatrie* : réclamer au distributeur local des produits « Becton Dickinson » de s'en procurer (désignation et référence en annexes 1 et 2).

#### **6.4. Quelques suggestions et recommandations à l'adresse des technicien (nes)**

- *Etudier le mode de rangement optimal des réactifs* dans un réfrigérateur et en chambre froide,
- *Fiches inventaires* pour chaque produit,
- *Ne gardez sur la paillasse que les produits et accessoires indispensables*, Cela vous permettra de travailler plus vite et de réduire les risques d'erreur.
- *Soyez extrêmement vigilants dans l'utilisation des pipettes automatiques* :
  - attention aux bulles d'air dans les embouts,
  - attention qu'une petite quantité de plasma ou de réactif n'ait pas adhéré à la paroi extérieure de l'embout. Prendre l'habitude d'essuyer à l'aide d'un papier absorbant.
- Choisissez la pipette la mieux adaptée au volume que vous voulez mesurer :  
Si vous voulez mesurer 100 µl n'utilisez pas une pipette à volumes réglables de 1.000 µl ; utilisez une pipette de 100 µl.  
Que penseriez-vous de quelqu'un qui pour mesurer le volume d'un verre d'eau utiliserait un bidon de 10 litres ?
- *Mes suggestions ne sont pas exhaustives* : les questions que vous souhaiteriez me poser envoyez les à mon adresse électronique (à demander au Dr Dramé).

#### **6.5. A prévoir en concertation avec le Pr JF Schved et le Dr Y. Diallo**

Le dosage du facteur Willebrand : méthode de dosage à préciser.

### **7. ULTIME REMARQUE A PROPOS DES COAGULOMETRES DE LA SERIE STA**

Mon regret et ma déception de n'avoir pas pu utiliser le ST4 sont d'autant plus grands que l'utilisation de ce type d'appareil est très facile, accessible à tous après un apprentissage de très courte durée. La reproductibilité des résultats est excellente.

### **8. QUELQUES EVENEMENTS DURANT CE SEJOUR MALIEN**

#### **8.1. Rencontre avec le directeur adjoint de l'Hôpital du Mali**

Dès mon arrivée dans l'Etablissement, accompagné du Dr Y. Diallo, j'ai été reçu fort courtoisement par Monsieur Ousmane Attaher DICKO, directeur adjoint. Je lui ai remis mon ordre de mission BSF.

#### **8.2. Une conférence : « Le rôle du personnel infirmier dans la prise en charge du patient hémophile »**

Deux interventions qui ont suscité l'immense intérêt de l'assistance :

- l'une par le professeur JF Schved, faculté de médecine de Montpellier,
- l'autre par le docteur Abdoul Aziz Diakité, pédiatre et hématologue au CHU Gabriel-Touré de Bamako.

A noter la présence d'une représentation gouvernementale en la personne de Madame TIMBO Oumou BA, chef de cabinet du ministre de la Solidarité, de l'Action humanitaire et de la Reconstruction du Nord.

### **8.3. Visite de courtoisie au Centre d'Infectiologie Charles-Mérieux**

Y assistaient le Pr JF Schved, le Dr Y. Diallo et moi-même.

Personnes rencontrées :

- le Pr Souleymane Diallo, directeur,
- Mme Lorène Fofana et Mr Nouhoum Bouaré, tous deux chargés du programme de formation professionnelle RESAOLAB.

### **9. LISTE DES DOCUMENTS ANNEXES AU RAPPORT**

- .Annexe 1 : produits consommables nécessaires
- .Annexe 2 : coordonnées de quelques fabricants et distributeurs en France et au Mali
- .Annexe 3 : proposition de prix pour les produits D. Stago
- .Annexe 4 : produits livrés à titre gracieux par D. Stago France
- .Annexe 5 : coordonnées contacts D. Stago France et quelques contacts utiles au Mali
- .Annexe 6 : personnes concernées par le dossier en France
- .Annexe 7 : feuille de relevé des résultats de bilans
- .Annexe 8 : technique dosage des facteurs (à écrire)

Remarque : Les documents auxquels il est fait état au § 2.5. ont déjà été fournis au laboratoire de l'Hôpital du Mali ; ils ne sont pas annexés au présent rapport mais je les enverrais à quiconque me les demanderait.

Fin.