



N°1942/18

Année : 2017 – 2018

THESE

Présentée en vue de l'obtention du
**DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

DOH ARNAUD JEAN-JACQUES

**ETUDE DU METABOLISME DU FER DANS UNE
COHORTE DE 45 PATIENTS HEMOPHILES SUIVIS
AU CHU DE YOPOUGON A ABIDJAN (COTE
D'IVOIRE) EN 2017**

Soutenue publiquement le 09 Août 2018.

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur MENAN EBY HERVE, Professeur titulaire
Directeur de thèse : Madame SAWADOGO DUNI, Professeur Titulaire
Asseseurs : Monsieur KOUASSI DINARD, Maître de conférences agrégé
: Monsieur AMARI ANTOINE SERGE, Maître de conférences agrégé

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur IRIE-N'GUESSAN Amenan
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag DEMBELE Bamory
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M. KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
M. MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie

MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme SAWADOGO Duni	Hématologie
M. YAVO William	Parasitologie - Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
M. AMARI Antoine Serge G.	Législation
AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
BONY François Nicaise	Chimie Analytique
DALLY Labalmael	Pharmacie Galénique
DEMBELE Bamory	Immunologie
DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M. KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
M. KOUASSI Dinard	Hématologie
LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
Mmes POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M. YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
ZINZENDORF NangaYessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

M. ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique

M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M.	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M.	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M.	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

4- ASSISTANTS

M.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique
	BLAO-N'GUESSAN Amino Rebecca J.	Hématologie
M.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique
M.	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie

Mme KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M. KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
KOFFI Kouamé	Santé publique
KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
M. KOUAHO AviKadio Tanguy	Chimie organique, chimie thérapeutique
KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
KOUAME Jérôme	Santé publique
KPAIBE SawaAndre Philippe	Chimie Analytique
Mme KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
M. LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
N'GUESSAN DétoUrsul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
SICA-DIAKITE Amelanh	organique, chimie thérapeutique
TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M. TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme TUO Awa	Pharmacie Galénique
M. YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mme ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
OUATTARA N'gnôhDjénéba	Santé publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur Pharmacie Galénique

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu COMOÉ Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

M. DIAINE Charles	Biophysique
OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

M. KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
------------------------	------------------------

4- NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
COULIBALY Gon	Activité sportive

DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM KOFFI ALEXIS	Anglais
KOUA Amian	Hygiène
KOUASSI Ambroise	Management
N'GOZAN Marc	Secourisme
KONAN Kouacou	Diététique
Mme PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS
DE L'UFR
SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé
	Chef de département
Professeurs OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
ZINZENDORF NangaYessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs CABLAN Mian N'Dédey Asher	Maître-Assistant
KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître-Assistant
APETE Sandrine	Assistante
DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
LATHRO Joseph Serge	Assistant

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur MONNET Dagui	Professeur Titulaire
Chef de Département	
Professeurs HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
YAYO Sagou Eric	Maître-Assistant
KONE Fatoumata	Assistante
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire
	Chef du Département
Professeurs INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maître-Assistant
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Maitre-Assistant
	AYE-YAYO Mireille	Maitre-Assistant
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Maitre-Assistant
	ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Assistante
	KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI Komenan Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa André Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs YAVO William DJOHAN Vincent	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs ANGORA Kpongbo Etienne BARRO KIKI Pulchérie KASSI Kondo Fulgence KONATE Abibatou VANGA ABO Henriette MIEZAN Jean Sébastien TANO-H-BEDIA Valérie	Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Assistant Assistante

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

Professeur KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs AMARI Antoine Serge G. DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs AKA ANY-GRAH Armelle A.S. N'GUESSAN Alain ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille LIA Gnahoré José Arthur NGUESSAN Kakwokpo Clémence N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia TUO Awa	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Attaché de recherche Assistante Assistante Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGIE

Professeur KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistant Maître-Assistant

ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
ODOH Alida Edwige	Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE

ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire Chef de Département
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Professeur Titulaire
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES

ET INFORMATIQUE

Professeur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Maître-Assistant

XI. SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	DIAKITE Aissata	Maître-Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistant
	KOFFI Kouamé	Assistant
	NGBE Jean Verdier	Assistant



DEDICACES

 *Je dédie cette thèse à ...* 

A l'Eternel DIEU

Le Seigneur est mon berger : je ne manque de rien.

Sur des prés d'herbe fraîche, il me fait reposer.

*Il me mène vers les eaux tranquilles et me fait revivre ;
il me conduit par le juste chemin pour l'honneur de son nom.*

Psaume 22

Merci Seigneur mon Dieu pour tous tes bienfaits...

A Mon Cher Père M. DOH BI Youzié Emmanuel

Que tu sois fier de moi papa, a toujours été ma priorité.

J'espère que ce travail me rapprochera de cet objectif.

Merci pour tout ce que tu as fait et continue de faire pour nous.

Que Dieu te bénisse.

A ma mère Kouassi Affoué épouse Doh Bi

*Ton immense dévouement pour ta famille et surtout pour nous tes enfants
n'est pas resté sans fruits.*

*Nous n'avons pas toujours été des enfants exemplaires mais toi, tu
supportais tout.*

*Pardon pour toutes les souffrances que tu as dû endurer pour mes frères et
moi.*

*J'espère que ce travail pourra effacer une partie des larmes versées pour
nous.*

Que Dieu te donne longue vie.

A ma fiancée Migan Géraldine Mariette

Plus qu'une amie, plus qu'une compagne,

Pour moi tu es la femme vertueuse

Tu as su me motiver dans toutes mes entreprises

Et dans l'élaboration de cette thèse qui est aussi la tienne.

Merci pour tout

A mon fils Alphée Liam Francis

*Ta naissance a été plus qu'une motivation pour finaliser ce document.
J'espère que tu seras fier de ton papa lorsque tu seras capable de le lire.
Que Dieu te protège tout au long de ta vie*

A mes frères Jean-Marc, Jean-Yves et Jean-Luc

*Ce travail est le fruit de vos encouragements, votre soutien et vos prières.
J'espère vous rendre fiers de moi et je vous souhaite à vous aussi la réussite
dans vos vies avec tout le bonheur qu'il faut.
Merci "les gars".*

A mon ami Dibo Déassio Arthur Ismaël

*Homme de grand cœur, tu es l'incarnation de la générosité à l'état brute.
Disponible en toutes circonstances, tu as été la cheville ouvrière lors de la
réalisation de cette thèse. Mille merci à toi.*

*A mes amis Benjamine, Bernard, Emerson et
Ibrahima.*

*Voici que prennent fin ces nuits blanches à préparer ces compositions
pénibles. Je me souviens encore de ces moments difficiles, mais aussi agréables
que nous avons passés sur la fac.*

*Puisse Dieu nous accorder une agréable carrière dans ce métier que nous
avons choisi d'embrasser.*

A Dr. Adjambri Eusèbe

*Je tiens particulièrement à vous remercier et vous témoigner toute ma
reconnaissance.*

Merci pour votre disponibilité et pour vos connaissances,

Votre sympathie tout au long de cette thèse.

Que la grâce de Dieu vous comble tout au long de votre vie,

Et que le Tout-puissant vous accorde une très belle carrière universitaire.

*A mon groupe de thèse PARFAIT, PATRICE,
ISMAEL et MOHAMED*

Ce travail est l'accomplissement de nombreuses années de travail.

Que Dieu continue de nous bénir au-delà de nos espérances.

*Je vous remercie pour la sympathie et l'aide que vous m'avez apportées
durant nos travaux,*



REMERCIEMENTS

A Pr DEMBLE BAMORY

Merci cher Maître de nous avoir aidé à obtenir les réactifs pour la réalisation de cette thèse. Puisse Dieu vous le rendre dans la mesure de son immense bonté.

**A tout le personnel de l'Unité d'Hématologie du Laboratoire Central du
CHU de Yopougon,**

Merci pour votre disponibilité, votre encadrement et votre soutien.

**A toutes les enseignantes et tous les enseignants de l'UFR des Sciences
pharmaceutiques et biologiques,**

Merci d'être toujours aux côtés de vos jeunes successeurs.

A tout le personnel du Centre National de Transfusion Sanguine

Merci pour votre accueil, et votre disponibilité.

**A la Fédération Mondiale d'Hémophilie, et à l'Association des Hémophiles
en Côte d'Ivoire,**

Merci d'avoir permis, par vos aides et contributions, la réalisation de cette œuvre.

A monsieur APHA ODI

Merci pour tout.

A ma chorale, Chœur de la Charité de la paroisse Saint Antoine du port

Merci pour vos prières

**A Dr Mambey-Papaly et à tout le personnel de la Pharmacie du
Campement**

Merci pour votre soutien.



A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MENAN EBY HERVE

- ✓ *Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- ✓ *Chef du département de Parasitologie – Mycologie – Zoologie – Biologie Animale de l'UFR SPB ;*
- ✓ *Docteur ès sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Montpellier I (Thèse unique, PhD) ;*
- ✓ *Directeur du Centre de Diagnostic et de recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) ;*
- ✓ *Directeur Général de CESAM, laboratoire du Fonds de Prévoyance Militaire ;*
- ✓ *Officier supérieur (Colonel) du Service de Santé des Armées de la RCI ;*
- ✓ *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993) ;*
- ✓ *Lauréat du prix PASRES-CSRS des 3 meilleurs chercheurs ivoiriens en 2011 ;*
- ✓ *Membre du Conseil Scientifique de l'Université FHB ;*
- ✓ *Membre du Comité National des Experts Indépendants pour la vaccination et les vaccins de Côte d'Ivoire ;*
- ✓ *Vice-Président du Groupe scientifique d'Appui au PNLN ;*
- ✓ *Ex- Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM) ;*
- ✓ *Vice-Président de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP) ;*
- ✓ *Membre de la Société Française de Parasitologie ; Membre de la Société Française de Mycologie médicale ;*

Cher maître

Nous ne saurions vous exprimer toute notre reconnaissance au grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de ce jury de thèse. Votre simplicité, votre disponibilité et votre rigueur sont autant de qualités que nous avons admirées. Nous sommes fiers de vous voir rehausser de votre présence notre jury de thèse.

Nous vous remercions très sincèrement et nous vous assurons notre profond respect.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le Professeur SAWADOGO DUNI

- ✓ *Docteur en Pharmacie de l'Université d'Abidjan,*
- ✓ *Biologiste des hôpitaux,*
- ✓ *Docteur en Biologie Cellulaire option Hématologie de l'Université de Navarre, Pampelune, Espagne,*
- ✓ *Professeur Titulaire en Hématologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,*
- ✓ *Chef du département de Biologie générale (Histologie-Cytologie-Cytogénétique) d'Hématologie et d'Immunologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,*
- ✓ *Chef de l'Unité d'hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon,*
- ✓ *Responsable de l'enseignement d'hématologie-biologie au DES de biologie.*
- ✓ *Membre de la Commission Nationale permanente de Biologie Médicale (CNPBM)*
- ✓ *Membre de plusieurs sociétés savantes :*
 - *Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*
 - *Société Ivoirienne d'Hématologie, Immunologie, Oncologie Transfusion Sanguine (SIHIO-TS)*
 - *Société Africaine Francophone d'Hématologie (SAFHEMA)*
 - *Société Française d'Hématologie (SFH)*
 - *European Hematology Association (EHA)*
 - *American Society of Hematology (ASH).*
 - *American Society of Hematology oncology (SOHO)*

Cher maître

Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve nous souhaitons être digne de cet honneur. Vous nous avez accueilli avec simplicité bonté et gentillesse. Nous tenons à vous exprimer notre gratitude et notre reconnaissance pour tout le temps que vous m'avez réservé, la disponibilité et l'amabilité dont vous avez fait preuve. Vous nous avez guidé tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils.

Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de cette thèse.

Que Dieu vous bénisse

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur KOUASSI DINARD

- ✓ *Professeur agrégé d'Hématologie, Immunologie et Biologie Générale du département de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny*
- ✓ *Docteur en Pharmacie (Université de Nantes)*
- ✓ *Docteur en Biologie option Hématologie (l'Université Félix Houphouët Boigny)*
- ✓ *Biologiste diplômé de l'Université de Brest (Biochimie, Parasitologie, Hématologie, Microbiologie, Immunologie)*
- ✓ *Membre de la société Ivoirienne de Biologie Clinique*
- ✓ *Membre de la société Africaine d'Hématologie et d'Immunologie*
- ✓ *Membre du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de Côte d'Ivoire*
- ✓ *Membre de la société Ivoirienne d'Hématologie et d'Immunologie*
- ✓ *Chef de service du Laboratoire de Biologie à de l'Institut National de la Santé Publique d'Abidjan (INSP)*
- ✓ *Directeur de l'Institut de Santé Publique d'Abidjan (INSP) d'Abidjan*

Cher Maître,

Nous avons été sensibles à vos qualités d'enseignant doublé de qualités humaines.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance pour le grand honneur que vous nous faites de compter parmi nos juges.

Permettez-nous de vous témoigner notre profonde gratitude et l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur AMARI ANTOINE SERGE

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

Cher maître

Vous avez accepté avec courtoisie ainsi qu'avec beaucoup de sympathie de juger ce travail. Nous sommes sûrs d'avoir fait le bon choix lorsque nous vous avons approché. Merci pour votre disponibilité et votre humilité.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre profond respect.

Que Dieu vous bénisse

SOMMAIRE

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS.....	XXVII
LISTE DES TABLEAUX.....	XXXI
LISTE DES FIGURES ET PHOTOS.....	XXXIII
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	4
L'HEMOPHILIE.....	5
I- HISTORIQUE.....	6
II- EPIDEMIOLOGIE.....	8
IV- DIAGNOSTICS.....	15
V- TRAITEMENTS.....	18
VI- COMPLICATIONS.....	22
LE METABOLISME DU FER.....	25
DEUXIEME PARTIE: ETUDE EXPERIMENTALE.....	42
PREMIERE SECTION:.....	43
MATERIEL ET METHODES.....	43
I- MATERIEL.....	44
II- METHODES.....	49
III- SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES.....	61
DEUXIEME SECTION:.....	62
RESULTATS ET COMMENTAIRES.....	62
TROISIEME SECTION:.....	81
DISCUSSION.....	81
CONCLUSION.....	81
RECOMMANDATIONS.....	81
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	81
ANNEXES.....	81

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ABEI	N-aminobutyl-N-éthyl isoluminol
ACD	Anemia of chronic diseases
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
BSA	Albumine de sérum bovin
CCMH	Concentration cellulaire moyenne en hémoglobine
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMF	Cytométrie en flux
CNTS	Centre national de transfusion sanguine
CSA	Anémies sidéroblastiques congénitales
CSTf	Coefficient de saturation de la transferrine
CTFT	Capacité totale de fixation de la transferrine
Dcytb	Duodenal cytochrome b
DMT1	Divalent Metal Transporter 1
EACA	Acide Epsilon Amino Caproïque
EDTA	Ethylène Diamine Tétra-Acétique
Epo	Érythropoïétine
FAH	Facteur anti-hémophilique
Fe²⁺	Fer ferreux
Fe³⁺	Fer ferrique

FITC	Isothiocyanate de fluorescéine
FIX	Facteur IX
FMH	Fédération Mondiale de l'Hémophilie
FPN	Ferroportine
FVIII	Facteur VIII
GB	Globule Blanc
GR	Globule rouge
GREC	Glace Repos Elévation Compression
HAS	Haute Autorité de santé
Hb	Hémoglobine
Hte	Hématocrite
IRE-IRP	iron responsive element-iron regulatory protein
IV	Intra veineuse
IVL	Intra veineuse lente
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire
L	Lymphocyte
M	Monocyte
MAPSS	MultiAngle Polarized Scatter Separation
NFS	Numération Formule Sanguine
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
Per os	Par voie orale

Plt	Plaquettes
PNB	Polynucléaire basophile
PNE	Polynucléaire Eosinophile
PNN	Polynucléaire Neutrophile
PPSB	Complexe Prothrombine, Proconvertine, Facteur Stuart, Facteur antihémophilique B
Ret-He	Contenu en hémoglobine du réticulocyte
RsTf	Récepteurs solubles de la transferrine
RTf1	Récepteur de la transferrine de type 1
S	Soufre
SRH	Système réticulo-histiocytaire
STEAP3	Six-Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 3
TCA	Temps de Céphaline Activée
TCMH	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
Tf	Transferrine
TPTZ	2,4,6-tri(2-pyridyl)1-3-5-triazine
TQ	Temps de Quick
UFR	Unité de Formation et de Recherche
UI	Unité Internationale
UNICEF	Fonds des Nations unies pour l'enfance
VGM	Volume Globulaire Moyen
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

VWF Facteur von Willebrand

ZnPP Fraction de la protoporphyrine érythrocytaire liée au zinc

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Valeurs de référence de la numération globulaire et des constantes hématimétriques,	54
Tableau II : Formule leucocytaire : valeurs relatives et absolues	55
Tableau III : Degrés d'intensité de l'anémie.	55
Tableau IV : Paramètres de classification des anémies.....	56
Tableau V : Critères d'appréciation des atteintes plaquettaires	56
Tableau VI : Seuils d'appréciation de la lignée leucocytaire.....	56
Tableau VII : Stades de la carence martiale	37
Tableau VIII : Modifications des marqueurs du métabolisme du fer et des indices érythrocytaires en fonction du type d'anémie	60
Tableau IX : Distribution selon la sévérité de l'hémophilie	63
Tableau X : Répartition de la population selon la ville de résidence.	66
Tableau XI : Distribution selon la pratique d'activité physique	67
Tableau XII : Distribution selon l'âge de la découverte de la maladie	68
Tableau XIII : Répartition selon les circonstances de découverte de l'affection.....	68
Tableau XIV : Répartition selon les signes cliniques de la maladie	69
Tableau XV : Répartition des patients présentant des complications de la maladie	69
Tableau XVI : Distribution selon le traitement reçu	70
Tableau XVII : Valeurs des paramètres érythrocytaires et plaquettaires.....	71
Tableau XVIII : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'anémie.....	71
Tableau XIX : Distribution selon le degré de l'anémie.....	72
Tableau XX : Répartition de la population selon le taux de plaquettes	73
Tableau XXI : Valeur des paramètres leucocytaires	73
Tableau XXII : Répartition selon la présence d'anomalies leucocytaires	74
Tableau XXIII : Bilan de certains éléments du métabolisme du fer	74
Tableau XXIV : Répartition de la population selon la sidérémie et la ferritinémie.....	75

Tableau XXV : Profil des patients présentant un syndrome inflammatoire associé ou non à une anémie..... 76

Tableau XXVI : Profil des patients présentant une déplétion martiale ou une anémie ferriprive 77

Tableau XXVII : Profil martial et érythrocytaire des autres patients de l'étude..... 77

Tableau XXVIII : Profils des patients ayant bénéficié d'un traitement martial..... 80

LISTE DES FIGURES ET PHOTOS

Figure 1 : Répartition mondiale des hémophiles, selon le rapport annuel global de la FMH en 2015	9
Figure 2 : Mode de transmission de l'hémophilie	11
Figure 3 : Schéma d'une hémarthrose du genou	13
Figure 4 : Schéma de la localisation possible des hématomes	14
Figure 5 : Représentation schématique de la focalisation hydrodynamique selon Jouault et Imbert	52
Figure 6 : Schéma de fonctionnement d'un cytomètre en flux	52
Figure 7 : Schéma d'un dosage colorimétrique	57
Figure 8 : Schéma d'un immuno-dosage en sandwich	59
Figure 9 : Diagramme récapitulatif du nombre de patients	63
Figure 10 : Répartition de la population selon l'âge	64
Figure 11 : Distribution selon le groupe ethnique	65
Figure 12 : Répartition des patients selon leur activité professionnelle	67
Figure 13 : Répartition selon le type d'anémie	72
Figure 14 : Répartition des patients en fonction de l'interprétation du bilan martial et érythrocytaire.	75
Figure 15 : Répartition des patients présentant une carence martiale en fonction de la sévérité de l'hémophilie	78
Figure 16 : Répartition des patients présentant une anémie inflammatoire en fonction de la sévérité de l'hémophilie.	78
Figure 17 : Répartition des patients atteints de carence martiale et d'anémie inflammatoire en fonction de l'âge	79
Figure 18 : Répartition des patients ayant reçu un traitement martial en fonction de l'interprétation du bilan martial et érythrocytaire.	79

Photo 1 : semi-automate decoagulation option 4 plus BioMerieuxdu CHU deYopougou	46
Photo 2 : Abbott Cell-Dyn Ruby System du CHU de Yopougou	46
Photo 3 : appareil de chimie cliniqueautomatique PKL PPC 125 du CNTS	46
Photo 4 : SNIBE MAGLUMI 800 du CNTS	46
Photo 5 : Une arthropathie déformante chez un patient adulte	50
Photo 6 : Une hémarthrose chez unpatient jeune	50



INTRODUCTION

L'hémophilie est une maladie hémorragique due à un déficit en facteur VIII (FVIII) de la coagulation (facteur antihémophilique A) ou en facteur IX (FIX) de la coagulation (facteur antihémophilique B) [121]. C'est une maladie génétique de transmission récessive liée au chromosome X. Elle affecte les garçons et est transmise par les femmes, dites conductrices.

Son incidence est de 1/10000 naissances [42]. Le diagnostic doit être évoqué devant un nombre anormal d'ecchymoses dans la petite enfance, d'hémorragies spontanées, notamment articulaires ou des tissus mous, et de saignements excessifs post-traumatiques ou lors d'actes chirurgicaux. Sur le plan biologique, le temps de céphaline activé (TCA) est allongé mais il peut être normal dans les formes mineures [139]. Le diagnostic définitif repose sur la mise en évidence du déficit quantitatif en FVIII ou FIX [42].

La sévérité des manifestations hémorragiques est corrélée à celle du déficit en facteur de coagulation. L'hémophilie est dite sévère pour un pourcentage d'activité coagulante inférieur à 1 %, modérée entre 1 et 5 % et mineure entre 6 et 30 % [67]. Les manifestations hémorragiques des formes sévères sont spontanées ou surviennent à l'occasion d'un traumatisme minime. Les hémarthroses sont très fréquentes dans 70 à 80 % des cas [42]. Les hématomes musculaires et des tissus mous surviennent dans 10 à 20 % des cas. Les autres sites hémorragiques (digestif, urinaire, rétropharyngé, intracérébral) sont rares mais le pronostic vital peut être engagé. Dans les formes modérées et mineures, les saignements sont occasionnels et provoqués par un traumatisme ou un acte chirurgical [42].

Les hémorragies fréquentes constituent l'un des trois principaux facteurs de risques de la carence en fer et de l'anémie ferriprive ; les deux autres étant l'augmentation des besoins de l'organisme lors de la naissance et chez la femme enceinte d'une part et la carence d'apport nutritionnel d'autre part [95].

L'anémie inflammatoire qualifiée par les anglo-saxons d'anémie des maladies chroniques se rencontre dans de nombreuses situations cliniques dont

le point commun est l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique. L'inflammation représente ainsi chez l'adulte la seconde cause d'anémie hypochrome microcytaire après la carence en fer [16].

Les hémorragies et les syndromes inflammatoires sont souvent retrouvés chez les hémophiles. Leur prise en charge est diamétralement opposée. Dans le traitement de la carence en fer secondaire aux hémorragies fréquentes, il faut donner du fer jusqu'à la reconstitution des réserves. En revanche dans les syndromes inflammatoires, cela est contre indiqué. Il faut traiter l'inflammation et le fer capté par les macrophages est remis à la disposition de la moelle osseuse pour l'érythropoïèse.

C'est dans cette optique, que nous nous sommes proposé d'étudier le métabolisme du fer dans une cohorte de patients hémophiles suivis au service d'hématologie clinique du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yopougon.

Les objectifs spécifiques étant de:

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques.
- Typer les anémies et identifier les anomalies de la lignée leucocytaire
- Décrire les anomalies du bilan martial
- Rechercher un lien entre le bilan martial et les données érythrocytaires

**PREMIERE PARTIE : REVUE
DE LA LITTERATURE**

L'HEMOPHILIE

I- HISTORIQUE

L'hémophilie est l'une des plus fréquentes maladies hémorragiques graves [117]. Le mot « hémophilie » trouve son origine dans deux mots grecs : « Haïma », qui signifie sang et « philia », qui signifie affection. La maladie existe sous 2 types selon le facteur de coagulation déficient. L'hémophilie A, caractérisée par un déficit en facteur anti-hémophilique A ou FVIII et l'hémophilie B, correspondant à un déficit en facteur anti-hémophilique B ou FIX [117].

L'hémophilie est connue depuis très longtemps ; la circoncision, pratique sacrée du judaïsme, s'accompagnait parfois d'accidents hémorragiques redoutables. Dès 200 ap. Jésus-Christ, le Talmud de Babylone évoque une maladie qui serait à l'origine de ces saignements anormaux. De plus, il soupçonne déjà une transmission par les femmes puisqu'il dispense de circoncision le troisième fils d'une mère, qui aurait déjà perdu deux enfants victimes de complications hémorragiques après un tel acte [118].

Aussi, un médecin chirurgien arabe du X^{ème} siècle, Albucasis, dans son encyclopédie médicale *Al-Tasrif*, établit la première description précise d'un trouble de la coagulation. Cette pathologie a été transmise par les mères apparemment saines à leurs fils. Il proposa en conséquence, la cautérisation pour arrêter l'hémorragie [110].

A partir des écrits de Albucasis, John Otto (1774-1844), un médecin de Philadelphie, en 1803, retrace l'arbre généalogique à travers trois générations de la famille d'une femme appelée Smith installée aux Etats-Unis. Il propose alors la première description clinique et génétique précise de l'hémophilie mettant l'accent sur trois éléments distincts : c'est une maladie *héréditaire* qui cause des *hémorragies* chez le sexe *masculin* [110]. Il préconise, pour sa part, l'utilisation du sulfate de soude.

Au XIX^{ème} et au XX^{ème} siècle, l'hémophilie a aussi été appelée « maladie des rois ». Cela est dû au fait que la Reine Victoria, qui a régné sur

l'Angleterre de 1837 à 1901, était porteuse du gène de la maladie. Son huitième enfant, Léopold, était atteint d'hémophilie et a fait de fréquentes hémorragies dont faisait état le British Medical Journal, en 1868 [126].

Fait encore plus important sur le plan historique : la transmission de l'hémophilie à d'autres familles royales d'Europe. Deux des filles de la reine Victoria, Alice et Béatrice, étaient également porteuses de l'hémophilie. Elles ont transmis la maladie par leur mariage aux membres des familles royales d'Espagne et d'Allemagne [126].

Alexandra, fille d'Alice et petite-fille de la Reine Victoria, était également porteuse de l'hémophilie. Elle a épousé Nicolas, Tsar de Russie, au début des années 1900. La Tsarine Alexandra a transmis l'hémophilie à son fils, le Tsarévitch Alexeï. Nicolas et Alexandra se préoccupaient de la santé de leur enfant à une époque très tourmentée de l'histoire de la Russie. Le moine Raspoutine a exercé beaucoup d'influence sur la cour russe en partie parce qu'il était le seul à pouvoir aider le jeune Tsarévitch [126]. Son protocole thérapeutique utilisait outre la prière, le magnétisme, l'hypnotisme, mais aussi les tissus d'animaux qui réduisent la durée des hémorragies. Mais surtout, Raspoutine demanda l'arrêt de tous les traitements prescrits par les médecins de la faculté, notamment l'aspirine, dont les propriétés antidouleur étaient connues à l'époque, mais pas les propriétés hémorragipares [118].

La maladie resta sans identité jusqu'en 1828, lorsque Friedrich Hopff, étudiant à l'université de Zurich, et son professeur Dr Schonlein, lui attribuèrent le nom d'«hémorrhaphilia», plus tard contracté en «hémophilie» [110].

Autour de 1950, Dr Alfredo Pavlovsky, en Amérique latine, a été l'auteur de la distinction de deux types d'hémophilie. Il a procédé en mélangeant le sang de deux hémophiles et a obtenu une coagulation normale. Il conclut alors que le déficit n'était pas le même chez les deux patients bien que les symptômes soient similaires.

En 1952, Rose Mary Biggs précise le diagnostic de « l'hémophilie B » et lui donne à l'époque le nom de « Christmas disease » au nom d'un de ses patients [118].

Judith Poole en 1964 va véritablement révolutionner la thérapeutique de l'hémophilie avec la découverte du cryoprécipité plasmatique beaucoup plus riche en facteurs de la coagulation que le sang frais et donc nettement plus efficace. Puis les autres traitements de l'hémophilie tels que le fractionnement du plasma, les préparations de complexes prothrombiniques, la desmopressine ont été découverts, pour aboutir enfin aux concentrés de FVIII et FIX [98, 118] encore utilisés de nos jours.

II- EPIDEMIOLOGIE

II-1 Fréquence et répartition

L'hémophilie est une maladie ubiquitaire [9]. Sa prévalence est estimée à environ un cas sur 10 000 naissances [127]. Il s'agit donc d'une maladie rare [67]. L'hémophilie A est la plus fréquente. Elle touche 1 garçon sur 5000 naissances tandis que l'hémophilie B touche 1 garçon sur 25 000 naissances [57]. Il y a une variation de ratio entre les hémophilies A et B de 4 pour 1 jusqu'à 5 pour 1, selon différentes études [57, 61].

Le compte rendu de la Fédération Mondiale des Hémophiles (FMH) ou World Federation of Hemophilia (WHF) de 2015 contient des données issues de 111 pays, correspondant à 91% de la population mondiale. Au total, on recense 187.183 personnes atteintes d'hémophilie [140]. La répartition mondiale des hémophiles est représentée dans la figure 1.

Il existe quelques données en Afrique. Par exemple, en Algérie le nombre d'hémophiles recensés en 2015 était de 2.131 dont 83,34% hémophiles A et 16,66% hémophiles B, soit un ratio de 5 pour 1 [14]. En ce qui concerne le Cameroun, il a été recensé dans la même année 138 hémophiles dont 123

hémophiles A et 15 hémophiles B [140]. La FMH estime à environ 79 le nombre de personnes souffrant de l'hémophilie en Côte d'Ivoire [140].

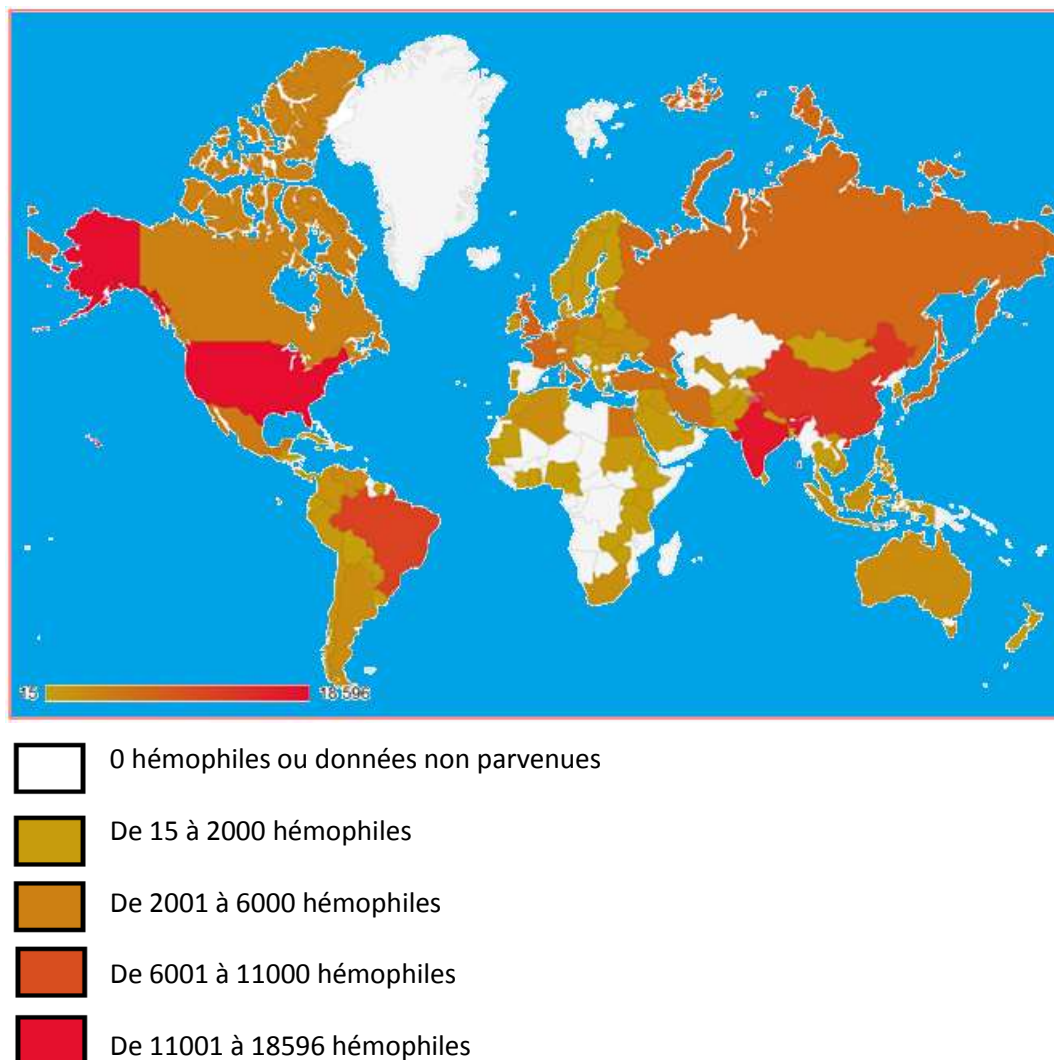


Figure 1 : Répartition mondiale des hémophiles, selon le rapport annuel global de la FMH en 2015 [43].

II-2 Mode de transmission

L'être humain a 22 paires de chromosomes autosomiques et une paire de chromosomes sexuels (X et/ou Y), soit un ensemble de 46 chromosomes dans chaque cellule. Les hommes possèdent un chromosome X et un chromosome Y, tandis que les femmes ont deux chromosomes X. La progéniture mâle hérite du chromosome X de la mère et du chromosome Y du père, alors que la progéniture femelle hérite un chromosome X de chaque parent.

Partant de ce rappel, il est possible d'expliquer l'atteinte quasi-exclusive des garçons qui se retrouvent malades alors que les filles restent généralement indemnes de troubles cliniques. En effet, chez la femme, lorsqu'il y aura mutation d'un gène sur le chromosome X, l'activité normale du gène sur l'autre chromosome X viendra compenser le déficit en facteur de la coagulation, faisant d'elle une conductrice de la pathologie mais non hémophile. Elle est alors dite « conductrice hémophile » lorsqu'elle porte l'anomalie et peut la transmettre sans forcément l'exprimer cliniquement [8].

Les femmes obligatoirement conductrices sont : [42].

- les filles d'un homme hémophile ;
- les mères d'un fils atteint d'hémophilie ayant au moins un autre membre de la famille hémophile ;
- les mères d'un fils atteint d'hémophilie ayant une parente conductrice connue du gène de l'hémophilie ;
- les mères de deux fils, voire plus, atteints d'hémophilie.

L'absence de second chromosome X chez l'homme empêchera une possible atténuation des effets de la mutation et le rendra sujet aux différentes manifestations cliniques de l'hémophilie, faisant de lui un hémophile d'un point de vue génétique et clinique.

Schématiquement, l'hémophilie est transmise dans plusieurs situations illustrées dans la figure 2.

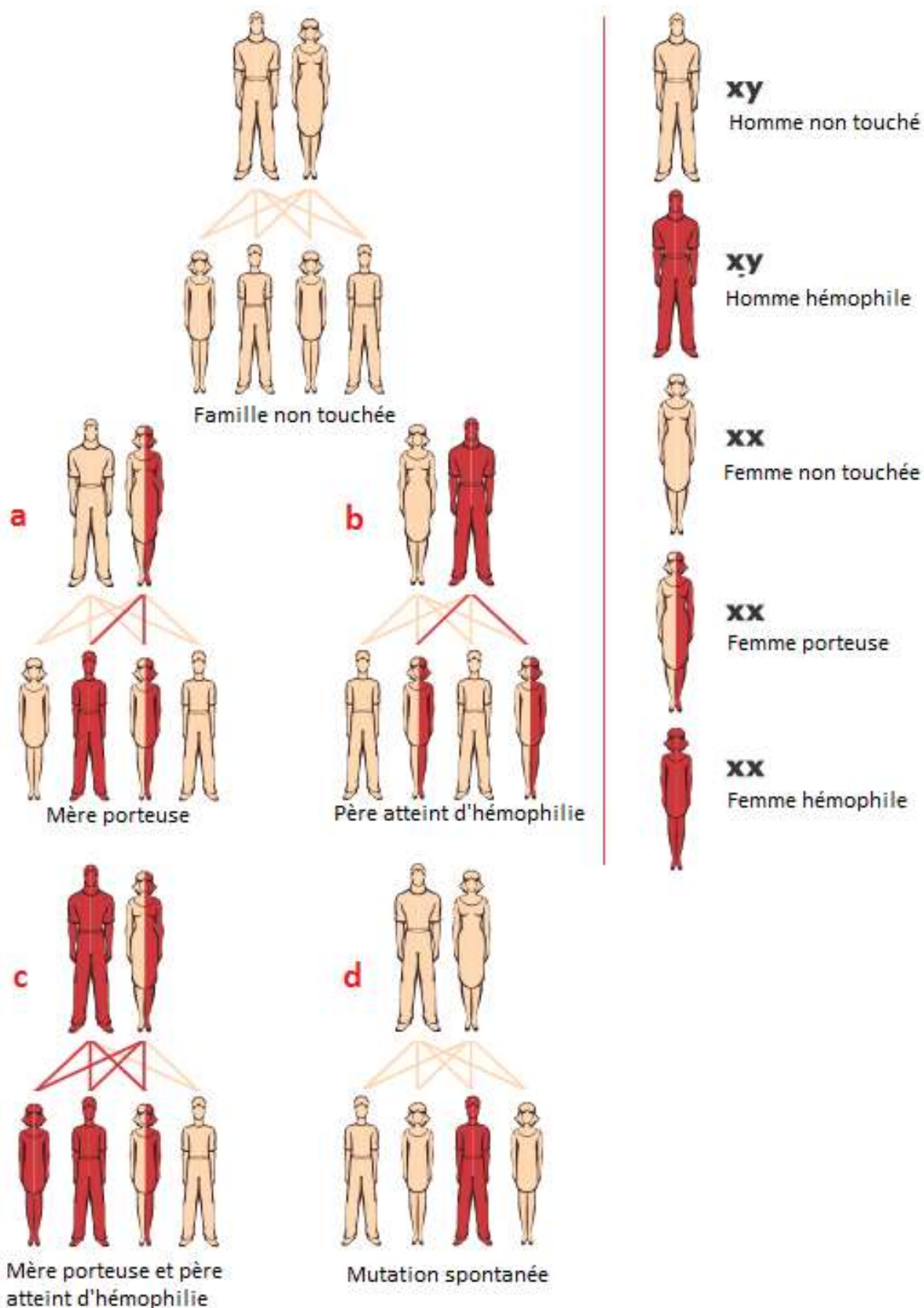


Figure 2 : Mode de transmission de l'hémophilie [125]

On désigne par X^h le chromosome malade :

a- Une femme porteuse de l'anomalie donc conductrice (XX^h) mariée à un homme sans anomalie donc sain (XY) donnera naissance à des filles sans aucune anomalie (XX) ou porteuses de la maladie (XX^h) et des garçons sains (XY) ou malades (X^hY).

b- Une femme non porteuse d'anomalie donc saine (XX) mariée à un homme hémophile (X^hY) donnera naissance à des filles toutes porteuses de la maladie (XX^h) et des garçons tous sains (XY).

c- Une femme conductrice (XX^h) mariée à un homme hémophile (X^hY) donnera naissance à des filles conductrices ou hémophiles (X^hX) et des garçons hémophiles (X^hY) ou sains (XY). L'hémophilie de la femme est certes rare mais pas impossible, elle peut être due à un phénomène de lyonisation chez la femme : il s'agit d'une mise au repos ou une inactivation d'un des deux chromosomes X, le chromosome X censé être normal, sera inactif dans la fabrication de la protéine de coagulation [106].

d- Dans 2/3 des cas, l'hémophilie est connue dans la famille, dans 1/3 des cas, il s'agit de nouvelles mutations spontanées apparaissant au niveau du chromosome X dans les gamètes mâles ou femelles, ou plus tard chez le fœtus lui-même, on parle d'hémophilie sporadique. Elle apparaît dans une famille sans antécédents familiaux connus. Elle peut présenter la première manifestation de l'hémophilie dans une généalogie. Mais cette mutation, bien que spontanée, va se transmettre de façon héréditaire à la descendance du patient [44].

Il est important de signaler qu'un hémophile ayant hérité sa maladie partagera le même type et le même degré de sévérité que sa famille, car portera le même défaut génétique. Aucune modification de ces éléments n'est observée au cours du temps [117].

III- SIGNES CLINIQUES

Les signes cliniques sont identiques dans les deux types d'hémophilie A ou B. Ils sont fonction de la sévérité de la maladie. En fonction de leur localisation, plusieurs types d'hémorragies peuvent être distingués [39, 117].

III-1 Hémorragies non extériorisées

III-1-1 Hémarthroses

Ceux sont des hémorragies intra articulaires, pathognomoniques de l'hémophilie sévère. Elles se manifestent en général à l'apprentissage de la marche où le système locomoteur est très sollicité. Toutes les articulations des membres supérieurs et inférieurs peuvent être touchées.

Cependant, plus de 80% des hémarthroses surviennent au niveau des chevilles, des genoux et des coudes [50, 57]. Lors d'une hémarthrose, les dépôts synoviaux d'hémosidérine entraînent la libération de médiateurs locaux de l'inflammation. Une hyperplasie villositaire de la synoviale, une infiltration par des cellules inflammatoires et une augmentation de l'activité fibroblastique sont les substrats de cette synovite [64]. La néoangiogenèse associée à cette inflammation synoviale participe à la création d'un cercle vicieux hémorragique du fait de l'augmentation de la perméabilité capillaire, favorisant de nouveaux épisodes d'hémarthroses [133].

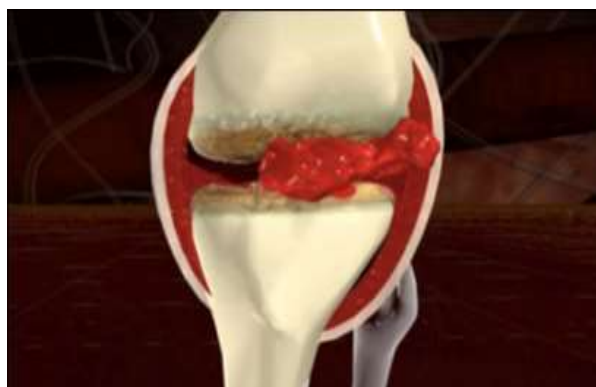


Figure 3 : Schéma d'une hémarthrose du genou [35]

III-1-2 Hématomes

Un hématome est une collection sanguine apparaissant à l'intérieur d'un tissu après une hémorragie survenue à la suite d'un traumatisme minime ou important. Il se manifeste le plus souvent par une douleur et un gonflement de la zone concernée. Il représente 10 à 20 % des accidents hémorragiques [39] et peut être superficiel ou profond.

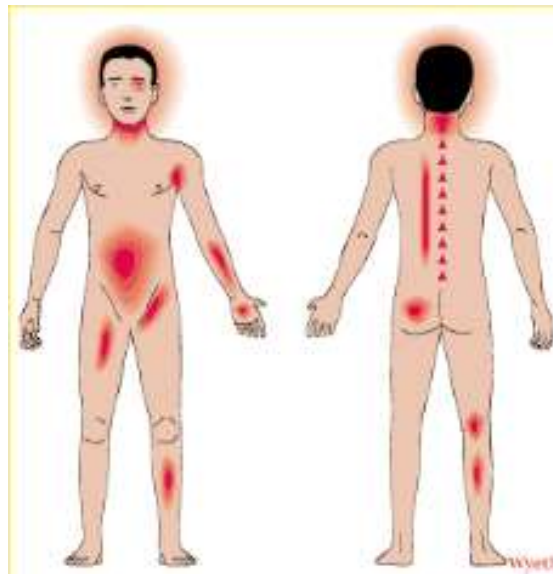


Figure 4 : Schéma de la localisation possible des hématomes [91]

III-1-3 Autres hémorragies intra-tissulaires

Il s'agit des hémorragies intra-pleurales, cérébro-méningées, rétiniennes, intra-péritonéales et des hémorragies du système nerveux central [4, 59].

III-2 Hémorragies extériorisées

Elles sont de localisations variées, souvent de diagnostic aisé mais inquiétantes pour le patient, et représentent 10 à 20 % des accidents hémorragiques [4, 61].

III-2-1 Hémorragies cutanéomuqueuses

Ce sont :

- Les hémorragies cutanées : elles sont abondantes, difficiles à contrôler et siègent au niveau du front, arcades sourcilières, cuir chevelu, etc [59, 84] ;
- Les hémorragies buccales : elles sont le plus souvent post traumatiques ;
- Les épistaxis : à l'occasion d'un rhume ou après une exposition prolongée au soleil [39, 59].

III-2-2 Hémorragies viscérales

On distingue :

- Les hématuries : elles sont en général spontanées, récidivantes et moins fréquentes [84] ;
- Les hémorragies digestives : elles se traduisent par des hématomèses et sont souvent révélatrices de lésions sous-jacentes du tube digestif [39].

III-2-3 Hémorragies post opératoires

Elles surviennent lors d'une amygdalectomie, d'une circoncision, d'une extraction dentaire ou de toute intervention pratiquée chez un hémophile non diagnostiqué, d'où l'intérêt de pratiquer un bilan d'hémostase complet avant tout acte chirurgical [59].

IV- DIAGNOSTICS

IV-1 Diagnostic positif

IV-1-1 Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte sont multiples ; la maladie peut être découverte lors d'un bilan de routine, d'une enquête familiale, avant une

intervention chirurgicale ou au cours d'une circoncision, après injection d'un vaccin, au moment de la marche où les manifestations hémorragiques comme les hématomes, les hémarthroses et les ecchymoses deviennent fréquentes.

IV-1-2 Diagnostics cliniques

Le diagnostic est souvent établi à partir de l'historique clinique ; il est donc important d'effectuer un interrogatoire minutieux du patient à la recherche d'antécédents personnels et familiaux d'hémorragies tels que des hématomes spontanés, des saignements exagérés à la suite de traumatismes mineurs ou de traitements dentaires [78, 80].

IV-1-3 Diagnostics biologiques

Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur la réalisation de plusieurs examens. Il existe des tests d'orientation et des tests de confirmation.

- **Tests d'orientation**

Le bilan biologique d'orientation permet de suspecter une hémophilie devant une exploration de l'hémostase primaire normale, un TCA allongé et un temps de quick (TQ) normal [61, 134]. Dans l'hémophilie l'épreuve de mélange du plasma du patient avec un pool de plasmas normaux permet de corriger cet allongement du TCA [25]. En effet le TCA est un examen biologique qui explore la voie dite intrinsèque de la coagulation et met en évidence les déficits en facteurs.

- **Test de confirmation**

Ce diagnostic repose sur les dosages de l'activité du FVIII et du FIX permettant de préciser le type de l'hémophilie et la sévérité de la maladie [61].

IV-2 Diagnostics différentiels

Il permet d'éliminer les autres causes d'allongement du TCA associé à un taux bas de FVIII ou FIX.

IV-2-1 Maladie de Willebrand

Le facteur de Von Willebrand (VWF) est une glycoprotéine impliquée à la fois dans l'hémostase primaire et dans la coagulation. En effet, il participe à l'attraction des plaquettes vers la lésion vasculaire et permet aussi le transport et la stabilisation du FVIII. De ce fait, la carence ou les défauts du VWF peuvent également provoquer une diminution du FVIII [87]. La maladie de Willebrand existe sous trois types qui sont le type 1, type 2, type 3. Le type 2 présente 4 variantes qui sont la variante 2A, 2B, 2M et 2N. La variante 2N ou Normandie correspondant à une diminution de l'affinité du facteur vis-à-vis du FVIII peut prêter à confusion avec l'hémophilie A. Dans ce cas le temps de saignement est allongé et le taux de VWF est diminué [87].

IV-2-2 Hémophilie B

En ce qui concerne l'hémophilie B, le diagnostic différentiel doit être fait d'une part, par rapport à l'hémophilie A par dosage spécifique des FVIII et FIX ; et d'autre part, par rapport aux déficits congénitaux ou acquis des autres facteurs vitamine-k dépendants : Facteur II, Facteur VII, Facteur X [80].

IV-2-3 La présence d'auto anticorps

Le déficit en FVIII est associé à la présence d'auto anticorps anti-FVIII neutralisants ou anticoagulants circulants [61]. Les anticorps spécifiques anti-FIX peuvent être suspectés chez des patients même si l'apparition de ces anticorps est très rare [87]. Le diagnostic différentiel est établi en recherchant la présence de ces anticorps inhibiteurs par des examens spécifiques [78, 80].

V- TRAITEMENTS

V-1 Buts

- Calmer la douleur,
- Corriger le déficit en Facteur Anti- Hémophilique (FAH),
- Prévenir et traiter les complications.

V-2 Moyens

V-2-1 Produits sanguins

➤ Produits sanguins labiles

Le sang total (surtout du sang frais) :

Il apporte tous les facteurs de la coagulation, mais c'est un mauvais hémostatique car son pouvoir « coagulant » est faible au regard du volume injecté [105].

Le plasma frais congelé :

Il conserve intégralement les facteurs de la coagulation [105], mais il pose comme le sang le problème de la quantité. Il contient 1 Unité Internationale (UI) de facteur déficient par ml et est utilisé à la dose 15-20 ml/kg. Il est à utiliser quand le concentré de facteur n'est pas disponible [42].

➤ Produits sanguins stables

Cryoprécipité :

C'est un concentré de facteur qui contient environ 4-8UI de facteur déficient par ml de plasma [42].

Concentré de facteur VIII :

Il contient 15-40 UI de FVIII par ml de plasma. Sa demi-vie est d'environ 8-12h [26, 76]. Chaque unité (UI) de FVIII par kilogramme (kg) de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse augmente le niveau

plasmatique d'environ 2%. L'objectif de cette augmentation étant d'atteindre un taux protecteur de 30% [42, 76].

Concentré de facteur IX :

Il contient 25-40UI de facteur/ml de plasma. Sa demi-vie est de 18-24h. Chaque unité de FIX par kg de poids corporel administrée augmente le niveau plasmatique de 1 à 1,5% [49, 76].

Concentré de complexes prothrombiniques (CCP) : PPSB

Le PPSB (Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart et facteur antihémophilique B), a été utilisé à partir de la fin des années 50. Une ampoule contient 10 à 40 UI/ml de facteurs du complexe prothrombique. La posologie employée est de l'ordre de 70 UI/kg toutes les 6 à 12h sans dépasser 200UI/kg/24h en raison du fort pouvoir thrombogène. Il contient des quantités faibles du FIX qui peuvent relancer l'inhibiteur chez certains patients [1, 39].

V-2-2 La desmopressine

La desmopressine (1-désamino-8-d-arginine vasopressine) est un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique. Il induit la libération du VWF hors de ses sites de stockage endothélial et l'augmentation des concentrations plasmatiques de VWF, de FVIII et de l'activateur tissulaire du plasminogène. Elle est indiquée dans l'hémophilie A mineure. La posologie est de 0,3-0,4µg/kg/j à diluer dans 50-100ml de solution saline physiologique en 1 ou 2 injections en intra veineuse lente pendant 20-30mn [42].

V-2-3 Traitements adjuvants

➤ Traitement local

Il consiste chaque fois que l'hémorragie est accessible à arrêter celle-ci par la

compression. Lorsque cette compression est bien faite et assez prolongée, elle peut être suffisante [2].

➤ **Antalgiques**

Le paracétamol (acétaminophène), le tramadol et le néfopam peuvent être administrés pour contrôler la fièvre et la douleur [26, 136]. Les produits contenant de l'acide acétylsalicylique et les Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) sont contre indiqués. Cependant, les AINS type ibuprofène peuvent être prescrits sur une courte durée en cas d'atteinte articulaire chronique [58].

➤ **Corticothérapie**

Elle ne reste indiquée que pour certains accidents graves essentiellement musculaires et articulaires [83].

➤ **Antifibrinolytiques**

Ils sont indispensables en cas d'hémorragie buccale ou ORL [59].

On distingue [42] :

✓ L'acide tranexamique (Exacyl®): 15-20mg /kg×3/j en IVL (Intraveineuse Lente) ou localement en tamponnement ;

✓ L'Acide Epsilon Amino Caproïque (EACA): 50-100mg/kg/6-8h per os ou IV (Intraveineuse) . Il est moins puissant et plus toxique.

➤ **Approche Glace Repos Elévation Compression (GREC)**

Elle est précieuse pour soulager les hématomes et les hémarthroses ; on peut : [26, 42]

✓ Se servir d'une attelle, d'un plâtre, d'un fauteuil roulant ou de béquilles pour reposer les muscles et les articulations affectés ;

✓ Elever le membre ;

✓ Réduire l'inflammation par application de glace pendant 20 mn toutes les 4-6 heures jusqu'à diminution du gonflement et de la douleur ;

✓ Soutenir l'articulation dans un bandage compressif.

➤ **Immobilisation plâtrée**

Elle est souhaitable pour les accidents hémorragiques traités trop tardivement et chez les hémophiles avec anticoagulant circulant. Cette immobilisation permet d'éviter une récurrence précoce, l'augmentation des phénomènes inflammatoires et l'installation de rétractions capsulo-ligamentaires [83].

➤ **Kinésithérapie musculaire, articulaire et rééducation fonctionnelle**

Un bilan détaillé est indispensable [29] une ou deux fois par an avec mensuration et étude de la statique et de la fonction musculaire et articulaire [83]. La rééducation fonctionnelle est parfois ponctuelle après une hémarthrose ou une intervention chirurgicale, mais elle doit faire l'objet d'un suivi régulier la vie durant afin de maintenir une fonction locomotrice satisfaisante [59].

➤ **Traitement préventif en cas de chirurgie**

Le dosage et la durée d'administration du facteur varient selon le type d'intervention. Le dépistage d'inhibiteurs doit faire partie des épreuves préopératoires [42].

V-2-4 Traitements prophylactiques

Les hémophiles peuvent bénéficier d'une prophylaxie qui consiste en l'administration de facteurs de coagulation à intervalles réguliers pour prévenir les saignements : perfusion de 25-40UI/kg de FAH 3 et 2 fois par semaine respectivement chez les hémophiles A et B [42].

VI- COMPLICATIONS

VI-1 Complications liées à la maladie

VI-1-1 Arthropathie hémophilique

L'arthropathie hémophilique constitue la première cause de morbidité chez les patients hémophiles sévères [18]. Elle résulte de la répétition d'un certain nombre d'hémarthroses touchant une articulation dite « cible » [133]. Elle est caractérisée par une hypertrophie synoviale, des dépôts synoviaux d'hémosidérine, une destruction cartilagineuse et une modification de l'os adjacent. Les chevilles, genoux et coudes sont les cibles les plus fréquentes [104], suivies en fréquence par les hanches et les épaules. Les autres articulations (poignets, mains, pieds) sont plus rarement affectées.

Les dépôts de fer jouent un rôle majeur dans la pathogénie de cette arthropathie, entraînant finalement, après un long processus, une fibrose synoviale et une destruction du cartilage hyalin [115].

De façon indépendante et concomitante, il existe un effet délétère direct de la présence du sang intra-articulaire sur le cartilage [75, 116, 133]. Les dérivés réactifs de l'oxygène, formés à partir du fer des globules rouges intra-articulaires, participent à l'apoptose des chondrocytes [133].

Des facteurs mécaniques interviennent également dans la progression des lésions, une remise en charge précoce étant préjudiciable [70, 71].

La pathologie est souvent révélée vers l'âge d'un an lors de l'apprentissage de la marche alors que l'enfant n'a pas la même perception de la douleur et continue ses activités de découverte. Une hémarthrose aiguë à un âge très jeune semble être un facteur de risque accru d'évolution vers l'arthropathie hémophilique [114].

VI-1-2 Pseudo-tumeurs hémophiliques

C'est une complication rare (1 à 2 % des cas), observée essentiellement en cas d'hémophilie sévère chez des patients n'ayant pas bénéficié d'un traitement

prophylactique. Il s'agit d'un hématome chronique qui se comporte comme une masse kystique encapsulée de croissance lente, suite à des saignements itératifs [102]. Sa paroi est composée de tissus fibreux renfermant des macrophages remplis d'hémosidérine [128].

Cette pseudo-tumeur peut affecter l'os, l'espace sous périosté et les tissus mous. Elle peut être longtemps asymptomatique et atteindre une taille très importante. Elle peut également être révélée par des douleurs, une tuméfaction, une fracture, une compression vasculonerveuse, voire une fistule cutanée ou intestinale, une surinfection ou une exceptionnelle rupture avec choc hémorragique [52, 90].

VI-1-3 Ostéoporose

L'hémophilie sévère est un facteur de risque d'ostéoporose [51, 96, 137]. La destruction articulaire entraîne une limitation fonctionnelle qui empêche l'activité physique et la mise en charge, cassant la stimulation ostéoblastique. Le risque d'ostéoporose est d'autant plus élevé que le nombre d'articulations touchées et la sévérité de l'atteinte sont importants [51].

La prise en charge spécifique repose sur le maintien d'une activité physique, un traitement antiostéoporotique, la surveillance et l'évaluation précoce de la densité osseuse [96].

VI-2 Complications liées au traitement

➤ Complication immunologique

Les complications immunologiques sont dues à l'immunisation des patients lors d'un traitement par des concentrés de FAH, les anticorps qui apparaissent neutralisent le FAH et le rendent inefficace en quelques minutes ; dans un tiers des cas, ces anticorps sont transitoires et disparaissent en quelques jours à quelques semaines, d'autres persistent à un taux plus ou moins élevé. En plus de

l'apparition des anticorps circulants, on note parfois des réactions allergiques : La présence d'anticorps murins (utilisés pour la purification) et de traces d'ADN et de protéines d'hamster dans le produit fini peuvent théoriquement constituer un risque allergique qui doit être pris en compte [30, 39, 89].

➤ **Complications infectieuses**

Le deuxième risque induit par le traitement substitutif (notamment plasmatisé) chez un hémophile est infectieux (surtout VIH, hépatites C et B), bien qu'il soit devenu aujourd'hui très faible, mais non nul. Avec l'avènement des FAH recombinants, le risque de transmission de virus humain est quasi nul. Cela est dû à l'introduction des étapes de purification et d'inactivation ou d'élimination virale dans le processus de fabrication et de l'importance du contrôle d'assurance qualité [1, 39].

LE METABOLISME DU FER

I- PHYSIOLOGIE DU METABOLISME DU FER

I-1 Le fer dans l'organisme

Pour un sujet adulte, la quantité de fer de l'organisme est d'environ 4 g [5]. Le fer y joue de grands rôles biologiques qui sont en grande partie liés à son potentiel d'oxydo-réduction (Fe^{2+}/Fe^{3+}). Ainsi il a un rôle dans le transport de l'oxygène, ainsi que dans de nombreuses réactions enzymatiques intervenant dans d'innombrables processus biologiques dont la synthèse de l'ADN, le métabolisme des lipides, et la détoxification.

La quantité totale de fer de l'organisme est extrêmement stable et résulte d'un équilibre entre les entrées et les sorties du métal. Deux tiers du fer y sont liés à l'hémoglobine présente dans les érythrocytes.

Le compartiment de transport plasmatique est constitué du fer lié à la transferrine et représente environ 0,1 % du fer total de l'organisme. Le foie contient 10 à 20 % du fer (non héminique), principalement sous sa forme de stockage, la ferritine, un fer normalement facilement mobilisable en fonction des demandes de l'organisme. La myoglobine des muscles contient 3 à 4 % du fer total (forme héminique). Le reste est distribué dans les autres tissus [6].

Un adulte absorbe de 1 à 2 mg de fer quotidiennement. Or, en condition physiologique, les érythrocytes immatures de la moelle osseuse ont besoin de 20 à 25 mg de fer par jour pour la biosynthèse de l'hème des globules rouges. Le fer entrant ne représente donc qu'une petite partie de la quantité journalière nécessaire et compense en fait les pertes journalières (desquamation des cellules de l'épithélium intestinal, micro-saignements, pertes biliaires, desquamation cutanée et transpiration).

L'apport doit compenser strictement les pertes : un déséquilibre entraîne à plus ou moins long terme une carence ou une surcharge en fer. L'essentiel du fer nécessaire à l'érythropoïèse provient en fait de son propre recyclage : après dégradation des globules rouges sénescents par les macrophages, le fer contenu dans l'hémoglobine est remis en circulation. La plupart du fer présent dans

l'organisme est donc en perpétuel échange entre les érythrocytes et les macrophages, l'organisme récupérant en quelque sorte le fer des vieux globules rouges pour faire les nouveaux [6].

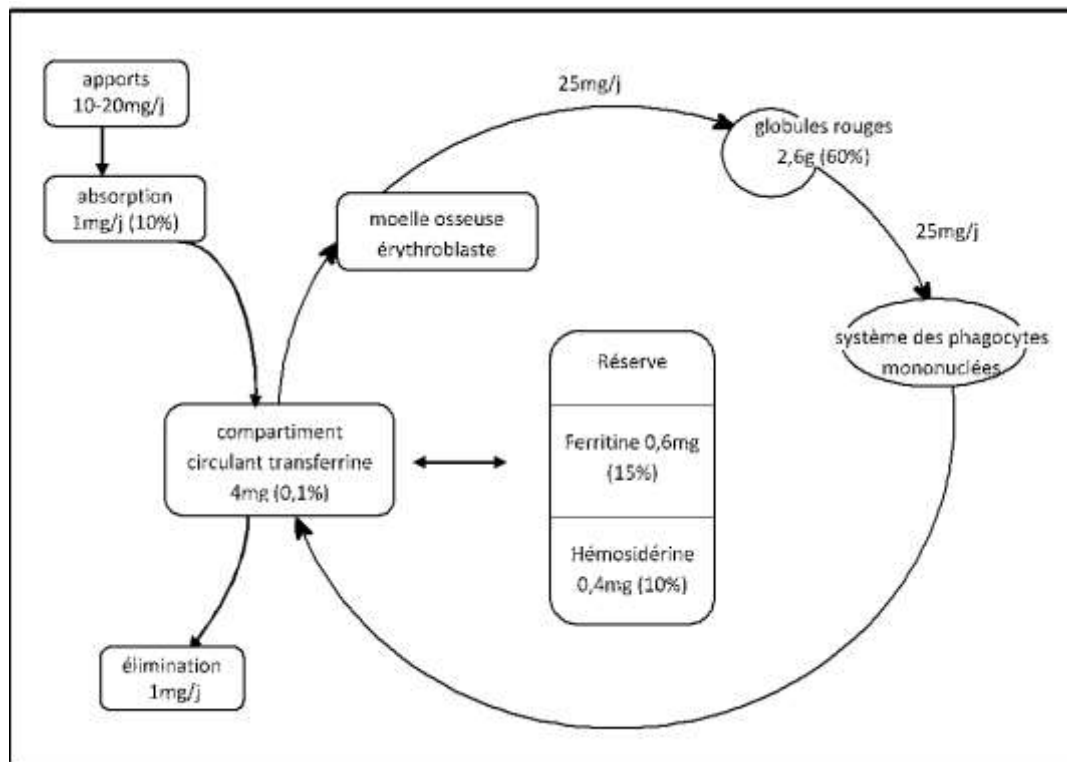


Figure 5 : schéma du métabolisme du fer dans l'organisme [122]

I-1-1 Absorption du fer

Elle a lieu dans le duodénum et à un degré moindre dans le jéjunum. Le fer présent dans l'organisme provient exclusivement de l'alimentation où il existe essentiellement sous deux formes, une forme libre (appelée non héminique) et une forme liée à l'hème (fer héminique). La teneur en fer des aliments est très variable et sa biodisponibilité alimentaire dépend de sa nature.

Quelle que soit son origine alimentaire, la majorité du fer non héminique qui entre dans le tractus gastro-intestinal après sa libération des nutriments sous l'action des enzymes gastriques, est sous la forme ferrique (Fe^{3+}). Cette forme n'étant pas biodisponible, elle est soit chélatée par des acides aminés ou des sucres, soit convertie en fer ferreux (Fe^{2+}) pour son absorption. Il existe de nombreux composants alimentaires capables de réaliser cette réduction, en

particulier l'acide ascorbique [107]. L'action de ces agents réducteurs alimentaires a probablement lieu dans l'environnement acide de la lumière gastrique. En effet, les situations d'achlorhydrie sont souvent associées à une anémie ferriprive, illustrant la condition essentielle d'un environnement acide pour l'absorption du fer [107]. Le fer ferrique peut être également réduit à la surface de la bordure en brosse des entérocytes duodénaux par des enzymes comme la réductase ferrique, le Dcytb (Duodenal cytochrome b), un homologue du cytochrome B561. À noter que si certains facteurs favorisent la solubilisation du métal, d'autres comme les oxalates, les phytates (acide phytique du riz et des légumes), et les tannins (café, thé, vin) s'y opposent en séquestrant le fer sous une forme peu soluble. De même, les polyphénols sont connus pour inhiber l'absorption du fer en chélatant ce dernier dans la lumière intestinale. Après réduction par Dcytb ou des agents réducteurs alimentaires, le Fe^{2+} peut alors traverser la membrane apicale de la bordure en brosse grâce à un transporteur, DMT1 (Divalent Metal Transporter 1).

Ce transfert est couplé à un co-transport de protons favorisé par le pH relativement faible de la partie proximale du duodénum ainsi qu'au microenvironnement acide qui stabilise le fer sous forme ferreux.

Le fer héminique est contenu dans l'hémoglobine et la myoglobine. Il se trouve dans les viandes, les poissons, les volailles et les abats. Son absorption intestinale qui est de 20 à 30 % est peu influencée par les autres aliments, le pH ou les sécrétions digestives [31]. Le calcium, contenu notamment dans les produits laitiers, peut cependant la diminuer.

I-1-2 Transport du fer dans le plasma

La transferrine (Tf) est la protéine responsable du transport du fer extracellulaire [56]. Elle est principalement produite par le foie. Elle peut lier deux ions ferriques (Fe^{3+}) et existe donc sous deux formes : une forme dépourvue de fer, l'apotransferrine, et une forme liée au fer, l'holotransferrine.

La transferrine délivre le fer aux cellules par fixation à un récepteur spécifique à la surface des cellules.

Le fer est capté par les cellules grâce au récepteur de la transferrine de type 1 (RTf1) présent à leur surface, formant le complexe Tf-RTf1 [27]. Le complexe Tf-RTf1 est internalisé par invagination de la membrane formant un endosome. Le contenu de cet endosome est rapidement acidifié, par l'action de pompes à protons, entraînant une modification de conformation de la Tf et de son récepteur.

Le Fe^{3+} est ainsi libéré du complexe Tf-RTf1. Le STEAP3 (*Six-Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 3*), une métalloréductase présente dans les endosomes, permet de réduire le fer sous sa forme Fe^{2+} . Le Fe^{2+} peut ensuite être transporté au travers de la membrane endosomale vers le cytoplasme par le transporteur DMT1. Au pH acide des endosomes, l'apotransferrine reste fixée à son récepteur. Ils sont tous deux recyclés à la membrane où le pH plus neutre du plasma permet la dissociation de l'apotransferrine et du RTf1. L'apotransferrine est alors remise en circulation, prête à fixer deux nouveaux atomes de fer, pour un nouveau cycle d'endocytose. Une même molécule de transferrine est capable d'effectuer des milliers de voyages. Le cycle complet est réalisé entre 4 et 15 minutes.

Le RTf1 est présent dans toutes les cellules de l'organisme mais il est particulièrement abondant à la surface des cellules consommatrices de fer comme les précurseurs érythroïdes et les cellules en prolifération.

Une forme soluble du RTf1 (RTfs) existe dans le sérum. Cette forme circule dans le plasma, liée à la transferrine. Sa fonction reste mal connue, mais son dosage est utilisé en clinique [19]. Considérée comme un marqueur de l'érythropoïèse, elle présente l'intérêt de ne pas augmenter avec l'inflammation et l'infection, permettant ainsi de différencier une anémie chronique inflammatoire d'une anémie ferriprive.

I-1-3 Utilisation métabolique

Le fer est un métal de transition qui participe à de nombreux processus biologiques, notamment du fait de l'équilibre existant entre son état ferreux (Fe^{2+}) et ferrique (Fe^{3+}) qui permet au fer d'interagir avec des protéines et de participer au transport des électrons. Les protéines associées au fer comprennent les hémoprotéines, les protéines à centre fer-soufre et un grand nombre de protéines non héminiques, associées à un ou deux atomes de fer [33].

Les protéines héminiques, caractérisées par la présence de fer au sein du noyau hème, contiennent la plus grande partie du fer présent dans l'organisme. En effet le fer est lié à l'oxygène au sein de l'hémoglobine et de la myoglobine qui concentrent 70 % du fer de l'organisme. Par ailleurs, d'autres enzymes héminiques contiennent du fer, dont les cytochromes oxydases, les cytochromes a, b, c et p450, les catalases et les peroxydases. Ces enzymes interviennent dans de multiples processus dont la chaîne respiratoire mitochondriale et la détoxification des xénobiotiques.

Les protéines à centre fer-soufre sont caractérisées par la présence de liaisons entre le fer et du soufre fourni par les thiols de résidus cystéines, formant ainsi des clusters liés à une chaîne polypeptidique ou bien par les thiols des résidus cystéines et des sulfures inorganiques. Elles comprennent en particulier des protéines impliquées dans le transport d'électrons comme la ferredoxine, et des protéines comme la succinate déshydrogénase et l'aconitase.

Les autres protéines associées au fer comprennent en particulier, des protéines contenant un atome de fer comme des dioxygénases et la lipooxygénase, mais aussi des prolyl-hydroxylases et la lysyl-hydroxylase et des monoxygénases comme la phénylalanine-hydroxylase, tyrosine-hydroxylase et la tryptophane-hydroxylase. Les protéines contenant deux atomes de fer comprennent en particulier la stéaroyl coenzyme A-désaturase 1, jouant un rôle crucial dans le métabolisme des acides gras, et la sous-unité M2 de la ribonucléotide-réductase, capitale pour la synthèse de l'ADN.

Cette diversité d'interactions du fer rend compte de l'impact qu'il a sur le métabolisme cellulaire et sur l'organisme. Elle explique aussi l'impact qu'une carence en fer peut avoir sur le métabolisme général, la première cible de cette carence étant le système hématopoïétique qui concentre la majorité du fer présent dans l'organisme pour la synthèse de l'hémoglobine nécessaire à la formation d'érythrocytes fonctionnels [5].

I-1-4 Réserve en fer de l'organisme

La ferritine est une métalloprotéine ubiquitaire qui permet de séquestrer le fer sous une forme de réserve mais aussi de l'isoler sous une forme non toxique permettant d'éviter les dommages oxydatifs [45]. Cette protéine est formée par l'assemblage de 24 sous-unités formant une cavité centrale où le fer est séquestré. Les sous-unités sont de deux types, type H (chaîne lourde, *heavy heart*) et L (chaîne légère, *light liver*), et s'assemblent en proportion variable suivant le tissu.

La quantité de fer séquestré dépend essentiellement du contenu en fer présent dans la cellule, la ferritine pouvant lier jusqu'à 4 500 atomes de fer. De plus, pour assurer une chélation suffisante dans les situations de surcharge, la synthèse de ferritine est induite directement par le fer par le système IRE-IRP (*iron responsive element-iron regulatory protein*). Ce système de régulation coordonnée et régulée indique combien il est important de chélater le fer réactif libre pour éviter les dommages oxydatifs liés au métal.

L'hémosidérine, forme stable de réserve martiale ne libère son fer que très lentement. C'est un complexe fer-protéine qui dériverait d'une digestion lysosomiale des agrégats de ferritine. Elle se trouve, comme la ferritine, dans les macrophages du SRH (système réticulo-histiocytaire) et dans les hépatocytes où on peut la mettre en évidence par la coloration de Péric au bleu de Prusse.

I-2 Contrôle du métabolisme du fer

L'organisme humain possède des mécanismes de contrôle de son homéostasie en régulant finement à la fois l'absorption, le recyclage et la mobilisation du fer. Cette coordination est assurée par une batterie de protéines spécialisées dans la prise en charge du fer et son contrôle dans la cellule et, au niveau systémique, par une hormone peptidique, l'hépcidine [68].

L'hépcidine est une hormone peptidique de 25 acides aminés, principalement produite par le foie. Elle peut être considérée comme le ferostat de l'organisme dans la mesure où elle permet d'ajuster au mieux les niveaux de fer selon les demandes de l'organisme [47]. Il s'agit d'une hormone hyposidérémiant qui régule négativement l'absorption du fer alimentaire au niveau du duodénum et son recyclage des macrophages, permettant ainsi d'éviter tout excès du métal. L'hépcidine agit en inhibant l'export de fer à la membrane des cellules en interagissant avec la ferroportine, l'exportateur de fer, entraînant son internalisation puis sa dégradation dans le lysosome [99]. La ferroportine constitue donc le récepteur de l'hépcidine. L'augmentation du fer sérique est détectée par les hépatocytes qui secrètent en retour plus d'hépcidine produisant ainsi une boucle de rétrocontrôle.

II- PARAMETRES D'EXPLORATION DU METABOLISME DU FER

En pratique courante, le métabolisme du fer est exploré par le dosage du fer sérique, le dosage de la transferrine et celui de la ferritine plasmatique.

Le dosage pondéral du fer sérique et celui de la transferrine permettent de calculer deux autres paramètres qui sont la capacité totale de fixation de la transferrine (CTFT) et le coefficient de saturation de la transferrine (CSTf) avec les formules suivantes [22] :

$$- \text{CTFT (mmol/L)} = \text{transferrine (g/L)} \times 25;$$

$$- \text{ou : CTFT (mg/L)} = \text{transferrine (g/L)} \times 1,395$$

$$- \text{CSTf (\%)} = [\text{fer sérique (en mmol/L)}/\text{CTFT (en mmol/L)}] \times 100$$

Le CST est habituellement compris entre 20 et 40 % et son principal intérêt est d'orienter vers une surcharge en fer lorsque sa valeur dépasse 45 %. La diminution du CST en dessous de 16 % est observée dans les carences en fer à un stade avancé.

II-1 Dosage du fer sérique : sidérémie

Bien que le dosage du fer sérique (ou plasmatique) reste inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale, sa mesure isolée n'a pas d'intérêt.

En effet, la concentration du fer peut varier du simple au double dans une même journée en raison de l'existence d'un cycle nyctéméral et de brusques variations liées aux mouvements du fer dans l'organisme. Chez l'adulte, les valeurs usuelles du fer plasmatique varient de 10 à 30 $\mu\text{mol/L}$, avec des valeurs plus faibles chez la femme. Il est recommandé de prélever le patient à jeun le matin afin de limiter la variabilité des résultats liée au cycle nyctéméral.

II-2 Dosage de la transferrine

Des méthodes immunochimiques permettent maintenant de doser la transferrine. L'intérêt est double :

- apprécier la capacité de synthèse du foie, en rapport avec les réserves de fer de l'organisme,
- calculer d'une façon plus correcte la capacité totale de fixation et le coefficient de saturation.

II-3 Dosage de la ferritine plasmatique

La ferritinémie normale s'échelonne de 10 à 300 $\mu\text{g/l}$, plus élevée chez l'homme que chez la femme. Il n'y a pas de cycle nyctéméral significatif de la ferritinémie. Chez l'homme, la médiane de la ferritinémie augmente de 23 $\mu\text{g/l}$ de 12 à 16 ans pour atteindre un plateau de l'ordre de 120 $\mu\text{g/l}$ après 32 ans.

Chez la femme, les taux restent de l'ordre de 30 $\mu\text{g/l}$ jusqu'à la ménopause, pour croître progressivement jusqu'à 80 $\mu\text{g/l}$ par la suite [34].

Le sérum est le prélèvement de choix. Il peut être conservé une semaine à +4°C ou 6 mois à -20°C ; la ferritine est peu sensible aux cycles de congélations-décongélations [111].

Les prélèvements hémolysés doivent être rejetés car le globule rouge est riche en ferritine.

II-4 Dosage du récepteur soluble de la transferrine

Le récepteur sérique est produit par clivage protéolytique : c'est une forme tronquée monomérique du récepteur membranaire ayant perdu ses domaines cytoplasmiques et transmembranaires et portant une seule molécule de transferrine [124].

La concentration des récepteurs solubles de la transferrine est directement proportionnelle à la quantité totale des récepteurs membranaires [3, 28, 32, 79]. Chez le nouveau-né, la concentration des Rs-Tf est plus du double de celle de l'adulte. Puis elle diminue progressivement pour atteindre les valeurs des adultes vers l'âge de 16 ans. Chez le sujet âgé, la concentration est généralement plus faible [40]. Chez l'adulte, contrairement à la ferritine, il n'existe pas de différence liée au sexe.

Actuellement, différents kits sont commercialisés, faisant appel à des méthodes immunologiques avec différents marquages et principes de mesure. Si les techniques Elisa ont historiquement été très utilisées, elles sont supplantées dans les laboratoires de routine par des méthodes automatisées qui permettent, sur le même prélèvement et le même analyseur, le dosage d'autres paramètres. La principale difficulté reste l'absence de standardisation internationale qui entraîne une hétérogénéité des résultats ainsi que des valeurs de référence en fonction du système immunologique utilisé [40, 46, 53].

Le dosage des récepteurs solubles de la transferrine présente un intérêt dans plusieurs situations cliniques :

- Pour le diagnostic d'une carence en fer associée à une inflammation ou à une hépatopathie lorsque la ferritine est normale ou élevée ;
- Pour le diagnostic d'une carence en fer chez les femmes enceintes ;
- Pour une appréciation de l'efficacité érythropoïétique chez les patients présentant une thalassémie, en particulier hétérozygote ;
- Pour un meilleur ajustement du traitement à l'érythropoïétine chez les insuffisants rénaux ;
- Pour le dépistage du dopage à l'érythropoïétine chez les sportifs.

III- PATHOLOGIES LIEES AU FER

III-1 Anémie par carence martiale

La carence martiale résulte d'une balance négative prolongée du métabolisme du fer, par [66] :

- l'insuffisance d'apports alimentaires ou malabsorption digestive (comme dans la maladie cœliaque) ;
- l'augmentation des besoins (croissance, grossesse, grossesses rapprochées, régimes inappropriés, dons du sang, etc.) ;
- les pertes sanguines exagérées (gynécologiques ou digestives) non compensées par l'absorption digestive du fer. Les causes les plus fréquentes chez la femme sont les métrorragies et les ménorragies, en l'absence de saignement gynécologique, et chez l'homme, les causes sont digestives (hémorroïdes, hernies hiatales, gastrites hémorragiques, ulcères gastroduodénaux, varices œsophagiennes, rectocolite hémorragique, angiodyplasies intestinales, polypes coliques et cancers gastrointestinaux).

La carence en fer se traduit d'abord par une diminution des réserves, donc par une diminution de la ferritine. L'épuisement des réserves est suivi de la baisse

du taux de fer sérique et de l'augmentation compensatrice de la transferrine. Le rapport des deux (fer/transferrine), le coefficient de saturation de la transferrine, diminue en conséquence et reflète l'insuffisance du transport du fer pour les cellules assurant l'érythropoïèse.

Quand le fer délivré aux érythrocytes devient insuffisant pour l'érythropoïèse, on constate une diminution progressive de la synthèse de l'hémoglobine. En conséquence, les formes précurseur de l'hémoglobine (protoporphyrine érythrocytaire et protoporphyrine Zinc) augmentent. L'expression membranaire des récepteurs de la transferrine augmente afin d'optimiser la captation du fer. Le contenu en hémoglobine est diminué dans chacune des formes des érythrocytes, alors que les divisions cellulaires sont maintenues. Les globules rouges produits contiennent donc de moins en moins d'hémoglobine (hypochromie), et sont de plus en plus petits (microcytose). La microcytose est définie par un volume globulaire moyen inférieur aux limites de la normale, en pratique à $80 \mu\text{m}^3$. L'hypochromie est définie par un contenu corpusculaire moyen en hémoglobine inférieur à la normale, en pratique inférieur à 31 % [85]. Ces anomalies ne sont pas immédiatement apparentes dans le sang, puisque ces globules rouges ne se substituent que progressivement aux globules rouges normaux (durée de vie des globules rouges = 120 j). Enfin, s'installe l'anémie typiquement microcytaire et hypochrome.

Le tableau biologique théorique d'une anémie ferriprive associe donc [66] :

- en termes de marqueurs hématologiques ; une anémie microcytaire et hypochrome, des réticulocytes bas, une teneur en hémoglobine des réticulocytes diminuée, un pourcentage de cellules hypochromiques et un taux de protoporphyrines augmentés.

- en termes de marqueur du métabolisme du fer ; une ferritine basse, un fer sérique bas, une transferrine ou capacité de fixation de la transferrine augmentée, un coefficient de saturation de la transferrine très abaissé, des récepteurs solubles de la transferrine augmentés.

Tableau I : Stades de la carence martiale [131].

Paramètres	Stade 1 Déplétion des réserves	Stade 2 Erythropoïèse déficitaire sans anémie	Stade 3 Anémie ferriprive
Ferritine sérique	Basse	Basse	Basse
Coefficient de saturation de la transferrine	Normal	Bas	Bas
RsTf (récepteurs solubles de la transferrine)	Normal	Augmenté	Augmenté
ZnPP(fraction de la protoporphyrine érythrocytaire liée au zinc)	Normal	Augmenté	Augmenté
Ret-He (contenu en hémoglobine du réticulocyte)	Normal	Bas	Bas
VGM	Normal	Normal	Bas
Taux d'Hb	Normal	Normal	Bas

III-2 Anémies sidéroblastiques

Les anémies sidéroblastiques congénitales (CSA) ou acquises sont un groupe de maladies hétérogènes caractérisées par la présence de sidéroblastes en couronne (érythroblastes avec des dépôts de fer intra-mitochondriaux). Les formes génétiques peuvent être dues à des anomalies de la synthèse d'hème ou de l'assemblage des centres Fe-S. La forme la plus fréquente de CSA est une forme liée à l'X, due à des mutations du gène ALAS2. Cette forme représente environ 40 % des CSA [41], un autre gène impliqué dans la biosynthèse de l'hème, SLC25A38, étant muté dans 15 % des cas [60]. Ce gène code pour un transporteur de glycine mitochondrial et les mutations sont responsables d'une forme sévère d'anémie sidéroblastique toujours transfusion dépendante, de transmission autosomale récessive. Quelques formes rares de CSA associées à une ataxie résultent d'une mutation de ABCB7 [12], une protéine de la

membrane externe de la mitochondrie, qui exporte des constituants des centres Fe-S vers le cytosol. Enfin, une anémie sidéroblastique a été identifiée chez un patient avec une mutation de la glutaredoxine 5 [21], une protéine de la chaîne d'assemblage mitochondrial des centres Fe-S. Les anémies sidéroblastiques rentrent dans la catégorie des *iron-loading anemia* et s'accompagnent d'une surcharge en fer sévère, en dehors de toute transfusion.

Les anémies sidéroblastiques acquises sont de loin les plus fréquentes chez l'adulte. Elles sont consécutives à la prise de toxiques, de médicaments, ou entrent dans le cadre de syndromes myélodysplasiques.

Contrairement aux anémies sidéroblastiques héréditaires, ces anémies sidéroblastiques acquises sont presque toujours macrocytaires et peu hypochromes [54].

III-3 Hémochromatose

L'hémochromatose est une maladie associée à une absorption anormale du fer, conduisant à une accumulation progressive du fer dans les tissus de l'organisme, plus ou moins importante suivant le gène en cause. Elle peut être génétique ou acquise, secondaire à des transfusions répétées.

Il existe trois types d'hémochromatose héréditaire de transmission autosomique récessive et une forme dominante, aussi appelée maladie de la ferroportine (FPN) [20]. Les formes récessives se caractérisent toutes par un défaut plus ou moins sévère de réponse de l'hepcidine plasmatique face au développement de la surcharge en fer. Elles peuvent être dues à des anomalies dans les gènes codant HFE (hémochromatose de type 1), l'HJV (dans l'hémochromatose juvénile de type 2a) ou TfR2 (hémochromatose de type 3), toutes ces protéines étant impliquées dans la régulation de la synthèse de l'hepcidine. La baisse d'hepcidine plasmatique entraîne une augmentation du niveau de FPN se traduisant par une hyperabsorption intestinale, une vidange des macrophages et une surcharge hépatique en fer. Il existe également d'autres

formes d'hémochromatose génétique qui proviennent de mutations directes du gène de l'hepcidine (hémochromatose juvénile de type 2b) ou de la FPN (hémochromatose de type 4). L'hémochromatose de type 1 est la forme à la fois la plus répandue et la plus modérée. Elle se définit par une surcharge progressive en fer puis apparition tardive de dépôts de fer dans les parenchymes. Une trentaine de mutations du gène HFE ont été identifiées mais la grande majorité des patients avec une hémochromatose de type 1 sont homozygotes pour une seule mutation faux-sens où une cystéine à la position 282 est remplacée par une tyrosine (C282Y). Cette mutation entraîne un défaut d'adressage à la membrane plasmique de la protéine HFE qui reste retenue dans le réticulum endoplasmique. Une deuxième mutation est prépondérante, il s'agit du remplacement d'une histidine en position 63 par un acide aspartique (H63D). Contrairement à l'idée qui prévalait lors de la découverte du gène HFE, la pénétrance de ces mutations est très incomplète, la pénétrance biologique (marqueurs du statut martial élevés) étant de 50 à 70 % et la pénétrance clinique (présence des complications de la surcharge) de seulement 10 à 20 % chez des patients porteurs d'une mutation homozygote C282Y [112]. Ces observations suggèrent donc l'existence de gènes modificateurs. Ceux-ci pourraient jouer un rôle dans la régulation de l'expression de l'hepcidine comme la protéine BMP6. L'hémochromatose acquise (ou secondaire) résulte, soit d'un apport exogène en fer très excessif (transfusions sanguines ou régime alimentaire anormalement enrichi en fer), soit secondairement à une pathologie associée, telle que l'hémolyse. En effet, un culot érythrocytaire apporte 250 mg de fer pour lesquels il n'existe aucun moyen d'élimination actif. Les surcharges transfusionnelles doivent donc être prises en charge par un traitement chélateur de façon à limiter la constitution de la surcharge et ses complications inéluctables, la plus grave étant l'insuffisance cardiaque sévère. Selon l'origine de cette maladie, la production de l'hepcidine peut être stimulée ou au contraire effondrée. En effet, dans le cas de la thérapie transfusionnelle chronique par exemple (dans la

thalassémie majeure, etc.), les concentrations plasmatiques de l'hepcidine sont élevées. L'augmentation de la saturation de la Tf en fer entraîne l'activation de la voie HFE-TfR2 et la surcharge en fer tissulaire augmente la synthèse de BMP6, stimulant la synthèse d'hepcidine. En revanche, dans le cas d'une dysérythropoïèse non transfusée (par exemple, la thalassémie intermédiaire ou les syndromes myélodysplasiques de bas grade), la synthèse d'hepcidine est réprimée [101, 120], entraînant une augmentation de l'absorption intestinale et une surcharge en fer hépatocytaire.

III-4 Anémie des états inflammatoires

L'anémie des états inflammatoires (anemia of chronic diseases [ACD]) n'est pas à proprement parler une pathologie du métabolisme du fer mais un déficit des apports en fer pour l'érythropoïèse, causé par les cytokines pro-inflammatoires, contribuant à l'apparition de l'anémie. Cette anémie est généralement modérée, normo ou légèrement microcytaire et caractérisée sur le plan biologique par un fer sérique bas et une ferritinémie augmentée. On sait aussi maintenant que les taux d'hepcidine sérique peuvent être fortement augmentés dans l'ACD [48]. Plusieurs mécanismes contribuent à la survenue d'une anémie, au cours d'une maladie inflammatoire chronique (cancer, maladies infectieuses, rhumatisme inflammatoire, maladie de Crohn) ou aiguë (en postopératoire par exemple). Ainsi, la prolifération des progéniteurs érythroïdes de la moelle osseuse est partiellement réprimée, principalement par l'IFN γ et le TNF α , ainsi que la synthèse d'Epo (érythropoïétine) dans le rein. La demi-vie des globules rouges est diminuée, soit par une destruction intravasculaire médiée par le stimulus proinflammatoire, soit par augmentation de l'érythrophagocytose du fait de l'activation macrophagique [92]. Enfin, le macrophage activé est programmé pour retenir son fer, soit par activation de la synthèse de ferritine mais surtout par augmentation de la synthèse d'hepcidine qui diminue fortement la quantité de FPN présente à la surface de ces cellules. Il

n'y a donc pas une véritable carence en fer mais une rétention du fer dans les macrophages et une *iron-restricted erythropoiesis*. Dans certaines situations, par exemple chez les patients de réanimation, qui subissent de nombreuses pertes sanguines ou des prélèvements de sang itératifs, l'inflammation peut s'accompagner d'une carence en fer vraie, entraînant une persistance de l'anémie dans le temps, de mauvais pronostic pour la récupération [82]. Dans ce cas, l'hepcidine circulante semble diminuer, malgré la persistance de l'inflammation [81]. Le dosage de l'hepcidine pourrait permettre d'identifier les malades pouvant bénéficier d'une thérapie par fer intraveineux, même dans un contexte inflammatoire.



**DEUXIEME PARTIE: ETUDE
EXPERIMENTALE**

PREMIERE SECTION:
MATERIEL ET METHODES

I- MATERIEL

I-1 Type et cadre d'étude

Il s'agit d'une étude de type transversal initiée par le département d'Hématologie et d'Immunologie de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'université Felix Houphouët-Boigny de Côte d'Ivoire. Elle a été réalisée en collaboration avec l'unité d'hématologie du laboratoire central, le service d'hématologie clinique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Yopougon et le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) sur une période allant de janvier à juillet 2017. Cette étude avait pour objectif d'étudier le métabolisme du fer des hémophilies.

I-2 Population étudiée

- **Critères d'inclusion**

Notre échantillon était constitué de patients de sexe masculin de tout âge, atteints de troubles hémorragiques héréditaires dont le déficit en FVIII et FIX a été confirmé après dosage.

- **Critères de non inclusion**

Les patients non inclus sont ceux ayant refusé de donner leur consentement écrit afin de participer à l'étude et ceux qui ne se sont pas présentés à leur rendez-vous pour le prélèvement.

- **Critères d'exclusion**

Ceux dont le prélèvement obtenu ne remplissait pas les bonnes conditions pré-analytiques telles qu'une quantité insuffisante de sang et ceux qui avaient uniquement des données cliniques.

I-3 Appareils

L'ensemble des appareils utilisés pour la réalisation de notre étude comporte les éléments suivants :

- Un coagulomètre semi-automatique BioMerieux® Option 4 plus pour la réalisation des tests de coagulation. (Photo 1)
- Un automate de numération le CELL-DYN RUBY SYSTEM pour la numération formule sanguine.(Photo 2)
- Un Appareil de Chimie Clinique Automatique PKL PPC 125 pour le dosage du fer sérique. (Photo 3)
- Le système de dosage immunologique par chimioluminescence SNIBE MAGLUMI 800 pour la ferritinémie. (Photo 4)
- Une centrifugeuse réfrigérée ALC PK 121R pour la centrifugation des échantillons.
- Un réfrigérateur à 4°C pour l'entreposage des réactifs
- Un congélateur à -25°C pour l'entreposage des plasmas
- Un bain marie réglable pour décongeler les plasmas.

I-4 Petits matériels

I-4-1 Pour le prélèvement sanguin

- Tubes Vacutainer® rouges
- Tubes Vacutainer® bleus
- Tubes Vacutainer® violets
- Aiguilles pour Vacutainer®
- Coton hydrophile
- Gants propres
- Alcool à 70°
- Sparadrap
- Garrot.



Photo 1 : semi-automate de coagulation option 4 plus BioMerieux du CHU de Yopougon



Photo 2 : Abbott Cell-Dyn Ruby System du CHU de Yopougon



Photo 3 : appareil de chimie clinique automatique PKL PPC 125 du CNTS



Photo 4 : SNIBE MAGLUMI 800 du CNTS

I-4-2 Pour la réalisation des dosages

- Des tubes à hémolyse
- Des micropipettes réglables (P100, P200, P1000)
- Des embouts jaune et bleu pour micropipettes
- Des pipettes en plastique, des cupules et des billes
- Des aliquots
- Des étiquettes
- Des portoirs échantillons et réactifs

I-5 Réactifs

I-5-1 Numération formule sanguine

Les réactifs utilisés avec le Ruby CELL-DYN sont :

- **Réactif CELL-DYN Diluent / Sheath de référence [01H73-01] a les principales fonctions suivantes :**

Maintenir le volume de cellules diluées stable de chaque globule rouge et plaquette au cours de la période de compte et de calibrage du cycle de mesure. Servir comme fluide de gaine pour le processus de focalisation hydrodynamique.

Servir comme agent de rinçage pour le système fluidique.

- **Réactif CELL-DYN CN-Free HGB / NOC Lyse de référence [03H80-02] est sans cyanure et a les principales fonctions suivantes :**
Lyser rapidement les globules rouges et minimiser les débris cellulaires résultants.

Détacher le cytoplasme des cellules blanches qui laisse la membrane nucléaire intacte afin que les noyaux des cellules blanches puissent être énumérés. Convertir l'hémoglobine en un complexe chromogène stable qui est mesurable à 555 nm.

- **Réactif CELL-DYN WBC Lyse de référence [08H52-01] Lyse a les fonctions principales suivantes :**

Agir en tant que diluant pour les cellules sanguines blanches.

Lyser de façon osmotique les globules rouges.

Maintenir les bonnes propriétés de diffusion des cellules sanguines blanches pendant la durée de la période de mesure.

Fournir une action de mouillage suffisante pour éviter l'accumulation de bulles d'air dans le système d'écoulement des cellules sanguines blanches.

Servir comme agent de rinçage pour la chambre mixte des cellules sanguines blanches.

Agir comme diluant pour les réticulocytes.

I-5-2 Dosage du fer sérique

Le réactif utilisé pour le dosage du fer sérique est le IRON TPTZ Liquicolor de **référence [12291]** composé de :

- 2 flacons de 80ml de **Tampon** constitué de tampon glycine (pH 1,7) à 370 mmol/L, d'acide L-ascorbique à 10,2 mmol/L et de conservateurs.
- 2 flacons de 20 ml de **Substrat** constitué de tampon glycine (pH 1,7) à 130 mmol/L, de 2,4,6-tri (2-pyridyl)1-3-5-triazine à 3,8 mmol/L et de conservateurs.
- 1 flacon de 5 ml d'**Etalon** constitué de fer (ionisé) à 100µg/dL(17,9 µmol/L)

I-5-3 Dosage de la ferritine sérique

Le réactif utilisé pour le dosage de la ferritine sérique est le **KIT MAGLUMI Ferritin CLIA de référence [130201001M]** composé de :

- Microbilles magnétiques : recouvertes d'anticorps polyclonaux de moutons anti-FITC (Isothiocyanate de fluorescéine), contenant de l'albumine de sérum bovin (BSA), 0,09% NaN₃
- Étalon bas : tampon phosphate contenant du sérum bovin et de l'antigène ferritine, 0,09% NaN₃

- Étalon haut : tampon phosphate contenant du sérum bovin et de l'antigène ferritine, 0,09% NaN₃
- Marqueur FITC : anticorps monoclonal anti-Ferritine marqué au FITC, contenant de la BSA, 0,09% NaN₃
- Marqueur ABEI : anticorps monoclonal anti-Ferritine marqué au ABEI (N-aminobutyl-N-éthylisoluminol), contenant de la BSA, 0,09% NaN₃
- Diluent : 0,9% NaCl

II- METHODES

II-1 Circuit des patients

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

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

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

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

II-2 Fiche d'enquête

Elle a permis, à l'aide de questions, de recueillir différentes données concernant les patients. Ce sont : les paramètres socio-démographiques et les données cliniques.

II-2-1 Paramètres socio-démographiques

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

II-2-2 Les données cliniques

Chaque patient a été soumis à un interrogatoire dans le but de rechercher les circonstances de découverte de la maladie, la localisation et la fréquence des signes cliniques, les complications liées aux signes cliniques (Photo 5 et 6).



Photo 5 : Une arthropathie déformante chez un patient adulte



Photo 6 : Une hémarthrose chez un patient jeune

(Archives hématologie clinique du CHU de Yopougon)

II-3 La numération formule sanguine (NFS)

L'automate de numération est le CELL-DYN Ruby : il effectue des analyses hématologiques, au moyen de deux techniques :

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

-L'autre en utilisant la technologie optique sur 2 angles pour les numérations plaquettaires et érythrocytaires.

L'appareillage utilise deux canaux de mesure indépendants qui sont :

- Le canal optique pour déterminer les données sur les cellules blanches, les rouges et les plaquettes.
- Le canal d'hémoglobine, utilisé pour la détermination colorimétrique de l'hémoglobine.

II-3-1 Principe

Le principe de la cytométrie en flux (CMF) est basé sur la focalisation hydrodynamique de l'échantillon dans un faisceau lumineux excitateur [123]. La suspension cellulaire monodispersée est injectée dans l'axe d'une veine liquide de section assez forte, qui s'écoule par une buse de plus faible diamètre. Comme le diamètre diminue, si le débit est constant, la vitesse d'écoulement augmente et les cellules défilent à raison de plusieurs milliers par seconde. Avec un diamètre de buse et une dilution de la suspension cellulaire appropriée, les cellules peuvent passer une à une et être analysée individuellement [77] (figure 5).

La veine liquide est traversée par un faisceau lumineux, le plus souvent de type laser en raison de sa grande brillance, de sa monochromaticité et de sa bonne focalisation. Les cellules ainsi éclairées émettent un certain nombre de signaux optiques :

- La lumière diffusée ("light scatter") dans l'axe du laser, représentatrice de la taille des cellules,
- La lumière diffusée à 90° donnant des informations sur la structure cellulaire, et la fluorescence émise lorsque les cellules ont été au préalable, marquées directement ou indirectement par un ou plusieurs fluorochromes [77].

Les signaux lumineux (photons) sont transformés en signaux électriques (volts), puis convertis par les circuits électroniques du cytomètre en valeurs numériques [69].

Un cytomètre en flux est donc un appareil complexe et sophistiqué, qui fait appel à la fois à des principes de fluidique, d'optique, et d'électronique [69].

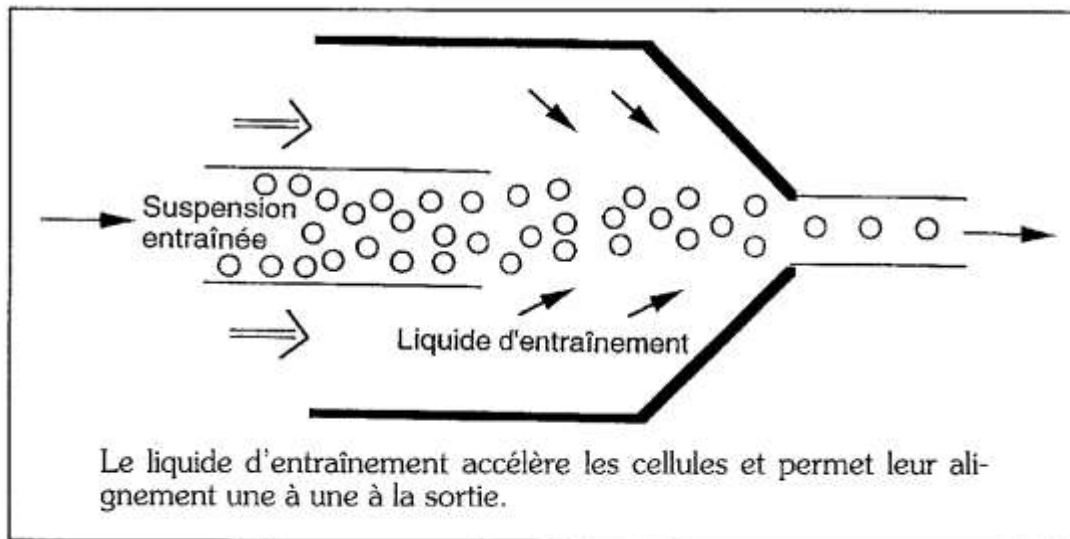


Figure 6 : Représentation schématique de la focalisation hydrodynamique selon Jouault et Imbert [77]

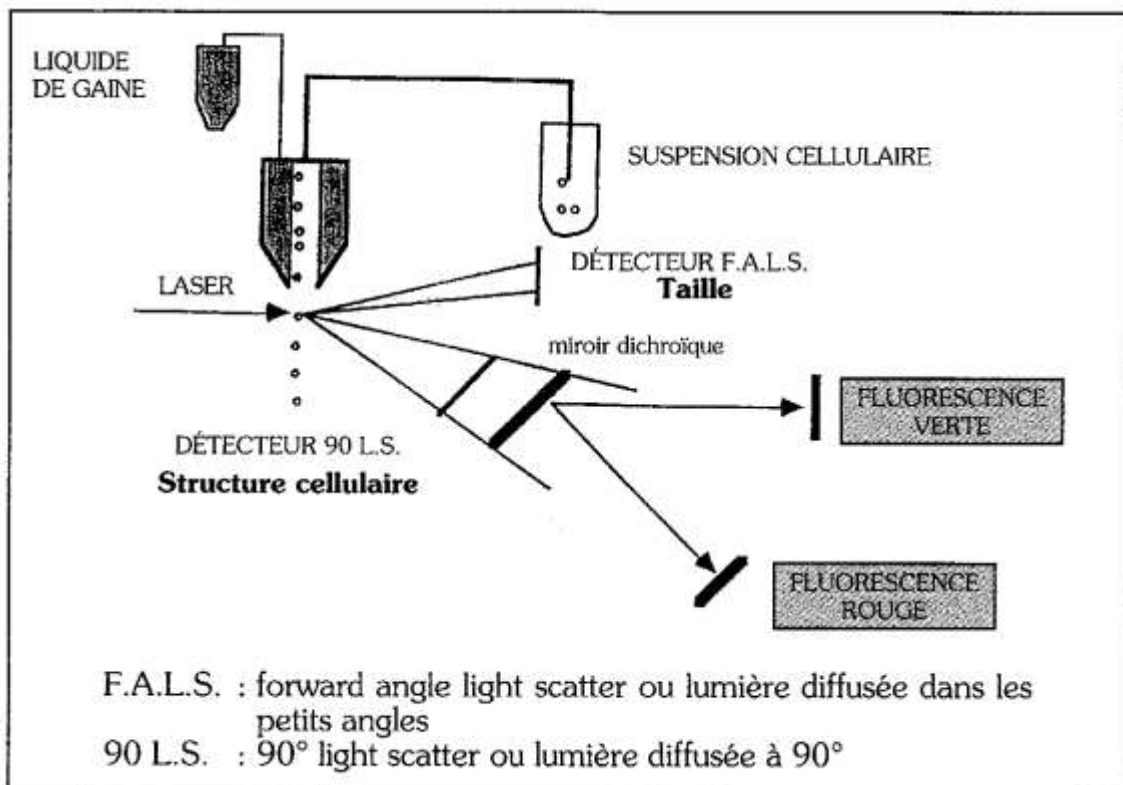


Figure 7 : Schéma de fonctionnement d'un cytomètre en flux [77]

II-3-2 Mode opératoire

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

❖ Paramètres érythrocytaires

Erythrocytes (GR) : C'est le nombre d'érythrocytes mesuré directement, multiplié par la constante de calibrage. La quantité de globules rouges présente dans un échantillon de sang peut être appréciée par trois mesures : celle du nombre de globules rouges, celle de l'hématocrite et celle du taux d'hémoglobine.

Concentration en hémoglobine (Hb) : C'est la masse de l'hémoglobine, déterminé à partir du degré d'absorbance observé au moyen de la transmission du courant photoélectrique.

Hématocrite (Hte) : C'est le volume relatif des érythrocytes par rapport au sang total, sa valeur est calculée de plus en plus par les automates à partir du volume globulaire moyen.

Le volume globulaire moyen (VGM) : Il se fait en divisant le volume globulaire compris dans un millimètre cube de sang (fourni par l'hématocrite) par le nombre de globules rouges contenus dans le même volume (fourni par la numération).

$$VGM = \frac{Hte (\%)}{\text{Nombre de GR } (10^6/\text{mm}^3)}$$

Teneur cellulaire moyenne en hémoglobine (TCMH) : C'est le poids d'hémoglobine dans la numération érythrocytaire moyenne. Elle s'obtient en divisant le résultat du dosage de l'hémoglobine par le nombre de globules rouges et indique le poids moyen d'hémoglobine par globule.

Concentration cellulaire moyenne en hémoglobine (CCMH) : C'est le poids moyen d'hémoglobine dans une dilution mesurée, calculé par :

$$CCMH = \frac{Hb \text{ (g/dl)}}{Hte \text{ (\%)}} \times 100$$

❖ **Paramètres leucocytaires**

Numération leucocytaire (GB) : C'est le nombre de leucocytes mesuré directement, multiplié par la constante de calibrage.

❖ **Paramètres plaquettaires**

Numération plaquettaire (Plt) : C'est le nombre de thrombocytes extrait de l'histogramme des plaquettes et multiplié par une constante de calibrage.

II-3-3 Valeurs normales

Les valeurs normales des éléments de la numération formule sanguine sont consignées dans le tableau I ci-après :

Tableau II : Valeurs de référence de la numération globulaire et des constantes hématimétriques [14, 22].

Paramètres	Nouveau-nés	Enfants	Adultes	
			Hommes	Femmes
Globules Rouges($10^6/mm^3$)	5-6,2	3,6-5	4,5-6	4-5,4
Hémoglobine (g/100ml)	14-20	12-16	13-18	12-16
Hématocrite(%)	44-62	36-44	40-54	35-47
VGM(μ^3 ou fl)	100-120	79-93	85-95	85-95
TCMH (pg)	31-37	26-32	27-32	27-32
CCMH(%)	32-36	32-36	32-36	32-36
GlobulesBlancs($10^3/mm^3$)	10-25	4-10	4-10	4-10
Plaquettes($10^3/mm^3$)	150-500	150-500	150-500	150-500

Le tableau III nous présente les valeurs normales de la formule leucocytaire.

Tableau III : Formule leucocytaire : valeurs relatives et absolues [14]

Globules blancs	Valeurs relatives (%)	Valeurs absolues (/mm³)
Polynucléaires Neutrophiles	45-70	1.700-7.000
Polynucléaires Eosinophiles	0-5	0-500
Polynucléaires Basophiles	0-1	0-50
Lymphocytes	20-40	1.500-4.000
Monocytes	3-10	100-1.000

II-3-4 Interprétations

Valeurs pathologiques

Les résultats ont été interprétés en tenant compte des paramètres recueillis dans les tableaux précédents.

Tableau IV : Degrés d'intensité de l'anémie [14].

Intensité de l'anémie	Taux d'Hb (g/dL)
Anémie sévère	<7
Anémie franche	7 à 8
Anémie modérée	8 à 10
Anémie frustrée	<12

Tableau V : Paramètres de classification des anémies [130].

Types d'anémie	Paramètres d'appréciation
Anémie Normochrome Normocytaire	85 < VGM < 95 fl ; TCMH ≥ 32pg
Anémie Macrocytaire	VGM ≥ 98 fl
Anémie Hypochrome Microcytaire	VGM < 80 fl ; TCMH <32pg

Tableau VI : Critères d'appréciation des atteintes plaquettaires [14, 22].

Types	Valeurs/mm ³
Thrombopénie	< 150.000
Thrombocytose	>500.000

Tableau VII : Seuils d'appréciation de la lignée leucocytaire [14].

Paramètres	Observation	Valeurs absolues /mm ³
GB	Hyperleucocytose	> 10.000
	Leucopénie	<4.000
PNN	Neutrophilie	>7.000
	Neutropénie	<1.700
PNE	Hyperéosinophilie	>400
PNB	Basocytose	>50
Lymphocytes	Lymphocytose	>4.000
	Lymphopénie	<1.500
Monocytes	Monocytose	>1.000

II-4 Métabolisme du fer

II-4-1 Fer sérique

L'automate de biochimie PKL PPC 125 utilise pour le dosage du fer sérique une méthode de dosage colorimétrique photométrique appelée méthode TPTZ [2,4,6-tri(2-pyridyl)1-3-5-triazine]

II-4-1-1 Principe

Le Fe^{3+} est réduit à Fe^{2+} qui forme un complexe bleu avec la TPTZ [2,4,6-tri(2-pyridyl)1-3-5-triazine]. Ce complexe présente une absorption maximale à 590 nm. L'intensité de cette couleur est proportionnelle à la concentration en fer dans l'échantillon [72, 73].

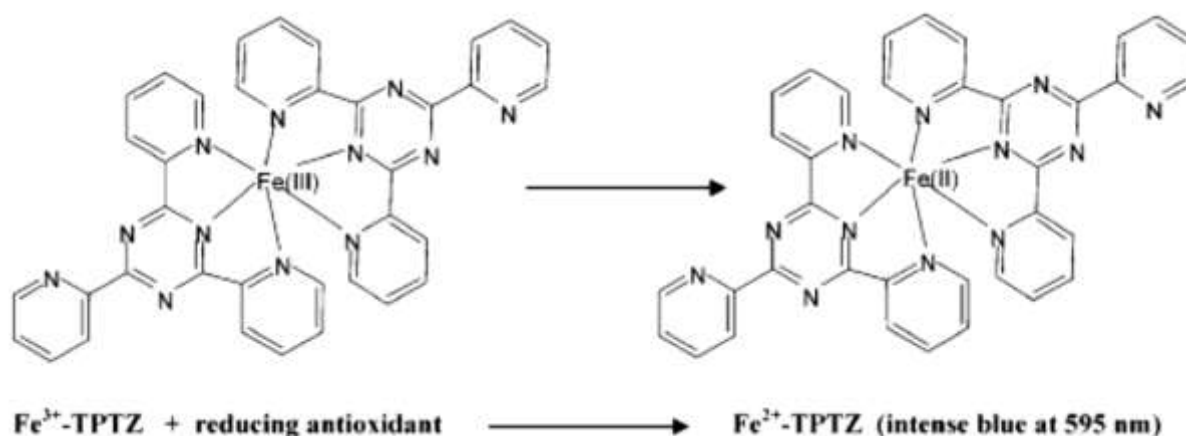


Figure 8 : Schéma d'un dosage colorimétrique [108]

II-4-1-2 Mode opératoire

Il consiste à faire passer à l'automate du sérum recueilli dans une cupule. L'appareil prélève 50µl de ce sérum et l'analyse, puis il affiche sur l'écran les résultats qui sont imprimés.

II-4-1-3 Valeurs normales

Les valeurs usuelles du fer sérique sont [72] :

- Chez l'homme : 59 à 148 µg/dL (10,6 à 28,3 µmol/L)

- Chez la femme : 37 à 145 µg/dL (6,6 à 26 µmol/L).
- Chez le nouveau-né : 100 à 200 µg/dL (18 à 30 µmol/L), les valeurs de l'adulte n'étant atteintes qu'en 2 à 3 ans [22].

Facteur de conversion [22] :

- $\mu\text{g}/100\text{ mL} \times 0,179 = \mu\text{mol}/\text{L}$
- $\mu\text{mol}/\text{L} \times 5,6 = \mu\text{g}/100\text{ mL}$

II-4-1-4 Interprétations

- Hypersidérémies

Le fer sérique est très élevé dans les hémochromatoses. Il est à plus de 40 µmol/L [22].

- Hyposidérémies

L'hyposidérémie, définie par une concentration du fer sérique inférieure à 10µmol/L (souvent 3 à 4), a deux causes : les carences martiales et les états inflammatoires [22].

II-4-2 Ferritinémie

Le SNIBE MAGLUMI 800 utilise pour le dosage de la ferritinémie une méthode d'immuno-dosage en sandwich par chimiluminescence.

II-4-2-1 Principe

Les immuno- dosages en sandwich utilisent deux anticorps différents qui lient le même analyte (ferritine). L'un des anticorps est immobilisé sur un support solide et est utilisé pour extraire l'analyte des échantillons. Un deuxième anticorps marqué est mélangé avec l'échantillon [93]. Une fois que l'analyte est « pris en sandwich » entre les deux anticorps, un tampon d'élution est appliqué pour éluer l'analyte et les anticorps marqués [93]. Par la suite, un catalyseur est ajouté pour déclencher une réaction chimioluminescente. Le signal lumineux est

mesuré par un photomultiplicateur, qui est proportionnel à la concentration de ferritine présente dans les échantillons [23, 36, 63, 65, 86].

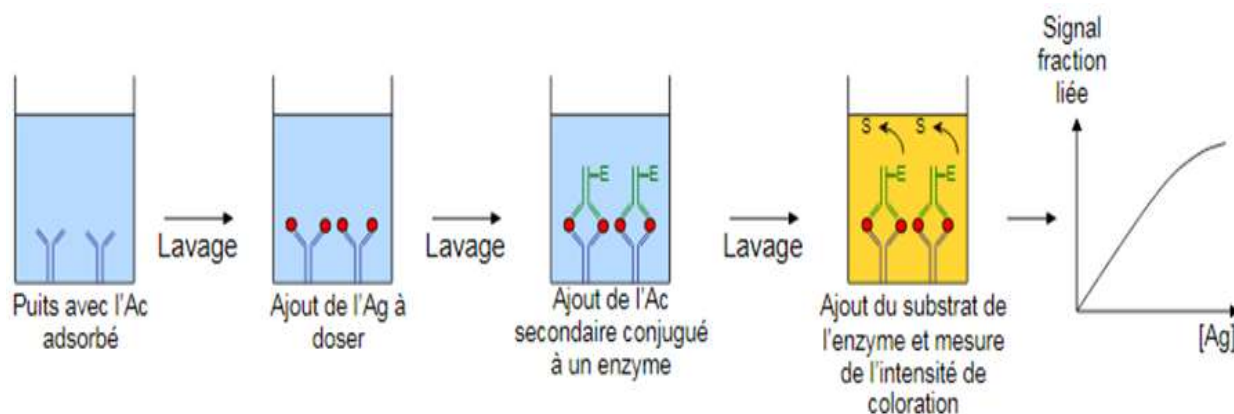


Figure 9 : Schéma d'un immuno-dosage en sandwich [10]

II-4-2-2 Mode opératoire

Il consiste à faire passer à l'automate du sérum recueilli dans un tube à essai. L'appareil prélève 40µl de ce sérum et l'analyse, puis il affiche sur l'écran les résultats qui sont imprimés.

II-4-2-3 Valeurs normales

Les valeurs normales de la ferritine sont [23, 36, 63, 65, 86] :

- Chez la femme en période d'activité génitale : 13 à 232 µg/L.
- Chez l'homme et chez la femme après la ménopause : 25 à 350 µg/L.

Chez l'enfant : la concentration de ferritine est élevée dans les premiers mois de la vie. D'importantes variations interindividuelles rendent délicate l'interprétation de ce dosage avant 10 ans [22].

II-4-2-4 Interprétations

Valeurs seuils d'une surcharge en fer :

- Surcharge modérée > 1 000 µg/L.
- Surcharge sévère > 2 500 µg/L.

Devant une anémie hypochrome, le dosage de la ferritine permet de distinguer les anémies hypochromes par carence martiale (ferritine basse) des anémies inflammatoires (ferritine > 800 µg/L) [22].

II-5 Interprétation de la relation entre le métabolisme du fer et les indices érythrocytaires

En l'absence d'inflammation ou d'atteinte hépatique, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande le seul dosage de la ferritine sérique, qui, abaissée, suffit à affirmer le diagnostic de carence en fer [66].

Tableau VIII : Modifications des marqueurs du métabolisme du fer et des indices érythrocytaires en fonction du type d'anémie [131]

Paramètres	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire/ maladie chronique	Anémie mixte	Trait thalassémique
Hb	Bas	bas	bas	bas ou normal
VGM	bas	bas ou normal	bas	très bas
Sidérémie	basse	basse	basse	normale
Transferrine	élevée	basse ou normale	variable	normale
Coefficient de saturation de la transferrine	bas	bas ou normal	bas	normal
ZnPP fraction de la protoporphyrine érythrocytaire liée au zinc	élevée	normale ou peu élevée	élevée	normale ou élevée
RsTf (récepteurs solubles de la transferrine)	élevé	normal	élevé	élevé
Ret-He contenu en hémoglobine du réticulocyte	bas	normal	bas	bas
Marqueurs de l'inflammation	bas	élevés	élevés	bas
Ferritine	basse	normale ou élevée	variable	normale
Ratio RsTf/ferritine	élevé	bas ou normal	élevé	normal ou élevé
Hepcidine	basse	élevée	variable	basse ou normale

III- SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES

Toutes les données ont été recueillies sur des fiches individuelles d'enquête, saisies et traitées par le logiciel Epi info 6. Les résultats attendus seront présentés sous formes de tableaux et graphiques réalisés grâce au logiciel Microsoft Excel. L'ensemble du travail sera saisi avec Microsoft Word.

DEUXIEME SECTION:
RESULTATS ET COMMENTAIRES

I- RECAPITULATIFS DES DONNEES

La sélection a permis de recenser 49 patients, dont 4 ont été exclus de l'étude parce que certains avaient uniquement des données cliniques.

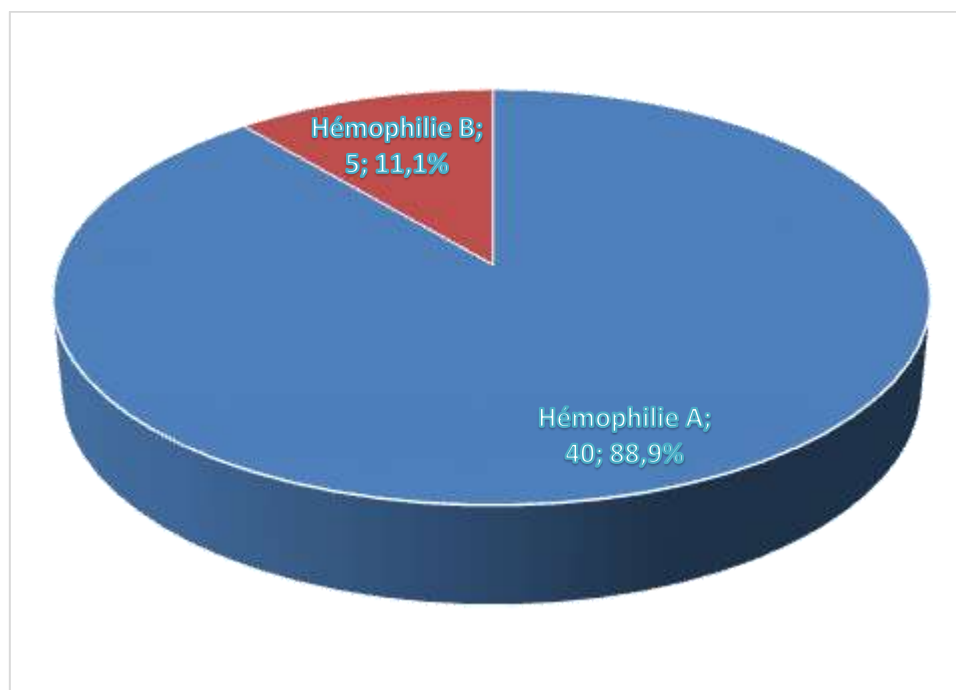


Figure 10 : Diagramme récapitulatif du nombre de patients

Dans notre population, nous avons un ratio de 8 hémophiles A pour 1 hémophile B.

Tableau IX : Distribution selon la sévérité de l'hémophilie

Degré	Effectif	Pourcentage (%)
Sévère	36	80
Modérée	7	15,6
Mineure	2	4,4
Total	45	100

La majorité des patients présente une hémophilie sévère.

II- DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

II-1 Age et sexe

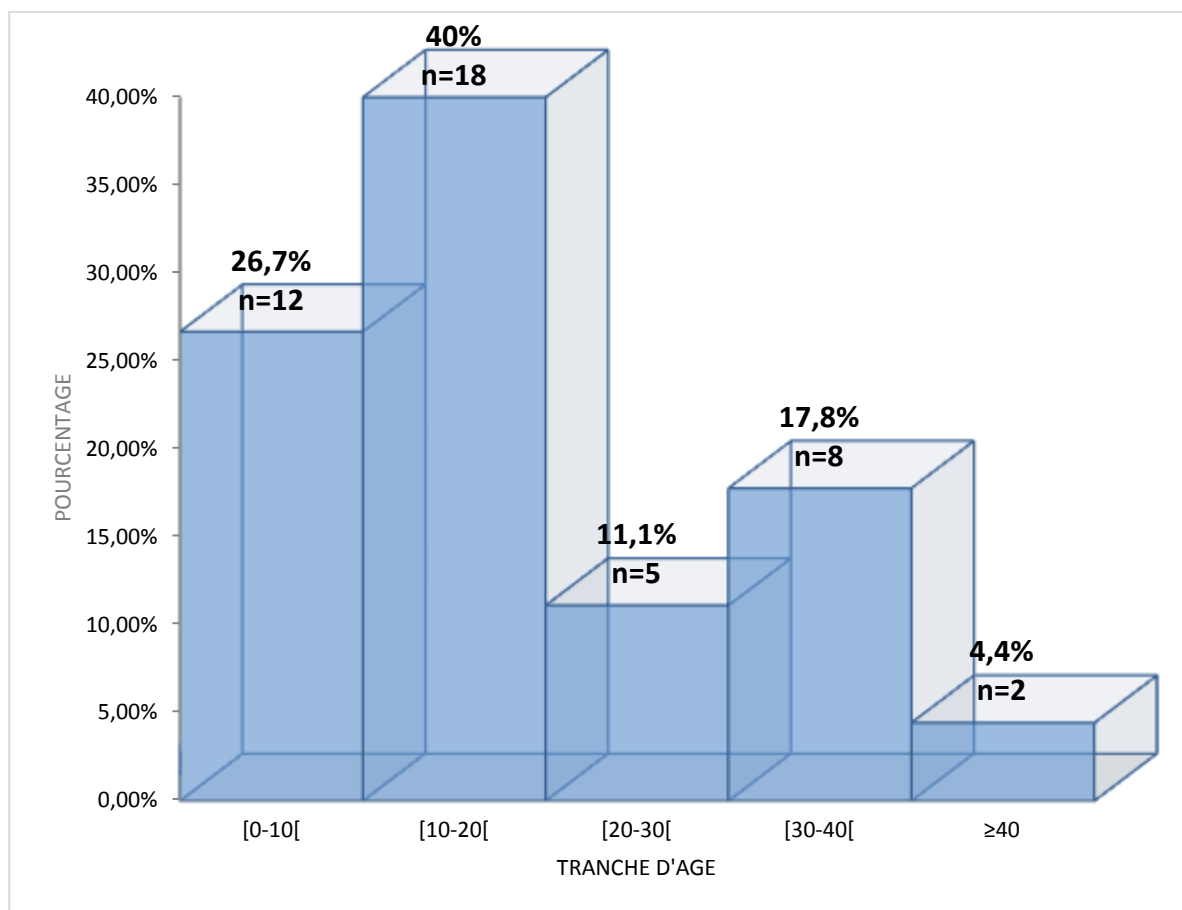


Figure 11 : Répartition de la population selon l'âge

Les patients de notre étude sont tous de sexe masculin. L'âge moyen est de $17,6 \pm 11,5$ ans avec un minimum de 2 ans et un maximum de 48 ans.

II-2 Origine

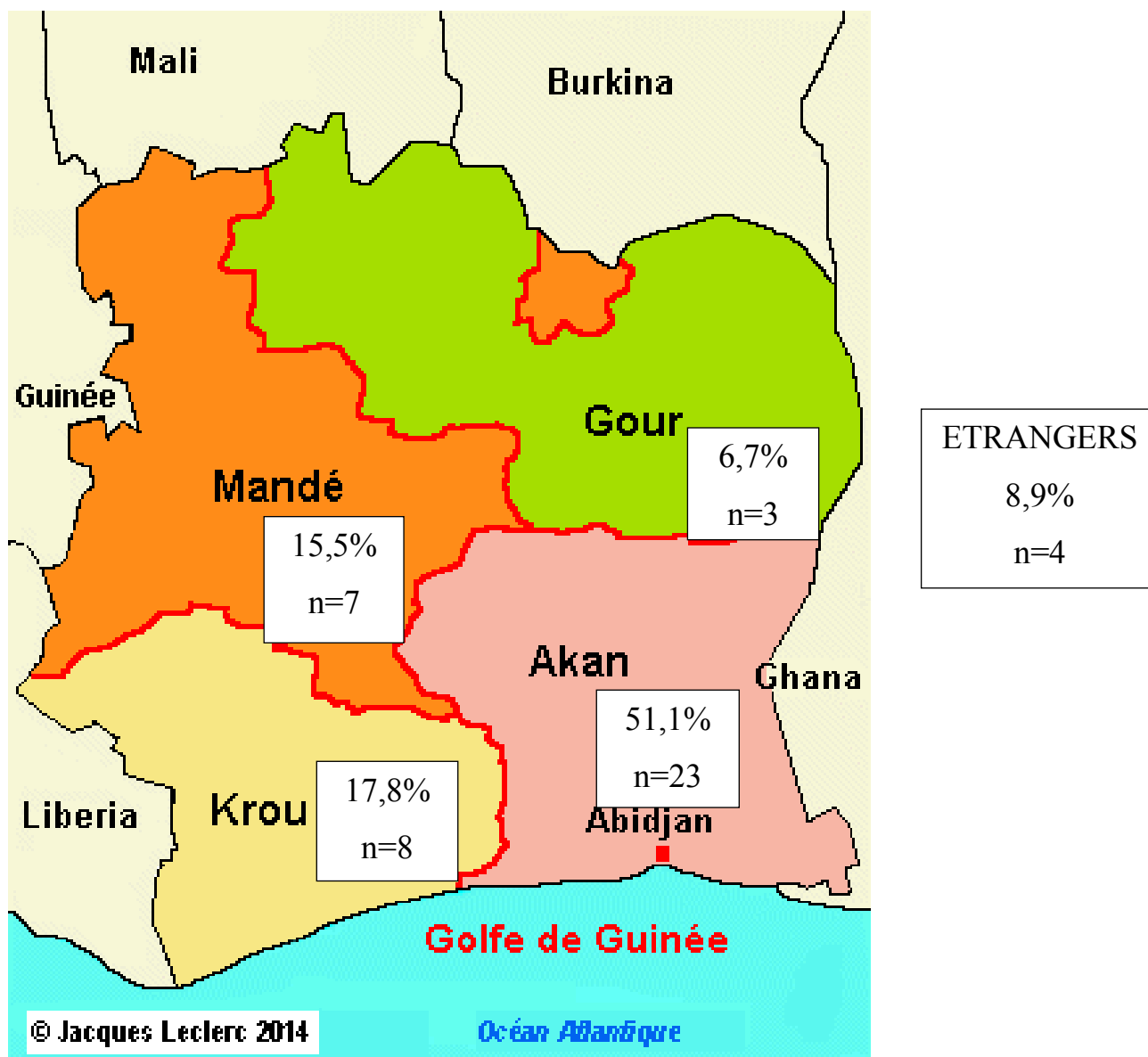


Figure 12 : Distribution selon le groupe ethnique

Le groupe Akan représente plus de la moitié de la population.

Tableau X : Répartition de la population selon la ville de résidence.

Lieu de résidence	Effectifs	Pourcentage (%)
Abidjan	21	46,7
Aboisso	1	2,2
Adzopé	5	11,1
Anyama	2	4,4
Ayamé	3	6,7
Bouaké	2	4,4
Dabou	1	2,2
Daloa	2	4,4
Gd Bassam	1	2,2
Gd Lahou	1	2,2
Korhogo	1	2,2
Man	1	2,2
Sakassou	1	2,2
Sinfra	1	2,2
Tabou	1	2,2
Vavoua	1	2,2
Total intérieur du pays	24	53,3
Total général	45	100

Les patients résident à Abidjan en grande majorité

II-3 Activité professionnelle

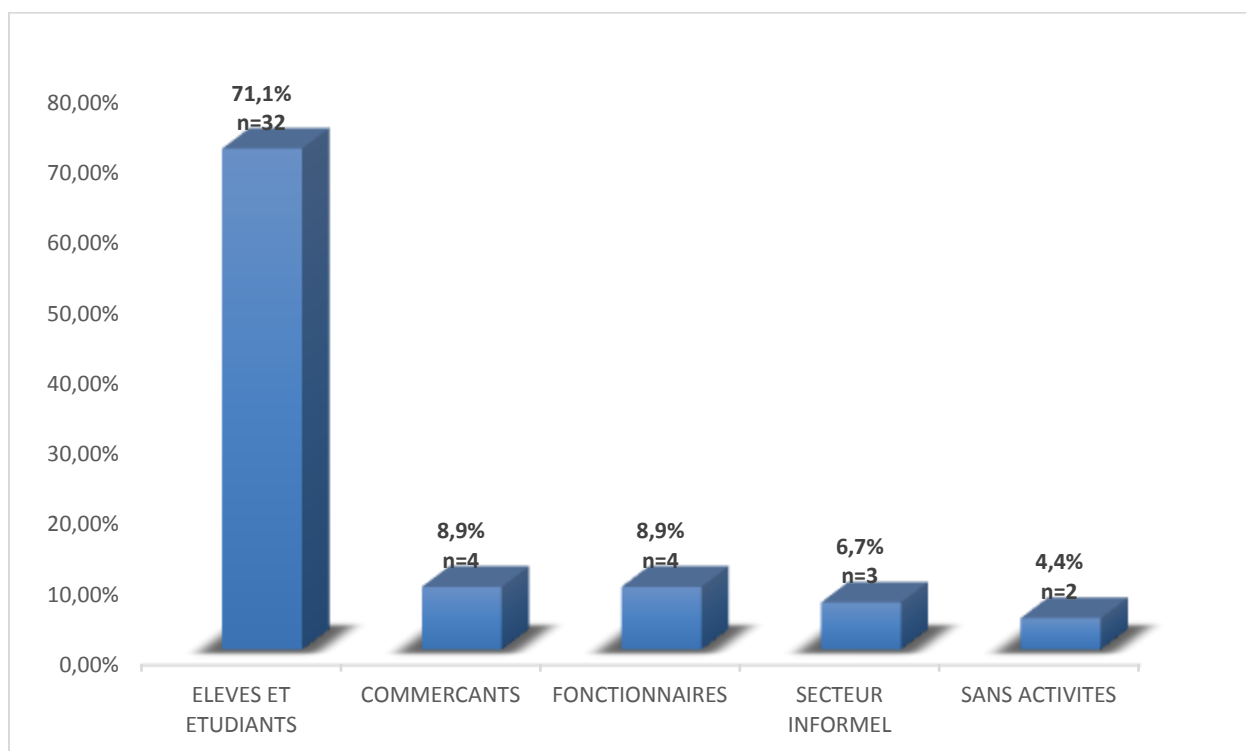


Figure 13 : Répartition des patients selon leur activité professionnelle

Les patients de notre étude sont pour la plupart des élèves et étudiants.

II-4 Activité sportive

Tableau XI : Distribution selon la pratique d'activité physique

Pratique d'une activité physique	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	16	35,6
Non	29	64,4
Total	45	100

Un tiers des patients pratiquent une activité physique régulière.

III- DONNEES CLINIQUES

III-1 Circonstances de découvertes

Tableau XII : Distribution selon l'âge de la découverte de la maladie

Age en mois	Effectif	Pourcentage (%)
1-12 mois	21	46,7
13-25 mois	2	4,4
26-38 mois	4	8,9
39-51 mois	3	6,7
≥ 52 mois	11	24,4
Non précisé	4	8,9
Total	45	100

La maladie est principalement découverte au cours de la première année de vie.

Tableau XIII : Répartition selon les circonstances de découverte de l'affection

Circonstances	Effectif	Pourcentage (%)
Circoncision	15	33,3
Bilan systématique	12	26,7
Hémorragies extériorisées	9	20,1
Hémarthroses	6	13,3
Hémorragies spontanées	2	4,4
Hématomes	1	2,2
Total	45	100

La principale circonstance de découverte de la maladie est la circoncision.

III-2 Manifestions cliniques

Tableau XIV : Répartition selon les signes cliniques de la maladie

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage (%)
Hémarthroses	35	77,8
Hématomes	17	37,8
Hémorragies extériorisées	17	37,8
Hémorragies provoquées	15	33,3

Certains patients présentent plusieurs manifestations cliniques à la fois. Les hémarthroses en sont les plus fréquentes.

Tableau XV : Répartition des patients présentant des complications de la maladie

Complication	Effectif	Pourcentage (%)
Déformation articulaire	15	51,7
Hémarthroses répétitives	9	31
Arthropathie hémophilique	4	13,8
Pseudotumeur hémophilique	1	3,5
Total	29	100

La déformation articulaire est la complication la plus rencontrée.

III-3 Traitements

Tableau XVI : Distribution selon le traitement reçu

Traitement reçu	Effectif	Pourcentage (%)
Concentré en facteur VIII	33	73,3
Traitement martial	23	51,1
Plasma frais congelé	20	44,4
Sang total	18	40
Cryoprécipité	10	22,2
Concentre en facteur IX	5	11,1
Concentre érythrocytaire	3	6,7

Nos patients ont recours à plusieurs traitements dont les plus utilisés sont le concentré en facteur VIII et la supplémentation en fer.

IV- DONNEES BIOLOGIQUES

IV-1 Hémogramme

IV-1-1 Lignée érythrocytaire et plaquettaire

Tableau XVII : Valeurs des paramètres érythrocytaires et plaquettares

Paramètres	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Hématie ($10^6/\text{mm}^3$)	4,9	0,84	2,85	7,74
Hb (g/dL)	11,33	2,16	7	15,5
Hte (%)	36,77	6,02	26,5	50,3
VGM (fL)	77,47	9,83	57,5	102
TCMH (pg)	23,66	3,87	15,1	30,8
CCMH (%)	30,55	2,07	26,3	34,8
Plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	323,66	136,55	18,8	768

Les valeurs moyennes présentent une population ayant une anémie frustre de type hypochrome microcytaire avec un taux d'hématies et de plaquettes normal.

Tableau XVIII : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'anémie

Présence d'anémie	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	33	73,3
Non	12	26,7
Total	45	100

Environ trois quarts des patients présentent une anémie.

Tableau XIX : Distribution selon le degré de l'anémie

Degré de l'anémie	Effectif	Pourcentage (%)
Anémie frustre	21	63,6
Anémie modérée	9	27,3
Anémie franche	3	9,1
TOTAL	33	100

Plus de la moitié des sujets a une anémie frustre.

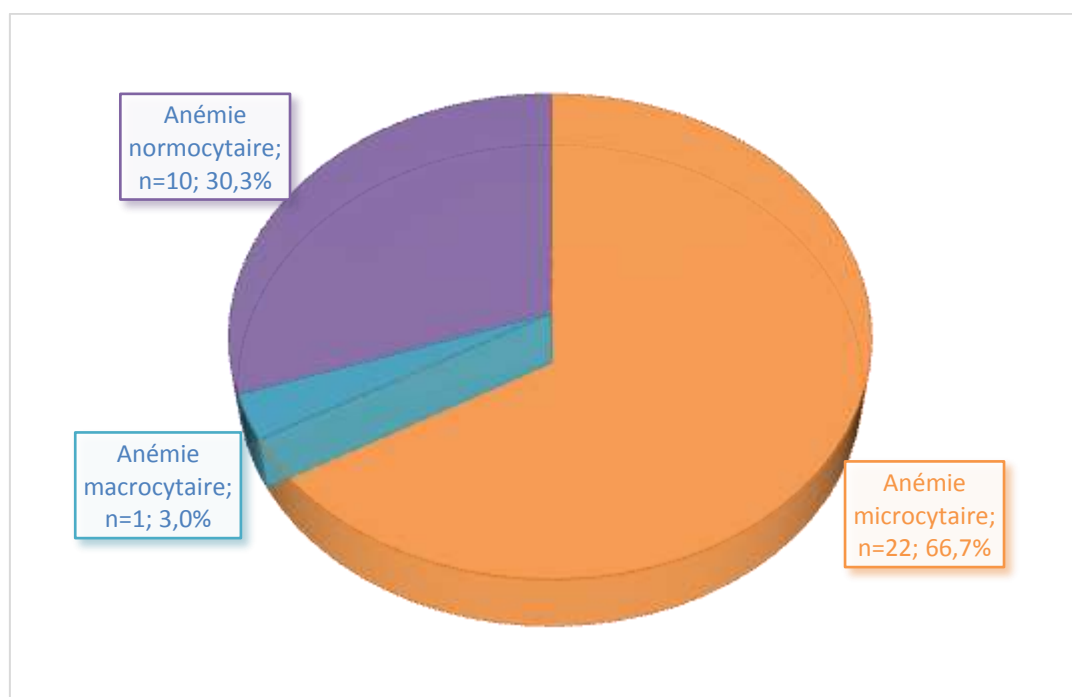


Figure 14 : Répartition selon le type d'anémie

L'anémie microcytaire prédomine.

Tableau XX : Répartition de la population selon le taux de plaquettes

Taux de plaquettes	Effectif	Pourcentage (%)
Thrombopénie	2	4,4
Normal	34	75,6
Thrombocytose	9	20
Total	45	100

Le taux de plaquette est normal pour la majeure partie des malades.

IV-1-2 Lignée leucocytaire

Tableau XXI: Valeur des paramètres leucocytaires

Paramètres/mm ³	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
GB	5939	1969	2940	11800
PNN	2531	1240	108	6180
PNE	198	141	26	610
PNB	67	15	4	175
L	2632	1144	241	5780
M	490	298	22	1770

Les valeurs moyennes appartiennent sauf pour les PNB à l'intervalle des valeurs références.

Tableau XXII : Répartition selon la présence d'anomalies leucocytaires

Anomalies des GB	Effectif	Pourcentage (%)
Basocytose	28	62,2
Neutropénie	12	26,7
Lymphopénie	5	11,1
Hyperlymphocytose	5	11,1
Leucopénie	4	8,9
Hyperéosinophilie	4	8,9
Hyperleucocytose	2	4,4
Monocytose	2	4,4

Plus de la moitié de la population présente une basocytose.

IV-2 Métabolisme du fer

Tableau XXIII : Bilan de certains éléments du métabolisme du fer

Paramètre du fer	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Fer sérique (mg/L)	0,34	0,25	0,01	1,02
Ferritinémie (ng/mL)	60,01	37,53	6,67	147,11

Le bilan martial moyen révèle une sidérémie basse avec une ferritinémie normale.

Tableau XXIV : Répartition de la population selon la sidérémie et la ferritinémie

Paramètres	Effectif	Pourcentage (%)
Hyposidérémie	39	86,7
Ferritinémie normale	37	82,2
Hypoferritinémie	8	17,8
Sidérémie normale	6	13,3

La grande majorité des patients présente une hyposidérémie et une ferritinémie normale.

IV-3 Relation entre le bilan martial et les données érythrocytaires

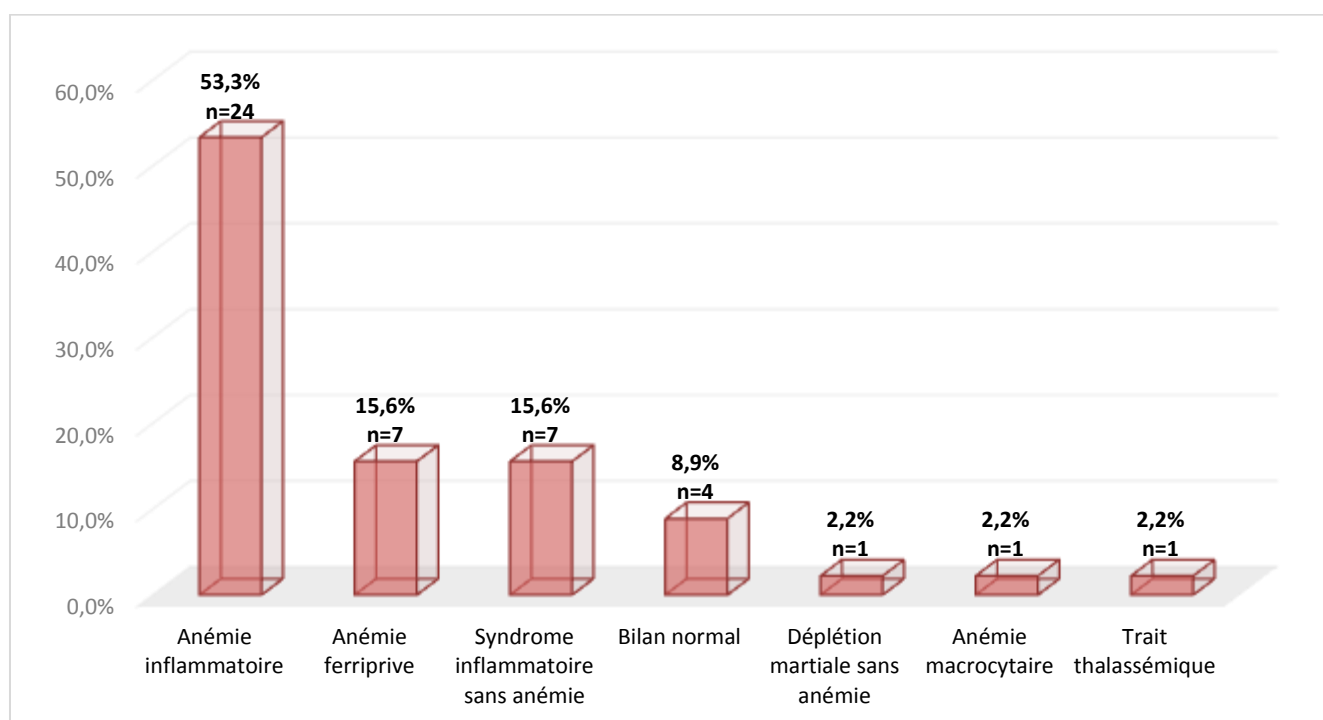


Figure 15 : Répartition des patients en fonction de l'interprétation du bilan martial et érythrocytaire.

Plus de la moitié de la population souffre d'anémie inflammatoire.

Tableau XXV : Profil des patients présentant un syndrome inflammatoire associé ou non à une anémie

Numéro Patient	Age (ans)	Hb (g/dL)	VGM (fL)	TCMH (pg)	Fer		Ferritinémie		Interprétation
					Sérique (mg/mL)		(ng/mL)		
108	9	7,6	71,4	20,4	0,18	Bas	88,79	Normale	Anémie inflammatoire
125	12	8,8	80,3	24,9	0,09	Bas	93,73	Normale	Anémie inflammatoire
137	12	8,8	75,2	22,9	0,18	Bas	46,44	Normale	Anémie inflammatoire
68	10	9	71	23,9	0,03	Bas	61,36	Normale	Anémie inflammatoire
100	10	9,5	60,8	16,2	0,21	Bas	25,25	Normale	Anémie inflammatoire
136	13	9,6	67,2	18,9	0,22	Bas	27,08	Normale	Anémie inflammatoire
48	5	10,2	69,4	21,2	0,32	Bas	67,06	Normale	Anémie inflammatoire
42	8	10,3	77,5	24,9	0,43	Bas	50,59	Normale	Anémie inflammatoire
126	5	10,6	74,3	23,4	0,01	Bas	50,63	Normale	Anémie inflammatoire
99	12	10,6	76,3	22,3	0,39	Bas	32,08	Normale	Anémie inflammatoire
7	17	10,6	78,6	24,8	0,18	Bas	56,25	Normale	Anémie inflammatoire
46	2	10,8	69,1	21,5	0,45	Bas	28,18	Normale	Anémie inflammatoire
101	7	11	70,8	19,9	0,2	Bas	26,12	Normale	Anémie inflammatoire
82	10	11,1	78,9	24,3	0,4	Bas	41,22	Normale	Anémie inflammatoire
131	12	11,4	84,1	26,9	0,03	Bas	120,21	Normale	Anémie inflammatoire
110	13	11,5	74,7	25,1	0,09	Bas	65,3	Normale	Anémie inflammatoire
71	7	11,6	74,2	25,8	0,48	Bas	88,27	Normale	Anémie inflammatoire
81	31	11,8	73	23	0,53	Bas	90,54	Normale	Anémie inflammatoire
26	35	11,9	82,1	24,7	0,31	Bas	147,11	Normale	Anémie inflammatoire
98	15	12	89,6	28,6	0,5	Bas	66,81	Normale	Anémie inflammatoire
86	19	12,1	81,4	25,5	0,49	Bas	57,24	Normale	Anémie inflammatoire
103	36	12,2	88,2	28	0,56	Bas	64,72	Normale	Anémie inflammatoire
124	15	12,7	75,5	22,4	0,1	Bas	43,55	Normale	Anémie inflammatoire
113	15	12,8	84,2	27,4	0,56	Bas	64,72	Normale	Anémie inflammatoire
117	10	12,3	74,2	24,1	0,43	Bas	93,72	Normale	Syndrome inflammatoire
80	23	13	81,7	26,2	0,4	Bas	87,09	Normale	Syndrome inflammatoire
122	33	13,5	86,9	25,8	0,4	Bas	59,21	Normale	Syndrome inflammatoire
72	35	14,1	78,4	24,8	0,51	Bas	61	Normale	Syndrome inflammatoire
116	32	14,5	81,4	27,7	0,26	Bas	27,73	Normale	Syndrome inflammatoire
109	26	14,8	85,1	26,5	0,16	Bas	108,32	Normale	Syndrome inflammatoire
123	34	15,4	87,5	27,5	0,04	Bas	116,81	Normale	Syndrome inflammatoire

La majorité des patients présente un syndrome inflammatoire associé ou non à une anémie se manifestant par un fer sérique bas et une ferritinémie normale.

Tableau XXVI : Profil des patients présentant une déplétion martiale ou une anémie ferriprive

Numéro Patient	Age (ans)	Hb (g/dL)	VGM (fL)	TCMH (pg)	Fer Sérique (mg/mL)	Sérique	Ferritinémie (ng/mL)	Interprétation
9	7	7	60,8	16,1	0,26	Bas	9,87 Basse	Anémie ferriprive
41	15	7,6	62	17,6	0,13	Bas	10,72 Basse	Anémie ferriprive
49	24	8,6	60,1	16,3	0,01	Bas	6,67 Basse	Anémie ferriprive
121	4	8,8	60,2	16,5	0,04	Bas	9,75 Basse	Anémie ferriprive
91	21	9,8	57,5	15,1	0,19	Bas	7,03 Basse	Anémie ferriprive
23	6	10,5	76,6	22,4	0,25	Bas	10,32 Basse	Anémie ferriprive
64	16	12,4	92,8	20,9	0,41	Bas	15,13 Basse	Anémie ferriprive
115	40	15,5	91,8	30,8	0,14	Bas	18,28 Basse	Déplétion martiale

Environ un patient sur cinq souffre d'une carence martiale caractérisée par un fer sérique bas et une ferritinémie basse.

Tableau XXVII : Profil martial et érythrocytaire des autres patients de l'étude

Numéro Patient	Age (ans)	Hb (g/dL)	VGM (fL)	TCMH (pg)	Fer Sérique (mg/mL)	Sérique	Ferritinémie (ng/mL)	Interprétation
21	48	8,4	102	29,4	0,97	Normal	65,14 Normale	Anémie macrocytaire
22	3	11,2	78,7	24,5	0,62	Normal	49,14 Normale	Bilan normal
77	9	11,9	80	25	0,75	Normal	141,17 Normale	Trait thalassémique
38	19	13,5	90,4	27,8	0,7	Normal	121,92 Normale	Bilan normal
79	30	13,5	86,3	28,1	1,02	Normal	106,05 Normale	Bilan normal
44	28	15,1	81,8	24,5	0,82	Normal	72,31 Normale	Bilan normal

Le bilan est normal chez une faible proportion de la population d'étude.

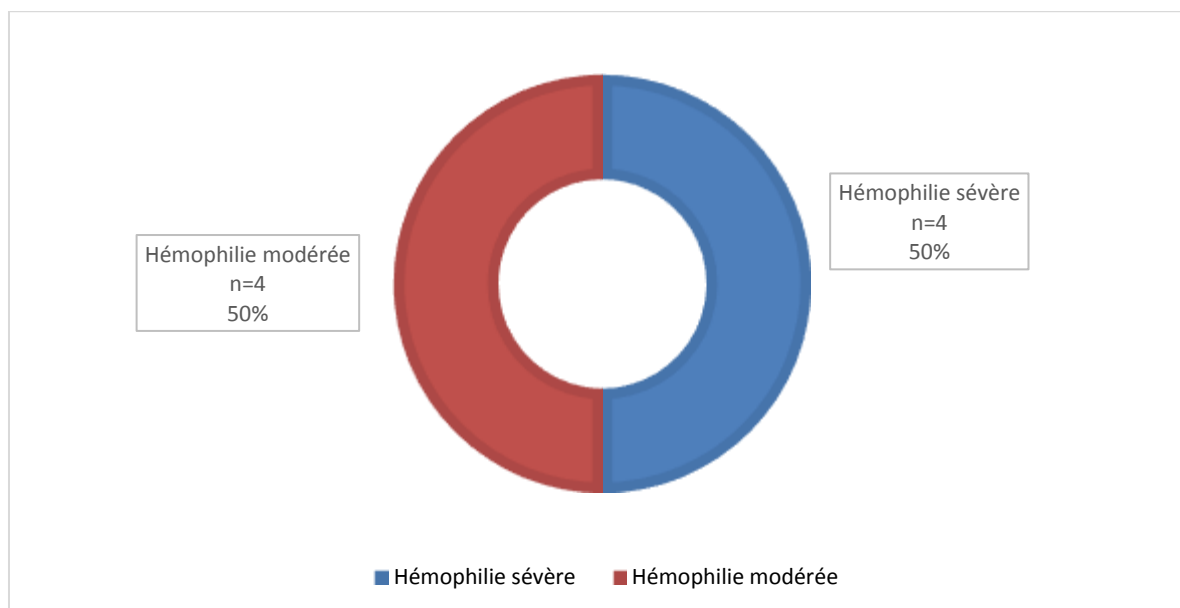


Figure 16 : Répartition des patients présentant une carence martiale en fonction de la sévérité de l'hémophilie.

La carence martiale est équitablement répartie entre hémophiles de types sévères et modérés.

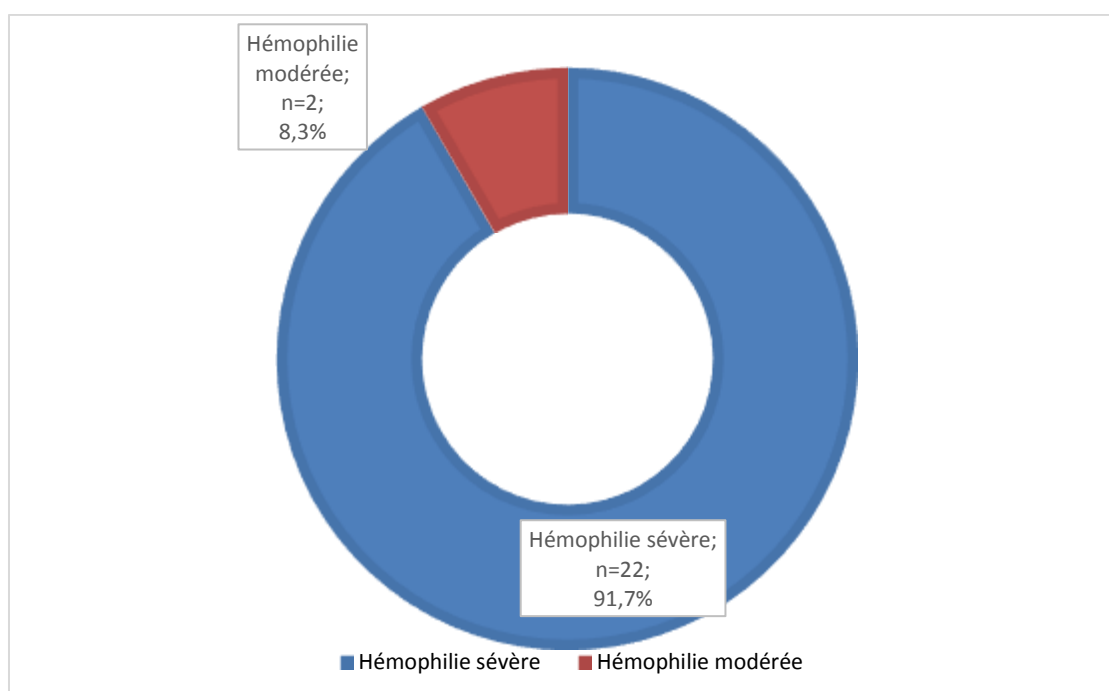


Figure 17 : Répartition des patients présentant une anémie inflammatoire en fonction de la sévérité de l'hémophilie.

L'anémie inflammatoire est majoritairement présente chez les hémophiles sévères.

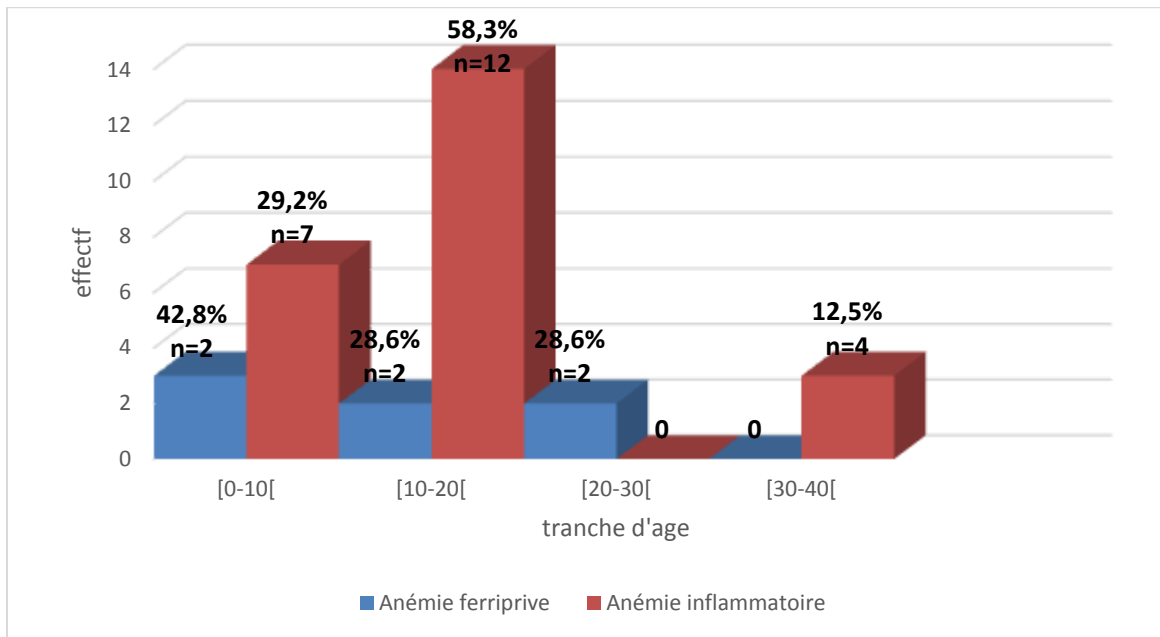


Figure 18 : Répartition des patients atteints de carence martiale et d’anémie inflammatoire en fonction de l’âge.

La majorité des patients ayant une anémie inflammatoire ont moins de 20 ans. Ceux présentant la carence martiale sont en grande partie âgés de moins de 30 ans.

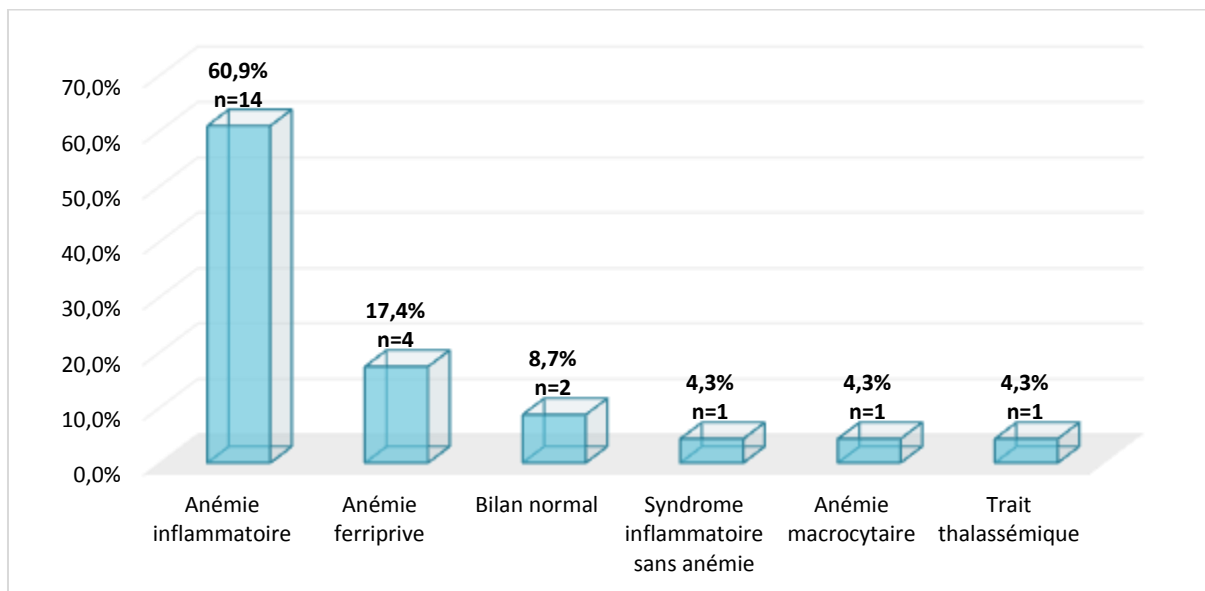


Figure 19 : Répartition des patients ayant reçu un traitement martial en fonction de l’interprétation du bilan martial et érythrocytaire.

La majeure partie des patients traités avec le fer présente une anémie inflammatoire.

Tableau XXVIII : Profils des patients ayant bénéficié d'un traitement martial

Numéro Patient	Age (ans)	Hb (g/dL)	VGM (fL)	TCMH (pg)	Fer Sérique (mg/mL)	Sérum Ferritinémie (ng/mL)	Interprétation
9	7	7	60,8	16,1	0,26	Bas	Anémie ferriprive
41	15	7,6	62	17,6	0,13	Bas	Anémie ferriprive
108	9	7,6	71,4	20,4	0,18	Bas	Anémie inflammatoire
21	48	8,4	102	29,4	0,97	Normal	Anémie macrocytaire
137	12	8,8	75,2	22,9	0,18	Bas	Anémie inflammatoire
68	10	9	71	23,9	0,03	Bas	Anémie inflammatoire
136	13	9,6	67,2	18,9	0,22	Bas	Anémie inflammatoire
91	21	9,8	57,5	15,1	0,19	Bas	Anémie ferriprive
48	5	10,2	69,4	21,2	0,32	Bas	Anémie inflammatoire
23	6	10,5	76,6	22,4	0,25	Bas	Anémie ferriprive
7	17	10,6	78,6	24,8	0,18	Bas	Anémie inflammatoire
126	5	10,6	74,3	23,4	0,01	Bas	Anémie inflammatoire
46	2	10,8	69,1	21,5	0,45	Bas	Anémie inflammatoire
82	10	11,1	78,9	24,3	0,4	Bas	Anémie inflammatoire
22	3	11,2	78,7	24,5	0,62	Normal	Bilan normal
131	12	11,4	84,1	26,9	0,03	Bas	Anémie inflammatoire
71	7	11,6	74,2	25,8	0,48	Bas	Anémie inflammatoire
81	31	11,8	73	23	0,53	Bas	Anémie inflammatoire
26	35	11,9	82,1	24,7	0,31	Bas	Anémie inflammatoire
77	9	11,9	80	25	0,75	Normal	Trait thalassémique
103	36	12,2	88,2	28	0,56	Bas	Anémie inflammatoire
117	10	12,3	74,2	24,1	0,43	Bas	Syndrome inflammatoire
79	30	13,5	86,3	28,1	1,02	Normal	Bilan normal

Deux patients sur trois de cette sous population souffrent d'une anémie inflammatoire.

TROISIEME SECTION:
DISCUSSION

Sur 49 patients reçus pour l'étude, 45 remplissant les critères d'inclusion ont constitué notre cohorte. Il ne s'agit pas de tous les patients atteints de troubles hémorragiques héréditaires répertoriés au service d'hématologie, mais de ceux qui étaient disponibles pour notre étude sur le métabolisme du fer.

Notre population comprenait 88,9% d'hémophiles A et 11,1% d'hémophiles B. Ces résultats sont proches de ceux publiés dans le rapport mondial 2016 qui fait référence à 91,4% hémophiles A et à 8,6% d'hémophiles B en Côte d'Ivoire [138].

La majorité des patients présentaient des formes sévères. Cette répartition des patients selon la sévérité de l'hémophilie dans notre série se distingue de celle décrite par Diop et al. [38] qui rapportaient la prédominance des formes modérées suivies des formes majeures puis mineures qu'ils estimaient être liée à la forte mortalité des formes majeures et la difficulté diagnostique des formes mineures au Sénégal, mais s'apparente à celle réalisée par Narindra et al. [97] qui a répertorié une grande proportion d'hémophilie sévère à Madagascar comme l'études de Soucie et al. Aux Etats Unis [127].

I- DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

I-1 Age

L'âge de notre population d'étude variait de 2 à 48 ans, avec une moyenne de 17 ans. La tranche d'âge majoritaire était celle de 10 à 19 ans avec 40%, suivie de celle de 0 à 9 ans avec 26,7% et celle de 30 à 39 ans avec 17,8%. L'âge moyen des patients était ainsi éloigné de celui de l'étude de Narindra et al. [97] qui avaient trouvé un âge moyen de 12 ans et des extrêmes de 3 ans et 36 ans. Cette dissemblance pourrait être liée à l'espérance de vie des hémophiles à Madagascar où le diagnostic et la prise en charge restent encore peu accessibles. Par ailleurs, notre âge moyen se rapprochait de celui des études effectués par Guissou [62] à Dakar et par Boco et al. [17] à Cotonou qui était de 19 ans pour les deux.

Les tranches d'âges comprises entre 0 et 9 ans ainsi que 10 et 19 ans étaient les plus représentées ; ce qui est le reflet de la population générale ivoirienne. En effet, selon les données statistiques du recensement général de la population de 2014, 56% de la population était âgé de 15 à 64 ans et 2,5% avait plus de 65 ans [74].

I-2 Origine

La répartition des hémophiles selon le groupe ethnique a donné une prédominance du groupe Akan avec un pourcentage de 51,1. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le groupe Akan est le groupe majoritaire dans le recensement de la population ivoirienne fait en 2014. Le pourcentage de ce groupe ethnique était de 42,1 [74]. Selon Sangaré et al. [119], la prédominance du groupe Akan s'expliquerait par le fait que le recrutement des patients a eu lieu dans le Sud de la Côte d'Ivoire où le groupe Akan est le plus important.

La majorité des patients de notre étude résidait à Abidjan avec une proportion de 46,7%. Ce résultat serait dû au fait que Abidjan est la ville la plus peuplée du pays selon le recensement de la population ivoirienne effectué en 2014 [74]. Le fait que le CHU se trouve dans cette ville constitue une autre explication de la prépondérance de ce taux.

I-3 Activités professionnelles et sportives

La population d'étude comportait 71,1% d'élèves et étudiants. Ce taux élevé de scolarisation était légèrement supérieur à celui des garçons ivoiriens scolarisés établi par l'UNICEF au cours des années 2008 à 2012 qui est de 67,1% [132]. Une seconde justification serait la prédominance de jeunes dans notre population d'étude.

La majorité de la population, soit 64,4%, ne pratiquait aucun sport. 35,6% en pratiquaient un. En effet, une étude menée par Gomis et al. [55] montre que la pratique d'une activité sportive est à encourager. La natation, la marche, le

vélo, peuvent être pratiqués en prêtant une attention particulière à l'équipement [57]. Ainsi, le sport permet de maintenir la mobilité et la force des articulations ainsi que la souplesse musculaire, toute personne atteinte d'hémophilie devrait être capable de poursuivre ses activités quotidiennes à la maison, à l'école et au travail [94].

II- DONNEES CLINIQUES

II-1 Circonstances de découverte

La maladie a été découverte au cours de la première année de vie des patients essentiellement lors de la circoncision avec un taux de 33,3%. En effet, la circoncision est une pratique très répandue en Côte d'Ivoire comme dans la plupart des pays africains. Elle se pratique généralement vers un an. C'était l'âge de découverte que nous avons trouvé lors de notre étude. Nos résultats se rapprochaient de l'étude de Guissou [62], qui avait trouvé également que la circoncision représentait la circonstance de découverte de l'hémophilie la plus répandue dans sa population d'étude hémophile vivant à Dakar.

II-2 Manifestations cliniques

Les types d'hémorragies fréquemment rencontrées étaient les hémarthroses, les hématomes et les hémorragies extériorisées, avec des pourcentages respectifs de 77,8, 37,8 et 37,8 à nouveau. Benajiba et al. [13] ont aussi observé les mêmes signes cliniques avec une prédominance des hémarthroses dans 60%, suivis par les hématomes 40% des cas. En effet, les principaux accidents hémorragiques les plus rencontrés chez les hémophiles sont les hémarthroses selon la littérature [88, 89, 113, 121].

Les déformations articulaires ont été observées dans 51,7% de cas chez nos patients. Celles-ci étaient le plus souvent localisées au niveau du genou. Nos résultats se rapprochent de ceux de Guissou [62] qui a trouvé 61,29% de complications orthopédiques dans son échantillon. Cependant nos résultats

s'éloignent de ceux de Benajiba et al. [13] qui ont trouvé 33% de déformation articulaire dans leur échantillon du fait que la prise en charge de la maladie y était précoce, empêchant ainsi l'installation de la déformation articulaire.

II-3 Traitements

La majorité des hémophiles étaient traités par des concentrés de facteur VIII dans 73,3% cas contre 11,1% pour les concentrés de facteur IX, suivis du plasma frais congelé dans 44,4% des cas. Ce résultat s'expliquerait par le fait que la plupart de patients avaient une hémophilie de type A qui nécessite l'administration de concentrés en facteur VIII.

A l'inverse au Maroc, Benajiba et al. [13] ont rapporté une utilisation préférentielle de plasmas frais congelés compte tenu du coût élevé des concentrés en facteurs. L'utilisation des facteurs en Côte d'Ivoire s'explique par le fait que notre pays bénéficie d'une aide extérieure pour l'approvisionnement en concentrés de facteurs.

III- DONNEES BIOLOGIQUES

III-1 Hémogramme

La moyenne du taux d'Hb était de $11,33 \pm 2,16$ g/dL avec des extrêmes allant de 7 à 15,5g/dL. Ce résultat se rapproche de celui de Diaw [37] qui a obtenu une moyenne de $12,02 \pm 2,35$ g/dL dans son étude de 2014 en Côte d'Ivoire. En effet, la prévalence de l'anémie dans notre population d'étude était de 73,3%. Par contre elle s'élevait à 49% dans l'étude de Diaw [37]. Cette proportion était composée à 63,6% d'anémie frustre et 66,7% d'anémie hypochrome microcytaire. Cette différence peut s'expliquer par le fait que notre population d'étude incluait une plus grande proportion d'hémophiles sévères qui aurait tendance à faire plus d'hémorragie.

Les valeurs des différents paramètres de la formule leucocytaire étaient normales en général, sauf une légère augmentation des PNB chez 62,2% des

patients. En effet cette augmentation des PNB survient dans les états allergiques ou inflammatoires (dermatoses, asthme, allergie, etc.), en cas de maladies hématologiques et de syndrome myéloprolifératif [15].

III-2 Métabolisme du fer

Au niveau du bilan martial, la concentration moyenne du fer sérique est de $0,34 \pm 0,25$ mg/L avec des extrêmes allant de 0,01 à 1,02 mg/L. Le taux moyen de ferritine sérique est de $60,01 \pm 37,53$ ng/mL avec des extrêmes de 6,67 et 147,11 ng/mL. Ce bilan martial nous oriente vers un syndrome inflammatoire. En effet l'inflammation se définit au niveau du bilan martial par un fer sérique bas et une ferritinémie normale ou augmentée [131, 135].

De plus 17,8% de la population avait une carence martiale révélée par un taux de ferritinémie qui était bas [103, 109].

III-3 Relation entre bilan martial et les données érythrocytaires

La prévalence de l'anémie inflammatoire était de 53,3% dans notre population hémophile. Alors que celle de l'anémie ferriprive était de 15,6%. Or, selon l'OMS 2 milliards de personnes – soit plus de 30% de la population mondiale – souffrent d'anémie, principalement en raison d'une carence en fer [100]. Si le déficit d'apport en fer reste la cause la plus fréquente d'anémie, d'autres facteurs peuvent également être impliqués, et notamment le statut inflammatoire [11].

La mesure de l'Hb seule n'est donc pas un indicateur fiable de la carence en fer [11]. Même lorsque l'anémie est d'origine ferriprive, l'Hb ne baisse que tardivement, alors que les réserves en fer sont déjà diminuées. La ferritine qui reflète l'état des réserves est plus sensible mais peu spécifique car elle est augmentée en situation d'inflammation, ce qui peut masquer un déficit martial. Le diagnostic de la carence en fer nécessite donc le plus souvent plusieurs

indicateurs, ce qui pose des problèmes de coût et de faisabilité lors d'études sur le terrain [24].

De plus, 37,5% des patients présentant une carence martiale ont moins de 10 ans et 25% âgé de 10 à 19 ans. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que la prévalence de la carence martiale chez les enfants d'âge préscolaire était de 63% et celle des enfants d'âge scolaire de 47%, selon Asobayire et al. dans leur étude en Côte d'ivoire [7].

Encore, 58,3% des patients atteint d'anémie inflammatoire ont entre 10 et 19 ans et 29,2% ont moins de 10 ans. Ce résultat est comparable à celui de l'étude de Asobayire et al. [7] qui ont obtenu une prévalence de l'inflammation de 46% pour les enfants d'âge préscolaire et 21% pour les enfants d'âge scolaire.

Par ailleurs, seulement 17,4% des patients ayant reçu un traitement martial avaient une anémie ferriprive qui justifierait le traitement en question. Les autres, soit 82,6% de cette sous-population avaient reçu un traitement martial inapproprié. Cela est imputable au fait que l'étude du métabolisme du fer n'avait pas été réalisé avant l'instauration de ce traitement. Il a été fait en se basant uniquement sur les données érythrocytaires.

IV- DIFFICULTES ET LIMITES DE L'ETUDE

La principale limite de notre étude est le coût élevé des réactifs pour le dosage des paramètres du métabolisme du fer et l'indisponibilité des réactifs du dosage de la transferrine. Les difficultés de ce travail ont été liées aux déplacements des patients, car certains d'entre eux résidaient à l'intérieur du pays.



CONCLUSION

L'hémophilie est une affection héréditaire rare à transmission récessive qui se manifeste par des saignements plus ou moins fréquents. En effet, en vue d'améliorer la prise en charge des hémophiles, nous avons entrepris une étude transversale sur une population de 45 hémophiles suivis au CHU de Yopougon. Cette étude avait pour objectif général d'étudier le métabolisme du fer de cette population hémophile.

Sur le plan socio-démographique, la population étudiée était jeune, avec un âge moyen de 17,6 ans et comportait 71,1% d'élèves et étudiants. Elle appartenait au groupe ethnique Akan à 51,1% et habitait pour la majorité la ville d'Abidjan et ses périphériques.

Sur le plan clinique, la maladie a été découverte avant l'âge d'un an lors de la circoncision. Les manifestations cliniques observées sont surtout des hémarthroses, des hématomes et des hémorragies extériorisées. Ces hémarthroses occasionnent chez ces patients des déformations articulaires. Nos patients sont traités majoritairement par des concentrés de facteurs associés dans certains cas à un traitement martial.

Sur le plan biologique, 73,3% des hémophiles présentaient une anémie. Cette anémie était hypochrome microcytaire chez 66,7% des patients anémiés. L'anomalie leucocytaire la plus retrouvée est une augmentation des PNB chez 62,2% des patients. La prévalence de l'anémie inflammatoire était de 53,3% et celle de l'anémie ferriprive était de 15,6%. La carence martiale était répartie de manière égale entre hémophilies sévères et modérées. 91,7% des patients ayant une anémie inflammatoire étaient des hémophiles sévères. 61% des hémophiles ayant reçu un traitement martial avaient une anémie inflammatoire et 17,4% avaient une anémie ferriprive. Le traitement martial est donc inapproprié pour la majorité des patients traités.



RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude, nous formulons les recommandations suivantes :

A l'endroit des autorités sanitaires et politiques,

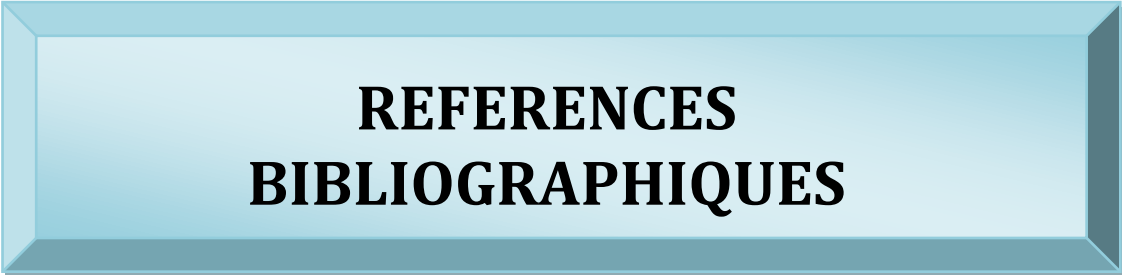
- Créer des centres régionaux de traitement de l'hémophilie pour un meilleur diagnostic dès la naissance et une meilleure prise en charge, de même qu'une insertion professionnelle.
- Equiper les laboratoires des centres hospitaliers universitaires en réactifs pour permettre la réalisation des bilans de coagulation.
- Sensibiliser le personnel de santé à tous les niveaux de la pyramide sanitaire à référer les hémophiles vers les centres spécialisés.

A l'endroit des professionnels de santé

- Faire connaître la maladie aux patients et s'assurer de leur bonne compréhension de la situation.
- Améliorer la formation pour une meilleure prise en charge.
- Etablir le diagnostic étiologique de l'anémie chez l'hémophile avant tout traitement martial.

A l'endroit des hémophiles et de leurs familles

- S'inscrire dans l'association des hémophiles de Côte d'Ivoire
- Pratiquer le sport comme la natation
- Consulter très tôt les structures sanitaires en cas de saignement au cours de la circoncision d'un enfant.



**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Paris.**
Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatisque ou recombinante. Rapport.
Paris : AFSSAPS, 2006. 69p.
2. **Agence National pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Paris.**
Prise en charge en urgence d'un patient hémophile suspect d'hémorragie.
Paris : ANDEM, 1996. 24p.
3. **Ahn J, Johnstone RM.**
Origin of a soluble transferrin receptor.
Blood 1993;81(9):2442-51.
4. **Aillaud MF.**
Facteur VIII : antihémophilique A. EM-Consulte. 2004
(Consulté le 11 juillet 2017). <<http://www.em-consulte.com/article/61185/facteur-viii-antihemophilique-a>>
5. **Andrews NC.**
Disorders of iron metabolism.
N Engl J Med 1999;341(26):1986-95.
6. **Andrews NC, Schmidt PJ.**
Iron homeostasis.
Annu Rev Physiol 2007; 69:69-85.
7. **Asobayire FS, Adou P, Davidsson L, et al.**
Prevalence of iron deficiency with and without concurrent anemia in population groups with high prevalences of malaria and other infections: a study in Côte d'Ivoire.
Am J Clin Nutr. 1 Déc 2001 ;74(6):776- 782.
8. **Association Française des Hémophiles. Paris.**
Conductrices de l'hémophilie : ce qu'il faut savoir.
Femmes et maladies hémorragiques rares. Déc 2006;(176) :10-13.

- 9. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al.**
Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized.
Br J Haematol. juin 1999;105(4):1109- 1113.
- 10. Balter C, Rouzaire P.**
Les réactions antigènes-anticorps.2010.(Consulté le 17 septembre 2017).
<<http://www.slideplayer.fr/slide/180610/>>
- 11. Bechir M, Schelling E, Hamit MA, et al.**
Parasitic Infections, Anemia and Malnutrition Among Rural Settled and Mobile Pastoralist Mothers and Their Children in Chad.
Ecohealth. Juin 2012;9(2):122- 131.
- 12. Bekri S, Kispal G, Lange H et al.**
Human ABC7 transporter: gene structure and mutation causing X-linked sideroblastic anemia with ataxia with disruption of cytosolic iron-sulfur protein maturation.
Blood. 1 nov 2000 ;96(9) :3256-64.
- 13. Benajiba N, Boussaadni YE, Aljabri M, et al.**
Hémophilie : état des lieux dans un service de pédiatrie dans la région de l'oriental du Maroc.
Pan Afr Med J. 10 Juin 2014(consulté le 12 février 2018)
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232198/>>
- 14. Bernard J., Levy J P., Varet B.**
Abrégé d'hématologie.
Paris: Masson, 1998. P352-353
- 15. Berthélémy S.**
L'hémogramme ou numération-formule sanguine.
Actual Pharm. Sept 2014;53(538):53- 55.
- 16. Beyne-Rauzy O.**
Anémie inflammatoire : physiopathologie et prise en charge.
Rev Médecine Interne. Déc 2009;30, (Suppl 4):S311- 314.
- 17. Boco V., Latoundji S., Zohoun I.**
Les arthropathies hémophiliques à Cotonou.
Médecine d'Afrique Noire. 1997 ; 44, (3) : 153-156.

- 18. Bossard D, Carrillon Y, Stieltjes N et al.**
Management of haemophilic arthropathy.
Haemoph Off J World Fed Hemoph. Juill 2008;14 (Suppl 4) 11 - 9.
- 19. Braga F, Infusino I, Dolci A, et al.**
Soluble transferrin receptor in complicated anemia.
Clin Chim Acta 2014; 431:143-7.
- 20. Brissot P, Bardou-Jacquet E, Latournerie M et al.**
Hereditary iron overload.
Pathol Biol (Paris) 2011; 58:316–23.
- 21. Camaschella C, Campanella A, De Falco L et al.**
The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload.
Blood. 15 août 2007 ;110(4):1353-8.
- 22. Caquet R.**
250 examens de laboratoire. 11e éd.
Paris: Elsevier Masson, 2010.384p.
- 23. Cazzola M, Arosio P, Bellotti V, et al.**
Immunological reactivity of serum ferritin in patients with malignancy.
Tumori. 31 déc 1985;71(6):547- 554.
- 24. Celi J, Reny J-L, Perrier A, Samii K.**
Anémie ferriprive, inflammatoire ou mixte : comment orienter le diagnostic ?
Revue Médicale Suisse.(Consulté 6 avril 2018).
<<https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-313/Anemie-ferriprive-inflammatoire-ou-mixte-comment-orienter-le-diagnostic>>
- 25. Chambost H, Meunier S.**
Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère.
Arch Pédiatrie. Nov 2006;13(11):1423- 1430.

- 26. Chamouard V., Lopez I., Stieltjes N.**
Facteurs anti hémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B ; revue d'évaluation sur le médicament. Dossier du CNHIM, juin /juillet 2003 ; XXIV : 3-4. (Consulté le 11 juillet 2017)
<<http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers/DOSSIER%202003%20n%B03-4.pdf>>
- 27. Cheng Y, Zak O, Aisen P, et al.**
Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex.
Cell 2004; 116:565-76.
- 28. Choi JW, Pai SH.**
Association between serum transferrin receptor concentrations and erythropoietic activities according to body iron status.
Ann Clin Lab Sci 2003 ;33(3):279–84.
- 29. Christian F.**
Rôle de la kinésithérapie dans la prophylaxie de l'hémophilie. In : Journée Mondiale de l'Hémophilie. Paris, 2009.
Paris : AFH, 2009. P9.
- 30. Claude G.**
L'hémophilie aujourd'hui : hemophilia today.
Kinésithérapie, la Revue. April 2009 ; 9(88) : 32-36.
- 31. Collings R, Harvey JL, Hooper L, et al.**
The absorption of iron from whole diets: a systematic review.
Am J Clin Nutr 2013; 98: 65-81.
- 32. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD.**
Serum transferrin receptor.
Annu Rev Med 1993;44:63–74.
- 33. Crichton R.**
The importance of iron for biological systems. In: Crichton R, editor. Inorganic biochemistry of iron metabolism.
Chichester: John Wiley and Sons; 2001. p. 17–48.
- 34. Custer EM, Finch CA, Sobel RE, Zettner A.**
Population norms for serum ferritin.
J Lab Clin Med 1995;126:88–94.

- 35. Delamare G.**
Dictionnaire illustré des termes de médecine. 28ème éd.
Paris : Editions Maloine, 2004. 1046p.
- 36. Deshpande UR, Nadkarni GD, Samuel AM.**
Serum ferritin in thyroid cancer.
Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 1993;3(4):301- 313.
- 37. Diaw M.**
Etude de l'hémogramme et du taux de réticulocytes dans une population hémophile : à propos de 37 patients suivis au service d'hématologie clinique du chu de Yopougon Abidjan (Côte d'ivoire) en 2014. 91p.
Th Pharm: Abidjan. Univ. Félix Houphouet-Boigny, 2016, 1805
- 38. Diop S, Toure/Fall AO, Thiam D, et al.**
Profil évolutif de l'hémophilie A au Sénégal : étude prospective réalisée chez 54 patients. (Consulté le 25 mars 2018)
<<http://www.em-consulte.com/en/article/21567>>
- 39. Dossier du CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).** Facteurs antihémophiliques: traitement substitutif de l'hémophilie A et B, Évaluation clinique, Évaluation pharmaco-économique, Évaluation Thérapeutique.
Revue d'évaluation sur le médicament. Juin 2003 ; 25 : 3-4.
- 40. Doyen C, Sotta C, Revenant MC.**
Le récepteur de la transferrine : intérêt dans l'exploration du statut martial.
Immunoanal Biol Spec 2001; 16:71-7.
- 41. Ducamp S, Kannengiesser C, Touati M et al.**
Sideroblastic anemia: molecular analysis of the ALAS2 gene in a series of 29 probands and functional studies of 10 missense mutations.
Hum Mutat. juin 2011;32(6):590-7.
- 42. Fédération Mondiale de l'Hémophilie. Montréal.**
Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie. 2ème éd.
Montréal: Blackwell Publishing, 2012. 74p.

- 43. Fédération Mondiale de l'Hémophilie. Montréal.**
Sondage mondial annuel de la FMH 2015 (Consulté le 2 août 2017)
<https://www1.wfh.org/GlobalSurvey/Public_AGS/AGS_Bleeding_Disorders_Map.aspx>
- 44. Fédération Mondiale de l'Hémophilie. Montréal.**
Troubles de coagulation : d'où vient l'hémophilie ?
(Consulté le 10 juillet 2017)
<<https://www.wfh.org/fr/sslpage.aspx?pid=1102>>
- 45. Finazzi D, Arosio P.**
Biology of ferritin in mammals: an update on iron storage, oxidative damage and neurodegeneration.
Arch Toxicol 2014; 88:1787-802.
- 46. Gaillard T, Fontan E, Civadier C et al.**
Pratique d'un nouveau marqueur du diagnostic des déficits martiaux : le récepteur soluble de la transferrine.
Ann Biol Clin 2001;58(5):632-5.
- 47. Ganz T, Nemeth E.**
Hepcidin and iron homeostasis.
Bioch Biophys Acta 2012; 1823:1434-43.
- 48. Ganz T, Nemeth E.**
Iron sequestration and anemia of inflammation.
Semin Hematol 2009; 46:387-93.
- 49. Garba M. S.**
Les besoins transfusionnels dans les services d'hématologie oncologie médicale et de médecine interne du CHU du point «G» de Bamako de janvier 1998 à décembre 2003. 123p
Th Med : Bamako, 2005.
- 50. Gazengel C, Rothschild C, Torchet M-F.**
Apport des nouvelles technologies au traitement substitutif des hémophilies.
Rev Fr Lab. 1 avr 1995;1995(275):121- 125.

- 51. Gerstner G, Damiano ML, Tom A, et al.**
Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia.
Haemoph Off J World Fed Hemoph.2009;15(2):559- 565.
- 52. Geyskens W, Vanhoenacker FM, Van der Zijden T, et al.**
MR imaging of intra-osseous hemophilic pseudotumor: case report and review of the literature.
JBR-BTR Organe Soc R Belge Radiol SRBR Orgaan Van K Belg Ver VoorRadiol KBVR. Déc 2004;87(6):289- 293.
- 53. Giraudet P, Le Bourdelles S, Alibay Y et al.**
Le récepteur soluble de la transferrine : du métabolisme à l'intérêt clinique.
Rev Fr Lab 1999 ;312 :99-104.
- 54. Goedseels J, De Caluwé JP, Alexander M.**
Anémie sidéroblastique congénitale chez un nourrisson.
Arch Pédiatrie. 1 oct 1997 ;4(10) :979-82.
- 55. Gomis M, Querol F, Gallach JE, et al.**
Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review.
Haemoph Off J World Fed Hemoph. Janv 2009;15(1):43- 54.
- 56. Gomme PT, McCann KB, Bertolini J.**
Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions.
Drug Discov Today 2005; 10:267-73.
- 57. Goudemand J, Laurian Y.**
Encyclopédie orphane grand public. Hémophilie. 2006
(Consulté le 8 juillet 2017)
<<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf>>
- 58. Goudemand J.** Hémophilie. E.M.C 13-021 B 10 ; 2-17.
- 59. Goudemand J.**
Le Manuel du Résident. Hématologie : Hémophilie.
Paris : Elsevier Masson, 1997.1683p.

- 60. Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR et al.**
Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia.
Nat Genet. juin 2009;41(6):651-3.
- 61. Guérois C.** L'hémophilie aujourd'hui.
(Consulté le 8 juillet 2017)
<<http://www.em-consulte.com/en/article/209742> >
- 62. Guissou SI.**
Morbidity and sequelae of orthopedic hemophilia. 126p.
Th Méd: Dakar, 2006,13.
- 63. Güner G, Kirkali G, Yenisey C, Töre IR.**
Cytosol and serum ferritin in breast carcinoma.
Cancer Lett. 24 déc 1992;67(2-3):103-112.
- 64. Hakobyan N, Enockson C, Cole AA et al.**
Experimental haemophilic arthropathy in a mouse model of a massive haemarthrosis: gross, radiological and histological changes.
Haemoph Off J World Fed Hemoph. Juill 2008;14(4):804-819.
- 65. Hann HW, Kim CY, London WT, Blumberg BS.**
Increased serum ferritin in chronic liver disease: a risk factor for primary hepatocellular carcinoma.
Int J Cancer. 15 mars 1989;43(3):376-379.
- 66. Haute Autorité de Santé. Paris.**
Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer : rapport d'évaluation
(Consulté le 28 mars 2018).
<https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1051506/fr/choix-des-examens-du-metabolisme-du-fer-en-cas-de-suspicion-de-carence-en-fer-rapport-d-evaluation >
- 67. Haute Autorité de Santé. Paris.**
Guide : affection de longue durée. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare.
Paris : HAS, 2007. 18p.

- 68. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al.**
Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism.
Cell 2010 ;142 :24-38.
- 69. Hézard N, Simon G, Droullé A, et al.**
La cytométrie en flux dans un laboratoire d'hémostase.
Rev Francoph Lab. 1 juin 2007;2007(393):63 - 71.
- 70. Hooiveld MJJ, Roosendaal G, Vianen M, et al.**
Blood-induced joint damage: longterm effects in vitro and in vivo.
J Rheumatol. Févr 2003;30(2):339- 344.
- 71. Hooiveld MJJ, Roosendaal G, Jacobs KMG, et al.**
Initiation of degenerative joint damage by experimental bleeding combined with loading of the joint: a possible mechanism of hemophilic arthropathy.
Arthritis Rheum. Juin 2004;50(6):2024- 2031.
- 72. Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH.**
Fer TPTZ liquicolor. (Consulté le 26 novembre 2017).
<http://www.labdealers.tv/img_producto/SU-FETPTZ.PDF>
- 73. Ichida T, Osaka T, Kojima K.**
A simple method for the determination of serum iron.
Clin Chim Acta Int J Clin Chem. Oct 1968;22(2):271 - 275.
- 74. Institut National de la Statistique. Abidjan.**
RGPH-2014, principaux indicateurs : résultats globaux.
(Consulté le 7 janvier 2018)
<www.ins.ci>
- 75. Jansen NWD, Roosendaal G, Lafeber FPJG.**
Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues.
Br J Haematol. Déc 2008;143(5):632 - 640.
- 76. Jobin F.**
L'hémostase.
Paris : Maloine, 1995.P1-67

- 77. Jouault H, Imbert M.**
La cytométrie en flux: intérêt et applications en hématologie.
Rev Fr Lab. 1 Avr 1995;(275):29- 35.
- 78. Jover-Cerveró A, PovedaRoda R, Bagán JV, et al.**
Dental treatment of patients with coagulation factor alterations: an update.
Med Oral Patol Oral CirugiaBucal. 1 sept 2007;12(5): E380-387.
- 79. Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H et al.**
Circulating transferring receptor in human serum.
Br J Haematol 1986; 64:277–81.
- 80. Lamarche V.**
Etude de la consommation de produits anti-hémophiliques à l'occasion de
chirurgies orthopédiques et dentaires chez les hémophiles. 76p
Th. Pharm: Toulouse, 2006
- 81. Lasocki S, Baron G, Driss F et al.**
Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill
patients with anemia.
Intensive Care Med 2011; 36:1044–8.
- 82. Lasocki S, Longrois D, Montravers P et al.**
Hepcidin and anemia of the critically ill patient: Bench to bedside.
Anesthesiology 2011; 114:688–94.
- 83. Laurian Y.**
Prise en charge de l'hémophilie.
Rev. Prat. 1989 ; 39 (30) :2669-2673.
- 84. Leroy J., Potron G., Samama M., et al.**
Hémostase et thrombose - 4e éd.
Joué-lès-Tours : La Simarre, 1994. 167p.
- 85. Lévy JP, Varet B, Clauvel JP et al.**
Hématologie et transfusion. 2e éd.
Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2008
- 86. Liappis N, Schlebusch H.**
Referenzwerte der Ferritin-Konzentrationim Serum von Kindern.
Klin Pädiatr. Mars 1990;202(02):99- 102.

- 87. Lillicrap D.**
The Basic Science: Diagnosis and Clinical Management of von Willebrand Disease. World Federation of Hemophilia. 2004.
(Consulté le 11 juillet 2017)
<<http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1180.pdf>>
- 88. Linás A.**
Haemophilic arthropathy.
Haemoph Off J World Fed Hemoph. Juill 2010;16 (Suppl 5) :121.
- 89. Lobet S, Hermans C.**
La prise en charge des hémarthroses chez les patients hémophiles. Partie 2 : Traitement.
Ortho-Rhumato. 2012;10:36.
- 90. Magallón M, Monteagudo J, Altisent C, et al.**
Haemophilic pseudotumor: multicenter experience over a 25-year period.
Am J Hematol. Févr 1994;45(2):103 - 108.
- 91. Makhlaf L.**
L'hémophilie.
(Consulté le 11 juillet 2017)
<<http://www.memoireonline.com/06/09/2160/Lhemophilie16.png>>
- 92. Millot S, Andrieu V, Letteron P et al.**
Erythropoietin stimulates spleen bmp4-dependent stress erythropoiesis and partially corrects anemia in a mouse model of generalized inflammation.
Blood 2011; 116:6072–81.
- 93. Moser AC, Hage DS.**
Immunoaffinity chromatography: an introduction to applications and recent developments.
Bioanalysis. Avr 2010;2(4):769- 790.
- 94. Mulder K.**
Exercices pour les personnes atteintes d'hémophilie.
Fédération mondiale de l'hémophilie. 2010.
(Consulté le 10 février 2018)
<<http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1304.pdf>>

- 95. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF.**
Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload.
J Clin Pathol. Avr 2011;64(4):287- 296.
- 96. Nair AP, Jijina F, Ghosh K, et al.**
Osteoporosis in young haemophiliacs from western India.
Am J Hematol. Juin 2007;82(6):453- 457.
- 97. Narindra LHRNO, Rabemanorintsoa FH, Randrianantenaina FR, et al.**
Profil épidémio-clinique et radiologique des atteintes ostéo-articulaires des hémophiles à Madagascar.
Pan Afr Med J.2014. 287p. (Consulté le 25 mars 2018)
<<http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/19/287/full/>>
- 98. National Hemophilia Foundation. New York.**
History of Bleeding Disorders.(Consulté le 6 juillet 2017).
<<https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/History-of-Bleeding-Disorders>>
- 99. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al.**
Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization.
Science 2004; 306:2090-3
- 100. OMS. Genève.**
Carences en micronutriments. (Consulté le 6 avril 2018).
<<http://www.who.int/nutrition/topics/ida/fr/>>
- 101. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI et al.**
Hepcidin in iron overload disorders.
Blood 2005 ;105:4103–5.
- 102. Park JS, Ryu KN.**
Hemophilic pseudotumor involving the musculoskeletal system: spectrum of radiologic findings.
AJR Am J Roentgenol. Juill 2004;183(1):55- 61.

103. Pawson R, Mehta A.

Review article: the diagnosis and treatment of haematinic deficiency in gastrointestinal disease.

Aliment PharmacolTher. Août 1998;12(8):687- 698.

104. Pergantou H, Matsinos G, Papadopoulos A, et al.

Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children.

Haemoph Off J World Fed Hemoph. Mai 2006;12(3):241 - 247.

105. Piguet H.

Le traitement de l'hémophilie.

Gazette Méd. 1972 ; 79 (33) :5813-5821.

106. Poon M.-C., Jackson S., Brown M., et al.

Tout sur l'hémophilie : un guide à l'intention des familles. 2ème éd.

Montreal: SCH: 2010. 17p.

107. Poskitt EM.

Early history of iron deficiency.

Br J Haematol 2003; 122:554-62.

108. Prior RL, Wu X, Schaich K.

Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements.

J Agric Food Chem. 18 mai 2005;53(10):4290- 4302.

109. Provan D.

Mechanisms and management of iron deficiency anaemia.

Br J Haematol. Avr 1999;105 (Suppl 1) 19- 26.

110. Raabe M.

Hemophilia. In: Genes and disease series. 133p. InfobasePublishing; 2008. (Consulté le 6 juillet 2017).

<https://fr.scribd.com/document/322141424/hemophilia-pdf>

111. Revenant MC.

La ferritine

Encyclopédie médico-biologique

- 112. Rochette J, Le Gac G, Lassoued K et al.**
Factors influencing disease phenotype and penetrance in hfe haemochromatosis.
Hum Genet 2011; 128:233–48.
- 113. Rodriguez-Merchan EC.**
Musculoskeletal complications of hemophilia.
HSS J Musculoskelet J HospSpecSurg. Févr 2010;6(1):37- 42.
- 114. Roosendaal G, Jansen NWD, Schutgens R, et al.**
Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment.
Haemoph Off J World Fed Hemoph. Nov 2008;14 (Suppl 6):4- 10.
- 115. Roosendaal G, Lafeber FP.**
Pathogenesis of haemophilic arthropathy.
Haemoph Off J World Fed Hemoph. Juill 2006;12 (Suppl 3):117- 121.
- 116. Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ et al.**
Blood-induced joint damage: a human in vitro study.
Arthritis Rheum. Mai 1999;42(5):1025- 1032.
- 117. Samama M, Elalamy I, Conard J, et al.**
Hémorragies et thromboses : du diagnostic au traitement.
J Mal Vasc. 1 Sept 2005;30(4):237.
- 118. Samama M, Schved JF.**
Histoire de l'hémophilie et de ses traitements Synthèse des interventions au congrès des 50 ans de l'AFH. (Consulté le 5 juillet 2017).
<https://afh.asso.fr/IMG/pdf/dossier_actu_revue_171_2.pdf>
- 119. Sangare A., Sanogo I., Koffi C.I., et al.**
Prévalence et profil clinique de l'hémophile du noir africain en zone urbaine en Côte d'Ivoire.
Publ Médicales Afr. 1990;(105):221-225.
- 120. Santini V, Girelli D, Sanna A et al.**
Hepcidin levels and their determinants in different types of myelodysplastic syndromes.
PLoS One 2011 ;6:e23109.

121. Schved J-F.

Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires.
EMC - Hématologie. Janv 2008;3(2):1 - 14.

122. Sébahoun G.

Hématologie Clinique et biologique.
Rueil-Malmaison : Arnette ;2005.

123. Seigneur A.

Cytométrie en flux: conception d'un appareil et validation expérimentale.
ThSciences : Paris. Faculté Paris Sud-Orsay, 1987.

124. Shih YJ, Baynes RD, Hudson BG et al.

Characterization and quantification of the circulating forms of serum
transferring receptor using domain-specific antibodies.
Blood 1993 ;81(1):234-8.

125. Société Canadienne de l'Hémophilie. Montréal.

L'hémophilie légère. 2007. (Consulté le 10 juillet 2017).
<<http://www.hemophilia.ca/files/MildHemophiliaBook-FR.pdf>>

126. Société Canadienne de l'Hémophilie. Montréal.

Tout sur l'hémophilie : un guide à l'intention des familles. 2^{ème} éd. 2010
(Consulté le 6 juillet 2017).
<<http://www.hemophilia.ca/files/Preface%20FR.pdf>>

127. Soucie JM, Evatt B, Jackson D.

Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia
Surveillance System Project Investigators.
Am J Hematol. Déc 1998;59(4):288- 294.

128. Stafford JM, James TT, Allen AM, et al.

Hemophilic pseudotumor: radiologic-pathologic correlation.
Radiogr Rev PublRadiol Soc N Am Inc. Août 2003;23(4):852-856.

129. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, et al.

A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the
world.
Haemoph Off J World Fed Hemoph. Janv 2010;16(1):20- 32.

- 130. Tandon NN, Kralisz U, Jamieson GA.**
Identification of glycoprotein IV (CD36) as a primary receptor for platelet-collagen adhesion.
J Biol Chem. 5 mai 1989;264(13):7576- 7583.
- 131. Thuret I.**
Diagnostic biologique de la carence martiale chez l'enfant.
Arch Pédiatrie. 1 mai 2017;24(5, Supplement):5S6- 13.
- 132. UNICEF. New York.**
Statistiques UNICEF.
(Consulté le 10 février 2018).
<https://www.unicef.org/french/infobycountry/cotedivoire_statistics.html>
- 133. Valentino LA.**
Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy.
J ThrombHaemost JTH. sept 2010;8(9):1895- 1902.
- 134. Van Herrewegen F, Meijers JCM, Peters M, et al.**
Clinical practice: the bleeding child. Part II: disorders of secondary hemostasis and fibrinolysis.
Eur J Pediatr. Fév 2012;171(2):207- 214.
- 135. Varet B.**
Anémie inflammatoire diagnostic et traitement.
Hématologie. 15 mars 2002;8(1):17- 19.
- 136. Volot F.**
Douleur et hémophilie Comment l'évaluer et la traiter? Hémophilie et maladie de Willebrand. In : Congrès national de l'AFH.
Paris. Déc 2009. Paris : AFH, 2009. 188p.
- 137. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al.**
Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? Haemoph Off J World Fed Hemoph. Janv 2007;13(1):79- 84.
- 138. World Federation of Hemophilia. Montréal.**
Compte rendu du sondage mondial de la FMH pour 2016.
(Consulté le 11 juillet 2017)
<<https://www.wfh.org/fr/data-collection>>

139. World Federation of Hemophilia. Montréal.

Guidelines for the management of hemophilia.

Montréal: WFH, 2005. 56p.

140. World Federation of Hemophilia. Montréal.

Report on the annual global survey 2015. (Consulté le 8 juillet 2017)

<<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1669.pdf>>



ANNEXES

Annexe I : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

M ou Mme

Si mineur, Tuteur légal

Dr m'a proposé de participer à l'étude « Profil biologique de sujets supposés hémophiles suivis au Centre Hospitalier Universitaire de YOPOUGON ».

J'ai compris après les informations reçues l'intérêt de cette étude.

J'en ai discuté avec le personnel médical et/ou paramédical qui m'a expliqué les avantages et les contraintes de cette étude.

J'ai notamment bien compris que je suis libre d'accepter ou de refuser cette proposition, sans en être inquiété(e) et en continuant à bénéficier des mêmes prestations de services dans la structure sanitaire qui m'accueille.

J'accepte donc librement de participer à cette étude.

J'autorise que les données confidentielles qui me concernent soient consultées et analysées par les personnes qui collaborent à cette évaluation et qui sont tenues au secret médical.

Fait à Abidjan le /.../....

Code du patient :

Signature

Je soussigné, Dr, certifie avoir expliqué à la personne susnommée, l'intérêt et les modalités de participation à notre étude. Je m'engage à faire respecter les termes de ce formulaire de consentement, les droits et libertés individuels ainsi que les exigences d'un travail scientifique.

Fait à Abidjan le /.../....

Signature

Annexe II : Fiche d'enquête

STATUT : (1=dépistage, 2=suivi, 3=mères conductrices) ___\ PATIENT N°=___\

FICHE D'ENQUETE (Hémophilie)

IDENTITE

Nom et prénoms _____ \

Ville d'origine _____ \

Ethnie _____ \ Groupe _____ \

Lieu de naissance _____ \

Résidence habituelle _____ \

Age (année) _____ _ _ \

Sexe (1= masculin, 2= féminin) _____ _ _ \

Nombre d'enfants ___\ Garçons ___\ Filles _____ \

Profession (pour les enfants, profession des parents)

Religion (1=chrétienne 2=musulmane 3=animiste 4=autre) _____ ___ \

Trouble de la coagulation (1=hémophilie type A 2=hémophilie type B,
 3=willebrand) _____ ___ \

Sévérité (1=sévère 2=modérée 3= mineure) _____ ___ \

Téléphone personnel _____ _ _ \ _ _ \ _ _ \ _ _ \

Téléphone du père _____ _ _ \ _ _ \ _ _ \ _ _ \

Téléphone de la mère _____ _ _ \ _ _ \ _ _ \ _ _ \

Autres contacts _____ _ _ \ _ _ \ _ _ \ _ _ \

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Age de découverte de la maladie (en mois) _____ _ _ \

Bilan systématique (1=oui 2=non) _____ ___ \

Circoncision (1=oui 2=non) _____ ___ \

Hémarthrose (1=oui 2=non) _____ ___ \

Hématome (1=oui 2=non) _____ ___ \

Hémorragie spontanée (1=oui 2=non) _____ ___ \

CLINIQUE ET BIOLOGIE

Groupe sanguin (1=connu 2=inconnu) _____\ \

Typage érythrocytaire (1= A 2= B 3= AB 4= 0) _____\ \ Rhésus (1= positif, 2= négatif)
_____\ \

Hémarthrose (1=oui 2=non) _____\ \ préciser le nombre _____\ \

Hématome (1=oui 2=non) _____\ \ préciser le nombre _____\ \

Hémorragie extériorisé (1=oui 2=non) _____\ \ préciser le nombre _____\ \

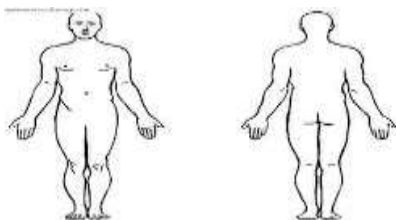
Hémorragie provoquée _____\ \ préciser le nombre _____\ \

COMPLICATIONS ET EVOLUTION

Hémarthroses répétitif (1=oui 2=non) : _____\ \ préciser le siège _____\ \

Arthropathie hémophilique (1=oui 2=non) : _____\ \ préciser le siège _____\ \

Pseudotumeur hémophilique (1=oui 2=non) : _____\ \ préciser le siège _____\ \



Hématomes compressif (1=oui 2=non) _____\ \

Déformation articulaire (1=oui 2=non) _____\ \

TRAITEMENT

Traitement spécifique :

Traitement utilisé : 1= Concentré en facteur VIII, 2= Concentré en facteur IX _____\ \

Traitement non spécifique :

Traitement utilisé : 1= Sang total, 2= Concentré érythrocytaire, 3= Plasma frais congelé,
4= Cryoprécipité _____\ \

Traitement martial (1= oui, 2=non) _____\ \

Prise d'anti fibrinolytiques (1=oui 2=non)

Concentre en facteur plasmatique (1=oui 2=non) _____\ \ précisé la fréquence _____\ \

Concentre en facteur recombinant (1=oui 2=non) _____\ \ précisé la fréquence _____\ \

Complications liées au traitement

Hépatite virale B (1=oui 2=non) _____\ \

Date de survenue _____\ \ _____\ \ _____\ \

Hépatite virale C (1=oui 2=non) _____\ \

ELECTROPHORESE DE L'HEMOGLOBINE :

Fer sérique :

Ferritinémie :

AUTRES

VIH	
AgHBS	
AgHBE	
Acanti-HBc IgM	
Acanti-HBc totaux	
Acanti-HBe	
Acanti-HVC	

RESUME

Introduction

L'hémophilie est une maladie héréditaire rare à transmission récessive liée au sexe. Son diagnostic biologique est aisé devant un bilan d'hémostase de routine et un dosage du facteur déficient. Le principal symptôme étant l'hémorragie qui peut entraîner des anomalies au niveau des données érythrocytaires et du bilan martial, nous avons décidé d'étudier le métabolisme du fer dans une population hémophile suivie au service d'hématologie clinique du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yopougon.

Matériel et Méthodes

C'est une étude transversale qui s'est déroulée de janvier à juillet 2017 au niveau de l'unité d'hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon. Sur les prélèvements de 45 patients, nous avons réalisé l'hémogramme, le dosage du fer sérique et de la ferritinémie sur respectivement l'automate Abbott Cell-Dyn Ruby, l'appareil de chimie clinique automatique PKL PPC 125 et le SNIBE MAGLUMI 800.

Résultats

➤ Sur le plan socio-démographique :

La moyenne d'âge était de 17,6 ans avec des extrêmes allant de 2 à 48 ans. 46,7% de notre population d'étude résidait à Abidjan. Elle était constituée de 51,1% d'Akan et 71,1% d'élèves et étudiants. 35,6% pratiquaient un sport.

➤ Sur le plan clinique :

La maladie a été diagnostiquée dans la première année de vie dans 46,7% des cas, avec comme circonstance de découverte principale la circoncision à 33,3%. Les hémarthroses et les hématomes constituaient l'essentiel des signes cliniques aux pourcentages de 77,8 et 37,8. Aussi 37,8% des hémorragies étaient extériorisées. La complication majeure était la déformation articulaire à 51,7%. Les concentrés érythrocytaires étaient utilisés par 73,3% des patients et 51,1% avaient reçu un traitement martial.

➤ Sur le plan biologique :

L'anomalie leucocytaire la plus rencontrée étaient la basocytose chez 62,2% des cas. 66,7% des patients avaient une anémie hypochrome microcytaire. 86,7% avaient une hyposidérémie et 17,8% une hypoferritinémie. 53,3% avaient une anémie de type inflammatoire et 15,6% avaient une anémie par carence martiale.

Conclusion

L'hémophilie reste une maladie peu connue des patients eux-mêmes. Ce travail nous a permis de déterminer les anomalies du métabolisme du fer et leurs étiologies chez 45 personnes présentant un déficit en facteur VIII et en facteur IX de la coagulation.

Mots clés : Hémophilie, hémogramme, métabolisme du fer, fer sérique, ferritinémie, Abidjan.