

UNIVERSITE MOHAMMEDV –SOUISSI–

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE : 2013

THESE N° : 28

# LES CHÉLATEURS DU FER : DONNÉES ACTUELLES

## THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

PAR

**Mr BEKKEL Adil**

*Né le 02 MAI 1987 à KEBDANA*

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT  
EN PHARMACIE

**MOTS CLES : Métabolisme du fer, Chélateur du fer, Spécificité.**

### MEMBRES DE JURY

**Mr A. BELMEKKI**

Professeur d'hématologie

**PRESIDENT**

**Mr A. MASRAR**

Professeur d'hématologie biologique

**RAPPORTEUR**

**Mr A. DAMI**

Professeur agrégé de biochimie

**Mme M. NAZIH**

Professeur agrégé d'hématologie

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI -

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines : Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération : Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie : Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT  
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

**PROFESSEURS :**

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid\*

Chirurgie Thoracique

### **Mai et Novembre 1982**

- 11. Pr. ABROUQ Ali\*
- 12. Pr. BENOMAR M'hammed
- 13. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Physiologie

### **Novembre 1983**

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-physiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

### **Décembre 1984**

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek \*
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

### **Novembre et Décembre 1985**

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENS Aid Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain \*
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-physiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houriaép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-physiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie

- |                          |                  |
|--------------------------|------------------|
| 41. Pr. LACHKAR Hassan   | Médecine Interne |
| 42. Pr. OHAYON Victor*   | Médecine Interne |
| 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie       |

### **Décembre 1988**

- |                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 45. Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 46. Pr. FAIK Mohamed                | Urologie                 |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |
| 48. Pr. TOLOUNE Farida*             | Médecine Interne         |

### **Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

- |                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed             | Médecine Interne         |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed               | Médecine Interne         |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*           | Radiologie               |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  | Cardiologie              |
| 53. Pr. CHAD Bouziane               | Pathologie Chirurgicale  |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid               | Urologie                 |
| 55. Pr. KHARBACH Aïcha              | Gynécologie -Obstétrique |
| 56. Pr. MANSOURI Fatima             | Anatomie-Pathologique    |
| 57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie               |
| 58. Pr. SEDRATI Omar*               | Dermatologie             |
| 59. Pr. TAZI Saoud Anas             | Anesthésie Réanimation   |

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

- |   |                         |
|---|-------------------------|
| 60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia             | Anatomie-Pathologique   |
| 61. Pr. ATMANI Mohamed*                 | Anesthésie Réanimation  |
| 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim              | Anesthésie Réanimation  |
| 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM        | Néphrologie             |
| 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader            | Chirurgie Générale      |
| 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad           | Hématologie             |
| 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale      |
| 67. Pr. BENSOUDA Yahia                  | Pharmacie galénique     |
| 68. Pr. BERRAHO Amina                   | Ophtalmologie           |
| 69. Pr. BEZZAD Rachid                   | Gynécologie Obstétrique |
| 70. Pr. CHABRAOUI Layachi               | Biochimie et Chimie     |
| 71. Pr. CHANA El Houssaine*             | Ophtalmologie           |
| 72. Pr. CHERRAH Yahia                   | Pharmacologie           |
| 73. Pr. CHOKAIRI Omar                   | Histologie Embryologie  |
| 74. Pr. FAJRI Ahmed*                    | Psychiatrie             |
| 75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*         | Chirurgie Générale      |
| 76. Pr. KHATTAB Mohamed                 | Pédiatrie               |
| 77. Pr. NEJMI Maati                     | Anesthésie-Réanimation  |

- |  |  |
|--|--|
| 78. Pr. OUAALINE Mohammed*               | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie                                  |
| 80. Pr. TAOUFIK Jamal                    | Chimie thérapeutique                           |

### **Décembre 1992**

- |   |                         |
|---|-------------------------|
| 81. Pr. AHALLAT Mohamed                 | Chirurgie Générale      |
| 82. Pr. BENOUDA Amina                   | Microbiologie           |
| 83. Pr. BENSOUADA Adil                  | Anesthésie Réanimation  |
| 84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib           | Radiologie              |
| 85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza          | Gastro-Entérologie      |
| 86. Pr. CHRAIBI Chafiq                  | Gynécologie Obstétrique |
| 87. Pr. DAOUDI Rajae                    | Ophtalmologie           |
| 88. Pr. DEHAYNI Mohamed*                | Gynécologie Obstétrique |
| 89. Pr. EL HADDOURY Mohamed             | Anesthésie Réanimation  |
| 90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad           | Neurochirurgie          |
| 91. Pr. FELLAT Rokaya                   | Cardiologie             |
| 92. Pr. GHAFIR Driss*                   | Médecine Interne        |
| 93. Pr. JIDDANE Mohamed                 | Anatomie                |
| 94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 95. Pr. TAGHY Ahmed                     | Chirurgie Générale      |
| 96. Pr. ZOUHDI Mimoun                   | Microbiologie           |

### **Mars 1994**

- |  |   |
|--|---|
| 97. Pr. AGNAOU Lahcen                    | Ophtalmologie                           |
| 98. Pr. AL BAROUDI Saad                  | Chirurgie Générale                      |
| 99. Pr. BENCHERIFA Fatiha                | Ophtalmologie                           |
| 100. Pr. BENJAAFAR Noureddine            | Radiothérapie                           |
| 101. Pr. BENJELLOUN Samir                | Chirurgie Générale                      |
| 102. Pr. BEN RAIS Nozha                  | Biophysique                             |
| 103. Pr. CAOUI Malika                    | Biophysique                             |
| 104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid               | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT     | Gynécologie Obstétrique                 |
| 106. Pr. EL AOUAD Rajae                  | Immunologie                             |
| 107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed               | Traumato-Orthopédie                     |
| 108. Pr. EL HASSANI My Rachid            | Radiologie                              |
| 109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne                        |
| 110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*            | Chirurgie Cardio- Vasculaire            |
| 111. Pr. ERROUGANI Abdelkader            | Chirurgie Générale                      |
| 112. Pr. ESSAKALI Malika                 | Immunologie                             |
| 113. Pr. ETTAYEBI Fouad                  | Chirurgie Pédiatrique                   |
| 114. Pr. HADRI Larbi*                    | Médecine Interne                        |
| 115. Pr. HASSAM Badredine                | Dermatologie                            |
| 116. Pr. IFRINE Lahssan                  | Chirurgie Générale                      |

117. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
118. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
119. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
120. Pr. OULBACHA Saïd	Chirurgie Générale
121. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
123. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

### **Mars 1994**

124. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
125. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
126. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
127. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
131. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
132. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae	Ophtalmologie
133. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
134. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
135. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
136. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
137. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

### **Mars 1995**

138. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
139. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
140. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
141. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
143. Pr. BENZAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
144. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
145. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
147. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
149. Pr. FERHATI Driss	
150. Gynécologie Obstétrique	
151. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive et Santé Publique
152. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
153. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
154. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
155. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
156. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie

157. Pr. RZIN Abdelkader\*  
158. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
159. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

160. Pr. AMIL Touriya\*  
161. Pr. BELKACEM Rachid  
162. Pr. BELMAHI Amin  
163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
166. Pr. GAOUZI Ahmed  
167. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
169. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
170. Pr. MOULINE Soumaya  
171. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
172. Pr. OUZEDDOUN Naima  
173. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
175. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
176. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
177. Pr. BIROUK Nazha  
178. Pr. BOULAICH Mohamed  
179. Pr. CHAOUIR Souad\*  
180. Pr. DERRAZ Said  
181. Pr. ERREIMI Naima  
182. Pr. FELLAT Nadia  
183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
184. Pr. HAIMEUR Charki\*  
185. Pr. KANOUNI NAWAL  
186. Pr. KOUTANI Abdellatif  
187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
189. Pr. NAZI M'barek\*  
190. Pr. OUAHABI Hamid\*  
191. Pr. SAFI Lahcen\*  
192. Pr. TAOUFIQ Jallal  
193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.RL.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

194. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
196. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
197. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
198. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
199. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
200. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
201. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
202. Pr. LAZRAK Khalid ( M)	Traumatologie Orthopédie

### **Novembre 1998**

203. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
204. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
205. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

206. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
207. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
208. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
211. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
214. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
216. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
217. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
218. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

### **Novembre 2000**

225. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
226. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
227. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
228. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale

229. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
230. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
231. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
232. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
233. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
234. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
235. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
236. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
237. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
238. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
239. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
240. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
241. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
242. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
243. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie
Maxillo-Faciale	
244. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

### **Décembre 2001**

245. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
246. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
247. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
249. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
250. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
251. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
252. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
253. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
254. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
255. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
256. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
257. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
258. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
259. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
260. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
261. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
262. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
263. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
264. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
265. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
266. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
267. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
268. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
269. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie

270. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
271. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
272. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
273. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
274. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
275. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
276. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
277. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
278. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
279. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
280. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
281. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
282. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
283. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
284. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
285. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
286. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
287. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
288. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
289. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
290. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

### **Décembre 2002**

291. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
292. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
293. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
294. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
295. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
296. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
297. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
298. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
299. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
300. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
301. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
302. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
303. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
304. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
305. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
306. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
307. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
308. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
309. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
310. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
311. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie

312. Pr. HAJJI Zakia  
 313. Pr. IKEN Ali  
 314. Pr. ISMAEL Farid  
 315. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 316. Pr. KRIOULE Yamina  
 317. Pr. LAGHMARI Mina  
 318. Pr. MABROUK Hfid\*  
 319. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 320. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 321. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 322. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 323. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 324. Pr. RACHID Khalid \*  
 325. Pr. RAISS Mohamed  
 326. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 327. Pr. RHOU Hakima  
 328. Pr. SIAH Samir \*  
 329. Pr. THIMOU Amal  
 330. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 331. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Janvier 2004**

332. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 333. Pr. AMRANI Mariam  
 334. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 335. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 336. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 337. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 338. Pr. BOULAADAS Malik  
 339. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 340. Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 341. Pr. CHERRADI Nadia  
 342. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 343. Pr. EL HANCI ZAKI  
 344. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 345. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 346. Pr. HACHI Hafid  
 347. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 348. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 349. Pr. KHABOUZE Samira  
 350. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 351. Pr. LEZREK Mohammed\*

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie

- |                           |                             |
|---------------------------|-----------------------------|
| 352. Pr. MOUGHIL Said     | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 353. Pr. NAOUMI Asmae*    | Ophtalmologie               |
| 354. Pr. SAADI Nozha      | Gynécologie Obstétrique     |
| 355. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie          |
| 356. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique          |
| 357. Pr. TIJAMI Fouad     | Chirurgie Générale          |
| 358. Pr. ZARZUR Jamila    | Cardiologie                 |

### **Janvier 2005**

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| 359. Pr. ABBASSI Abdellah           | Chirurgie Réparatrice et Plastique        |
| 360. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*      | Chirurgie Générale                        |
| 361. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid        | Microbiologie                             |
| 362. Pr. ALLALI Fadoua              | Rhumatologie                              |
| 363. Pr. AMAR Yamama                | Néphrologie                               |
| 364. Pr. AMAZOUZI Abdellah          | Ophtalmologie                             |
| 365. Pr. AZIZ Nouredine*            | Radiologie                                |
| 366. Pr. BAHIRI Rachid              | Rhumatologie                              |
| 367. Pr. BARKAT Amina               | Pédiatrie                                 |
| 368. Pr. BENHALIMA Hanane           | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 369. Pr. BENHARBIT Mohamed          | Ophtalmologie                             |
| 370. Pr. BENYASS Aatif              | Cardiologie                               |
| 371. Pr. BERNOUSSI Abdelghani       | Ophtalmologie                             |
| 372. Pr. BOUKLATA Salwa             | Radiologie                                |
| 373. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie                             |
| 374. Pr. DOUDOUH Abderrahim*        | Biophysique                               |
| 375. Pr. EL HAMZAOUI Sakina         | Microbiologie                             |
| 376. Pr. HAJJI Leila                | Cardiologie                               |
| 377. Pr. HESSISSEN Leila            | Pédiatrie                                 |
| 378. Pr. JIDAL Mohamed*             | Radiologie                                |
| 379. Pr. KARIM Abdelouahed          | Ophtalmologie                             |
| 380. Pr. KENDOSSI Mohamed*          | Cardiologie                               |
| 381. Pr. LAAROUSSI Mohamed          | Chirurgie Cardio-vasculaire               |
| 382. Pr. LYAGOUBI Mohammed          | Parasitologie                             |
| 383. Pr. NIAMANE Radouane*          | Rhumatologie                              |
| 384. Pr. RAGALA Abdelhak            | Gynécologie Obstétrique                   |
| 385. Pr. SBIHI Souad                | Histo-Embryologie Cytogénétique           |
| 386. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  | Ophtalmologie                             |
| 387. Pr. ZERAIDI Najia              | Gynécologie Obstétrique                   |

### **AVRIL 2006**

- |                                 |              |
|---------------------------------|--------------|
| 423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*       | Rhumatologie |
| 424. Pr. AFIFI Yasser           | Dermatologie |
| 425. Pr. AKJOUJ Said*           | Radiologie   |
| 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra | Dermatologie |

427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ezzohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire

468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et
hygiène	
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

### **Mars 2009**

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation

Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha  
 Pr. ZOUHAIR Said\*  
 Pr. L'kassimiHachemi\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. KARBOUBI Lamyia  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. BASSOU Driss \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. KADI Said \*

Biochimie  
 Cardiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Dermatologie  
 Gastro-entérologie  
 Gynécologie obstétrique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie clinique  
 Médecine interne  
 Médecine interne  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Neuro-chirurgie  
 Neurologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Rhumatologie  
 Traumatologie orthopédique  
 Traumatologie orthopédique

### **Octobre 2010**

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. CHERRADI Ghizlan  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. KANOUNI Lamyia  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*

Médecine interne  
 Gastro entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Radiothérapie  
 Radiologie  
 Radiologie

Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*

# *DEDICACE*

*Louange à Dieu,  
Que la prière et le salut soit sur le prophète,  
Que ce présent mémoire présente mon aviné,*

*Je dédie cette thèse...*

## *A MA TRÈS CHÈRE MÈRE*

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

## *A MON TRÈS CHER PÈRE*

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

## *A MES TRÈS CHÈRE SŒURS*

## *A MES TRÈS CHER FRÈRES*

*Chacun de vous possède dans ma vie une place originale, l'estime la chaleur et l'amour qui nous unissent.*

*Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous vos vœux.*

*A MA TRÈS CHÈRE FIANCÉE*

*Merci d'être à mes côtés, par ton amour dévoué et ta tendresse.  
Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et  
prospérité.*

*A MA GRANDE FAMILLE*

*Mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.*

*A MES CHÈRS COLLÈGUES ET AMIS*

*A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ DE PRÈS  
OU DE LOIN À L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le  
plus profond et mon affection la plus sincère.*

# *REMERCIEMENTS*

*A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE*

*Mr le Professeur A. BELMEKKI*

*Professeur d'Hématologie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre compétence et vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.*

*Et nous tenons à vous remercier pour le meilleur accueil que vous nous avez réservé.*

*Veillez croire à l'expression de notre grande admiration et notre profond respect.*

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE*

*Mr le Professeur A. MASRAR*

*Professeur d'Hématologie biologique*

*Nous vous remercions la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles  
vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos  
obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse  
méritent toute admiration*

*Nous tenons à vous remercier aussi pour cette liberté que vous avez  
permise, votre manière de penser et de procéder, votre manière d'être,  
bref toute votre personnalité.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE*

*Mr le Professeur A. DAMI*

*Professeur agrégé de biochimie*

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE*

*Mme le Professeur M. NAZIH*

*Professeur agrégé d'hématologie*

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre disponibilité seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.*

*Veillez trouver, chère maître, à travers ce modeste travail La manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.*

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Homéostasie du fer .....	<b>6</b>
<b>Figure 2</b> : L'absorption intestinale du fer .....	<b>8</b>
<b>Figure 3</b> : L'hepcidine agit sur les entérocytes et les macrophages .....	<b>11</b>
<b>Figure 4</b> : Erythrophagocytose et recyclage du fer .....	<b>16</b>
<b>Figure 5.a</b> : Schéma de régulation de l'hepcidine .....	<b>19</b>
<b>Figure 5.b</b> : Régulation de l'hepcidine dans le foie .....	<b>22</b>
<b>Figure 6</b> : Endocytose du fer lié à la Tf par TfR .....	<b>25</b>
<b>Figure 7</b> : Principaux mécanismes de surcharge en fer .....	<b>31</b>
<b>Figure 8</b> : Mécanisme de la toxicité au niveau cellulaire de la surcharge en fer .....	<b>33</b>
<b>Figure 9</b> : Représentation schématique de la position des protéines des gènes mutés au cours des hémochromatoses génétiques identifiés .....	<b>40</b>
<b>Figure 10</b> : Diagnostic des surcharges en fer .....	<b>52</b>
<b>Figure 11</b> : IRM cardiaque d'un patient de 37 ans atteint de $\beta$ -thalassémie majeure .....	<b>58</b>
<b>Figure 12</b> : Proposition de choix d'un traitement chélateur du fer .....	<b>87</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau I :</b> Conséquences biologiques et cliniques d'une production d'hépcidine inadaptée aux besoins et au stock en fer de l'organisme .....	<b>12</b>
<b>Tableau II :</b> Les principales cibles cellulaires des radicaux libres .....	<b>34</b>
<b>Tableau III :</b> Les complications endocriniennes de la surcharge en fer .....	<b>37</b>
<b>Tableau IV :</b> Principales surcharges génétiques en fer .....	<b>41</b>
<b>Tableau V :</b> Surcharges en fer non-transfusionnelle .....	<b>44</b>
<b>Tableau VI:</b> Valeurs indicatives pour le diagnostic, par IRM à 1,5 Tesla, de la surcharge en fer dans le foie et le cœur ( $T_2^*$ en ms) .....	<b>55</b>
<b>Tableau VII:</b> Principales causes d'hyperferritinémie avec et sans surcharge en fer .....	<b>59</b>
<b>Tableau VIII:</b> Principales caractéristiques comparatives des traitements chélateurs .....	<b>68</b>
<b>Tableau IX:</b> Contrôles du traitement de Déférasirox (Exjade®) .....	<b>83</b>

# *Sommaire*

Introduction .....	1
Première partie : Métabolisme du fer .....	3
I. Absorption intestinal du fer .....	4
I.1. Absorption au niveau moléculaire .....	5
I.2. Régulation intracellulaire de l'absorption intestinale .....	9
I.3. Régulation systémique de l'absorption intestinale.....	10
II. Le fer plasmatique .....	13
III. Erythrophagocytose et stockage du fer dans les macrophages ..	14
IV. Stockage du fer dans le foie et régulation de la synthèse d'hepcidine .....	17
V. Fer et érythropoïèse .....	23
V.1. Voie d'acquisition du fer des érythroblastes.....	23
V.2. Régulation de l'acquisition du fer et de la synthèse d'hème	26
V.3. Régulation de l'hepcidine par l'érythropoïèse.....	27
Deuxième partie : Les chélateurs du fer .....	28
I. Surcharge en fer .....	29
I.1. Définition .....	29
I.2. Les mécanismes généraux favorisant l'apparition d'une surcharge en fer .....	30
I.3. Mécanisme de la toxicité du fer .....	32
I.4. Les complications de la surcharge en fer .....	35
I.4.1. Complications cardiaques .....	35
I.4.2. Complications hépatiques.....	36
I.4.3. Complications endocriniennes .....	37
I.4.4. Complications osseuses .....	38
I.4.5. Réversibilité des atteintes organiques .....	48

I.5. Les formes cliniques de surcharges en fer .....	<b>39</b>
I.5.1. Hémochromatose héréditaire .....	<b>39</b>
a. Hémochromatose « HFE » ou de type 1 .....	<b>41</b>
b. Hémochromatose de type 2 .....	<b>42</b>
c. Hémochromatose de type 3 .....	<b>42</b>
d. Hémochromatose de type 4 .....	<b>42</b>
e. Acéru Plasminémie ou hypocéru Plasminémie héréditaire .....	<b>43</b>
f. Les autres surcharges en fer d'origine génétique .....	<b>43</b>
I.5.2. Hémochromatose secondaire .....	<b>44</b>
a. Surcharges en fer non-transfusionnelles .....	<b>44</b>
b. Surcharges en fer post-transfusionnelles .....	<b>45</b>
b.1. $\beta$ -thalassémie majeure .....	<b>46</b>
b.2. La drépanocytose ou anémie à hématies falciformes .....	<b>47</b>
b.3. Les syndromes myélodysplasiques .....	<b>50</b>
b.4. Anémie de Blackfan-Diamond .....	<b>50</b>
b.5. Autres anémies rares .....	<b>51</b>
I.6. Mesure et diagnostic de la toxicité du fer .....	<b>52</b>
I.6.1. Méthodes directes .....	<b>53</b>
a. Ponction-biopsie hépatique .....	<b>53</b>
b. La méthode SQUID .....	<b>54</b>
c. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	<b>54</b>
c.1. IRM hépatique .....	<b>56</b>
c.2. IRM cardiaque .....	<b>56</b>
I.6.2. Méthodes indirectes .....	<b>59</b>

a. Ferritine sérique .....	<b>59</b>
b. Fer non lié à la transferrine .....	<b>61</b>
I.6.3. Autres examens .....	<b>61</b>
I.7. Traitement de la surcharge en fer .....	<b>62</b>
I.7.1. Indications du traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques .....	<b>62</b>
a. Indications qui relèvent des saignées itératives .....	<b>62</b>
b. Indications qui relèvent d'un traitement chélateur de fer .....	<b>63</b>
I.7.2. Modalités du traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques .....	<b>64</b>
a. Saignées itératives .....	<b>64</b>
b. Traitement chélateur du fer .....	<b>65</b>
II. Les différents chélateurs utilisables .....	<b>67</b>
II.1. Déféroxamine (DESFERAL®) .....	<b>70</b>
II.2. Défériprone (FERRIPROX®) .....	<b>76</b>
II.3. Déférasirox (EXJADE®) .....	<b>79</b>
II.4. Les associations possibles entre les chélateurs du fer .....	<b>83</b>
II.4.1. Déféroxamine et Défériprone .....	<b>83</b>
II.4.2. Déféroxamine et Déférasirox .....	<b>84</b>
II.4.3. Défériprone et Déférasirox .....	<b>85</b>
II.5. Critères de choix .....	<b>85</b>
III. Les recommandations internationales dans le domaine de la chélation .....	<b>88</b>
Conclusion .....	<b>90</b>
Résumé	
Summary	

ملخص

Références bibliographiques

## Liste des abréviations

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique.

**ARNm** : Acide Ribonucléique messenger

**BMPs** : Bone Morphogenic proteins

**DcytB** : Duodenal Cytochrome B

**DMT1** : Divalent metal transporter 1

**EP** : Erythrophagocytose

**FPN** : Ferroportine

**FPR** : Fer Plasmatique Réactif

**FRO** : Forme Réactives de l'Oxygène

**GDF** : Growth Differentiation Factor

**HJV**: Hémojuvéline

**HIF**: Facteur Induit par l'Hypoxie

**HO-1**: Hème Oxygénase 1

**HRI**: Heme-regulated inhibitor

**IL-6**: Interleukine 6

**IRE**: Iron Responsive Element

**IRM**: Imagerie par Résonance magnétique

**IRP**: Iron Regulatory Proteins

**LPI**: Labile Plasma Iron

**Nramp**: Natural resistant associated macrophage protein

**NTBI**: Non-transferrin bound iron

**PPIX**: Protoporphyrine IX

**STAT3**: Signal Transducer and Activator of Transcription 3

**Steap3:** Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3

**Tf:** Transferrine

**TfR:** Récepteur de la Transferrine

# *Introduction*

Le fer est l'un des oligo-éléments essentiels au bon fonctionnement de l'organisme, son rôle est en grande partie lié à sa capacité de pouvoir passer d'un état ferreux  $Fe^{2+}$  à un état ferrique  $Fe^{3+}$  et vice versa, ce qui lui permet de jouer un rôle dans les grandes fonctions biologiques (transport d'oxygène, synthèse d'ADN...) [1]. C'est un constituant fondamental de l'hémoglobine, de la myoglobine et de nombreuses enzymes et protéines [2].

Le fer peut entraîner la formation de radicaux libres, qui sont responsables des lésions (atteinte hépatique, cardiaque, hypophysaire, articulaire, pancréatique, ostéoporose) provoquées par une accumulation excessive de fer. Pour éviter le développement inopportun de ces propriétés oxydatives, les organismes vivants utilisent plusieurs protéines protectrices, telles que la transferrine et la ferritine. De plus, le fer étant peu éliminé par les voies urinaires, l'organisme en limite les apports en maintenant son absorption intestinale très basse et en favorisant son stockage dans le foie et les macrophages de la rate par un mécanisme hautement contrôlé [3, 4]. L'absence de régulation de l'élimination du fer, qui est une caractéristique fondamentale du métabolisme de ce métal, conduit en cas d'une entrée prolongée de fer en excès à une surcharge, et ce n'est que lorsqu'on utilise des médicaments dits « chélateurs du fer » que l'élimination du fer peut augmenter [5].

Ce travail a pour objectif de rapporter les aspects métaboliques du fer et souligner la place des chélateurs de ce métal dans les hémochromatoses.

*Première partie :*  
*Métabolisme du Fer*

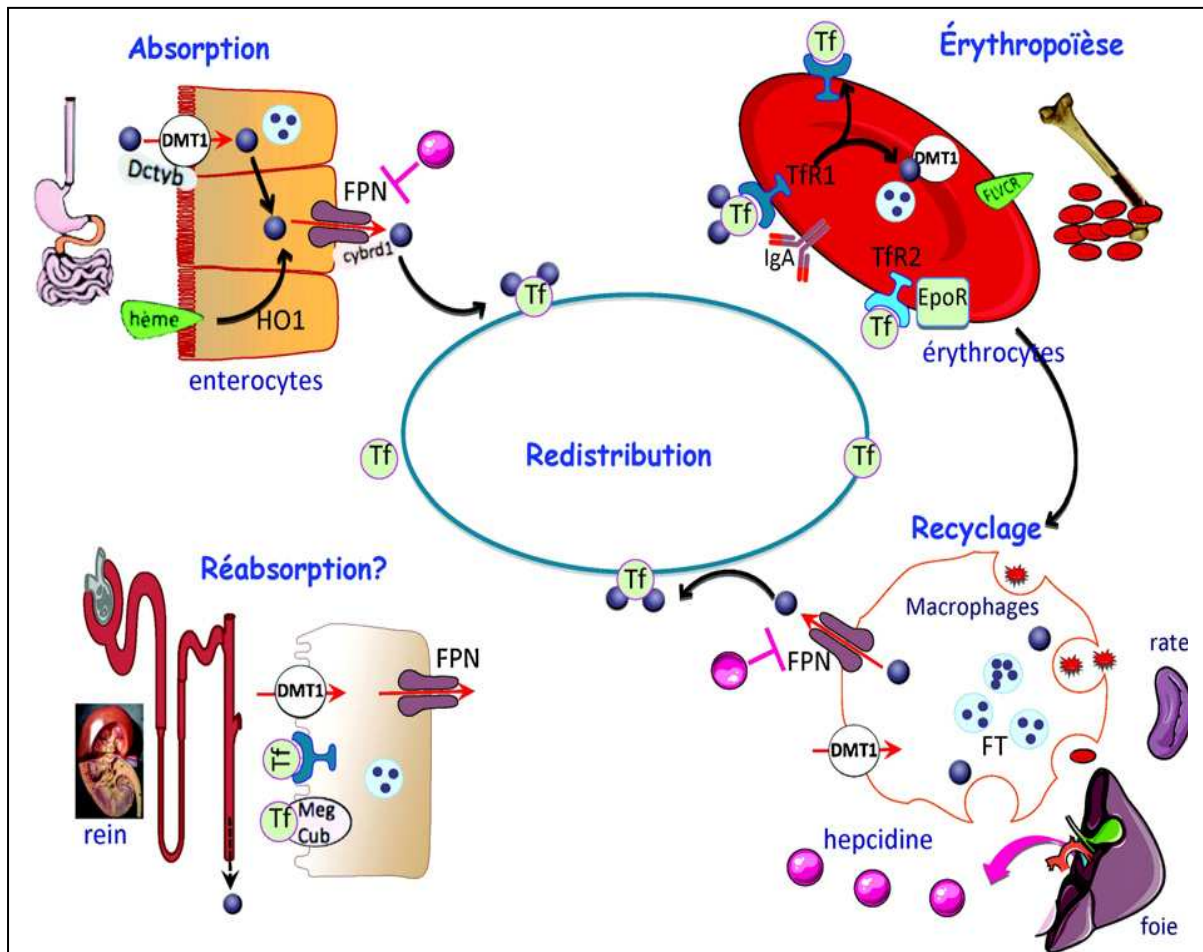
## **I. Absorption intestinal du fer**

Le fer est essentiel pour le métabolisme cellulaire et la respiration, la surcharge cellulaire en fer mène à la toxicité et la mort cellulaire via la formation de radical libre et la peroxydation de lipide, ce qui exige la régulation de l'homéostasie du fer [6].

Chaque jour l'organisme perd environ 1mg de fer du fait des pertes totalement incompressibles : desquamation cellulaire, urine, bile, saignements. Il importe donc de compenser ces pertes par une absorption digestive de fer adaptée qui a lieu principalement au niveau duodéal. Cette absorption peut augmenter, jusqu'à un certain point, si les pertes de fer sont supérieures ou si des besoins complémentaires existent comme lors des grossesses et de la croissance. Les nutriments apportent de 10 à 20mg de fer, sous forme non héminique ou héminique (lié à un noyau hème), dont seulement 1mg sera absorbé [1]. Le fer héminique est plus biodisponible que le fer non héminique. Les niveaux d'absorption peuvent être modulés par certains nutriments. Il est important de bien séparer la phase de captation du fer dans la lumière digestive par l'entérocyte de celle de libération du fer dans le plasma, ces deux événements pouvant se trouver dissociés. La captation du fer non héminique est la mieux décrite [7].

## I.1. Absorption au niveau moléculaire

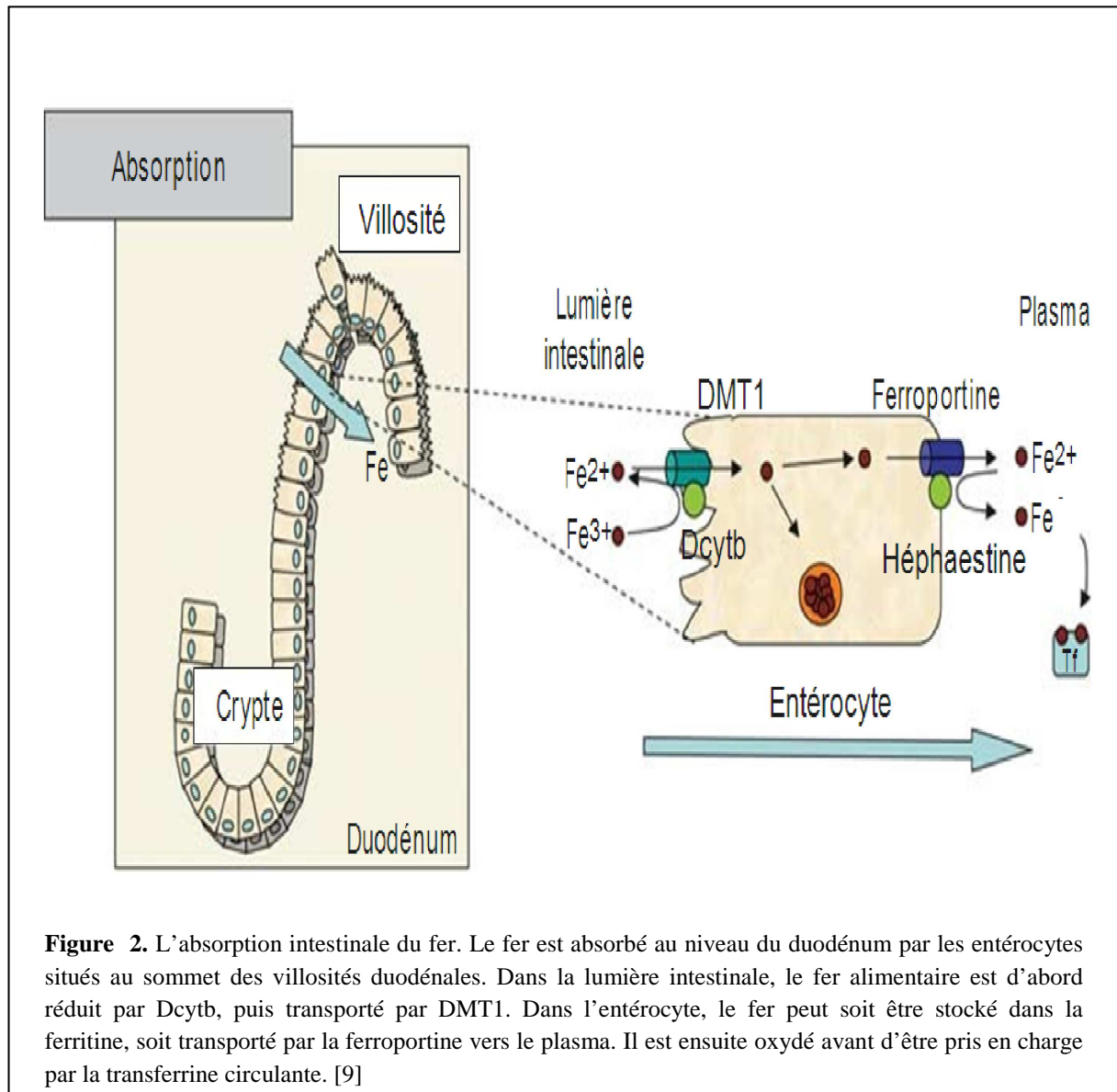
L'absorption du fer alimentaire nécessite que le fer traverse les membranes apicales et basolatérales des cellules épithéliales du duodénum (**Figure 1**) [4]. Ce fer non héminique, solubilisé grâce au pH acide de l'estomac, est présent dans la lumière digestive sous forme de  $\text{Fe}^{3+}$  [7], et avant son absorption, il doit être réduit en  $\text{Fe}^{2+}$  par une réductase localisée à la surface externe de la membrane apicale des entérocytes appelée DcytB (duodenal cytochrome B) réductase. Le  $\text{Fe}^{2+}$  est ensuite transporté à travers la membrane grâce à une protéine de 70 kDa formée de dix domaines transmembranaires, capable de transporter le fer  $\text{Fe}^{2+}$  couplé à un proton (aussi peut transporter d'autres ions comme le Zinc, le Cuivre et le Cobalt [6]), ce cotransporteur apical s'appelle DMT1 (divalent metal transporter 1).



**Figure 1.** Homéostasie du fer. Le métabolisme du fer fonctionne comme un circuit fermé. L'intestin absorbe le fer à partir des aliments et les macrophages stockent et recyclent le fer après phagocytose des globules rouges en fin de vie. Le fer dans la circulation est redistribué grâce à la Tf aux tissus cibles, notamment la moelle osseuse pour la maturation des précurseurs érythropoïétiques. Très peu de fer est filtré par le glomérule rénal, ce fer est totalement réabsorbé le long du néphron. cybrd1 : Hephaestine ; DMT1 : cotransporteur Fe(II)-proton ; DcytB : duodéna1 cytochrome B ; EpoR : récepteur de l'érythropoïétine ; FPN : ferroportine ; FT : ferritine ; HO-1 : hème oxygénase 1 ; Meg/Cub : le complexe mégaline/cubuline ; Tf : transferrine ; TFR1/2 : récepteur de la transferrine 1/2. [4]

Une fois dans la cellule, le fer est, soit stocké sous une forme non réactive, grâce à la ferritine, soit il est livré à la circulation grâce à la ferroportine (FPN) localisée dans la membrane basolatérale. La FPN est une protéine de 67 kDa et 12 domaines transmembranaires exprimée aussi dans les macrophages où elle joue également un rôle primordial dans l'export du fer [4]. Si la ferroportine n'est plus exprimée à la surface de la cellule duodénale, le fer reste dans cette cellule. Du fait de la desquamation intestinale très rapide, le fer est donc rapidement éliminé dans les selles sans jamais avoir atteint le compartiment sanguin [5]. Le fer  $Fe^{2+}$  transporté par la FPN est ensuite oxydé en  $Fe^{3+}$  par une ferroxidase membranaire indispensable (Hephaestine ou cybrd1), avant d'être transféré et capté par la Tf plasmatique pour distribution aux cellules de l'organisme [8]. **(Figure 2)**

Le fer peut également être absorbé sous forme hémique et métabolisé grâce à une enzyme appelée l'hème oxygénase dont l'isoforme majeure est hème oxygénase 1 (HO-1), libérant ainsi l'atome de fer. L'absorption de l'hème est plus efficace que l'absorption du fer inorganique mais le mécanisme est encore mal connu [8].



**Figure 2.** L'absorption intestinale du fer. Le fer est absorbé au niveau du duodénum par les entérocytes situés au sommet des villosités duodénales. Dans la lumière intestinale, le fer alimentaire est d'abord réduit par Dcytb, puis transporté par DMT1. Dans l'entérocyte, le fer peut soit être stocké dans la ferritine, soit transporté par la ferroportine vers le plasma. Il est ensuite oxydé avant d'être pris en charge par la transferrine circulante. [9]

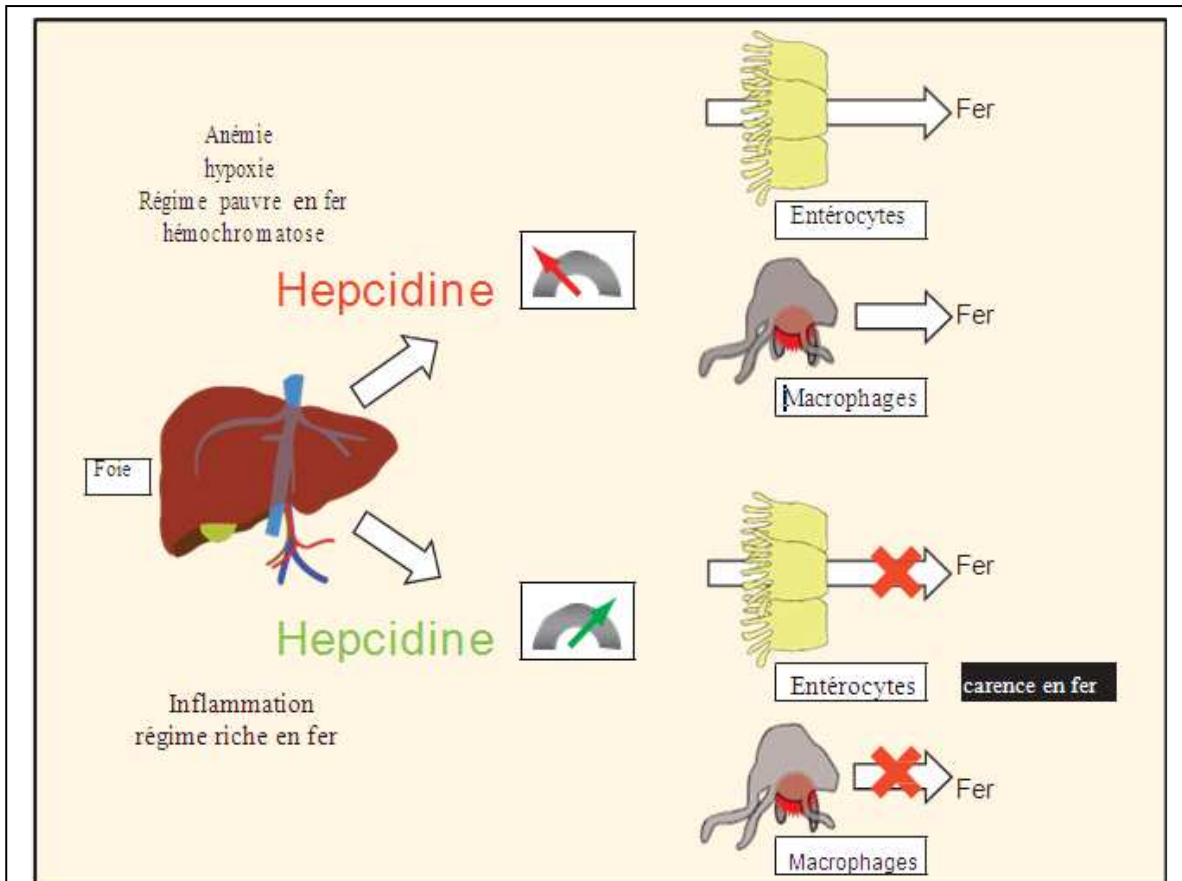
## **I.2. Régulation intracellulaire de l'absorption intestinale**

Le niveau d'expression de toutes les protéines de transport de fer, notamment DMT1, Dcytb et FPN, est contrôlé par de multiples voies, dépendant de la composition en fer du régime alimentaire et des besoins de fer de l'organisme. Des données actuelles montrent que le facteur transcriptionnel sensible à l'hypoxie (HIF) et le système « Iron responsive element/Iron regulatory proteins (IRE/IRP) », jouent un rôle majeur dans la régulation de l'absorption intestinale du fer. L'isoforme HIF-2 induit l'expression simultanée de ces trois protéines, donc, il permet l'augmentation de l'absorption intestinale du fer en cas de carence. Cependant, le système IRE/IRP reste la voie qui a été la plus étudiée. Les IRE sont des motifs nucléotidiques en forme de tige-boucle situés sur certains ARNm et reconnus par les deux protéines régulatrices, IRP1 et IRP2, qui jouent le rôle de senseurs du fer. L'ARNm de DMT1 comporte un IRE à l'extrémité 3' non codante et il est stabilisé par IRP. En revanche, l'ARNm de FPN possède un IRE à l'extrémité 5' non codante et les IRP inhibent sa traduction. L'inactivation spécifique d'IRP1 et IRP2 dans l'intestin chez la souris diminue nettement DMT1 et augmente FPN, entraînant ainsi la mort de l'épithélium intestinal. Ces résultats démontrent le rôle crucial des IRP dans le contrôle de l'homéostasie intracellulaire du fer dans les entérocytes et dans le contrôle de l'expression de DMT1 et de FPN. Par ailleurs, l'ARNm DMT1 est exprimé sous de multiples isoformes avec et sans l'élément 3'UTR-3' non codant, et récemment, une nouvelle isoforme de FPN dépourvue de IRE a été également identifiée dans l'intestin. Ces isoformes « non-IRE » doivent jouer un rôle important dans l'homéostasie générale du fer puisqu'elles peuvent

permettre aux cellules intestinales d'absorber le fer vers l'organisme indépendamment de leur propre contenu en fer en cas de carence [4].

### **I.3. Régulation systémique de l'absorption intestinale**

L'hepcidine est un petit peptide de 25 acides amines qui est majoritairement produit par l'hépatocyte et secrété dans le courant sanguin. L'absorption intestinale du fer est surtout régulée négativement par cette hormone, Le mécanisme par lequel l'hepcidine régule négativement la sortie du fer de la cellule vers le plasma a été bien étudié dans les macrophages, où l'hepcidine se fixe sur la FPN et entraîne son internalisation et sa dégradation dans les lysosomes. Dans les cellules duodénales, plusieurs travaux récents ont fait état d'un mécanisme différent, où l'hepcidine entraînerait dans un premier temps une diminution de l'expression de DMT1 plutôt que celle de la FPN. En revanche, une augmentation permanente de l'hepcidine comme dans un modèle de souris transgénique par exemple, finit par induire une disparition complète de FPN à la membrane entérocytaire [4, 7], le fer alimentaire s'accumule dans les entérocytes et ne peut pas sortir. A l'inverse, sans hepcidine, la totalité du fer alimentaire capté par les entérocytes passe rapidement dans la circulation sanguine (**Figure 3**). De ce simple fait, l'absence d'hepcidine aboutit à une surcharge en fer massive : le fer alimentaire est absorbé sans qu'aucune régulation ne soit plus possible [10].



**Figure 3.** L'hepcidine agit sur les entérocytes et les macrophages.

L'hepcidine agit en diminuant l'absorption intestinale du fer alimentaire ainsi que le recyclage du fer des globules rouges par les macrophages. Son action passe par la dégradation de la ferroportine qui exporte le fer de ces cellules. Une concentration sérique faible d'hepcidine est associée à des mouvements importants du fer aboutissant à une surcharge en fer de l'organisme. Une concentration élevée d'hepcidine est associée à un blocage des mouvements de fer aboutissant à une carence en fer. L'expression de l'hepcidine est réglée en fonction de différents stimuli tels que l'anémie, l'hypoxie, la quantité de fer ou l'inflammation, agissant tous sur les mouvements de fer grâce à une modulation de la fabrication d'hepcidine. Les mécanismes moléculaires de ces régulations sont encore assez peu décrits. [11]

Si les niveaux d'hepcidine sont anormaux au regard du stock en fer de l'organisme des situations pathologiques peuvent être observées (**Tableau I**).

**Tableau I** : Conséquences biologiques et cliniques d'une production d'hepcidine inadaptée aux besoins et au stock en fer de l'organisme. [1]

Modulation du niveau d'hepcidine sérique	Conséquence biologique	Conséquence clinique
↑ Hpcidine	↓ Biodisponibilité plasmatique	Insuffisance fonctionnelle en fer
	↑ Stock en fer macrophagique	
↓ Hpcidine	↑ Biodisponibilité plasmatique	Surcharge en fer parenchymateuse
	↓ Stock en fer parenchymateux	

## **II. Le fer plasmatique** [7, 12]

C'est le plasma qui apporte le fer aux cellules. Du fait de sa réactivité, le fer circulant plasmatique n'est pas libre mais une partie est liée à la transferrine (Tf), Deux atomes de fer peuvent être véhiculés par chaque molécule de Tf, cette dernière est majoritairement synthétisée par le foie sous forme d'apotransferrine, le fer étant associé à la Tf secondairement. À l'état normal, la saturation de la Tf est de 30 à 45%.

En cas de surcharge en fer, du fer non lié à la Tf apparaît dans le plasma et la saturation de la Tf augmente. Une forme particulière de ce fer appelée fer plasmatique réactif, est capable de générer des espèces réactives de l'oxygène susceptibles d'induire des lésions moléculaires.

Lors de certains phénomènes, par exemple en cas d'hémolyse, des molécules comme l'haptoglobine et l'hémopexine peuvent véhiculer du fer en liant respectivement l'hémoglobine et l'hème plasmatiques. Cette capacité permet d'éviter une toxicité liée à la présence de ces composés dans le plasma.

### III. Erythrophagocytose et stockage du fer dans les macrophages

Les macrophages tissulaires de la rate et de la moelle osseuse (dans une moindre mesure, les cellules de Kupffer du foie) sont les responsables majeurs du recyclage du fer et de sa redistribution à la moelle osseuse pour l'érythropoïèse (**Figure 1**). Une grande quantité de fer (presque 2g sur les 4g totaux de l'organisme) provient des érythrocytes circulants. Afin que ce fer puisse être réutilisés par l'organisme, les macrophages phagocytent les globules rouges sénescents, et exportent ensuite le fer, c'est l'érythrophagocytose (EP). Ce processus permet de recycler 25 à 30 mg de fer par jour, ce qui correspond aux besoins en fer de l'érythropoïèse quotidienne [4, 14].

Les GR sénescents sont reconnus par les macrophages grâce à :

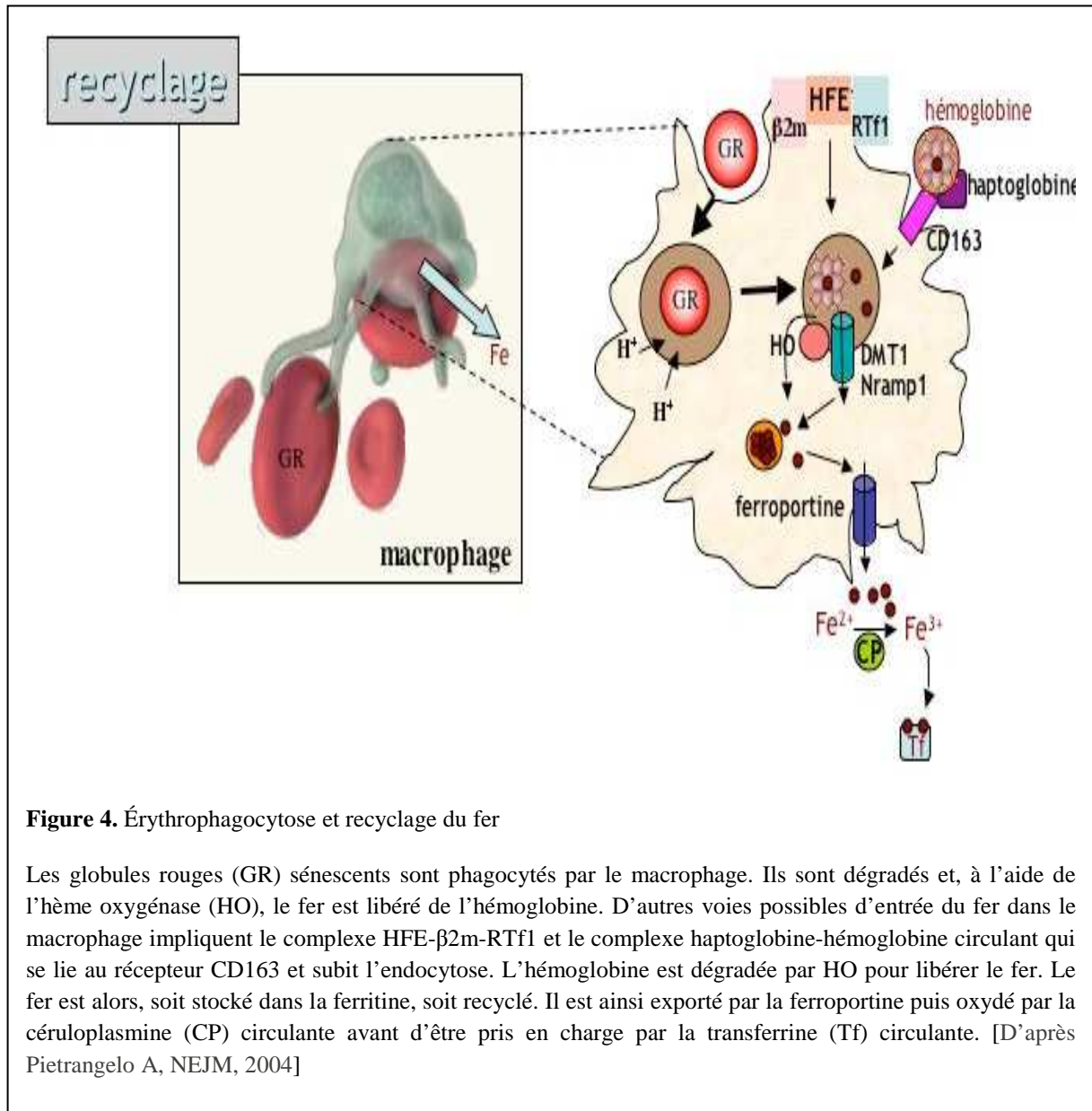
- l'externalisation de la phosphatidylsérine à la surface des GR;
- la peroxydation des lipoprotéines membranaires suite au stress oxydatif;
- la perte de résidus sialiques;
- la formation de néo-antigènes de sénescence [13].

L'hémoglobine est libérée au cours du processus de phagocytose, la libération du fer est catalysée par la présence de l'HO-1 qui va dégrader l'hémoglobine. Ce fer est alors orienté soit vers la ferritine, protéine de stockage du fer, soit vers le secteur plasmatique. L'exportation du fer au milieu extracellulaire fait intervenir la FPN, ce fer est sous forme de  $Fe^{2+}$ , il doit être donc oxydé en  $Fe^{3+}$ , pour le transporter par la transferrine, sous l'action de la céruloplasmine. Les atomes de cuivre qu'elle porte sont nécessaires à son

activité ferroxidasique. Une altération génétique de cette protéine induit une surcharge en fer [7].

Deux hypothèses sont émises quant à la destinée du fer suite à la dégradation de l'hème: il serait soit transféré au cytosol via un transporteur Nramp (Natural resistant associated macrophage protéin) 1 ou 2 (c'est-à-dire DMT1), soit, l'hème ayant diffusé à travers la membrane plasmique de l'érythrophagolysosome, le fer serait libéré directement dans le cytosol [15].

Une autre voie minoritaire dans les macrophages tissulaires pour obtenir du fer à partir du plasma, c'est la voie TfR1-DMT1. Le recyclage du fer héminique est contrôlé directement par la quantité de FPN présente à la surface des macrophages qui dépend lui-même de nombreuses régulations intra et extracellulaires. En effet, la synthèse de FPN dans le macrophage est stimulée au niveau transcriptionnel par l'hème, par la voie Bach1-Nrf2, parallèlement à l'activation de HO-1, en particulier au cours du processus d'érythrophagocytose. Ensuite, le fer libéré de la dégradation de l'hème stimule la synthèse de FPN en inactivant les IRP et, enfin, l'hepcidine circulante contrôle de façon systémique la quantité de FPN à la membrane du macrophage (**Figure 4**) [4].



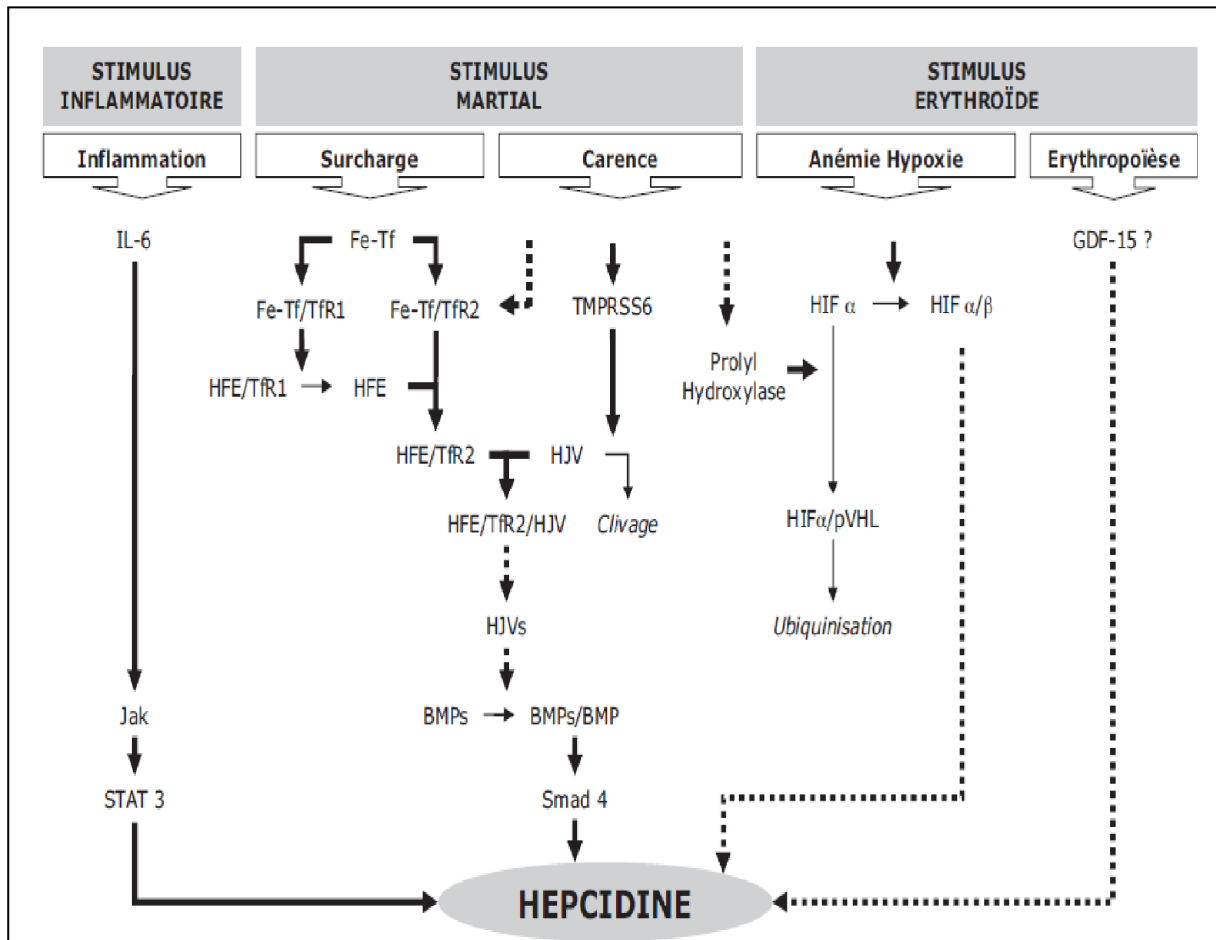
## **IV. Stockage du fer dans le foie et régulation de la synthèse d'hepcidine**

Le site majeur de stockage du fer est le foie (1g), il est capable d'accumuler le fer lié à la ferritine pour empêcher la circulation d'une trop grande quantité de fer libre. La ferritine, un hétéropolymère de 24 sous-unités qui sont de deux types, une chaîne lourde (H-ferritine) et une chaîne légère (L-ferritine), formant une enveloppe sphérique avec une cavité centrale capable de stocker jusqu'à 4500 atomes de fer. Ce fer lié à la ferritine est facilement mobilisable et les réserves hépatiques sont utilisées en cas de carence en fer. Dans des états de surcharge en fer génétiques associées à une augmentation de la saturation de la Tf, les hépatocytes deviennent le site majeur de dépôts de fer, entraînant des lésions tissulaires progressives, une cirrhose ou encore un carcinome hépatocellulaire. Du fer non lié à la Tf (non transferrin bound iron [NTBI]) peut apparaître dans le plasma lorsque la saturation de la Tf est supérieure à 80% et ce NTBI serait transporté dans l'hépatocyte par le transporteur de cations divalents Zip 14. Les récepteurs CD163 et CD91, responsables du transport des complexes hémoglobine-haptoglobine et hème-hémopexine respectivement, contribuent à la surcharge en fer hépatocytaire, notamment dans les anémies hémolytiques. Le fer lié à la Tf serait capté, lui, par le récepteur transferrine 2 (RTf2) [4, 16].

En cas de carence en fer ou lorsque des patients atteints d'hémochromatose sont phlébotomisés, le foie est capable de mobiliser ses réserves afin de satisfaire les besoins accrus en fer pour l'érythropoïèse. La FPN est le seul exporteur de fer cellulaire connu à ce jour et représente donc un candidat

potentiel pour l'export de fer des hépatocytes. Ainsi, l'absence de ferroportine dans des souris KO FPN (KO : Knock-out est l'inactivation d'un gène par recombinaison homologue) conduit à une accumulation de fer dans l'hépatocyte [17].

Le foie joue un rôle central dans l'homéostasie du fer puisqu'il est le siège de la synthèse d'hepcidine. Le niveau d'expression de l'hepcidine, et donc son niveau plasmatique, sont régulés par différents stimuli : le stimulus inflammatoire, le stimulus martial et le stimulus érythroïde qui comprend l'hypoxie et l'anémie (**Figure 5.a.**). Une grande partie de cette régulation s'effectue au niveau de la transcription du gène. Cependant, il n'est pas exclu que les processus de traduction et de maturation puissent aussi être régulés lors de la synthèse du peptide [7, 8].



**Figure 5.a.** Schéma de régulation de l'hépcidine. Stimulus inflammatoire : l'inflammation stimule la production d'hépcidine par l'intermédiaire des cytokines, en particulier, IL-6 qui se fixe sur des récepteurs Jak et induit une surexpression de l'hépcidine par l'intermédiaire du facteur de transcription STAT3 ; stimulus martial : quand la concentration en fer est élevée, le complexe Fe-Tf se fixe sur les récepteurs de la transferrine 1 (TfR1) et 2 (TfR2). TfR2 est stabilisé permettant la dissociation de HFE du complexe Fe-Tf/TfR1 et sa fixation sur le complexe Fe-Tf/TfR2. Le complexe HFE/TfR2 interagit avec l'hémojuvéline (HJV) entraînant une réduction de la production d'hémojuvéline soluble (HJVs) qui potentialise la voie de la BMP et augmente la production d'hépcidine par l'intermédiaire du facteur de transcription Smad4. Quand la concentration en fer est basse, la concentration en TfR2 est faible et HJVs est d'avantage libérée, entraînant une inhibition de la voie BMP. Parallèlement, la sérine protéase TMPRSS6 interagit avec la voie de la BMP en clivant HJV et la prolyl hydroxylase est inhibée, entraînant un défaut de dégradation de HIF $\alpha$  qui s'hétérodimérise avec HIF $\beta$  et va inhiber la transcription de l'hépcidine ; stimulus érythroïde : l'hypoxie induite par l'anémie stimule l'hétérodimérisation de HIF $\alpha$  avec HIF $\beta$  et inhibe la transcription de l'hépcidine. L'augmentation de l'activité érythropoïétique inhibe l'expression de l'hépcidine probablement par le facteur GDF-15 de la superfamille BMP/TGF- $\beta$ . [8]

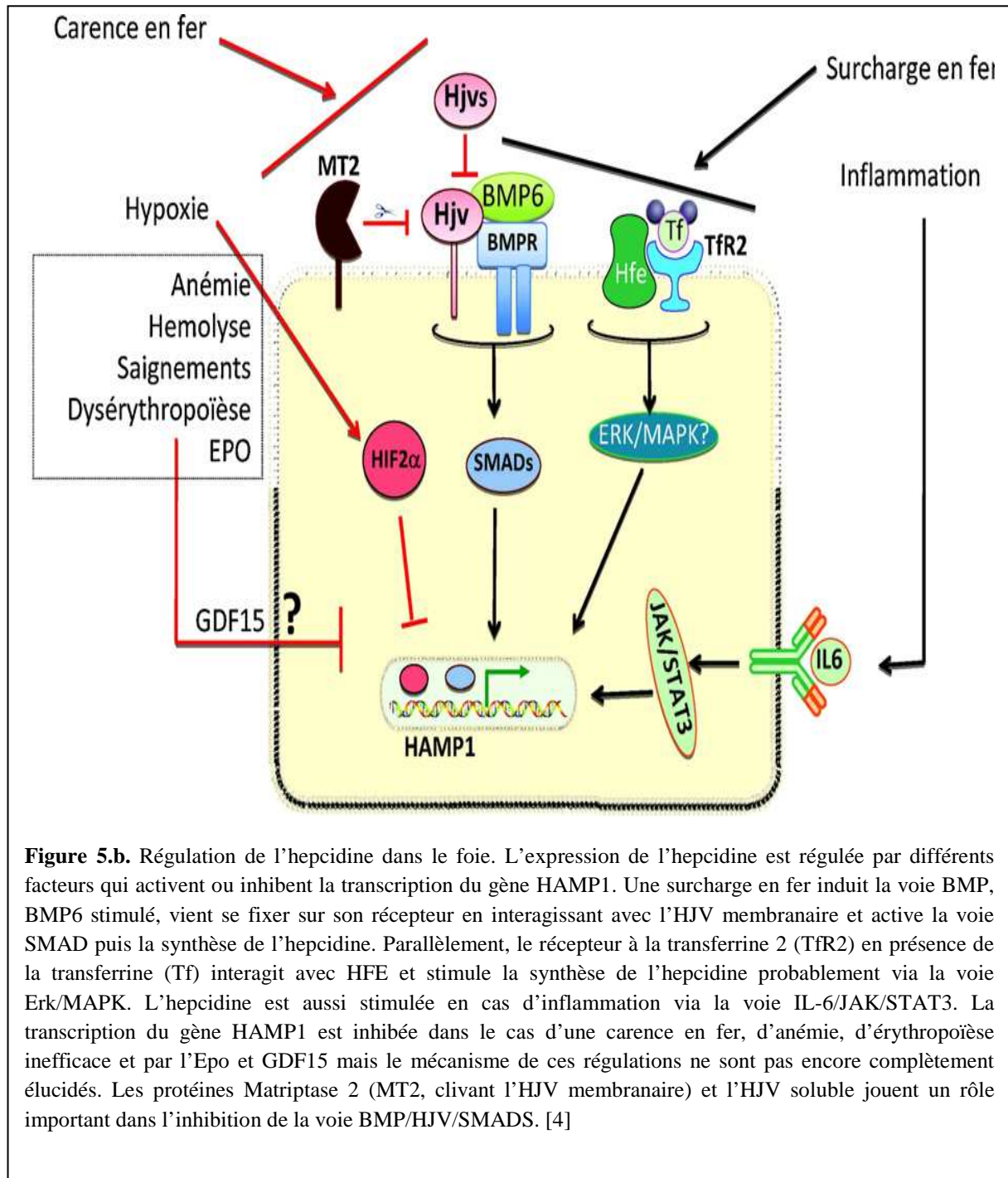
La régulation positive de l'expression de l'hepcidine par le fer intègre deux signaux. Le premier est la charge cellulaire en fer qui induit une production excessive de Bone Morphogenetic proteins (BMPs), dont BMP6 qui, par un effet probablement autocrine, va interagir avec son récepteur dont l'activité est modulée par un corécepteur, l'hémojuvéline (HJV). La stimulation de cette voie entraîne une phosphorylation de protéines SMADs qui permet la fixation d'un complexe SMAD1/5/8 et 4 sur un site de fixation au niveau du promoteur de l'hepcidine, activant alors la transcription du gène. Le second signal est lié à la saturation de la transferrine. Celui-ci ferait intervenir la protéine HFE et le récepteur 2 de la transferrine (TFR2). Encore mal comprise, cette régulation impliquerait la voie des MAP Kinases. Cependant, une coopération avec la voie des BMPs/SMAD n'est pas exclue. Ce faisant l'excès d'hepcidine limite l'entrée de fer dans le plasma [1].

La régulation positive par l'inflammation fait intervenir la voie STAT3 qui est stimulée par les cytokines, dont l'IL-6, libérées lors du processus inflammatoire. La transduction du signal implique une phosphorylation de STAT3 qui est transloquée dans le noyau et se fixe au niveau du promoteur de l'hepcidine sur un élément de réponse à STAT3, provoquant la transcription du gène. Cet impact de l'IL-6 rend compte de l'élévation de l'hepcidine sérique et de la survenue d'une hyposidérémie lors de l'inflammation, aiguë ou chronique [1].

L'anémie entraîne une baisse du niveau d'hepcidine. Les mécanismes sont encore mal décryptés, mais pourraient mettre en jeu l'hypoxie elle-même, via le facteur HIF qui interagirait avec le promoteur de l'hepcidine, l'activité érythropoïétique qui pourrait être responsable de la production de facteurs

solubles régulant l'expression de l'hepcidine. La baisse du niveau d'hepcidine dans ces situations permet d'augmenter l'afflux de fer dans le plasma pour permettre une augmentation de l'activité érythropoïétique (**Figure 5. a et b**) [1].

D'autres facteurs, dont la détérioration de la fonction hépatique, la prise d'alcool et le syndrome métabolique sont susceptibles de moduler l'expression d'hepcidine [1].



## **V. Fer et érythropoïèse**

L'organe qui consomme la plus grande quantité de fer pour l'érythropoïèse est la moelle osseuse. L'activité érythropoïétique de la moelle osseuse joue un rôle prépondérant dans le contrôle de l'homéostasie du fer. La moelle osseuse a besoin d'environ 25 à 30mg de fer par jour pour pouvoir produire les 200 milliards de nouveaux globules rouges, ce fer provient essentiellement du recyclage du fer héminique par les macrophages. Ce recyclage est principalement contrôlé par l'hepcidine plasmatique [4].

### **V.1. Voie d'acquisition du fer des érythroblastes**

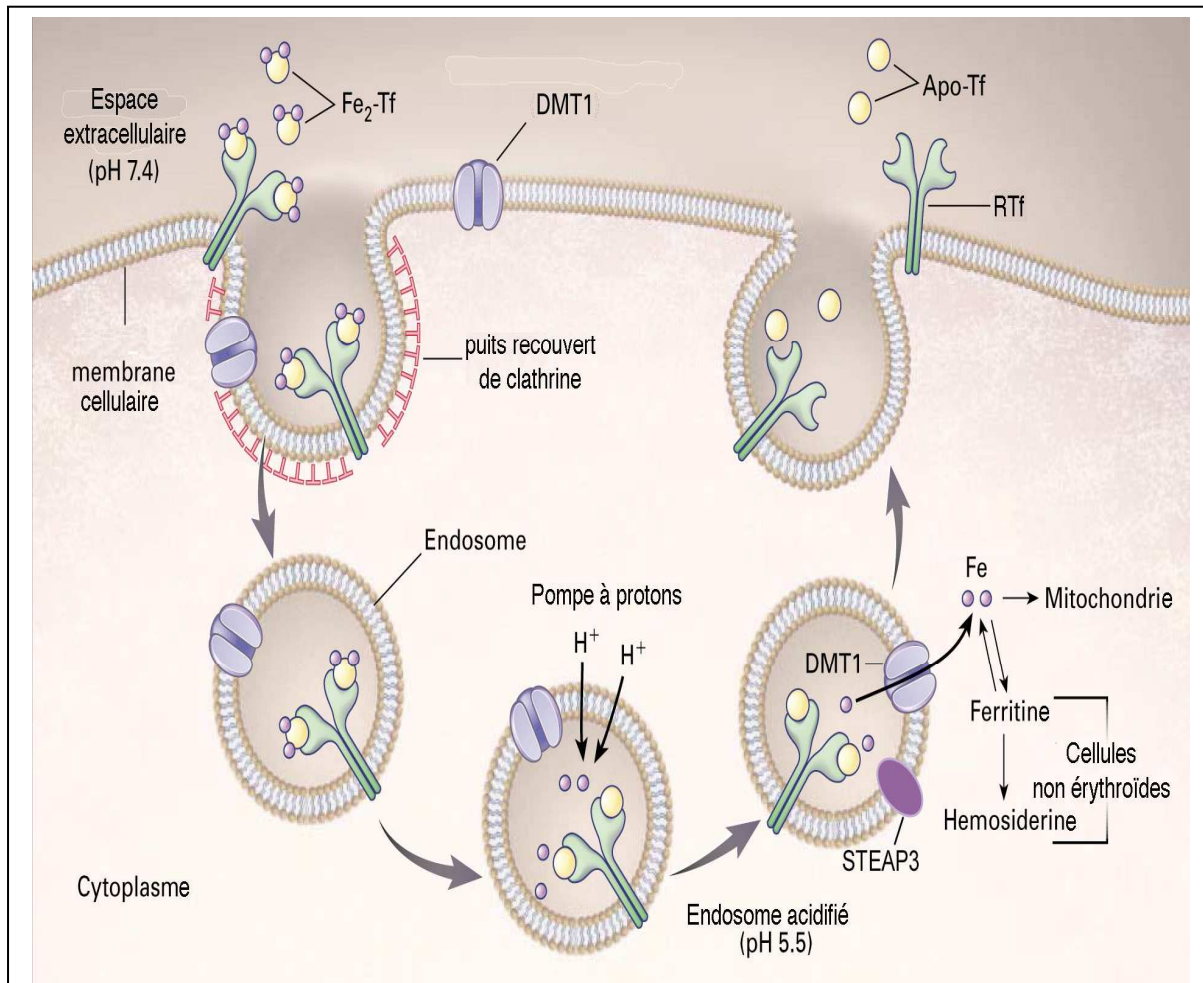
Le complexe Fe-Tf se fixe sur le récepteur à la Tf (TfR), puis, il pénètre dans les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse par endocytose. Il y a deux isoformes de la TfR :

- Le TfR1 : le gène TfR1 est fortement exprimé au cours de l'érythropoïèse, du stade de proérythroblaste jusqu'à l'érythroblaste tardif. mais, il est aussi exprimé sur de nombreuses autres cellules de l'organisme et sur les cellules cancéreuses ;

- Le TfR2 : l'expression de TfR2 est limitée au foie et aux érythroblastes. ne présentant que peu d'affinité pour le complexe Fe-Tf, donc, il n'a probablement pas de rôle dans la captation du fer mais semble plutôt être une molécule de signalisation impliquée dans la régulation de l'hepcidine dans le foie, par interaction avec HFE [4].

Une fois dans l'endosome, le fer est libéré de sa liaison à la Tf suite à l'acidification par une ATPase endosomale alors que l'Apo-Tf reste fixée sur

son récepteur avant d'être recyclée vers le plasma. Des protéines cargo de l'exocyste, un groupe de protéines qui orchestre les fusions vésiculaires, contribuent à ce recyclage, en particulier la protéine Sec15L1. Une ferriréductase endosomale (Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3 (Steap3)), catalyse la réduction du  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$ , permettant ensuite au fer de sortir de l'endosome par l'intermédiaire de DMT1. La majorité du fer qui a été libéré dans le cytosol est adressée à la mitochondrie pour participer à la synthèse d'hème et à l'assemblage des centres Fe-S (**Figure 6**) [4].

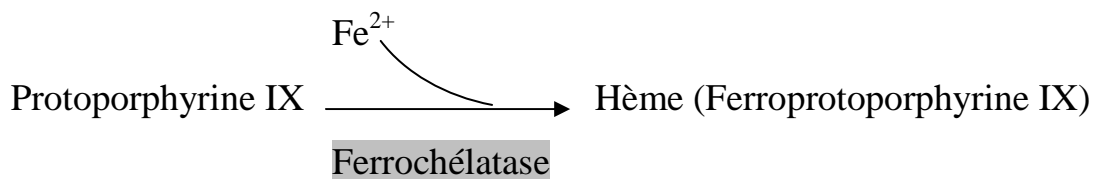


**Figure 6.** Endocytose du fer lié à la Tf par TfR

L'holotransferrine (Fe<sub>2</sub>-Tf) est reconnue par le récepteur de la transferrine (TfR) (en vert) à la surface de la cellule. Le complexe TfR-Fe<sub>2</sub>-Tf subit une endocytose dans une vésicule recouverte de clathrine. Dans l'endosome, à la faveur d'un pH acide, le fer se dissocie de la transferrine. Le fer serait réduit ensuite par une ferriréductase, probablement STEAP3 dans les précurseurs érythroïdes, puis transportée vers le cytoplasme par DMT1. Le récepteur et l'apotransferrine (Apo-Tf) sont finalement recyclés par fusion de la vésicule à la membrane plasmique de la surface cellulaire. [D'après Andrews NC, NEJM, 1999]

## V.2. Régulation de l'acquisition du fer et de la synthèse d'hème

L'activation d'une cascade de réactions enzymatiques, permettant la production de plusieurs porphyrines et l'incorporation en étape finale d'un atome  $\text{Fe}^{2+}$  dans la dernière molécule, la protoporphyrine IX (PPIX), est nécessaire pour la synthèse d'hème. Cette étape est catalysée par la ferrochélatase.



La synthèse d'ALAS2, qui est la forme érythroïde de la première enzyme de synthèse d'hème, est réprimée par le système IRE/IRP, lorsque les apports en fer sont limités, pour éviter la formation de protoporphyrine IX en excès et augmente la stabilité de l'ARNm codant pour TfR1, de façon à augmenter la captation du fer. Cependant, dans les carences en fer sévères, ce système n'est pas suffisant pour éviter l'accumulation de PPIX, mais dans ce cas là, c'est principalement de la Zn-PPIX qui s'accumule, du fait du manque de disponibilité du fer. Dans le même temps, la carence en hème associée au déficit en fer active une kinase de stress (heme-regulated inhibitor [HRI]) qui va phosphoryler la facteur d'initiation de la traduction  $\text{eIF2}\alpha$ , empêchant la régénération du GDP en GTP et inhibant la traduction des ARNm cellulaires. Ce système permet d'éviter l'accumulation de chaînes globine en excès par rapport à l'hème. Les érythroblastes peuvent aussi se défendre contre l'excès d'hème en activant l'hème oxygénase ou en exportant l'hème grâce à la protéine FLVCR, un exporteur d'hème, exprimé surtout au stade proérythroblaste, à un stade où la

synthèse de globine n'est pas encore activée ou encore lutter contre l'excès de fer puisque FPN semble pouvoir être exprimée sur les érythroblastes [4].

### **V.3. Régulation de l'hepcidine par l'érythropoïèse**

L'activité érythropoïétique de la moelle osseuse joue un rôle prépondérant dans la régulation de la synthèse d'hepcidine (voir **IV.**). La répression de la synthèse d'hepcidine par cette activité est une régulation forte qui s'exerce malgré la présence d'une inflammation ou d'une surcharge en fer. Une situation paradoxale connue sous le nom de « iron-loading anemia » est expliquée par cette observation. Dans cette situation une dysérythropoïèse comme dans la thalassémie intermédiaire ou les syndromes myélodysplasiques, s'accompagne d'une surcharge en fer en dehors de toute transfusion. Dans ce cas, la surcharge en fer est principalement hépatocytaire, secondaire à une saturation de la Tf élevée résultant de l'augmentation de l'absorption intestinale du fer, au contraire de la surcharge post-transfusionnelle qui est, avant tout, macrophagique. Le mécanisme de cette répression de l'expression de l'hepcidine n'est pas encore connu avec précision. Le growth differentiation factor 15 (GDF15), produit par les érythroblastes aux stades de maturation tardive, est très augmenté dans le plasma des patients atteints d'une dysérythropoïèse et il a été proposé que ce facteur réprime l'hepcidine, par un mécanisme encore mal élucidé [4].

*Deuxième partie :*  
*Les chélateurs du fer*

# **I. Surcharge en fer**

## **I.1. Définition**

La définition stricte d'une surcharge en fer est l'augmentation du stock en fer de l'organisme. Cependant, aujourd'hui, l'anatomopathologie et les méthodes d'imagerie utilisées pour la caractérisation des surcharges en fer ont montré que cette définition purement quantitative devait être complétée par des notions qualitatives portant sur la nature des organes surchargés en fer (foie, cœur, rate, cerveau), ainsi que sur les types cellulaires surchargés au sein d'un organe (par exemple, hépatocytes ou cellules de Kupffer dans le foie). Ces données qualitatives sont étroitement liées à l'étiologie de la surcharge en fer [18].

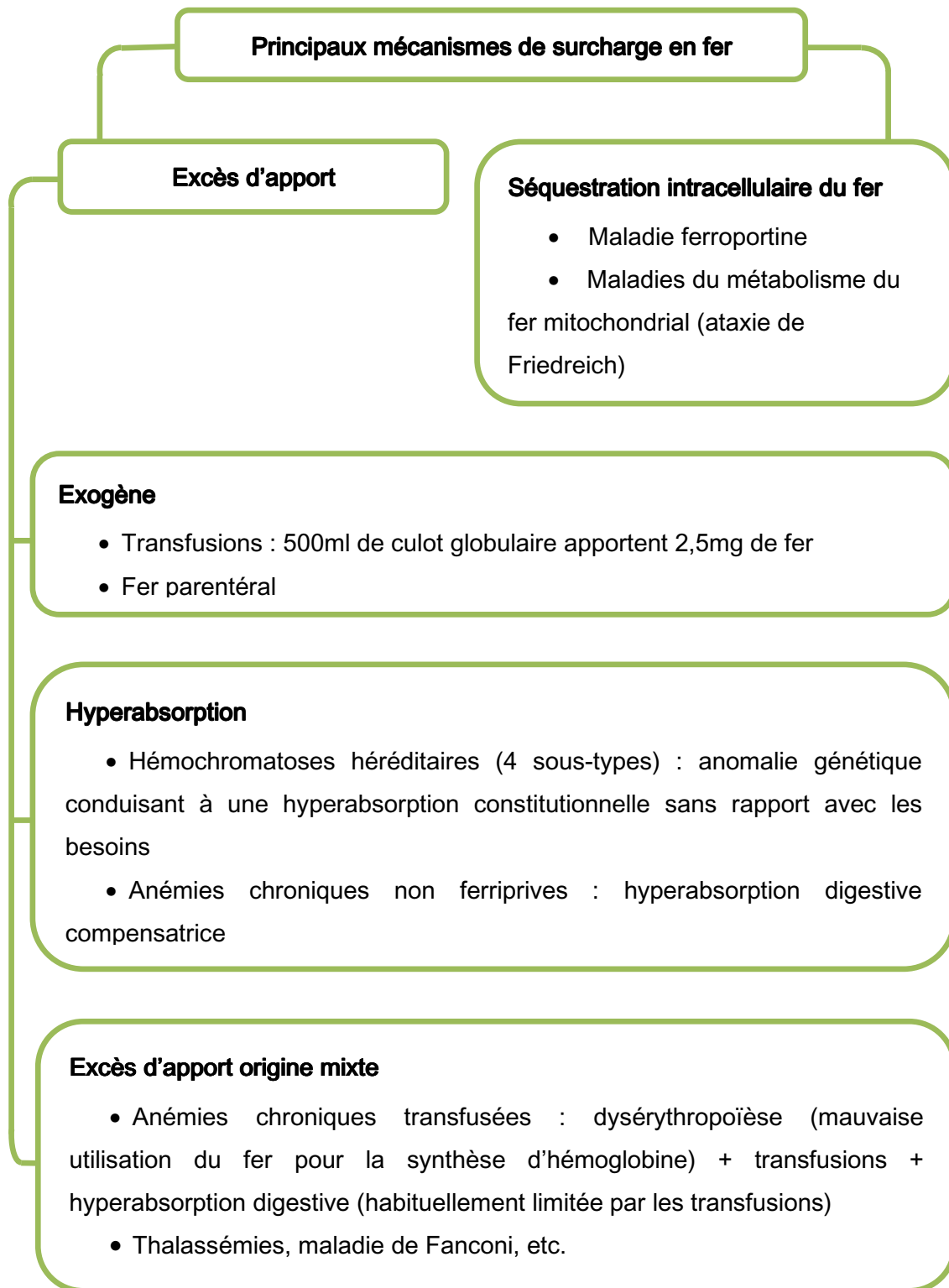
Si les réserves de fer augmentent, il se produit tout d'abord une saturation complète de la transferrine et ensuite de la ferritine. Si ces mécanismes tampons sont épuisés, le fer se lie à d'autres molécules circulantes (non-transferrin-bound iron [NTBI]), ce qui provoque une accumulation de complexes ferriques réactifs à l'intérieur de cellules parenchymateuses. Lors du transfert d'électrons entre molécules de fer de valences différentes ( $\text{Fe}^{3+}$  et  $\text{Fe}^{2+}$ ), il se forme des radicaux libres extrêmement réactifs tels qu'hydroxyles et oxygènes, avec lésions d'organes subséquentes [19].

## **I.2. Les mécanismes généraux favorisant l'apparition d'une surcharge en fer**

Le principal mécanisme conduisant à une surcharge martiale est l'excès d'apport de fer. En conditions physiologiques, les faibles pertes quotidiennes de fer sont couvertes par des entrées équivalentes, on peut dire que le métabolisme du fer fonctionne presque en circuit fermé.

Cette surcharge en fer peut résulter en prenant de grandes quantités du fer par voie orale ou surtout parentérale, ou d'une dérégulation des mécanismes d'absorption. Cette dernière est due à une mauvaise perception par l'entérocyte du stock en fer de l'organisme ou de son propre contenu en fer, soit à l'expression anormale de la FPN. Des signaux peuvent réguler à distance l'absorption du fer, deux grands types de signaux ont été évoqués : l'un serait en lien avec le niveau d'érythropoïèse, alors que le second serait lié au stock en fer de l'organisme. L'hepcidine, est un candidat très important. D'autres signaux peptidiques, ou bien chimiques comme la quantité du fer plasmatique et sa forme moléculaire, pourraient compléter ce mécanisme de régulation.

Un autre mécanisme a été récemment décrit. Il concerne les troubles de la répartition cellulaire du fer, pouvant conduire à la surcharge de certaines cellules ou compartiments cellulaires, tandis que d'autres sont déplétés. Dans la maladie de Friedreich, les mutations du gène de la frataxine s'accompagnent d'une accumulation de fer dans le compartiment mitochondrial aux dépens du cytoplasme cellulaire. [18, 20]



**Figure 7.** Principaux mécanismes de surcharge en fer [20]

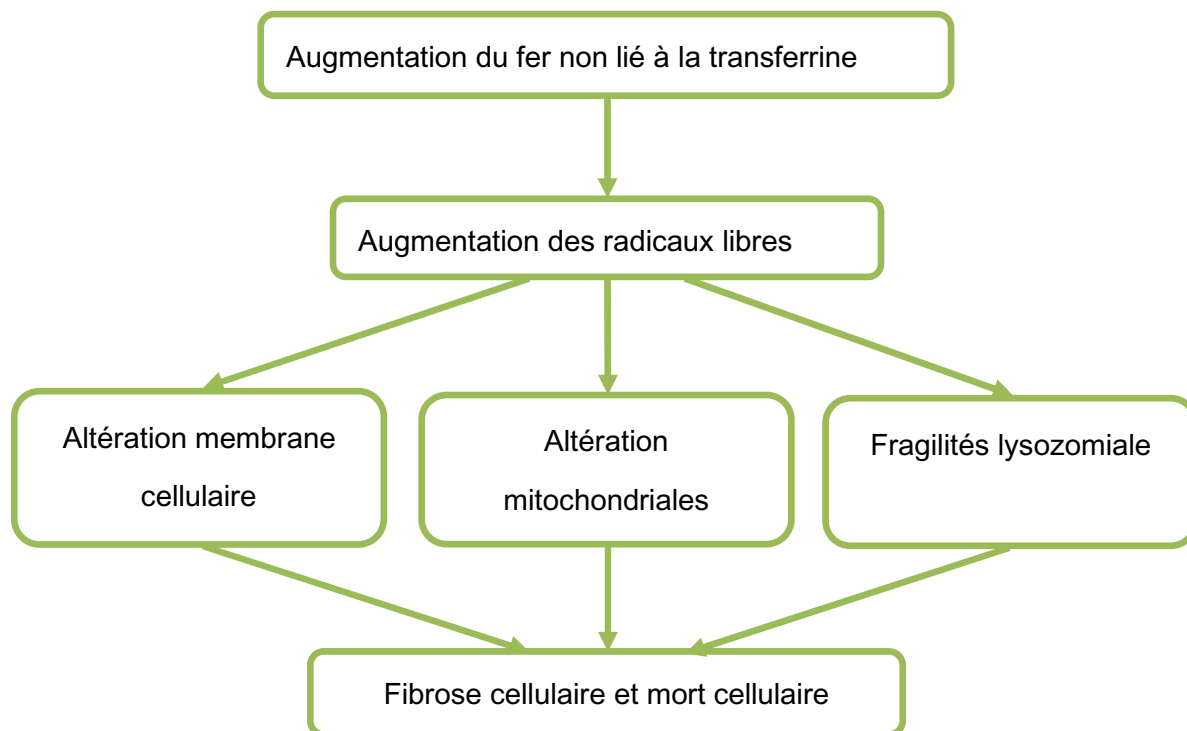
### I.3. Mécanisme de la toxicité du fer

Le fer est un métal de transition, il a la capacité de donner ou d'accepter un électron lors du passage du fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Cette capacité permet au fer d'être l'un des éléments les plus importants dans l'organisme, il est utilisé dans plusieurs réactions d'oxydoréduction, mais en présence d'oxygène il est susceptible de provoquer des réactions destructrices [3].

Un rôle clé est attribué à une forme de fer non lié à la transferrine appelée fer plasmatique réactif (FPR) ou LPI (pour « labile plasma iron »). Lorsque le taux de saturation de la transferrine dépasse 75 %, cette nouvelle forme de fer circulant tend à apparaître. Le FPR a pour caractéristique de générer la production d'espèces radicalaires oxygénées par la réaction de fenton en présence de  $\text{H}_2\text{O}_2$  :



Ces radicaux libres sont potentiellement toxiques pour les membranes cellulaires, qu'il s'agisse des membranes plasmiques ou des membranes des différentes organelles intra-cytoplasmiques comme les mitochondries, le réticulum endoplasmique granulaire, et l'ADN. Cette attaque membranaire peut conduire à la destruction cellulaire puis à l'atteinte tissulaire (**Figure 8**) [23].



**Figure 8.** Mécanisme de la toxicité au niveau cellulaire de la surcharge en fer [21]

Ainsi s'expliqueraient les dommages créés par la surcharge en fer, lorsqu'elle est tout à la fois chronique et intense, au niveau des différents organes cibles de l'hémochromatose tels que le foie (en première ligne) mais aussi le pancréas, les gonades (chez l'homme) ou le cœur [23].

Ce rôle du FPR, qui représente la forme toxique du fer circulant, explique en grande partie que l'atteinte viscérale soit plus marquée dans les hémochromatoses par hyperactivité de la ferroportine que dans celles marquées par une hypoactivité ferroportinique ; en effet, dans ce dernier cas, la saturation de la transferrine étant abaissée, il n'est pas attendu d'émergence plasmatique de FNLT ou de FPR. En outre, la localisation macrophagique du fer est reconnue comme prédisposant moins la cellule à la toxicité du fer que la localisation parenchymateuse [22, 23].

**Tableau II : Les principales cibles cellulaires des radicaux libres [22, 23]**

<b>Peroxydation lipidique</b>	<p>L'auto-oxydation des acides gras polyinsaturés se décompose en trois étapes : l'initiation, la propagation et la terminaison.</p> <p>Le radical hydroxyle initie la peroxydation lipidique par réaction avec les acides gras polyinsaturés des phospholipides. Le radical lipidique formé réagit avec l'O<sub>2</sub> pour générer un radical peroxyde ROO°, qui assure la propagation au sein des phospholipides jusqu'à terminaison de la réaction. Associée à l'atteinte des cellules endothéliales par les formes réactives de l'oxygène (FRO), la peroxydation des lipoprotéines est l'un des événements clé dans l'initiation de la plaque d'athérome.</p>
<b>Toxicité sur les protéines</b>	<p>Les modifications oxydatives des protéines par les FRO peuvent être à type de :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>· Formation de ponts disulfures intra ou intermoléculaires ;</li><li>· Modification de la charge électrique ;</li><li>· Perte de tryptophane ;</li><li>· Formation de di-tyrosines ;</li><li>· Formation de groupement carbonyles.</li></ul> <p>Les modifications sont irréversibles et peuvent ainsi désactiver de nombreuses protéines ce qui facilitera leurs fragmentation et leurs protéolyse.</p>
<b>Toxicité sur l'ADN</b>	<p>Tous les composants de l'ADN peuvent être une cible des radicaux hydroxyles.</p> <p>Les FRO provoquent ainsi, lorsque les mécanismes de défense de l'ADN sont débordés, de graves altérations du matériel génétique, dont des mutations qui pourraient être à l'origine de certaines pathologies tumorales.</p>

## **I.4. Les complications de la surcharge en fer**

Chez les patients présentant une surcharge en fer, des lésions tissulaires sont observées à cause de la présence du fer plasmatique réactif (FPR). Les principaux organes cibles de la surcharge en fer sont le cœur, le foie, les glandes endocrines et le tissu osseux [24]. La gravité des lésions tissulaires est directement liée au degré de surcharge en fer [25].

### **I.4.1. Complications cardiaques**

Le fer libre dans le cœur, même à des concentrations extrêmement basses, est toxique. Le fer commence à s'accumuler dans le cœur après que les organes comme le foie et la rate deviennent saturés en fer [25]. L'hémosidérose cardiaque constitue la première cause de mortalité chez les patients atteints d'hémochromatose post-transfusionnelle. Cet événement peut survenir à partir d'une dizaine d'années de transfusions mensuelles régulières. La physiopathologie de l'atteinte cardiaque n'est pas parfaitement connue en raison des difficultés à effectuer des biopsies du myocarde [24].

Les lésions histologiques de la surcharge en fer sont caractérisées par des dépôts de fer dans les cellules myocardiques, notamment ventriculaires, les voies de conduction et le péricarde. La fibrose est constante et massive. L'expression clinique de l'atteinte cardiaque peut revêtir différents aspects : poussées de péricardite, myocardite, hypertrophie ventriculaire, troubles de la conduction [26].

En raison de la gravité de cette complication, les patients soumis à des transfusions répétées doivent faire l'objet d'une surveillance cardiaque régulière avec les méthodes les plus précises telles que la mesure de la fraction d'éjection

systolique, l'échocardiographie et notamment l'utilisation de l'IRM cardiaque qui permet de suivre l'évolution de la surcharge en fer intramyocardique [24].

#### **I.4.2. Complications hépatiques [24, 25]**

Le foie est l'organe principal de stockage physiologique du fer. C'est le premier organe cible de la surcharge en fer. Toute surcharge s'accompagne d'une augmentation de la concentration en fer intrahépatique. Le fer libre dans le foie peut produire un effet hépatocarcinogène direct en générant des espèces d'oxygène réactif qui vont donner un effet mutagène et cancérigène.

La toxicité hépatique du fer s'exprime sous la forme d'une fibrose pouvant précéder une cirrhose et un cancer du foie. Le degré de surcharge et le délai d'exposition sont les deux facteurs qui participent à cette évolution.

Chez les malades polytransfusés, il est souhaitable de maintenir le fer hépatique au-dessous d'un seuil de 7 à 10 mg par gramme de poids sec de foie. La fibrose commence à se former lorsque le fer hépatique dépasse 15 mg par gramme de poids sec de foie. Un traitement chélateur du fer bien conduit peut stabiliser une fibrose qui est constituée et éviter l'évolution vers la cirrhose. Les infections virales, notamment par le virus de l'hépatite C, constituent un facteur aggravant.

Des patients polytransfusés non traités, peuvent développer la fibrose dans deux ans et la cirrhose dans une décennie. Après l'atteinte cardiaque, l'atteinte hépatique est la seconde cause de mortalité chez les malades polytransfusés surchargés en fer.

### I.4.3. Complications endocriniennes

Le retentissement endocrinien de la surcharge en fer a été particulièrement bien étudié chez les enfants et les adolescents thalassémiques. Les complications endocriniennes, fréquentes chez ces patients, sont dues soit directement à l'accumulation de fer dans les glandes endocrines, soit indirectement au dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire [26].

<b>Le Retard pubertaire</b>	La puberté est souvent retardée, voire absente. Les signes pubertaires progressent lentement et demeurent souvent incomplets chez de nombreux malades. Parfois, une régression est constatée après un développement pubertaire complet, par exemple, une aménorrhée secondaire peut survenir à l'âge de 20 à 25 ans. La cause de ces anomalies est en rapport avec une insuffisance de sécrétion des gonadotrophines d'origine hypophyso-hypothalamique et non pas gonadique.
<b>Le Retard statural</b>	Il est accentué par le retard pubertaire, secondaire à une insuffisance de sécrétion des somatomédines, la sécrétion d'hormone de croissance étant normale chez la plupart des malades. Le rôle de la surcharge en fer dans ces anomalies est certain, mais l'anémie chronique ou les complications intercurrentes (hépatite et cirrhose notamment) pourraient aussi intervenir.
<b>L'Hypothyroïdie</b>	Elle est courante dans la thalassémie de même que l'hyperparathyroïdie, dont la symptomatologie peut être sévère (hypocalcémie avec tétanie et décompensation cardiaque d'un cœur déjà altéré par la surcharge en fer)

<p><b>Le Diabète insulino-dépendant</b></p>	<p>C'est une complication fréquente survenant chez les malades avec une surcharge en fer sévère. Ce diabète est parfois précédé d'anomalie de sécrétion d'insuline. Il participe à la morbidité et à la mortalité des malades.</p>
<p><b>L'insuffisance surrénale</b></p>	<p>Elle est inconstante et objectivée par le dosage de la cortisolémie et des dérivés urinaires du cortisol.</p>

#### **I.4.4. Complications osseuses**

Les complications osseuses et articulaires sont classiques chez les malades surchargés en fer. Elles atteignent volontiers les zones métacarpo-phalangiennes dans l'hémochromatose génétique, et chez les malades polytransfusés, il s'agit plus volontiers d'ostéoporose à l'origine de douleurs dorsolombaires, de tassements vertébraux et de fractures pathologiques. La physiopathologie de ces atteintes est multifactorielle, expansion érythroblastique chez les malades thalassémiques, anomalies associées du métabolisme phosphocalcique et de la vitamine D, dépôt de fer dans les structures osseuses... [24]

#### **I.4.5. Réversibilité des atteintes organiques [24]**

- L'atteinte cardiaque : la réversibilité de l'atteinte est possible sous l'influence d'une intensification de la chélation du fer.
- L'atteinte hépatique : Il est aussi possible de réduire la surcharge en fer hépatocytaire avec une intensification du traitement chélateur ; cependant, si les

lésions de fibrose peuvent régresser, la cirrhose constituée peut se stabiliser mais n'est pas réversible.

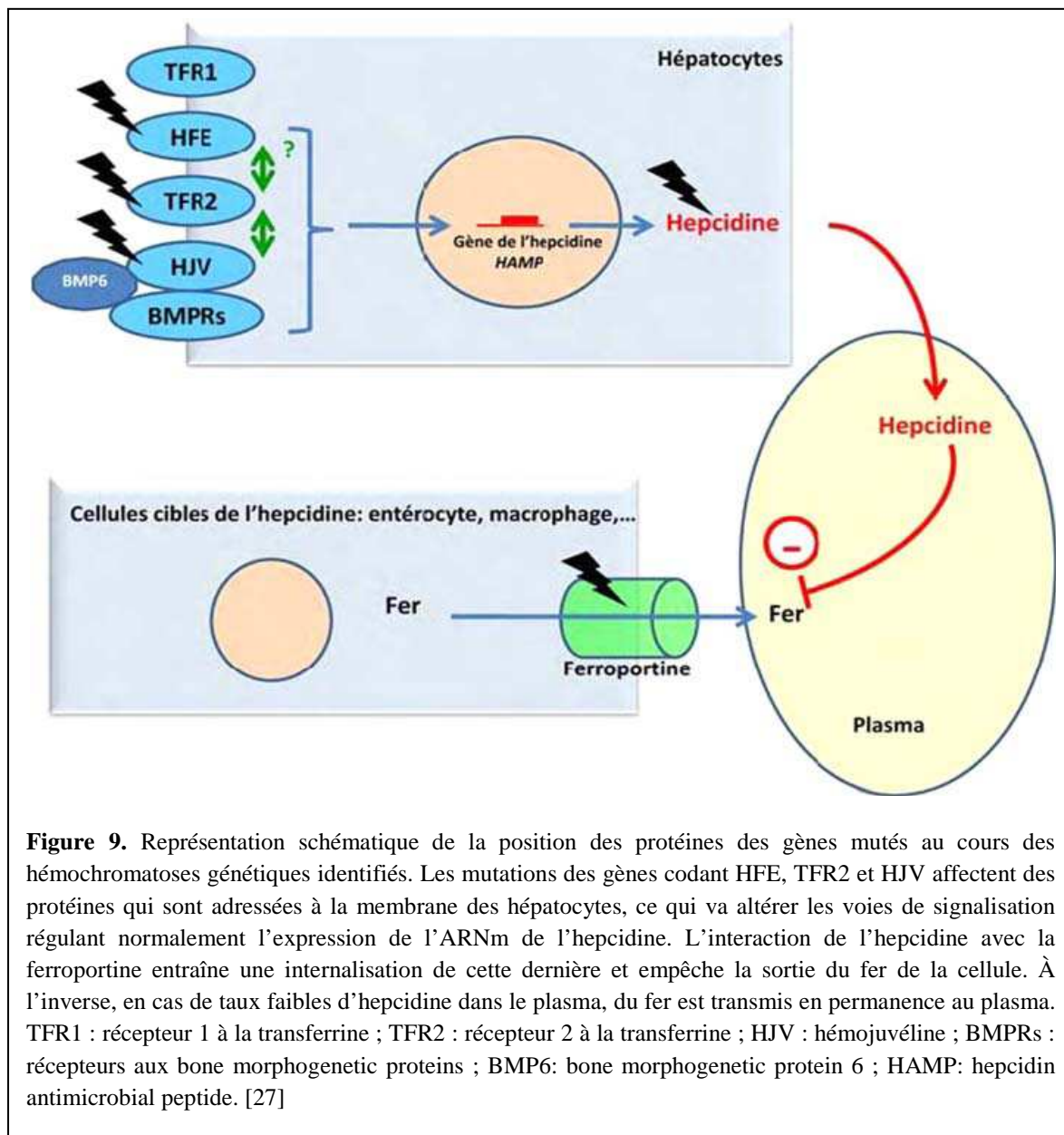
➤ Les insuffisances thyroïdiennes, parathyroïdiennes, le diabète insulino-dépendant et les complications osseuses peuvent être stabilisés par une intensification de la chélation du fer, mais ne sont pas réversibles, en règle générale.

## **I.5. Les formes cliniques de surcharge en fer**

La surcharge en fer survient chez les patients atteints d'affections hématologiques nécessitant des transfusions sanguines régulières (principalement de la thalassémie majeure, de la drépanocytose, de certaines formes de myélodysplasies ou d'anémies rares) [26], et encore chez des patients atteints d'hémochromatose héréditaire (type 1, 2, 3, 4...).

### **I.5.1. Hémochromatose héréditaire**

L'hémochromatose est une maladie génétique responsable d'une surcharge chronique en fer. Le retentissement des mutations génétiques est très variable, allant d'un excès tissulaire sans conséquences cliniques à une surcharge massive intéressant divers organes et susceptible d'engager le pronostic vital [27]. A côté de l'hémochromatose « classique » liée au gène HFE localisé sur le chromosome 6 et qui demeure de loin la forme la plus fréquente chez les sujets de race blanche, plusieurs autres entités, non liées au gène HFE, ont été individualisées [28].



**Figure 9.** Représentation schématique de la position des protéines des gènes mutés au cours des hémochromatoses génétiques identifiés. Les mutations des gènes codant HFE, TFR2 et HJV affectent des protéines qui sont adressées à la membrane des hépatocytes, ce qui va altérer les voies de signalisation régulant normalement l'expression de l'ARNm de l'hepcidine. L'interaction de l'hepcidine avec la ferroportine entraîne une internalisation de cette dernière et empêche la sortie du fer de la cellule. À l'inverse, en cas de taux faibles d'hepcidine dans le plasma, du fer est transmis en permanence au plasma. TFR1 : récepteur 1 à la transferrine ; TFR2 : récepteur 2 à la transferrine ; HJV : hémojuvéline ; BMPRs : récepteurs aux bone morphogenetic proteins ; BMP6: bone morphogenetic protein 6 ; HAMP: hepcidin antimicrobial peptide. [27]

<b>Tableau IV : Principales surcharges génétiques en fer [22]</b>			
Type	Chromosome	Gène	Mode de transmission
Hémochromatose types 1 – 4			
1	6	HFE	R
2A	1	HJV	R
2B	19	HAMP	R
3	7	TFR2	R
4A	2	SLC40A1	D
4B	2	SLC40A1	D
Autres surcharges génétiques en fer			
Acéruplasminémie	3	CP	R
Atransferrinémie	3	TF	R

### **a. Hémochromatose «HFE» ou de type 1 [22, 28]**

Cette affection représente la forme la plus fréquente des hémochromatoses héréditaires, elle est due à une mutation majeure du gène HFE localisé sur le chromosome 6, dénommée C282Y (p.Cys282Tyr). Elle est de transmission récessive, deux mutations C282Y sont nécessaires à son expression phénotypique. L'expression est tardive (âge adulte : souvent à partir de 40 ans chez l'homme et de 50 ans chez la femme) et la pénétrance est partielle, une surcharge en fer cliniquement significative ne serait en effet observée que chez 1 % des femmes et un peu moins de 30 % des hommes.

D'autres mutations, dites mineures, du gène HFE existent mais ne peuvent à elles seules rendre compte d'un phénotype hémochromatosique clinique. En particulier, la mutation H63D (p.His63Asp) correspond à un simple polymorphisme et n'a donc pas de signification pathologique. Lorsqu'elle est

associée à la mutation C282Y (hétérozygotie composite) peut entraîner une élévation modérée de la saturation de la transferrine et de la ferritine. A l'inverse, une hyperexpression phénotypique peut être liée à l'association de l'homozygotie C282Y ou de l'hétérozygotie composite C282Y/H63D à la présence de mutations de gènes non HFE (gène Hamp codant l'hepcidine et HJV codant l'hémojuvéline).

### **b. Hémochromatose de type 2**

Encore dénommée hémochromatose juvénile, cette affection se caractérise par une expression précoce et sévère, elle touche les adolescents ou adultes de moins de 30 ans et affecte particulièrement les sphères cardiaque et endocrinienne, cette atteinte est heureusement exceptionnelle. Elle est liée soit (type 2 A) à des mutations du gène codant l'hémojuvéline (chromosome 1), soit (type 2 B) à des mutations du gène codant l'hepcidine (chromosome 19) [22, 27, 28].

### **c. Hémochromatose de type 3**

Elle est en rapport avec des mutations du gène du récepteur de la transferrine de type 2 (RTF2) (chromosome 7). C'est une forme rare, elle survient en règle chez l'adulte, mimant une hémochromatose de type 1 mais peut aussi survenir chez le sujet jeune réalisant alors un tableau proche de l'hémochromatose juvénile [22, 27].

### **d. Hémochromatose de type 4**

Ces surcharges en fer, bien que très rares, semblent aujourd'hui être les plus fréquentes après l'hémochromatose HFE-1 [29]. En rapport avec des mutations

du gène SLC40A1 (chromosome 2) codant la ferroportine, cette entité est plus fréquente que les hémochromatoses de type 2 et 3. Encore appelée maladie de la ferroportine, elle est la seule forme d'hémochromatose à transmission dominante. Elle présente deux phénotypes bien différents, le plus fréquent (type 4 A) correspond à une hyperferritinémie avec normalité du taux de saturation de la transferrine plasmatique et surcharge en fer macrophagique, le second phénotype (type 4 B) mime l'hémochromatose de type 1 et correspond à une hyperferritinémie, élévation du taux de saturation de la transferrine et surcharge parenchymateuse [28].

#### **e. Acéruplasminémie ou hypocéruplasminémie héréditaire**

Cette forme de surcharge en fer est due à des mutations du gène de la céruplasmine (chromosome 3). Elle entraîne, par le biais d'une inhibition totale de la production de la protéine (acéruplasminémie) et/ou de son activité ferroxidase (hypocéruplasminémie), un tableau qui associe, à la surcharge viscérale en fer, une hyposidérémie, une anémie et des signes neurologiques [28].

#### **f. Les autres surcharges en fer d'origine génétique**

Elles sont rarissimes et correspondent soit à des affections anciennes telle que l'atransferrinémie héréditaire soit à des affections de description récente comme les surcharges liées à des mutations du gène SLC11A2 codant divalent metal transporter 1 (DMT1) et GLRX5 codant la glutarédoxine [28].

## I.5.2. Hémochromatose secondaire

### a. Surcharges en fer non-transfusionnelles (Tableau

V)

<b>Tableau V : Surcharges en fer non-transfusionnelle [24]</b>	
<b>Thalassémie intermédiaire (TI)</b>	On désigne sous ce terme, les formes de thalassémies caractérisées par une production d'hémoglobine spontanée de plus de 8 g/dL. Pour les enfants malades, ils peuvent avoir un développement staturopondéral satisfaisant et une activité normale, alors que les adultes eux même peuvent mener une existence normale. Ces malades ne sont pas transfusés ou ne le sont que de façon occasionnelle. La TI est une définition clinique qui regroupe différentes formes génétiques de thalassémies : certaines $\beta$ -thalassémies homozygotes, certaines formes d'hémoglobinose H ( $\alpha$ -thalassémie due à la défection de trois gènes $\alpha$ -globine), certaines E $\beta$ -thalassémies... Ces thalassémies sont caractérisées par une érythropoïèse inefficace et s'accompagnent, en règle générale, d'une hyperabsorption digestive du fer.
<b>Le déficit enzymatique érythrocytaire homozygote</b>	S'appelle encore hétérozygote composite en pyruvate kinase, il est caractérisé par une hémolyse intramédullaire précoce associée à une surcharge en fer, comparable dans son mécanisme à celui des syndromes thalassémiques.
<b>Les anémies sidéroblastiques</b>	Il est parmi les syndromes myélodysplasiques et se compliquent spontanément d'une surcharge en fer, par un mécanisme similaire à celui des thalassémies.

<p><b>certaines dysérythroïèses congénitales et certaines anémies sidérolastiques congénitales</b></p>	<p>se compliquent aussi d'une surcharge en fer non-transfusionnelle.</p>
--	--

Le point commun entre toutes ces maladies hématologiques est qu'ils ont une dysérythroïèse avec une érythroïèse inefficace. Le signal provenant de la moelle hématopoïétique à l'origine de l'augmentation de l'absorption digestive du fer par la villosité intestinale n'est pas encore identifié [24].

### **b. Surcharges en fer post-transfusionnelles [26]**

L'absence chez l'homme de mécanisme biologique régulateur qui permet d'éliminer le fer en excès, va causer son accumulation dans l'organisme receveur de concentrés érythrocytaires (CE) par la transfusion.

Chaque CE apporte environ 200 mg de fer selon son volume (un litre de sang total contient 500 mg de fer). Après l'apport de 400 à 500 mg/kg de poids, les complications induites par la surcharge martiale post-transfusionnelle apparaissent.

L'apport de 1000 mg/kg de poids est généralement considéré comme étant létal.

## **b.1. $\beta$ -thalassémie majeure [26]**

La  $\beta$ -thalassémie majeure TM (forme homozygote), ou maladie de Cooley, est une hémoglobinopathie génétique à transmission autosomique récessive touchant principalement les populations du Bassin méditerranéen, de l'Afrique centrale, du Moyen-Orient et de l'Asie du Sud-est.

Des mutations du gène qui permet la synthèse des chaînes  $\beta$  de globine, composante de l'hémoglobine, sont la cause de l'expression des  $\beta$ -thalassémies. Ces mutations empêchent la production des chaînes  $\beta$  de globine avec 2 conséquences immédiates :

- une diminution de la synthèse de l'hémoglobine normale ;
- un excès des chaînes  $\alpha$  libres de globine qui forment des agrégats qui précipitent dans le cytoplasme des érythrocytes lèse leur membrane cellulaire et aboutit à leur destruction prématurée, provoquant une anémie sévère.

Cette anémie est généralement importante, le taux d'hémoglobine est souvent inférieur à 7 g/dl et provoque une augmentation compensatrice physiologique de la production érythrocytaire responsable d'une expansion médullaire. Celle-ci induit des déformations squelettiques, une ostéopénie, des microfractures et une ostéomalacie.

L'absence de traitement par transfusion ou même si la transfusion est insuffisante, diminue l'espérance de vie de ces malades thalassémiques majeurs (n'excède pas 1 ou 2 décennies). La majorité des patients atteints de  $\beta$ -thalassémie majeure sont transfusés régulièrement dès leur première année de vie. En règle générale, le maintien en permanence d'un taux d'hémoglobine au-

dessus de 10 g/dl permet des activités scolaires, ludiques et professionnelles normales. Pour respecter ce seuil, il faut apporter soit 15 ml/Kg de concentrés érythrocytaires toutes les 3 semaines soit 20 ml/kg toutes les 4 semaines.

Ce régime transfusionnel induit au long court une surcharge en fer qui, actuellement, si elle n'est pas traitée, constitue la première cause de mortalité et de morbidité chez les patients atteints de  $\beta$ -thalassémie majeure.

## **b.2. La drépanocytose ou anémie à hématies falciformes [24, 26]**

Les syndromes drépanocytaires majeurs sont observés chez les populations noires afro-caribéennes (90 %) et méditerranéennes (10 %).

La drépanocytose est une hémoglobinopathie génétique, transmise sur un mode autosomique récessif. Elle correspond à la synthèse d'une hémoglobine anormale, qui est capable de polymériser dans certaines circonstances, provoquant la falciformation des globules rouges. En raison de cette falciformation, les globules rouges se bloquent dans les vaisseaux, entraînant des vaso-occlusions douloureuses qui peuvent se manifester dans tout l'organisme.

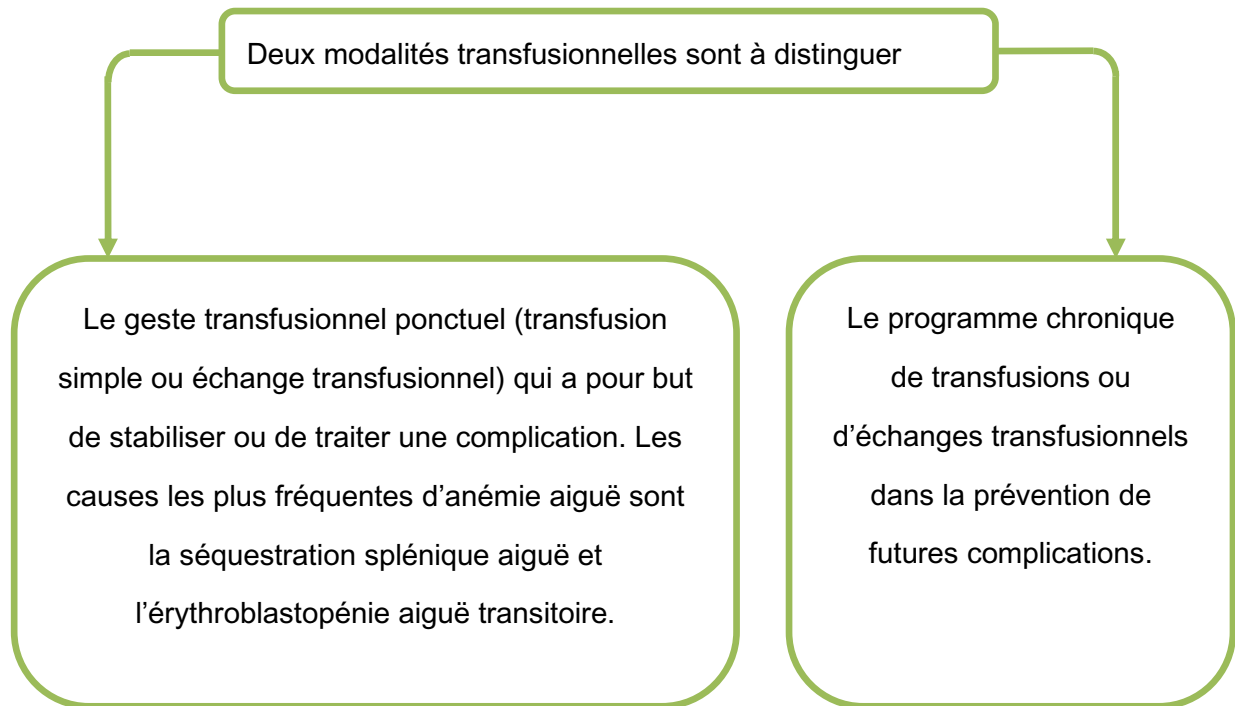
Pour le développement des manifestations les plus graves de la maladie, le sujet doit être homozygote (SS), mais encore certains sujets hétérozygotes peuvent présenter un syndrome drépanocytaire majeur.

Le syndrome drépanocytaire associe 3 grandes catégories de manifestations cliniques liées à l'anémie hémolytique chronique, aux phénomènes vaso-occlusifs et à la susceptibilité extrême aux infections, avec une grande variabilité d'expression clinique selon les individus atteints. En phase stationnaire de la

maladie, l'anémie est constante ; le taux d'hémoglobine est aux alentours de 8 g/dl. L'anémie peut s'aggraver dans certaines circonstances notamment infectieuses ou lors de crises douloureuses.

Les épisodes d'anémie aiguë sévère et les épisodes douloureux aigus ou crises vaso-occlusives peuvent engager le pronostic vital. Ils sont également rencontrés des manifestations ostéo-articulaires liées au défaut de vascularisation de la moelle osseuse hyperplasique chez le patient drépanocytaire, des complications pulmonaires aiguës (principale cause de décès des patients), des complications cardiaques, rénales, digestives et dermatologiques, des atteintes rétiniennes et des atteintes neurologiques centrales, infarctus cérébraux et hémorragies intracrâniennes.

Le traitement de la drépanocytose est essentiellement la transfusion sanguine. Elle a pour but d'augmenter la capacité de transport en oxygène du sang et de diminuer le nombre d'hématies falciformes circulant mal.



Les indications reconnues sont la prévention de l'accident vasculaire cérébral ou de sa récurrence. L'indication peut être envisagée en cas de récurrences de crises douloureuses fréquentes ou de syndrome thoracique aigu, en cas d'hypertension artérielle pulmonaire ou d'insuffisance rénale chronique. Les patients présentant des crises vaso-occlusives peuvent nécessiter, lorsque les mesures symptomatiques (hyperhydratation et antalgiques) sont insuffisantes, le recours à des transfusions.

Environ 5 à 10% des malades atteints de syndromes drépanocytaires majeurs sont soumis à des programmes de transfusions sanguines mensuelles au long cours pour maintenir en permanence le taux d'hémoglobine S au-dessous de 20, 30 ou 50% selon l'indication de la thérapeutique transfusionnelle.

En raison de l'augmentation de l'espérance de vie des patients drépanocytaires et de nouvelles indications de la transfusion, le nombre de patients présentant une surcharge en fer augmente régulièrement.

### **b.3. Les syndromes myélodysplasiques**

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies fréquentes à partir de 60 ans. Il s'agit d'un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par une atteinte clonale de la cellule souche hématopoïétique. Ces affections ont un potentiel d'évolution, soit vers l'insuffisance médullaire soit vers une leucémie aiguë secondaire [30].

Une anémie est présente dès le diagnostic dans plus de 90% des cas. Les transfusions s'imposent lorsque l'anémie devient symptomatique ou lorsque le taux d'hémoglobine devient inférieur à un seuil généralement fixé à 8 g/dl. Dans 30 à 40% des cas se développe une hémochromatose post-transfusionnelle, potentiellement responsable de cirrhose, d'insuffisance cardiaque, de diabète et d'hypopituitarisme [30].

Tous ces patients dépendant de la transfusion sanguine développent une surcharge martiale post-transfusionnelle aggravée par l'hyperabsorption digestive du fer dans les formes avec une dysérythropoïèse (anémies sidéroblastiques) [24].

### **b.4. Anémie de Blackfan-Diamond**

L'anémie de Blackfan-Diamond est une atteinte dysérythropoïétique dont le mode de transmission n'est pas clair. C'est une pathologie rare qui se caractérise par une anémie arégénérative, souvent macrocytaire, associée à une

érythroblastopénie. L'anémie est due à une maturation anormale des précurseurs érythroïdes [26, 31].

L'anémie est découverte précocement, le plus souvent pendant les 2 premières années de vie. Les principales options thérapeutiques sont la corticothérapie au long cours et les transfusions régulières de concentrés globulaires pour les patients corticorésistants. L'anémie de Blackfan-Diamond, corticorésistante, se complique d'autant plus précocement d'une surcharge en fer que les besoins transfusionnels sont importants, ils atteignent volontiers 180 à 200 ml de CE par kg de poids et par an [24, 26].

### **b.5. Autres anémies rares**

Certaines anémies rares qui peuvent nécessiter des transfusions sanguines répétées et par conséquent, susceptibles d'entraîner des surcharges en fer. Par exemple, l'anémie de Fanconi et les anémies sidéroblastiques congénitales [26].

Enfin, les surcharges en fer post-transfusionnelles constatées chez les malades ayant bénéficié avec succès d'une transplantation médullaire allogénique ou d'une chimiothérapie lourde pour une maladie hématologique constitutionnelle (thalassémie, anémie de Blackfan-Diamond) ou acquise (hémopathie maligne) nécessitent d'être prises en compte. Le risque de survenue d'une surcharge en fer est souvent sous estimé dans ce groupe, en particulier chez les patients traités pour une hémopathie maligne. Le pronostic à long terme de ces patients dépend autant du risque de survenue d'une complication iatrogénique comme la surcharge en fer que d'une rechute de l'hémopathie maligne [24].

## I.6. Mesure et diagnostic de la toxicité du fer (Figure 12)

L'évaluation de la surcharge en fer fait appel à des méthodes directes et indirectes [24].

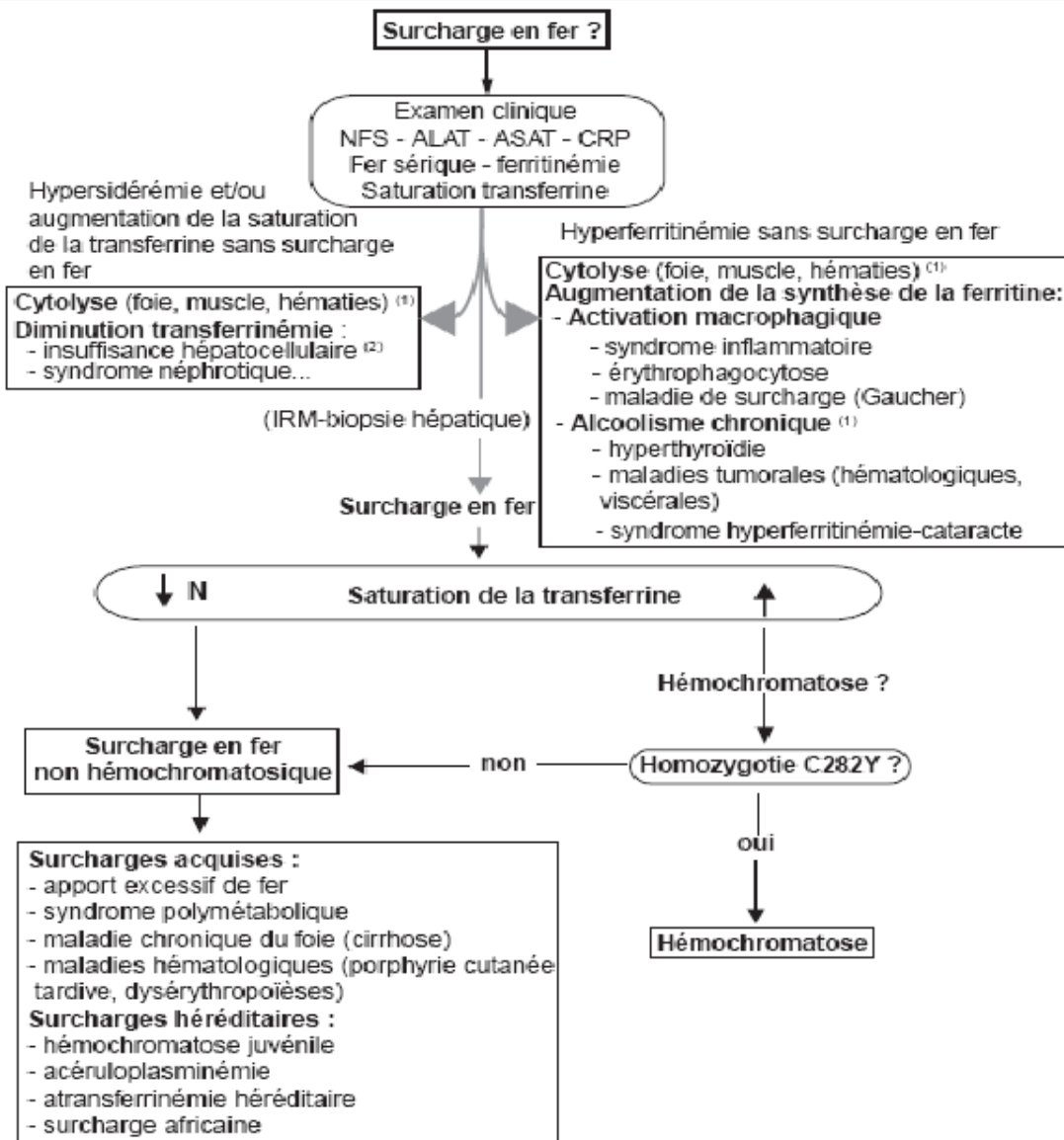


Figure 10. Diagnostic des surcharges en fer [32]

## **I.6.1. Méthodes directes**

### **a. Ponction-biopsie hépatique [24, 26]**

Le foie est le principal organe de stockage du fer dans l'organisme. La méthode la plus spécifique et la plus précise pour évaluer la surcharge en fer post-transfusionnelle est la ponction-biopsie hépatique, c'est une méthode qui présente l'avantage de permettre à la fois une évaluation quantitative et qualitative.

Elle consiste à mesurer directement la concentration en fer intrahépatique (Liver iron concentration ou LIC) sur un échantillon prélevé par ponction-biopsie hépatique. Les résultats sont exprimés en milligrammes de fer par poids sec de foie.

Cet examen permet aussi d'obtenir un prélèvement pour une étude histologique du foie et préciser la nature des cellules surchargées en fer, cellules hépatocytaires ou cellules de Küpffer.

C'est la méthode de référence pour établir le diagnostic de fibrose ou de cirrhose hépatique. Cependant, cette méthode invasive est douloureuse et non dénuée de risques. Il est recommandé de ne pas la pratiquer plus d'une fois par an.

## **b. La méthode SQUID [25, 24]**

Le principe de la méthode de SQUID (Superconductible Quantum Interference Device) repose sur les propriétés magnétiques du fer contenu dans la ferritine et l'hémosidérine. Cette méthode permet d'évaluer la quantité de fer contenu dans les tissus de manière non invasive.

La mesure par cette méthode peut être répétée plus fréquemment que la ponction-biopsie hépatique. Cependant c'est une méthode peu utilisée car l'appareil est très coûteux et nécessite un entretien soigneux pour donner des résultats reproductibles.

L'utilisation de cette technique est également limitée par le fait que seuls quelques centres dans le monde sont équipés pour réaliser ce type de mesure.

## **c. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Jusqu'à présent, il n'existait pas de méthode simple pour mesurer directement la concentration de fer dans le myocarde des patients à risque. De plus, on ne disposait d'aucun moyen pour surveiller l'effet d'un traitement par chélateurs du fer sur cette concentration [33].

L'IRM (Imagerie par résonance magnétique) donne également une évaluation précise de la quantité de fer dans le foie et le cœur, deux organes cibles de la surcharge en fer (la variabilité des résultats est inférieure à 5% [33]). Cette technique non invasive est basée sur la mesure du signal IRM hépatique qui diminue lors d'une surcharge en fer [25, 24].

Cette chute de signal, qui est évaluée sur des séquences sensibles au fer dites pondérées en  $T_2^*$ , est proportionnelle à la concentration en fer dans l'organe. Dans le cas de fortes surcharges, l'adjonction de séquences supplémentaires moins sensibles au fer, dites pondérées en T1, est nécessaire [25, 24].

<b>Tableau VI : Valeurs indicatives pour le diagnostic, par IRM à 1,5 Tesla, de la surcharge en fer dans le foie et le cœur (<math>T_2^*</math> en ms) [33]</b>		
<b>Surcharge en fer</b>	<b>Valeur de <math>T_2^*</math></b>	<b>Concentration de fer par gramme de poids sec</b>
<b>Cœur</b>		
Aucune	>20 ms	
Faible	14 – 20 ms	
Modérée	10 – 14 ms	
Elevée	<10 ms	
<b>Foie</b>		
Aucune	>6,3 ms	<2 mg/g
Faible	2,7 – 6,3 ms	2 – 5 mg/g
Modérée	1,4 – 2,7 ms	5 – 10 mg/g
Elevée	<1,4 ms	>10 mg/g

### **c.1. IRM hépatique**

L'IRM hépatique est une méthode rapide et fiable, elle est facilement utilisée en pratique courante et permet d'approcher de façon non invasive avec une bonne précision la mesure réelle du fer hépatique [3].

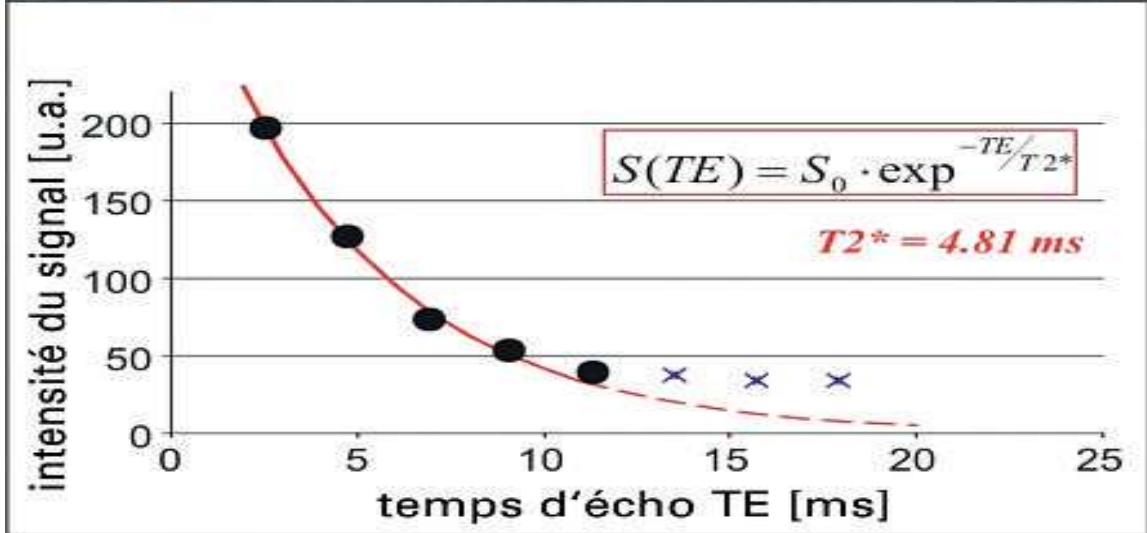
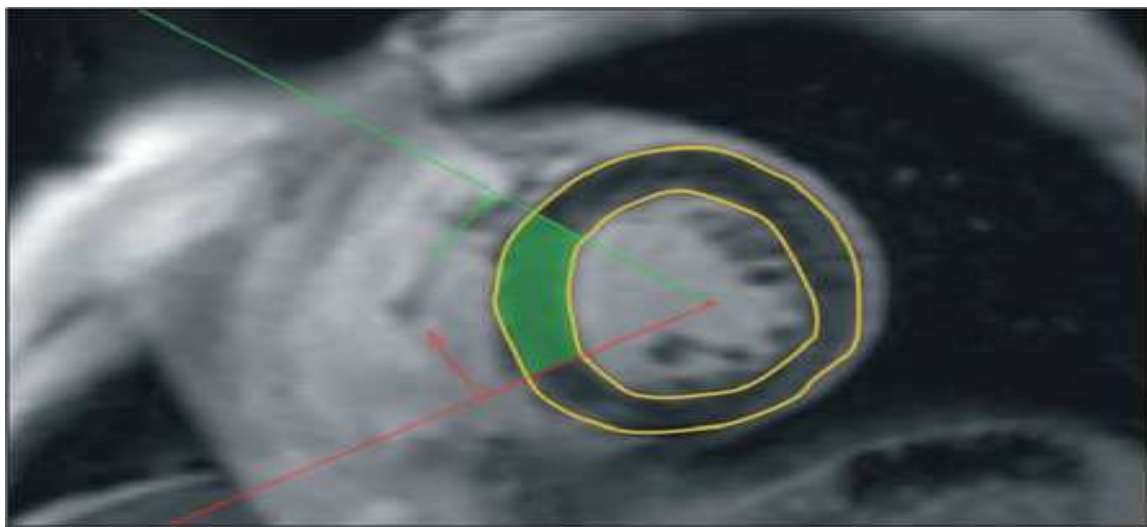
Elle consiste à effectuer plusieurs mesures selon une technique bien définie dans les muscles para-vertébraux et dans le foie. Les résultats sont très bien corrélés à ceux de la biopsie pour des valeurs comprises entre 60  $\mu\text{mol}$  de fer par gramme de foie sec et 375  $\mu\text{mol/g}$ , la normale étant inférieure à 36  $\mu\text{mol/g}$  (1 mg de fer  $\times$  0,1791/g = 1  $\mu\text{mol/g}$  de fer). Cet intervalle où la mesure reste fiable est le plus intéressant en pratique clinique. La valeur seuil chez l'adulte pour que le risque de complication devienne réellement significatif semble se situer vers 80  $\mu\text{mol/g}$  (15 mg/g). On peut cependant décider de débiter une chélation pour des valeurs plus basses (60  $\mu\text{mol/g}$ ) chez des sujets plus jeunes pour lesquelles les transfusions se poursuivront. Ces valeurs chez l'adulte sont purement indicatives et aucune recommandation claire n'est retrouvée. C'est particulièrement vrai pour les syndromes myélodysplasiques. Dans les cas difficiles et chez les patients jeunes, une IRM cardiaque peut aider à prendre une décision thérapeutique [3].

### **c.2. IRM cardiaque**

La mesure de la concentration de fer intramyocardique est basée sur des séquences rapides pondérées  $T_2^*$ , acquises en une ou plusieurs apnées. À la différence du parenchyme hépatique, le calcul n'exprime pas la concentration en  $\mu\text{mol}$  ou mg de fer/g de tissus mais, à défaut d'abaques connus pour le cœur,

donne directement la valeur du  $T_2^*$  myocardique en millisecondes (valeur normale : 50 à 60 ms). Plus ce chiffre est faible plus la surcharge ferrique est forte. Une valeur inférieure à 20 ms semble être associée à une dégradation systématique des paramètres de la fonction cardiaque [24].

Ainsi, un  $T_2^*$  inférieur à 10 ms multiplie par 80 le risque d'insuffisance cardiaque par rapport aux patients avec un  $T_2^*$  supérieur à 10 ms. Le risque d'insuffisance cardiaque dans l'année est extrêmement élevé (47%) pour les patients avec un  $T_2^*$  inférieur à 6 ms. Le risque d'arythmie est significativement augmenté dès que le  $T_2^*$  est inférieur à 20 ms. Encore une fois, ces données sont obtenues chez des patients avec thalassémies majeures et les données manquent cruellement dans les syndromes myélodysplasiques [3].



**Figure 11.** IRM cardiaque d'un patient de 37 ans atteint de  $\beta$ -thalassémie majeure.

**A.** Séquence T2\* acquise en coupe (petit-axe média-ventriculaire). Un logiciel d'évaluation permet de tracer les contours interne et externe de la paroi du ventricule gauche et de délimiter un segment septal (en vert) dans lequel la surcharge myocardique est ensuite mesurée.

**B.** Intensité du signal (en unités arbitraires) en fonction du temps d'écho. On obtient une valeur de 4,81ms pour T2\*, ce qui correspond à un niveau élevé de surcharge myocardique en fer. Parmi les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, 89% présentent une valeur du T2\* myocardique inférieure à 10ms. [33]

## I.6.2. Méthodes indirectes

### a. Ferritine sérique

<b>Tableau VII : Principales causes d'hyperferritinémie avec et sans surcharge en fer [34]</b>			
<b>Hyperferritinémies</b>			
<b>Avec surcharge en fer</b>		<b>Sans surcharge en fer</b>	
<b>Génétiques</b>	Acquises	Acquises	Génétiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hémochromatoses</b></li> <li>- HFE</li> <li>- Récepteur transferrine 2</li> <li>- Hepsidine</li> <li>- Hémojuvéline</li> <li>- Ferroportine (type A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Maladies hématologiques</b></li> <li>- Dysmyélopoïèse compensée</li> <li>- Transfusions chroniques</li> <li>• <b>Porphyrie cutanée tardive</b></li> <li>• <b>Apport excessif de fer</b></li> <li>- Per os</li> <li>- Parentéral</li> <li>• <b>Hépatopathies chroniques</b></li> <li>• <b>Syndrome métabolique</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome inflammatoire</li> <li>- Lyse cellulaire</li> <li>- Alcoolisme chronique</li> <li>- Syndrome métabolique</li> <li>- Thésaurismoses (Gaucher)</li> <li>- Hyperthyroïdie</li> <li>- Cancers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L ferritine avec cataracte</li> <li>- L ferritine sans cataracte</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Autres</b></li> <li>- Ferroportine (type B)</li> <li>- Céruloplasmine</li> <li>- Transferrine</li> </ul>			

La mesure de la ferritine sérique est l'examen de référence pour dépister la surcharge en fer et suivre l'efficacité des chélateurs. Le suivi régulier des ferritinémies, tous les 1 à 3 mois (à cause d'une fluctuation des valeurs de la ferritine sérique lors de mesures rapprochées chez un même malade [24]), est l'élément biologique le plus couramment utilisé dans la thalassémie majeure, la drépanocytose ou les syndromes myélodysplasiques pour évaluer le degré de surcharge en fer, bien qu'elle soit peu spécifique. La ferritine sérique augmente régulièrement parallèlement à la synthèse de ferritine tissulaire jusqu'à un maximum de 4000 µg/l. Au-delà, il existe toujours une libération tissulaire dont témoigne la diminution de la ferritine glycosylée. Du fait des variations importantes de la ferritine sérique (inflammation, hépatopathie, hémolyse, etc.), il convient de réaliser plusieurs dosages avant de prendre la décision de poursuivre les examens en vue d'une chélation. C'est lorsque les dosages de ferritinémie dépassent 1000 ou 1500 µg/l que l'on va envisager une chélation. On peut parfois attendre des valeurs plus élevées car l'atteinte cardiaque n'apparaît en général qu'au-delà de 2500 µg/l de ferritine. La valeur seuil de ferritinémie pour laquelle on va débiter les examens complémentaires en vue d'une chélation varie donc suivant le terrain, la pathologie sous-jacente et l'âge [3, 26, 35].

Dans tous les cas, et contrairement à l'hémochromatose génétique où les saignées sont démarrées sans autre évaluation de la surcharge dès que la ferritine dépasse les valeurs normales (200 ou 300 µg/l), l'emploi d'un chélateur dans ces anémies chroniques demande en général d'évaluer la surcharge en fer par des méthodes plus précises que la ferritine et non invasives [3].

## **b. Fer non lié à la transferrine**

Le fer non lié à la transferrine [NTBI] qui est la fraction toxique du fer dans le plasma, peut être mesuré par plusieurs techniques complexes, mais ces techniques ne sont pas encore disponibles en pratique courante :

- Une méthode utilise les propriétés du déféroxamine pour mesurer le fer chélatable par ce produit (desferrioxamine-chélatable iron [DCI]) : il n'est pas retrouvé chez les contrôles, inconstamment dans l'hémochromatose génétique et constamment dans les thalassémies majeures ;

- Le fer libre plasmatique [LPI] est une autre forme de NTBI dont la détermination repose sur la production de radicaux libres dans le plasma. Le LPI reflèterait réellement le fer plasmatique toxique. Il est physiologiquement absent et augmente dans les surcharges en fer importantes.

Ces formes de fer NTBI pourraient être de bonnes mesures utilisables pour la décision ou la surveillance d'un traitement chélateur [3].

### **I.6.3. Autres examens [3]**

- Il est souhaitable d'explorer la fonction hypophysaire si les valeurs de ferritine sont supérieures à 1000 µg/l.

- La détermination de la fonction cardiaque par échographie est nécessaire si l'IRM cardiaque n'a pas été réalisée.

- Pour les complications osseuses de l'hémochromatose (l'ostéoporose) : une ostéodensitométrie permettra d'envisager un traitement préventif.

- l'IRM hépatique pour mesurer la charge en fer ne donne pas un examen morphologique, donc, pour détecter un foyer de carcinome hépatocellulaire, il est conseillé d'effectuer une échographie hépatique.

## **I.7. Traitement de la surcharge en fer**

### **I.7.1. Indications du traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques**

#### **a. Indications qui relèvent des saignées itératives [24]**

Un taux d'hémoglobine qui est supérieur à 8-9 g/dl, autorise l'application des saignées chez les patients atteints de surcharge en fer.

Deux grandes catégories de patients constituent ce groupe :

- Les patients avec une maladie hématologique se compliquant spontanément d'une surcharge en fer non-transfusionnelle. Cette catégorie correspond aux thalassémies intermédiaires, aux anémies sidéroblastiques congénitales ou acquises, aux dysérythropoïèses congénitales et aux déficits enzymatiques érythrocytaires dont la production d'hémoglobine n'exige pas de transfusion ;

- Les patients qui ont bénéficié d'un traitement hématologique ayant nécessité des apports transfusionnels importants et dont l'hématopoïèse est devenue ou redevenue normale ou subnormale. Cette catégorie concerne les patients qui ont bénéficié d'une transplantation médullaire pour une thalassémie majeure ou une anémie de Blackfan-Diamond et les sujets qui ont reçu une

chimiothérapie et/ou une transplantation médullaire pour une hémopathie maligne considérée comme étant en rémission.

### **b. Indications qui relèvent d'un traitement chélateur du fer [24, 36]**

Cette catégorie englobe les patients qui reçoivent des transfusions régulières pour corriger un défaut chronique de production d'hémoglobine. Ce sont des malades atteints de : thalassémie majeure, d'anémie de Blackfan-Diamond, certaines insuffisances médullaires chroniques (érythroblastopénies acquises, insuffisances médullaires globales), déficits enzymatiques érythrocytaires exigeant des transfusions régulières et des malades drépanocytaires soumis à des programmes transfusionnels chroniques. Pour les patients atteints de syndrome myélodysplasique et qui sont multitransfusés, le traitement par les chélateurs du fer est plus délicat actuellement.

Il n'y a pas de données établissant clairement la morbidité et la mortalité dues à la surcharge en fer, et il n'y a pas de données sur l'efficacité éventuelle du traitement chélateur chez ces malades. Pour indiquer un traitement chélateur du fer chez les myélodysplasiques, par exemple, il faut se fonder sur l'utilisation des index pronostiques des myélodysplasies comme l'International Prognostic Scoring System (IPSS), qui est un index pour évaluer la gravité des SMD. A priori, les malades affectés d'un score élevé (AREB I et II) ne sont pas des candidats au traitement chélateur du fer. En revanche, les patients auxquels est attribué un score bas peuvent être des malades à traiter par les chélateurs du fer.

Mais, l'atteinte antérieure des organes cibles de la surcharge en fer, peut changer la décision de proposer un traitement chélateur du fer aux patients.

## **I.7.2. Modalités du traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques**

### **a. Saignées itératives [24]**

Une saignée consiste à retirer entre 5 et 10 ml/kg de sang. Il faut savoir qu'un patient avec un taux d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl va supporter mieux les saignées qu'un patient dont le taux d'hémoglobine est entre 8 et 10 g/dl, donc les saignées itératives sont adaptées en fonction de la tolérance des malades et du taux d'hémoglobine. Il est conseillé de rapprocher la fréquence des saignées lorsque la ferritinémie et la surcharge tissulaire évaluée par imagerie sont très élevées. Alors, la fréquence des saignées est variable, certains patients doivent bénéficier de saignées mensuelles, d'autres trimestrielles, d'autres avec une fréquence encore moindre. De ce point de vue, on se retrouve dans des situations qui ressemblent à celles des patients saignés pour une hémochromatose héréditaire.

Les patients drépanocytaires peuvent être soumis à des échanges transfusionnels, la saignée se fait avant la transfusion au moyen d'une ou de deux voies d'abord veineuses ou en utilisant des techniques d'érythraphèreses à l'aide des séparateurs de cellules. L'objectif principal de ces échanges transfusionnels est de remplacer les hématies drépanocytaires contenant de l'hémoglobine S par des hématies contenant de l'hémoglobine A pour aboutir à une proportion variable d'une catégorie de cellules par rapport à l'autre selon les indications. L'objectif secondaire est de réduire les apports en fer à l'occasion de chaque acte transfusionnel. Plus la saignée est importante, moins la surcharge progresse. Avec les techniques manuelles, le bilan martial de l'échange

transfusionnel est toujours positif, mais il l'est moins qu'il ne le serait en l'absence de saignées. En revanche, les techniques d'érythraphèses peuvent se faire de telle sorte que le bilan du fer soit négatif, ce qui constitue un avantage réel pour ces patients qui peuvent ainsi bénéficier de transfusions régulières sans être contraints à un traitement chélateur associé.

## **b. Traitement chélateur du fer**

Il faut lier la chélation du fer à la transfusion sanguine de CE dans l'esprit des médecins, des patients et de leur famille. L'objectif principal est de maintenir un stock de fer proche de la normale, pour prévenir les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes. Le traitement chélateur du fer dure aussi longtemps que la transfusion est maintenue. Il doit être quotidien et continu. Les traitements discontinus, souvent utilisés en pratique, ne sont pas recommandés.

- Chez l'enfant avant 10 ans, la chélation a pour objet immédiat d'éviter le décès par insuffisance cardiaque.
- Chez l'adolescent l'objectif est, en outre, d'éviter l'hypogonadisme hypogonadotrope et l'installation d'autres complications endocriniennes.
- Chez l'adulte, elle vise à éviter l'ensemble des complications mortelles et morbides de la surcharge martiale.

Lorsqu'une surcharge est constituée, la thérapeutique chélatrice cherche à obtenir un bilan négatif du fer (excrétion du fer supérieure aux apports transfusionnels) maintenu pendant plusieurs mois, voire plusieurs années jusqu'au retour à un stock martial normal [24, 37].

Depuis les années 1960 jusqu'aux années 1990–2000, le traitement chélateur se résumait à la déféroxamine (Desféral®). L'efficacité sur l'obtention d'une balance négative du fer et sur l'amélioration de la survie a été très largement démontrée. Le traitement pose cependant de sérieux problèmes d'observance en raison du mode d'administration. Dans les années 1990 puis 2000, des nouveaux chélateurs oraux ont facilité la prise en charge de l'hémochromatose post-transfusionnelle [37].

La conduite à tenir devant une surcharge martiale post-transfusionnelle doit être adaptée à la spécificité de la pathologie hématologique en cause, notamment selon le caractère éventuellement curable de la maladie, l'âge du début des transfusions, la durée d'évolution prévisible...

L'anticipation de la surcharge en fer est indispensable ; elle impose la mise en place d'une stratégie à long terme dès les premières transfusions et l'utilisation des procédures transfusionnelles les plus adaptées [24].

## **II. Les différents chélateurs utilisables**

Un chélateur de fer idéal doit pouvoir lier, porter et éliminer le fer du corps sans provoquer n'importe quelle toxicité. La dose est adaptée pour chaque patient, pour que le médicament donne une efficacité maximale et une toxicité minimale. Des chélateurs du fer pourraient en principe réduire la surcharge de fer en provoquant un équilibre négatif de fer, c'est à dire que la quantité de fer excrétée est supérieure à la quantité de fer apportée par les transfusions et par l'absorption intestinale [38].

Au niveau moléculaire, presque tous les chélateurs forment des complexes avec le fer de bas poids moléculaire dans la solution et enlèvent le fer de la ferritine et la transferrine in vitro. Puisque la transferrine est en équilibre avec toutes les associations de fer, la complexation du fer par un chélateur pourrait aboutir à l'échange de fer avec ces associations par la transferrine. Parce qu'il ya différents modes d'action des chélateurs, on va voir la différence entre les molécules pour complexer le fer de certains organes. De même, à cause de la lipophilie des molécules, il pourrait avoir des différences pour l'entrée et la complexation du fer intracellulaire. L'association entre les chélateurs du fer peut être le plus approprié pour viser des organes spécifiques [38].

**Tableau VIII** : Principales caractéristiques comparatives des traitements chélateurs [35, 37, 39, 40]

Propriétés	Déféroxamine (DFO) DESFERAL®	Défériprone (DFP) FERRIPROX®	Déférasirox (DFX) EXJADE®
Dose (mg/kg/j)	25 – 60	75	20 – 30
Demi- vie/voie d'administration	20- 30 minutes/Parentérale (sous- cutanée ou IV)	2- 3 h/Orale	8- 16 h/Orale
Excrétion	Urinaire et fécale	Urinaire	Fécale
Action sur le fer hépatique/ cardiaque	+++/ - Administration continue en cas de surcharge cardiaque	++/+++ - Cardioprotection supérieure au DFO documentée sur des données cliniques et d'IRM	+++/ - Amélioration continue, observée sur 3 ans, du fer cardiaque en IRM
Action sur les ferritinémies	+++	++	+++
Points forts	- Prescrit en association avec le Ferriprox et l'Exjade	- Amélioration de la fraction d'éjection systolique et de la survie chez les patients thalassémiques	- Effet chélateur continu - Etudes contrôlées dans de nombreuses maladies (TM, TI, Drépanocytose, anémies rares)
Principaux effets secondaires	Réactions locales, troubles ophtalmologiques et auditifs, retard de croissance, allergie	Gastro-intestinaux agranulocytose/ neutropénie, arthralgies, enzymes hépatiques	Gastro-intestinaux, rash, augmentation de la créatinine, augmentation des enzymes hépatiques, vision et audition à surveiller

<b>Indications AMM</b>	En première intention, quelque soit la pathologie sous-jacente	Patients bêta-thalassémiques lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté	Patients bêta-thalassémiques polytransfusés de 6 ans et plus, lorsque le traitement est contre-indiqué ou inadapté chez les : (a) patients avec d'autres anémies, (b) enfants âgés de 2 à 5 ans, (c) patients bêta-thalassémiques peu transfusés
<b>Prix relatif</b>	++	+	+++
<b>Derniers développements</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Impact sur la survie</li> <li>– Associations DFP+ DFO : traitements combinés et alternés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Amélioration des T2* cardiaques</li> <li>– Utilisation de plus fortes doses : 30-40 mg/kg/j (actuellement hors AMM)</li> </ul>

## II.1. Déféroxamine (DESFERAL®) [3, 24]

### ➤ Caractéristiques :

La déféroxamine est le médicament de référence prescrit depuis plus de 40 ans. Il a montré son efficacité en terme de prévention de la morbidité et de la mortalité de la surcharge en fer post-transfusionnelle. Il est théoriquement le plus puissant des chélateurs disponibles : en raison de sa structure (hexadentate), il peut chélater un plus grand nombre d'atomes de fer par molécule que le Défériprone (bidentate) et le Déférasirox (tridentate). La raison de son haut poids moléculaire est une très mauvaise biodisponibilité intestinale, obligeant à une utilisation sous-cutanée ou intraveineuse, c'est la difficulté qui retentit sur la compliance de la part des malades.

### ➤ La demi-vie :

La demi-vie plasmatique de la Déféroxamine est courte, il est de l'ordre de 20 minutes, ce qui nécessite une utilisation en continue pour que cette propriété soit effective. Le nombre de perfusions est de quatre à sept par semaine selon le degré de la surcharge en fer.

### ➤ L'élimination :

L'élimination du fer chélaté se fait principalement sous forme de féroxamine par voie rénale, mais la voie d'élimination biliaire peut être significative dans les surcharges majeures.

➤ La posologie :

La posologie chez l'enfant est de 10 à 40 mg/kg/j. Chez l'adulte, elle est de 40 à 50 mg/kg/j administrés par voie sous-cutanée continue à l'aide d'une pompe spécifique pendant 8 à 12 heures, habituellement la nuit, 5 à 7 jours par semaine. La modulation de la posologie se fait en pratique selon le taux de ferritine sérique, mais il est recommandé souvent de ne pas dépasser 50 mg/kg en raison d'une augmentation de la toxicité à des posologies supérieures :

- 10 à 20 mg/kg/j pour une ferritine entre 500 et 1000 ng/ml,
- 20 à 35 mg/j pour une ferritine entre 1000 et 2000 ng/ml,
- 35 à 50 mg/kg/j lorsque la ferritine est supérieure à 2000 ng/ml.
- des cas particulier (voir ci-dessous), où le traitement est interrompu lorsque la ferritine est inférieure à 500 ng/ml.

- Il a été utilisé des posologies de 60 mg/kg par voie veineuse chez des patients présentant une surcharge majeure et menaçante avec atteinte cardiaque ou une intolérance totale à la voie sous-cutanée. Les risques d'infection et de thrombose sur cathéter limitent cependant considérablement cette utilisation par voie veineuse.

➤ Mode d'administration :

- Les injections sous-cutanées de 8 à 12 heures constituent le mode d'administration recommandé.

- Certains auteurs ont proposé des bolus sous-cutanés ou intramusculaires biquotidiens avec une dose équivalente à celle qui est perfusée en 8 à 12 heures par voie sous-cutanée de longue durée.

- La voie veineuse est la plus efficace en terme d'élimination du fer pour une dose donnée de Déféroxamine. Elle permet l'administration de fortes doses à l'aide d'une chambre implantable de type port-à-cath, pendant des périodes allant de quelques semaines à quelques mois, sous contrôle médical strict, pour traiter des complications graves de l'intoxication martiale (insuffisance cardiaque en particulier).

- L'utilisation de chambres implantables est de plus en plus répandue chez les adultes qui doivent recevoir de la Déféroxamine au long cours et ce mode d'administration a pu être maintenu pendant près de dix ans sans changer la chambre chez certains malades. De nombreux patients préfèrent cette voie en raison du confort qu'elle offre par rapport aux injections sous-cutanées.

Cependant, il est recommandé de ne pas l'utiliser pour administrer d'autres produits, notamment sanguins, car le risque de complications (infections, thromboses) est augmenté par un autre usage que celui réservé à la Déféroxamine.

L'objectif est de traiter les patients à domicile. La formation des malades doit être assurée par un personnel spécialisé. La qualité de la formation et du suivi est un facteur important de la compliance et par conséquent de l'efficacité du traitement.

➤ toxicité :

La toxicité du Déféroxamine est surtout observée pour des doses supérieures à 50 mg/kg par jour ou chez des patients ayant une très faible surcharge en fer. La toxicité augmente en effet réellement lorsque la surcharge en fer diminue.

- Les douleurs aux points d'injection peuvent être dues à une aiguille mal orientée, un liquide trop hypertonique.

- Des « nodules » sous-cutanés sont le fait d'injections effectuées toujours au même endroit. La variation des points d'injection évite cet inconvénient.

- Un prurit local, des rashes cutanés ainsi que de véritables réactions anaphylactoïdes ne sont pas rares au cours des traitements par Déféroxamine. Des programmes de désensibilisation (arrêt, reprise progressive à doses faibles, antihistaminiques) permettent dans la plupart des cas de revenir aux doses nécessaires en toute sécurité.

- Parfois, certains malades développent une intolérance absolue à la Déféroxamine mais cette complication est rare.

- Des troubles de la croissance et des déformations osseuses imputables à l'administration de fortes doses de Déféroxamine chez des enfants peu surchargés en fer ont été rapportées. Ces troubles peuvent nécessiter des interventions chirurgicales et être responsables de petites tailles définitives.

- Des complications oculaires et auditives ont été observées chez des patients peu surchargés en fer soumis à des doses fortes de Déféroxamine. Elles sont dépistées par la pratique régulière d'électrorétinogramme et de potentiels évoqués auditifs. En général, ces complications régressent à l'arrêt temporaire du traitement chélateur. Il faut souligner encore que ces toxicités auditives et ophtalmologiques sont très rares pour des doses en dessous de 50 mg/kg par jour et les doses supérieures ne doivent finalement être utilisées que sur des courtes périodes en sauvetage pour des patients ayant une toxicité majeure.

- Le risque d'infection à *Yersinia* ou *Klebsiella* est augmenté lors des surcharges en fer semble pouvoir être majoré par la Déféroxamine. C'est pour cette raison qu'il est conseillé d'interrompre temporairement la Déféroxamine pendant les épisodes fébriles non expliqués survenant chez les malades traités par ce médicament.

- On peut observer des complications psychologiques graves (énurésie, encoprésie), mais heureusement transitoires, chez des petits enfants au début du traitement, obligeant à interrompre la thérapeutique pendant plusieurs mois.

En fait, la principale difficulté constatée chez les malades recevant de la déféroxamine est la mauvaise compliance à un traitement chronique contraignant, répétitif, administré tous les jours pour prévenir des défaillances organiques qui ne surviendront que dans un futur éloigné.

➤ Les effets favorables :

Les effets favorables du traitement chélateur du fer imputables à la Déféroxamine sont bien établis ; ils concernent la mortalité et la morbidité de la surcharge martiale post-transfusionnelle. L'efficacité du traitement est démontrée par l'allongement de l'espérance de vie des patients thalassémiques.

Entre 1960 et 1976, la médiane de survie des patients suivis à New York n'était que de 17,1 ans. L'étude anglaise de B. Modell publiée en 2000 montrait que la moitié des patients atteignait l'âge de 35 ans. Plus récemment, C. Borgna-Pignatti rapportait que près de 70 % des patients italiens atteignaient et dépassaient ce même âge.

La prévention et le traitement des complications cardiaques de la surcharge en fer par la Déféroxamine sont le principal facteur de l'amélioration de

l'espérance de vie des malades atteints de thalassémie et d'anémie de Blackfan-Diamond polytransfusés. La croissance des enfants, la puberté des adolescents et la fertilité des adultes sont favorablement influencées par un traitement chélateur précoce et bien conduit chez les malades thalassémiques. La réversibilité, certes inconstante, de la fibrose hépatique et des complications endocriniennes sous l'influence de l'intensification du traitement par la Déféroxamine, contribue à la réduction de la morbidité de la surcharge en fer chez ces malades.

Jusqu'à maintenant, l'effet favorable de la Déféroxamine chez les malades atteints de syndromes myélodysplasiques dépendant de la transfusion sanguine n'a pas été clairement démontré. Cependant, l'allongement de l'espérance de vie sous l'influence des nouveaux traitements médicaux invite à mettre en place des protocoles d'étude chez ces patients pour apprécier les complications de la surcharge en fer et leur proposer un traitement adapté.

Un des avantages de la Déféroxamine est sa capacité de mise à l'abri de son pouvoir oxydant du fer chélaté dans le plasma, comme le fait physiologiquement la transferrine, elle-même dépassée dans les surcharges importantes.

## II.2. Défériprone (FERRIPROX®) [3, 24, 37]

### ➤ Caractéristiques :

La Défériprone est une molécule de synthèse qui mobilise le fer après son administration par voie orale. Le traitement n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) au cours des SMD mais seulement au cours des thalassémies majeures et pour lesquels un traitement par la Déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté. Cette AMM est probablement dépassée et on peut raisonnablement l'utiliser en première intention si une atteinte cardiaque a été détectée par IRM. De nombreux auteurs considèrent aussi qu'il est adapté aux patients présentant une drépanocytose avec surcharge en fer mais avec un rapport bénéfice/risque mal évalué dans cette indication.

La Défériprone est une molécule de petite taille qui lui permet de rentrer dans la cellule et de chélater le fer libre intracellulaire en évitant théoriquement la formation de radicaux libres. Cette propriété semble se confirmer dans les études cliniques de cohortes, avec une meilleure efficacité en monothérapie sur le fer myocardique mesuré en IRM ( $T_2^*$ ) par rapport aux deux autres chélateurs. Cet avantage cardiaque semble décisif dans une étude contrôlée et randomisée avec un bénéfice sur la mortalité totale.

La Défériprone est rapidement absorbée par l'intestin. Le pic plasmatique est retrouvé 45 à 60 minutes après l'administration per os.

L'excrétion urinaire du fer des malades recevant la Défériprone à la dose de 70 à 80 mg/kg de poids est comparable à celle des malades recevant 40 à 50 mg/kg de Déféroxamine.

➤ La demi-vie :

En raison de sa demi-vie de deux à trois heures, il doit être administré en trois prises quotidiennes.

➤ La posologie :

La posologie est de 75 à 100 mg/kg par 24 heures.

➤ L'élimination :

Le fer chélaté est éliminé par voie urinaire.

➤ Toxicité :

- Les troubles digestifs (diarrhée, nausées, douleurs abdominales) constituent l'effet secondaire le plus commun de la Défériprone mais n'entraînent en général pas d'interruption du traitement.

- Il est aussi rapporté des arthralgies, touchant souvent les genoux, avec parfois d'authentiques arthropathies destructrices.

- On peut aussi observer une élévation des enzymes hépatiques habituellement modérée et transitoire, aboutissant très exceptionnellement à une hépatite sévère (surveillance mensuelle des transaminases recommandée). L'éventualité de la progression d'une fibrose hépatique, en particulier chez des patients atteints d'hépatite C, semble être écartée par les études à long terme.

- À posologie très élevée, des troubles neurologiques (syndrome cérébelleux) ont été rapportés. Les taux plasmatiques de zinc sont diminués par la Défériprone.

- L'effet secondaire le plus gênant est la survenue d'une neutropénie avec une incidence annuelle de 4,4 % et surtout d'une agranulocytose (incidence 1,1 %). Cette possibilité d'agranulocytose impose la surveillance hebdomadaire de la numération et de la formule sanguine, sans limitation dans le temps. Le risque de neutropénie semble particulièrement élevé chez des patients traités pour une hépatite C par interféron.

➤ Les effets favorables :

La fonction cardiaque est évaluée par plusieurs études :

- Des travaux de L.J. Anderson en 2002, ont évalué le fer myocardique par IRM ( $T_2^*$ ), et ont testée la fonction cardiaque par la mesure de la fraction d'éjection systolique. Il ressort de l'étude que le groupe traité par la Défériprone a une quantité de fer myocardique significativement plus basse que celle du groupe recevant de la Déféroxamine. En outre, le groupe recevant de la Défériprone a une moyenne de fraction d'éjection systolique supérieure à celle du groupe recevant de la Déféroxamine.

- L'étude de D.J. Pennell en 2005 a montrée une amélioration du  $T_2^*$  myocardique et l'augmentation de la fraction d'éjection du ventricule gauche sont significativement plus importantes dans le groupe traité par la Défériprone que dans le groupe traité par la Déféroxamine. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la concentration hépatique en fer et la ferritine sérique.

- L'étude de C. Borgna-Pignatti en 2006 a montrée que pendant la période concernée, 52 complications cardiaques entraînant le décès de 10 malades ont

été observées dans le groupe recevant la Déféroxamine et aucune complication cardiaque dans le groupe recevant la Défériprone.

### **II.3. Déférasirox (EXJADE®) [3, 24, 37]**

➤ Caractéristiques :

Le Déférasirox est une molécule de synthèse administrée per os qui élimine le fer essentiellement, voire exclusivement, par voie digestive. Son efficacité biologique et sa tolérance ont été montrées dans des essais de phases II et I rapportés en 2003, notamment dans une série de 71 malades thalassémiques majeurs italiens surchargés en fer.

Il semble maintenant établi que le Déférasirox aux posologies standards est moins efficace que ses concurrents (particulièrement la Défériprone) pour chélater le fer myocardique et on recommande de ne pas l'utiliser en première intention lorsque l'IRM myocardique montre un  $T_2^*$  inférieur à 20 ms. Sur le fer hépatique et la ferritinémie, le Déférasirox aux posologies habituelles de 20 à 30 mg/kg a une efficacité comparable à la Déféroxamine en perfusion sous-cutanée continue. Cette efficacité se maintient à long terme au prix d'effets secondaires modérés.

➤ La demi-vie :

La demi-vie plasmatique est de 11 à 16 heures, ce qui autorise une prise de la molécule une fois par jour chez les malades.

➤ La posologie :

La dose efficace pour obtenir un bilan du fer équilibré est entre 20 et 40 mg/kg/j. Certains patients ont une balance équilibrée avec des doses plus faibles. Un essai de phase III récemment publié a démontré que l'effet du Déférasirox sur la concentration hépatique en fer n'est pas inférieur à celui de la Déféroxamine chez les malades thalassémiques majeurs transfusés et surchargés en fer. Les malades entrés dans le protocole ont été traités pendant un an et l'effet observé a correspondu à l'effet attendu. Les doses faibles, inférieures à 10 mg/kg/j, ne semblent pas suffisantes.

La posologie efficace est de l'ordre de 20 à 30 mg/kg/j en moyenne chez les patients. En outre, il a été observé dans cette étude une diminution de la ferritine sérique corrélée à la diminution du fer hépatique.

➤ L'élimination :

L'élimination du fer chélaté se fait principalement par voie biliaire.

➤ La toxicité :

La toxicité du Déférasirox est en effet très acceptable aussi bien dans la drépanocytose que dans la  $\beta$ -thalassémie. Les effets indésirables les plus fréquents comprennent quelques troubles digestifs avec des nausées (10 à 15 %), des douleurs abdominales (5 à 10 %) et beaucoup plus rarement des diarrhées ou des vomissements. De façon assez courante (10 %), un rash cutané transitoire peut survenir : il ne nécessite pas l'arrêt définitif du traitement mais éventuellement une simple suspension temporaire. Les toxicités oculaires et cochléaires semblent très rares mais justifient pour certains la même surveillance

qu'avec la Déféroxamine. Les transaminases n'augmentent que dans moins de 1 % des cas. Une augmentation de la créatininémie s'observe très fréquemment (38 %) mais elle reste modérée et dans les valeurs normales pour la très grande majorité des patients. Les arrêts de traitement en raison d'une insuffisance rénale sont exceptionnels dans les populations de patients avec hémoglobinopathie et, dans ces cas, il existe en général d'autres facteurs (ciclosporine, infection). Il faut cependant souligner qu'il s'agit de population jeune : dans l'étude de Cappellini et al. qui comprend pourtant une large proportion de patients de plus de 16 ans (51 %), les patients ont tous moins de 55 ans. Si on s'intéresse à des populations de patients atteints de syndrome myélodysplasiques âgés en moyenne 70 ans, la créatininémie semble augmenter de la même façon de 1 à 2 mg/L et les patients dépassant les valeurs normales restent rares. Ces augmentations modérées de la créatininémie ne conduisent pas à l'arrêt du traitement mais imposent une surveillance au moins mensuelle de la créatinine sous Déférasirox.

➤ Effets favorables :

Des études dans la période 2004-2005 ont été rapportées lors du Congrès annuel de la Société Américaine d'Hématologie en décembre 2005, ont données les résultats suivants :

- Dans la thalassémie majeure, le stock en fer mesuré par ponction-biopsie hépatique ou par la méthode SQUID et estimé par la mesure de la ferritine sérique est diminué chez tous les malades qui reçoivent du Déférasirox à la dose de 30 mg/kg/j pendant un an ;

- Pour la drépanocytose homozygote traités avec le Déférasirox, les bilans du fer sont négatifs, comme chez les malades thalassémiques, pour des doses respectives de 30 mg/kg/j de Déférasirox et 50 mg/kg/j de Déféroxamine ;

- La tolérance hépatique appréciée par la surveillance des transaminases, et la tolérance rénale appréciée par la surveillance de la créatininémie sont bonnes ; une élévation soit des transaminases soit de la créatininémie, conduisant à réduire la posologie sans arrêter le traitement, n'a été observée que chez 3 % des malades ;

- Le signal myocardique  $T_2^*$  et l'état hépatique évalué par des ponctions-biopsies effectuées dans les études de phase III indiquées ci-dessus sont régulièrement améliorés en cas d'anomalies préexistantes chez les patients recevant 30 mg/kg/j de Déférasirox ;

- La compliance au traitement chélateur par le Déférasirox est nettement supérieure à celle des patients recevant de la Déféroxamine en raison d'un haut degré de satisfaction de la part des malades qui préfèrent un médicament administré per os à des injections sous-cutanées quotidiennes de longue durée.

<b>Tableau IX. Contrôles du traitement de déférasirox (Exjade®) [19]</b>	
<b>Paramètre</b>	<b>Fréquence des contrôles</b>
Nombre de transfusions	En permanence
Ferritine sérique	Chaque mois, adaptation de la dose tous les 3–6 mois sur la base des variations de la ferritine
Créatininémie	Deux dosages au départ, puis mensuels
Protéinurie/albuminurie	Mensuels
Tests hépatiques	Mensuels
Hématologie	Hématocrite, leucocytes et thrombocytes mensuels
Examens ORL et ophtalmologiques	Un examen au départ, puis annuels

## **II.4. Les associations possible entre les chélateurs du fer**

### **II.4.1. Déféroxamine et Défériprone [3, 24, 40]**

L'association Déféroxamine et Défériprone est le traitement de référence lorsqu'il existe une atteinte myocardique clinique ou para clinique. Elle est utilisée pour prévenir l'effet rebond à l'arrêt de la perfusion de Déféroxamine. C'est l'association la plus largement étudiée et a été utilisée depuis 1998 avec un effet additif ou synergique des deux chélateurs sur l'excrétion du fer. L'effet sur la charge cardiaque en fer a été démontré dans la thalassémie en associant ces deux médicaments. L'utilisation de Déféroxamine intraveineux trois jours par semaine alternés avec quatre jours de Défériprone per os, a montré une efficacité très supérieure au traitement par voie orale par Défériprone sur la ferritinémie sans augmentation du coût bien qu'aucun effet sur la morbi-mortalité ne soit

apparu significatif à cinq ans. Cette association a réalisé la chute de la surcharge du fer dans le cœur la plus rapide. La chélation intensive combinant la Déféroxamine et la déféripone peut normaliser la charge de fer du patient avec peu de toxicité et était efficace dans la réversion de complications endocriniennes comme l'hypogonadisme et l'hypothyroïdie.

Même si on se débarrasse de la pompe sous-cutanée deux nuits supplémentaires par rapport à lorsqu'on utilise la Déféroxamine seule, mais au prix d'un risque d'agranulocytose. Heureusement, aucune agranulocytose n'a cependant été observée dans un groupe de 100 patients traités pendant cinq ans avec l'association Déféroxamine + Déféripone alors que trois sont survenues dans le groupe de Déféripone seul. Pour avoir une efficacité maximale, il a été proposé de compléter chaque nuit de 8 à 12 heures de perfusion sous-cutanée de Déféroxamine (cinq à sept par semaine) par trois prises de Déféripone quotidienne. On obtiendrait ainsi un transfert du fer chélaté par la Déféroxamine vers la Déféripone, appelé effet « navette » avec une efficacité idéale sur le fer libre toxique, mais les études cliniques manquent pour confirmer cette hypothèse.

#### **II.4.2. Déféroxamine et Déférasirox [40]**

7 patients thalassémiques ont une surcharge en fer, qui ont reçus dans la même semaine 20 à 30 mg/kg/j de Déférasirox par voie oral pendant quatre jours consécutifs, ensuite une perfusion sous-cutanée de 20 à 40 mg/kg/j de Déféroxamine pendant 8 à 12 heures les trois jours suivants. La durée de traitement moyenne était de 25 mois. Tous les patients ont montré une diminution dans la ferritine sans aucun effet secondaire.

Une deuxième étude préliminaire, utilisant les doses standards des deux chélateurs, a rapporté que 14 patients ont traité avec Déférasirox (7 jours/semaine) et Déféroxamine (3 à 7 jours/semaine). À 6 mois, la concentration de fer dans le foie est légèrement amélioré sans changements significatifs de ferritine sérique et T<sub>2</sub>\* cardiaque.

### **II.4.3. Défériprone et Déférasirox**

Des observations sur 16 patients adultes thalassémiques qui n'ont pas toléré ou refusent la Déféroxamine. Ils ont été traités pendant 2 ans. Une amélioration significative de la ferritine sérique et de la surcharge en fer cardiaque et hépatique [40].

### **II.5. Critères de choix [3]**

- La contrainte liée à l'utilisation sous-cutanée (rarement intraveineuse) obligatoire de la Déféroxamine fait préférer souvent en première intention un chélateur par voie orale, bien que les AMM de la Défériprone et de Déférasirox précisent qu'ils sont réservés à des patients « pour lesquels un traitement par la Déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté ».

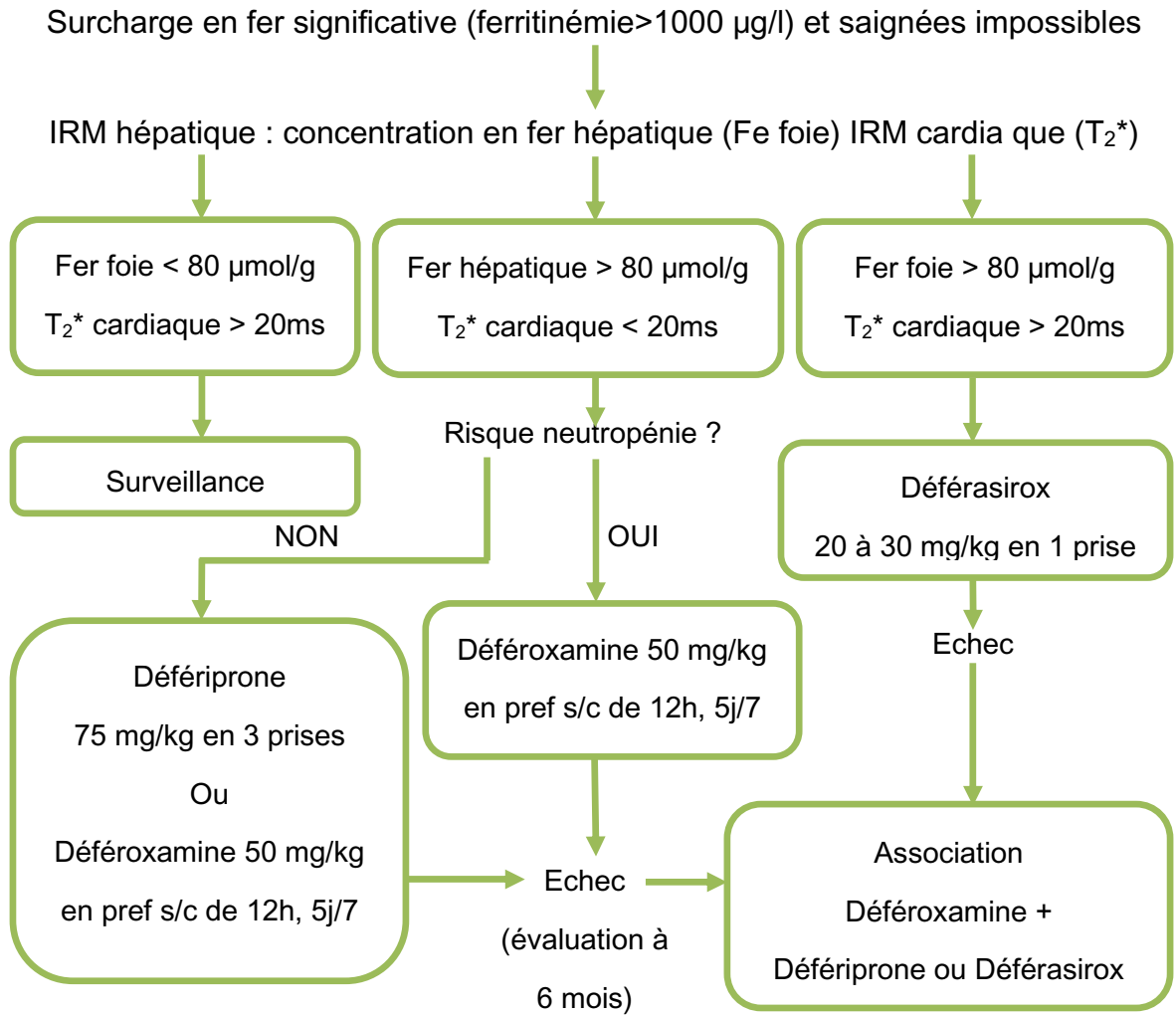
- Dans les pathologies hématologiques « centrales » comme les syndromes myélodysplasiques, on choisira le Déférasirox en raison des risques de neutropénie avec la Défériprone, qui a cependant été testé dans les syndromes myélodysplasiques, avec un taux relativement élevé d'agranulocytose (4 %), réversible.

- Dans les hémoglobinopathies, on peut choisir indifféremment le Déférasirox ou la Défériprone.

- On préfère la Défériprone en cas d'insuffisance rénale, bien qu'il n'ait l'AMM que dans les thalassémies.

- En présence d'une atteinte cardiaque avérée ou détectée par IRM avec un  $T_2^*$  inférieur à 8 ou 10 ms par exemple, le Déférasirox a une efficacité insuffisante sur le fer myocardique. Pour ces anomalies cardiaques, on préférera donc la Déféroxamine dans les atteintes hématologiques centrales ou la Défériprone dans les hémoglobinopathies voire l'association Déféroxamine et Défériprone.

En fin de compte, une fois la décision de chélation du fer prise et lorsque les saignées sont impossibles, le choix du chélateur reste assez facile. La Figure 13 propose un choix raisonné.



**Figure 12 :** Proposition de choix d'un traitement chélateur du fer [3]

### **III. Les recommandations internationales dans le domaine de la chélation [41]**

Ce sont au nombre de cinq :

➤ Pour commencer la chélation, les méthodes d'appréciation quantitative de la surcharge en fer par IRM au niveau hépatique et l'estimation indirecte de la concentration myocardique en fer, exprimée en ms, par le  $T_2^*$ , permettent de mieux apprécier quantitativement la surcharge en fer.

➤ Les patients devraient commencer la chélation après 10 transfusions ou quand la concentration de la ferritine dépasse 1000 ng/ml. Si l'histoire transfusionnelle du patient n'est pas connue ou sa chélation est inadéquate, le patient devrait commencer la chélation quand la concentration du fer dans le foie dépasse la concentration fixée par la norme du dosage du fer dans le foie.

➤ Les enfants qui commencent la chélation avant l'âge de six ans, quand la surcharge en fer est modérée, et quand le rôle de la chélation est la maintenance prophylactique du fer, devraient être chélatés par la Déféroxamine.

➤ Les patients sous chélation doivent avoir un contrôle périodique de leur ferritinémie. Si le taux de ferritine dépasse ou est inférieure à 1000 ng/ml, la concentration du fer dans le foie devrait être mesurée pour éviter le sous traitement ou sur traitement. Les patients, chez qui on détermine la concentration en fer dans le foie avant de commencer la chélation, devraient refaire la mesure de la concentration en fer dans leur foie chaque année. Pour les patients ayant une faible histoire de la chélation ou dont la concentration en fer du foie révèle une thérapie chélatrice qui n'est pas optimale, un suivi par la technique  $T_2^*$  IRM devrait être fait chaque année.

➤ Chez les patients qui ne sont pas compliants à la Déféroxamine ou ayant expérimenté des effets indésirables graves de la DFO qui entravent son utilisation et qui n'ont pas une grave surcharge en fer, un chélateur oral devrait être utilisé comme traitement alternatif à la Déféroxamine. Le Déférasirox est le traitement alternatif de la Déféroxamine grâce à son profil d'innocuité comparé à la Défériprone. La Défériprone devrait être prise en cas de résistance ou intolérance au Déférasirox. Les patients qui développent une ferritinémie qui dépasse 3000 ng/ml ou une cardiomyopathie maintenue pendant trois mois au moins, devraient avoir une chélation combinée du DFO et DFP. Les patients qui développent une cardiomyopathie qui engage le pronostic vital devraient avoir une chélation intensive ou combinée continue.

# *Conclusion*

Le fer, un élément essentiel pour différents processus dans l'organisme humain, mais c'est la cause de plusieurs complications provoquées par la surcharge de cet élément dans différents organes essentiellement le foie et le cœur, cette surcharge peut être le résultat de plusieurs défaillance dans le métabolisme du fer. Aujourd'hui, il existe des méthodes pour la mesure de la quantité du fer dans l'organisme, ce diagnostic joue un rôle essentiel dans le choix du meilleur traitement chélateur du fer et suivre son efficacité. L'objectif principal du traitement par les chélateurs du fer est d'améliorer la survie des patients par la maîtrise de la surcharge cardiaque. Les trois chélateurs disponibles en thérapeutique sont efficaces soit seul ou en association. La Déféroxamine reste le médicament de référence, mais son inconvénient d'être utilisé par voie sous. Notre espoir est de faire profiter nos patients de ces chélateurs à un cout tolérable.

# *Résumé*

## Résumé

**Titre :** Les chélateurs du fer : données actuelles.

**Auteur :** BEKKAL Adil

**Mots clés :** Métabolisme du fer – Chélateur du fer – Spécificité.

Le fer est un métal de transition indispensable pour les échanges en oxygène. Cependant, il peut entraîner la production de radicaux libres toxiques. La meilleure compréhension du métabolisme du fer et des mécanismes de la toxicité du fer, les nouvelles méthodes de diagnostic de la surcharge en fer, le bénéfice de traitements chélateurs pour diminuer non seulement le développement de la cirrhose, mais aussi le risque d'atteinte cardiaque ont modifié la prise en charge thérapeutique des patients.

Le traitement chélateur du fer est indiqué chez les patients souffrant d'anémie et qui ont besoin de transfusions sanguines répétées et en cas d'hémochromatose héréditaire quand les saignées sont impossible. Le déféroxamine est le chélateur de référence, mais son administration sous-cutanée et les intolérances locales cutanées en limitent l'observance. Le défériprone qui est administré par voie orale est le plus efficace en cas de surcharge cardiaque mais son inconvénient est qu'il peut entrainer une agranulocytose. Le déférasirox est le chélateur qui a le meilleur profil de tolérance mais avec une efficacité inférieure sur l'atteinte cardiaque.

## Summary

**Title:** The iron chelators.

**Author:** BEKKAL Adil.

**Key words:** Iron metabolism – iron chelater – specificity.

The iron is a metal of indispensable transition for the exchanges in oxygen. However, he can pull the production of toxic free radicals. The best understanding of the metabolism of the iron and the mechanisms of the toxicity of the iron, the new methods of diagnosis of the excess deposition of iron, the profit of treatments chelator to decrease not only the development of the cirrhosis, but also the risk of cardiac infringement modified the therapeutic coverage of the patients affected by excess deposition of iron.

The treatment chelator of the iron is indicated in patients suffering from anemia and which need repeated blood transfusions and in case of hereditary hemochromatosis when the heavy losses are impossible. The deferoxamine is the reference chelator, but his subcutaneous administration and the skin local intolerances limit the observance. The deferiprone which is administered by oral route is the most effective in case of cardiac excess load but its inconvenience is that he can entrainer an agranulocytosis. The deferasirox is the chelator which has the best profile of tolerance but with a lower efficiency on the cardiac infringement.

## ملخص

العنوان : مستخلبات الحديد.

الكاتب : بقال عادل.

الكلمات الأساسية : إستقلاب الحديد – مستخلبات الحديد – تحديد.

الحديد هو معدن انتقالي ضروري لنقل الأكسجين. ومع ذلك، يمكن أن يؤدي إلى إنتاج الجذور الحرة السامة. الفهم الأفضل لآليات استقلاب الحديد وسميته، والأساليب الجديدة لتشخيص ارتفاع نسبة الحديد في الجسم، وكذا الاستفادة من العلاج بمستخلبات الحديد ليس فقط من أجل الحد من تطور التليف الكبدي، ولكن أيضا للحماية من خطر إصابة القلب، كل هذا أدى إلى تغيير دعم علاج المرضى الذين يعانون من الحديد الزائد.

يُستعمل العلاج بمستخلبات الحديد لدى المرضى الذين يعانون من فقر الدم و الذين يحتاجون إلى عمليات نقل الدم المتكررة، و أيضا لدى الأشخاص المصابين بداء الاصطباغ الدموي الوراثي عند استحالته العلاج بالفصد. يعتبر الديفيروكسامين المرجع بالنسبة للمستخلبات، ولكن استعماله تحت الجلد و التفاعلات الموضعية الجلدية أدت إلى حد الإمتثال. الديفيربيرون الذي يستعمل عن طريق الفم هو الأكثر فعالية فيما يخص زيادة الحديد في القلب و لكن عيبه يكمن في تسببه لندرة المحببات. الديفيراسيروكس هو المستخلب الذي يمنح أفضل سلامة ولكن مع فعالية منخفضة على إصابة القلب.

# *Bibliographie*

- [1] **Loréal, O., Bardou-Jacquet, E., Jouanolle, A. M., Gandon, Y., Deugnier, Y., Brissot, P., & Ropert, M. (2012).** Métabolisme du fer et outils diagnostiques pour le clinicien. *La Revue de médecine interne*, 33.
- [2] **Baudin, B. (2012).** Homéostasie du fer et aspects nutritionnels. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2012 (442), 55-59.
- [3] **Ruivard, M. (2012).** Les chélateurs du fer: quand et comment les utiliser chez l'adulte?. *La Revue de médecine interne*.
- [4] **Beaumont, C., & Karim, Z. (2012).** Actualité du métabolisme du fer. *La Revue de Médecine Interne*.
- [5] **M. Ruivard.** Surcharges en fer d'origine génétique et hépatosidérose dysmétabolique. *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 35–42.
- [6] **Siah, C. W., Ombiga, J., Adams, L. A., Trinder, D., & Olynyk, J. K. (2006).** Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders. *Clinical Biochemist Reviews*, 27(1), 5.
- [7] **Loréal, O., Ropert, M., Doyard, M., Island, M. L., Fatih, N., Detivaud, L., ... & Brissot, P. (2012).** Métabolisme du fer en 2012. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2012 (442), 31-37.
- [8] **Fievet, P., & Brazier, F. (2011).** Fer, hepcidine et insuffisance rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique*, 7(2), 86-91.
- [9] **Viatte, L., & Vaulont, S. (2005).** L'hepcidine: un nouveau regard sur le métabolisme du fer. *Hépatogastro*, 12 (3), 199-209.
- [10] **Nicolas, G., Chauvet, C., Viatte, L., Danan, J. L., Bigard, X., Devaux, I., ... & Vaulont, S. (2002).** The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, 110 (7), 1037-1044.
- [11] **Nicolas, G. (2009).** L'hepcidine, le chef d'orchestre de l'homéostasie du fer. *Diabète et obésité*, 4 (29), 94-98.

- [12] **Ponka, P., Beaumont, C., & Richardson, D. R. (1998, January).** Function and regulation of transferrin and ferritin. In *Seminars in hematology* (Vol. 35, No. 1, p. 35).
- [13] **Poss, K. D., & Tonegawa, S. (1997).** Heme oxygenase 1 is required for mammalian iron reutilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94 (20), 10919-10924.
- [14] **Otterbein, L. E., Soares, M. P., Yamashita, K., & Bach, F. H. (2003).** Heme oxygenase-1: unleashing the protective properties of heme. *Trends in immunology*, 24 (8), 449.
- [15] **Beaumont, C., & Canonne-Hergaux, F. (2005).** [Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin]. *Transfusion clinique et biologique: journal de la Societe francaise de transfusion sanguine*, 12 (2), 123.
- [16] **Le Lan, C., Loréal, O., Cohen, T., Ropert, M., Glickstein, H., Lainé, F., ... & Brissot, P. (2005).** Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood*, 105 (11), 4527-4531.
- [17] **Donovan, A., Lima, C. A., Pinkus, J. L., Pinkus, G. S., Zon, L. I., Robine, S., & Andrews, N. C. (2005).** The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metabolism*, 1 (3), 191-200.
- [18] **LOREAL, O., TROADEC, M., DETIVAUD, L., & BRISSOT, P. (2005).** Actualités sur la physiopathologie des surcharges en fer. *La Lettre de l'hépto-gastroentérologue*, 8 (2), 54-57.
- [19] **Laura Infanti, Reto Krapf (2009).** Surcharge en fer secondaire aux transfusions. *Forum Med Suisse* ; 9(23):417.
- [20] **Patricia Aguilar-Martinez (2007).** Surcharges en fer héréditaires non liées au gène HFE. *Presse Med* ; 36: 1279–91.

- [21] **Rose, C., Cambier, N., Mahieu, M., Ernst, O., & Fenaux, P. (2001).** Surcharge martiale et syndromes myélodysplasiques (SMD). *Transfusion clinique et biologique*, 8 (5), 422-432.
- [22] **Therond, P. (2006, November).** Dommages créés aux biomolécules (lipides, protéines, ADN) par le stress oxydant. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 64, No. 6, pp. 383-389). Elsevier Masson.
- [23] **Laguerre, M., Lecomte, J., & Villeneuve, P. (2007).** Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: Existing methods, new trends and challenges. *Progress in Lipid Research*, 46 (5), 244-282.
- [24] **Giro, R., Hagège, I., Deux, J. F., & Lionnet, F. (2006).** Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques (hémochromatoses héréditaires exclues). *Hématologie*, 12 (3), 181-193.
- [25] **Shander, A., Berth, U., Betta, J., & Javidroozi, M. (2012).** Iron overload and toxicity: implications for anesthesiologists. *Journal of Clinical Anesthesia*.
- [26] **Giro, R. (2007).** La surcharge en fer et ses complications. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 20 (1), 45-51.
- [27] **Guggenbuhl, P., Coiffier, G., Chalès, G., Brissot, P., & Loréal, O. (2011).** Hémochromatose génétique: le rhumatologue en première ligne. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 78 (4), 216-223.
- [28] **Brissot, P., Bardou-Jacquet, E., Latournerie, M., Ropert-Bouchet, M., Island, M. L., Loréal, O., & Jouanolle, A. M. (2010).** Surcharges héréditaires en fer. *Pathologie Biologie*, 58 (5), 316-323.
- [29] **Olivier LORÉAL, Caroline LE LAN, Marie-Bérengère TROADEC, Dominique GUYADER, Pierre BRISSOT (2004).** Actualités sur l'hémochromatose. *Gastroenterol Clin Biol* ; 28:D92-D102.
- [30] **Merlat, A., & PICAR, F. E. D. F. (2000).** Syndrome myélodysplasiques et leucémies secondaires. *Encycl Med Chir*, 1-14.

- [31] **Mirlesse, V., & Mitanchez, D. (2004).** Syndrome anémique foetal. *EMC-Hématologie, 1* (1), 2-8.
- [32] **Y. Deugnier, R. Moirand, D. Guyader, M. Mendler, P. Brissot (2000).** Diagnostic des surcharges en fer. *Encycl Méd Chir, Hépatologie, 7-007-B-22*, 6 p.
- [33] **Hanno Hoppe, Michael Ith, Peter Keller (2010).** L'évaluation de la surcharge cardiaque en fer au moyen de la tomographie par résonance magnétique (T2\*). *Forum Med Suisse* ; 10(7):134–136.
- [34] **Y. Deugnier, E. Bardou-Jacquet, F. Lainé, Y. Gandon, A.-M. Jouanolle (2012).** Diagnostic d'une surcharge hépatique en fer. *La Revue de médecine interne 33S*, S10–S14.
- [35] **I. Thuret, V. Barlogis, G. Michel (2009).** Prise en charge de la surcharge en fer post-transfusionnelle en 2009. *Archives de Pédiatrie* ; 16:559-561.
- [36] **Fenaux, P., & Ades, L. (2009).** Traitement des syndromes myélodysplasiques. *Revue Francophone des Laboratoires, 2009* (413), 77-85.
- [37] **C. Rose (2012).** Surcharge en fer d'origine hématologique. *La Revue de médecine interne 33S*, S15–S18.
- [38] **Kontoghiorghes, G. J., Pattichi, K., Hadjigavriel, M., & Kolnagou, A. (2000).** Transfusional iron overload and chelation therapy with deferoxamine and deferiprone (L1). *Transfusion science, 23* (3), 211-224.
- [39] **I. Thuret (2012).** Chélation du fer : les approches actuelles. *Pédiatrie* ; 19:164-165.
- [40] **Thuret, I. (2012).** Post-transfusional iron overload in the haemoglobinopathies. *Comptes Rendus Biologies*.
- [41] **Agouzal, M., Quayou, A., Benchekroune, K., & Khattab, M. (2010).** Aspects épidémiologiques et économiques des traitements chélateurs au centre thérapeutique de la thalassémie au Maroc. *Revue médicale de Bruxelles, 31* (2), 79.

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, Que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي و أعتزف لهم  
بالجميل و أبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية, و أن  
لا أقصر أبدا في مسؤوليتي و واجباتي تجاه المريض و كرامته الإنسانية.  
أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها و بأدب السلوك و  
الشرف, و كذا بالإستقامة و الترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام  
بمهامي, و أن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع  
الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي, أو أحتقر من طرف زملائي  
إن أنا لم أف بالتزاماتي.

و الله على ما أقول شهيد.

# مستخلصات الحديد : المعطيات

## الراهنة

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....  
من طرفه

السيد : بقال عادل

المزاد في 02 مايو 1987 بكبدانة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مستخلصات الحديد, إستقلاب الحديد, الديفيروكسامين, الديفيريبرون,  
الديفيرازيروكس.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

مشرف

السيد : عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد : عبد الله دامي

أعضاء

أستاذ ميرز في علم الكيمياء الإحيائية

السيدة : منى نزيه

أستاذة في مبرزة في علم الدم