



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 030

# LE TRAITEMENT DE LA SURCHARGE EN FER CHEZ LES $\beta$ THALASSEMIIQUES

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2023*

PAR

**Madame Salma NAJEM**

*Née le 26 Mars 1999 à Ouarzazate*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Pharmacie*

**Mots Clés** :  $\beta$  Thalassémie; Surcharge en fer; Chélateurs; Fer

**Membres du Jury** :

**Monsieur Yassir BOUSLIMAN**

Professeur de Toxicologie

**Madame Mina AIT EL CADI**

Professeur de Toxicologie

**Monsieur Mustapha BOUATIA**

Professeur de Chimie Analytique

**Madame Yasmina TADLAOUI**

Professeur de Pharmacie Clinique

**Madame Samira SERRAGUI**

Professeur de Pharmacologie

**Président du jury**

**Directeur de thèse**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ  
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ ﴿٣٦﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقُ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969 : Professeur 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**  
**2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

*Secrétaire Général* : Mr. Mohamed KARRA

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

*Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

*Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

*Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

*Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

***\*Enseignant militaire***

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – Doyen de la FMPR

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

#### Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National

#### PV Rabat

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

#### Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

#### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Rabat**

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI

### **Rabat**

Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

### ***\*Enseignant militaire***

Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-ptisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation  
Médecine interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation  
Ne Urologie  
Néphrologie  
Pneumo-physiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**  
**Aff Acad. Est.**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*

Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie

***\*Enseignant militaire***

Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad

Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

***\*Enseignant militaire***

Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique

Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*

Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.*  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie Médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-Chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

***\*Enseignant militaire***

Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir

### **Rabat**

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

### **Mars 2010**

Pr. Karim FILALI \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram

***\*Enseignant militaire***

Traumatologie-Orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-Chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie

Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie

***\*Enseignant militaire***

Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes

**Pharmacie**

Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. FILALI Karim\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*

***\*Enseignant militaire***

Radiologie  
Médecine interne  
Pharmacologie ***Directrice du Méd. Phar.***  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la***

Génétique  
Ne Urologie  
Ophtalmologie  
Ne Urologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Anesthésie-Réanimation ***Dir. ERSSM***  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine interne  
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*  
Hyg.

Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

#### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Hyg.  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Hyg.  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et  
  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et  
  
Chirurgie Générale  
Immunologie

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Hyg.  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et  
  
Radiologie

***\*Enseignant militaire***

Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*  
Pr. EL KAOUI Hakim\*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Hyg.  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

**SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim\*  
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula\*  
Pr. ATOUF OUAFA

Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Génycologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et  
  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique  
Oncologie Médicale  
Immunologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BAKALI Youness  
 Pr. BAMOUS Mehdi\*  
 Pr BELBACHIR Siham  
 Pr. BELKOUCH Ahmed\*  
 Catastrophes  
 Pr. BENNIS Azzelarab\*  
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham  
 Pr. DOUMIRI Mouhssine  
 Pr. EDDERAI Meryem\*  
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim\*  
 Pr. EL MAAROUFI Hicham\*  
 Pr. EL OMRI Noual\*  
 Pr. ELQATNI Mohamed\*  
 Pr. FAHRY Aicha\*  
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina\*  
 Pr. IKEN Maryem  
 Pr. JAAFARI Abdelhamid\*  
 Pr. KHALFI Lahcen\*  
 Faciale  
 Pr. KHEYI Jamal\*  
 Pr. KHIBRI Hajar  
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
 Pr. LABOUDI Fouad  
 Pr. LAHKIM Mohamed\*  
 Pr. MEKAOUI Nour  
 Pr. MOJEMMI Brahim  
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
 Pr. SATTE AMAL\*  
 Pr. SOUHI Hicham\*  
 Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
 Pr. ZAHID Hafid\*  
 Pr. ZAJJARI Yassir\*  
 Pr. ZAKARYA Imane\*

Chirurgie Générale  
 CCV  
 Psychiatrie  
 Médecine des Urgences et des  
  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Génétique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiologie  
 Anatomie Pathologique  
 Hématologie Clinique  
 Médecine interne  
 Médecine interne  
 Pharmacie Galénique  
 Néphrologie  
 Parasitologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-  
  
 Cardiologie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Chimie Analytique  
 Neurochirurgie  
 Neurologie  
 Pneumo-physiologie  
 Pharmacie Clinique  
 Virologie  
 Hématologie  
 Néphrologie  
 Pharmacognosie

***\*Enseignant militaire***

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Chimique  
Pr. BARKIYOU Malika  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. DAKKA Taoufiq  
*Rech. et de la Coop.*  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. RIDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie  
Biochimie-Chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie  
  
Histologie-Embryologie  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*  
  
Pharmacologie  
Biologie moléculaire/Biotechnologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik  
Pr. BENZEID Hanane  
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
Pr. CHERGUI Abdelhak  
végétales  
Pr. DOUKKALI Anass  
Pr. EL BAKKALI Mustapha  
Pr. EL JASTIMI Jamila  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. LAZRAK Fatima  
Pr. LYAHYAI Jaber  
Pr. OUADGHIRI Mouna  
Pr. RAMLI Youssef  
Pr. SERRAGUI Samira  
Pr. TAZI Ahnini  
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire  
Chimie  
Biochimie-Chimie  
Botanique, Biologie et physiologie  
  
Chimie Analytique  
Physiologie  
Chimie  
Histologie-Embryologie  
Chimie  
Génétique  
Microbiologie et Biologie  
Chimie Organique Pharmaco-Chimie  
Pharmacologie  
Génétique  
Eau, Environnement

*Mise à jour le 21/02/2022*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Affaires Administratives*

*FMPR*

*\*Enseignant militaire*



# *Dédicaces*

*Je dédie cette thèse ....*



***Au Dieu***

*tout puissant qui a toujours éclairé mon chemin*

*A mes chers parents, BENJILALI Nadia et NAJEM Jamal*

*Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Vous avez guidé mes premiers pas, et vous étiez toujours une source intarissable de soutien et d'amour inconditionnels dans mes moments les plus difficiles comme ceux les plus heureux.*

*J'espère répondre aux espoirs que vous avez fondés en moi, et être digne de votre éducation et de votre confiance.*

*Je vous aime et j'implore le tout-puissant pour qu'il vous accorde une longue et heureuse vie.*

***A mes chères sœurs, Loubna et Hajar NAJEM***

*Merci d'être les grandes sœurs que vous êtes. Merci de m'avoir toujours entourée d'amour, de soutien, de compréhension et de souvenirs précieux. Vous m'avez permis de devenir qui je suis aujourd'hui, je ne suis rien sans vous et je vous aime plus que les mots ne puissent décrire.*

***A la mémoire de mes grands parents***

*qui nous ont quitté trop tôt et dont le souvenir ne s'effacera jamais mon cœur et mes pensées.*

***A toute la famille NAJEM et BENJILALI***

*Veillez à trouver dans ce travail l'expression de ma sincère affection et de mon profond respect.*

***A BEZZANIN Hanan***

*Ma plus belle rencontre et ma meilleure amie. Merci d'avoir pris le temps de me connaître et d'être toujours à mes côtés. Merci pour tous les moments magiques qu'on a passés ensemble, pour les secrets qu'on a partagés et pour toutes les belles aventures qui sont à venir. Je t'aime très fort.*

***A mes amies d'enfance et mes amies pour toujours Doha, Ikram, Ibtissam et  
Amel***

*Merci de m'avoir aidée et soutenue, d'avoir partagé avec moi des moments que je ne risque pas d'oublier, mais surtout d'être restées à mes côtés pendant toutes ces années. Chacune de vous a sa grande place dans mon cœur, je vous aime tellement et je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

***A mes collègues et amis de la promotion***

*Merci pour ces années, je vous souhaite bonne chance pour la suite.*

***A tous ceux que j'ai omis involontairement de citer.***

***A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce travail.***



# *Remerciements*

*A notre maître et président de jury de thèse*

*Monsieur Yassir BOUSLIMAN*

*Professeur de Toxicologie*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre  
jury de thèse.*

*Nous vous remercions très vivement de la bienveillance et de  
l'attention dont vous nous entourez malgré vos préoccupations  
multiples.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond respect  
et notre vif remerciement.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Madame Mina AIT EL CADI*

*Professeur de Toxicologie*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en me confiant  
ce sujet, et d'accepter d'être rapporteur de cette thèse.*

*La gentillesse et la bienveillance avec lesquelles vous avez guidé mes  
pas dans ce travail ont suscité ma bonne volonté de donner de mon  
mieux.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma haute  
considération, ma profonde reconnaissance et ma sincère gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur Mustapha BOUATIA*

*Professeur de Chimie Analytique*

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que*

*vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde estime*

*et mon grand respect.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Madame Yasmina TADLAOUI*

*Professeur de Pharmacie Clinique*

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de siéger parmi les  
membres de jury de cette thèse.*

*Veillez trouver ici, chère maître, le témoignage de notre profonde  
gratitude et nos vifs remerciements*

*A mon maître et juge de thèse*

*Madame Samira SERRAGUI*

*Professeur de Pharmacologie*

*C'est pour nous un très grand plaisir que vous ayez chaleureusement  
accepté de siéger parmi les membres du jury de notre thèse.*

*Veillez accepter, chère maître, ce travail avec grande  
estime et forte considération.*



## ***Liste des abréviations***

## Abréviations

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ALAT</b>	: Alanine aminotransférase
<b>Apo-TF</b>	: Apotransferrin
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ARNm</b>	: ARN messenger
<b>ASAT</b>	: Aspartate Aminotransférase
<b>ASO</b>	: Oligonucléotides antisens
<b>BMP</b>	: Bone Morphogenetic Protein
<b>CS</b>	: Coefficient de Saturation en fer
<b>DFO</b>	: Déféroxamine
<b>DFP</b>	: Défériprone
<b>DFX</b>	: Déférasirox
<b>DMT1</b>	: Divalent métal transporter-1
<b>EPO</b>	: Erythropoïétine
<b>ERFE</b>	: Erythroferrone
<b>FPN</b>	: Ferroportine
<b>GR</b>	: Globule rouge
<b>HAMP1</b>	: Hecpidin AntiMicrobial Peptide
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>Hb A</b>	: Hémoglobine adulte
<b>Hb F</b>	: Hemoglobine fœtale
<b>HIF</b>	: Hypoxia Inducible Factors
<b>HJV</b>	: Haemojuvelin

<b>Holo-TF</b>	: Holo-Transferrin
<b>IL6</b>	: Interleukine 6
<b>IRE</b>	: Iron responsive element
<b>IRM</b>	: imagerie par résonance magnétique
<b>IRP</b>	: Iron binding protéin
<b>LCR</b>	: Locus control région
<b>LIC</b>	: Liver Iron Concentration
<b>LIP</b>	: Labile iron pool
<b>NTBI</b>	: Non-Transferrin Bound Iron
<b>NTDT</b>	: thalassémie non transfusion dépendante
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale De La Santé
<b>ROS</b>	: Reactive oxygen species
<b>RsTf</b>	: Récepteur soluble de la Transferrine
<b>RTf1</b>	: Récepteur à la Transferrine de type 1
<b>siRNA</b>	: Petits ARN interférents
<b>SMAD</b>	: Small Mothers Against Decapentaplegic
<b>SMD</b>	: Symdrome myélodysplasique
<b>STAT</b>	: Signal Transducer And Activator Of Transcription
<b>Steap 2/3</b>	: Six-Transmembrane Epithelial Antigen Of The Prostate
<b>TDT</b>	: Thalassémie transfusion dépendante
<b>Tf</b>	: Transferrine
<b><math>\beta</math>-TI</b>	: $\beta$ -thalassémie intermédiaire
<b><math>\beta</math>-TM</b>	: $\beta$ -thalassémie majeure



***Liste des illustrations***

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Structure de l'hémoglobine .....	4
<b>Figure 2:</b> Schéma de la synthèse de l'héme .....	5
<b>Figure 3:</b> Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine selon les stades de vie .....	6
<b>Figure 4:</b> Les différentes chaînes protéiques des hémoglobines et les gènes correspondants .....	8
<b>Figure 5:</b> Répartition géographique des $\beta$ thalassémies dans le monde .....	14
<b>Figure 6:</b> Répartition géographique du gène $\beta$ thalassémie (a) et du gène composite S/ $\beta$ et C/ $\beta$ thalassémie (b) .....	15
<b>Figure 7:</b> Transmission génétique de la $\beta$ thalassémie .....	16
<b>Figure 8:</b> Classification des thalassémies selon le besoin de transfusions .....	21
<b>Figure 9 :</b> Patient atteint de $\beta$ thalassémie majeure .....	22
<b>Figure 10 :</b> Exemple d'électrophorèse de l'hémoglobine dans le cas d'une $\beta$ thalassémie majeure ....	25
<b>Figure 11</b> Mécanisme d'absorption du fer par les entérocytes .....	36
<b>Figure 12:</b> Cycle du fer .....	41
<b>Figure 13</b> Régulation du fer par le système IRE/IRP .....	43
<b>Figure 14:</b> Régulation de l'expression de l'hepcidine par BMP .....	45
<b>Figure 15:</b> Régulation de l'expression de l'hepcidine par l'inflammation .....	46
<b>Figure 16:</b> L'hépatocyte : unité de contrôle métabolique du fer .....	47
<b>Figure 17:</b> Rôle du fer, glutathion et peroxydation des lipides dans la ferroptose .....	52
<b>Figure 18:</b> Coupes post-mortem du myocarde d'un $\beta$ -Thalassémique qui montre : (A) coloration de Perls et (B) Les fibres musculaires individuelles contiennent de lourds dépôts de pigments de fer.....	55
<b>Figure 19:</b> Coloration de perls d'une biopsie hépatique d'un patient $\beta$ -Thalassémique qui montre : (A) des perturbations de l'architecture normale avec fibrose et (B) sidérose de grade IV avec dépôt de fer dans les cellules du parenchyme hépatique .....	57
<b>Figure 20:</b> Coupe post-mortem prélevée sur le foie d'un patient de 27 ans $\beta$ -Thalassémique majeur décédé d'un carcinome hépatocellulaire avec une cirrhose hépatique préexistante. ....	57
<b>Figure 21:</b> Anomalies radiographiques osseuses d'un patient $\beta$ thalassémique :(A), Radiographie du crâne illustrant l'aspect typique des "cheveux sur la tête". (B), Ostéoporose sévère, pseudofractures, amincissement du cortex et courbure du fémur. ....	58

<b>Figure 22</b> : Coloration de perls de coupes post-mortem du pancréas d'un $\beta$ -thalassémique qui montrent des dépôts de fer .....	59
<b>Figure 23</b> : Comparaison entre l'histologie d'un foie normal (A) et d'un foie avec de l'hémosidérine dans presque tous les hépatocytes (B) .....	61
<b>Figure 24</b> : Les effets des minihepcidines sur les rats à NTDT et les rats à TDT .....	65
<b>Figure 25</b> : Schématisation du mécanisme des anti-TMPRSS6 dans l'amélioration de l'anémie et de la surcharge en fer chez les $\beta$ -thalassémiques .....	66
<b>Figure 26</b> : Structure chimique du VIT-2763 .....	68
<b>Figure 27</b> : Structure de la déféroxamine (A) et de la féroxamine (B) .....	74
<b>Figure 28</b> : Synthèse de la déféroxamine B .....	75
<b>Figure 29</b> : Structure de la défériprone .....	80
<b>Figure 30</b> : Métabolisation de la défériprone .....	81
<b>Figure 31</b> : Structure du déférasirox .....	86
<b>Figure 32</b> : Représentation tridimensionnelle du complexe Fe-(déférasirox) <sub>2</sub> .....	86
<b>Figure 33</b> : Preuve de synergie entre les 3 chélateurs de fer DFO, DFP et DFX .....	93
<b>Figure 34</b> : Résumé des directives australienne dans le traitement de la TDT chez l'enfant .....	97
<b>Figure 35</b> : Résumé des directives canadiennes pour le traitement de l'hémochromatose secondaire à la TDT selon l'atteinte cardiaque .....	98
<b>Figure 36</b> : Algorithme de traitement de la TDT en cas d'échec de la monothérapie .....	99
<b>Figure 37</b> : Directives pratiques américaines dans la gestion de la surcharge en fer chez les $\beta$ thalassémiques .....	100
<b>Figure 38</b> : Directives pratiques anglaises dans la gestion de la surcharge en fer chez les $\beta$ thalassémiques .....	101
<b>Figure 39</b> : Exemples des chélateurs dérivés de l'hydroxypyridine N-substitués .....	103
<b>Figure 40</b> : Représentation schématique des nanochélateurs .....	104
<b>Figure 41</b> : Schématisation des barrières d'adhésion aux chélateurs de fer .....	106
<b>Figure 42</b> : Schématisation des facilitateurs d'adhésion aux chélateurs de fer .....	107

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Principaux caractères des différentes formes de thalassémies .....	12
<b>Tableau 2:</b> Ensembles des mutations responsables de la $\beta$ thalassémie.....	18
<b>Tableau 3:</b> Génotypes et phénotypes observés chez les $\beta$ thalassémiques .....	19
<b>Tableau 4:</b> Traitement de la $\beta$ thalassémies .....	26
<b>Tableau 5:</b> Diagnostic différentiel de la $\beta$ thalassémie majeure et intermédiaire .....	28
<b>Tableau 6:</b> Examens d'exploration du fer .....	49
<b>Tableau 7 :</b> Comparaison des indicateurs les plus importants des chélateurs de fer .....	92
<b>Tableau 8:</b> Résumé des effets indésirables des chélateurs de fer et leurs fréquences .....	110



# *Sommaire*

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CHAPITRE 1: LES B-THALASSEMIES</b> .....	3
I -L'Hémoglobine .....	4
1. Définition .....	4
2. Structure.....	4
3. Fonctions.....	5
4. Synthèse.....	5
5. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines.....	6
5.1 Chez l'embryon .....	7
5.2 Chez le fœtus.....	7
5.3 De la naissance à l'âge adulte .....	7
6. Gènes des hémoglobines.....	8
6.1 Structure et localisation des gènes de globine.....	8
6.2 Régulation des gènes de globine .....	9
II -Les hémoglobinopathies .....	10
1. Les hémoglobinopathies qualitatives.....	10
2. Les hémoglobinopathies quantitatives ou les thalassémies.....	10
III -Les $\beta$ thalassémies : Historique et épidémiologie.....	13
1. Historique.....	13
2. Epidémiologie mondiale .....	13
3. Epidémiologie marocaine .....	14
IV -Génétiq ue .....	16
1. Transmission .....	16
2. Mutations responsables.....	17
3. Correlation Génotype/Phénotype .....	19
4. Facteurs génétiques modulateurs de la sévérité.....	20
V -Classification des $\beta$ thalassémies.....	21

VI - $\beta$ thalassémie majeure ou $\beta$ thalassémie homozygote.....	22
1. Physiopathologie .....	22
2. Diagnostic clinique et biologique .....	23
3. Traitement.....	26
VII - $\beta$ Thalassémie intermédiaire .....	27
1. Physiopathologie .....	27
2. Diagnostic clinique et biologique .....	27
3. Traitement.....	28
VIII- $\beta$ Thalassémie mineure ou $\beta$ thalassémie hétérozygote.....	29
1. Physiopathologie .....	29
2. Diagnostic clinique et biologique .....	29
3. Traitement.....	29
IX – Trait thalassémique et prévention .....	30
<b>CHAPITRE 2: LA SURCHARGE EN FER CHEZ LES BETA-THALASSEMIQUE.....</b>	<b>33</b>
I -Rappel physiologique: le fer .....	34
1. Besoin et apport.....	34
2. Fonctions.....	34
3. Absorption.....	35
4. Stockage : Ferritine et hémosidérine .....	37
5. Transport : Transferrine .....	38
6. Cycle du fer.....	39
6) L’adressage du fer vers la mitochondrie.....	40
7) Érythrophagocytose et recyclage du fer héminique .....	40
II -Régulation du métabolisme du fer .....	42
1. Régulation intracellulaire: système IRE/IRP .....	42
2. Régulation hormonale: Hpcidine.....	43
3. Régulation via la protéine HFE.....	46
4. Rôle des érythrocytes et monocytes.....	48

5. Exploration du métabolisme du fer.....	48
III- Toxicité tissulaire du fer.....	50
IV-Le mécanisme de surcharge en fer chez les $\beta$ thalassémiques .....	53
V -Les manifestations cliniques de surcharge en fer chez les $\beta$ thalassémiques .....	54
1. Complications cardiaques .....	54
2. Complications vasculaires.....	56
3. Complications neuro-cognitives.....	56
4. Complications hépatiques .....	56
5. Complications rénales.....	57
6. Complications osseuses .....	58
7. Complications endocriniennes .....	58
8. Complications immunitaires .....	60
VI-Le diagnostic de la surcharge en fer.....	61
1. Méthodes de quantification de la surcharge en fer .....	61
a. Ponction-biopsie hépatique .....	61
b. La méthode SQUID.....	61
c. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	62
2. Le bilan d'évaluation du retentissement viscéral de la surcharge en fer.....	62
<b>CHAPITRE 3 : PRISE EN CHARGE DE LA SURCHARGE EN FER ET LES</b>	
<b>CHELATEURS DU FER.....</b>	<b>63</b>
I -Prévention de la surcharge en fer .....	64
1. Approches visant l'hepcidine .....	64
a) Mini-hepcidines .....	64
b) Anti-TMPRSS6.....	66
c) Inhibiteurs de la ferroportine .....	67
2. Autres approches .....	68
II -Place de la chélation dans le traitement de la surcharge en fer .....	69
1. Introduction à la chélation.....	69

2. Caractéristiques d'un bon chélateur.....	69
3. Particularités de la chélation du fer .....	70
4. Importance de la chélation chez les thalassémiques.....	72
III-Historique des chélateurs de fer.....	73
IV -Les chélateurs utilisables .....	74
1. Déféroxamine (DESFERAL®) .....	74
2. Défériprone (FERRIPROX®).....	80
3. Déférasirox (EXJADE®).....	86
4. Les associations possibles entre les chélateurs du fer.....	93
5. Critères de choix d'un chélateur de fer .....	96
V -Les recommandations internationales dans le domaine de la chélation chez les $\beta$ thalassémiques .....	100
VI – Le futur des chélateurs de fer.....	102
1. Nouveaux dérivés hydroxypyridine.....	102
2. Analogue de la déferrithiocine .....	103
3. Nano chélateurs dérivés de la déféroxamine.....	103
VII –Rôle du pharmacien dans la gestion et la prévention de la surcharge en fer .....	105
1. Problème d'adhésion .....	105
2. Pharmacovigilance : détection et gestion des effets indésirables .....	109
3. Pharmaco-économie : gestion du cout du traitement de la surcharge en fer .....	111
<b>CONCLUSION</b> .....	113
<b>RESUMES</b> .....	115
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	119



# ***Introduction***

La  $\beta$  thalassémie est une pathologie héréditaire lourde et chronique du système sanguin affectant les gènes de l'hémoglobine et entraînant une érythropoïèse inefficace. La diminution de la production d'hémoglobine provoque une anémie à un âge précoce et de nombreuses autres complications nécessitant des transfusions systématiques répétées d'hématies déplasmatisées afin de réduire la mortalité.

Le corps humain ne dispose pas d'une voie d'excrétion du fer, ce qui entraîne une hémocromatose secondaire aux transfusions sanguines et à l'absorption intestinale accrue du fer. Cette surcharge en fer favorise la formation d'espèces réactives de l'oxygène, ce qui conduit à un stress oxydatif, un dysfonctionnement des organes et des lésions tissulaires.

La gestion des différents aspects de cette maladie est délicate et nécessite une intervention pluridisciplinaire et une prise en charge spécifique à chaque patient pour atténuer les complications de la  $\beta$  thalassémie et aussi ceux de la surcharge en fer.

L'objectif de ce travail est de mettre le point sur le risque du traitement de la  $\beta$  thalassémie et la gestion de la surcharge en fer chez cette population. La première partie aborde la physiopathologie, les moyens de diagnostic et de traitement de la  $\beta$  thalassémie. Ensuite, nous allons décrire le métabolisme du fer et les répercussions cliniques de son excès. Et enfin, nous allons discuter les moyens thérapeutiques de gestion de cette surcharge en fer secondaire à la  $\beta$  thalassémie dans le but d'offrir la meilleure qualité de vie accessible aux patients.



***Chapitre 1:  
Les  $\beta$ -thalassémies***

# I -L'Hémoglobine

## 1. Définition

L'hémoglobine est une protéine essentielle sous forme d'un complexe de globine, de protoporphyrine et de fer . Elle représente environ 95 % du contenu cytoplasmique des GR. Le terme a été introduit pour la première fois en 1862 par le scientifique allemand Hoppe-Seyler. [1], [2]

## 2. Structure

L'hémoglobine est un tétramère à poids moléculaire de 64 500 Da. Elle est toujours construite selon le même schéma, qui se résume en une portion protéique: la globine, faite de quatre chaînes polypeptidiques semblables deux à deux, et une portion non protéique qui représente quatre groupements d'hème tous contenant un atome de fer qui permet la liaison avec une molécule d'oxygène O<sub>2</sub>. Les chaînes de globine se divisent en deux sous-unités  $\alpha$  de 141 acides aminés ,et deux sous-unités non  $\alpha$  ( $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ) de 146 acides aminés.[3]

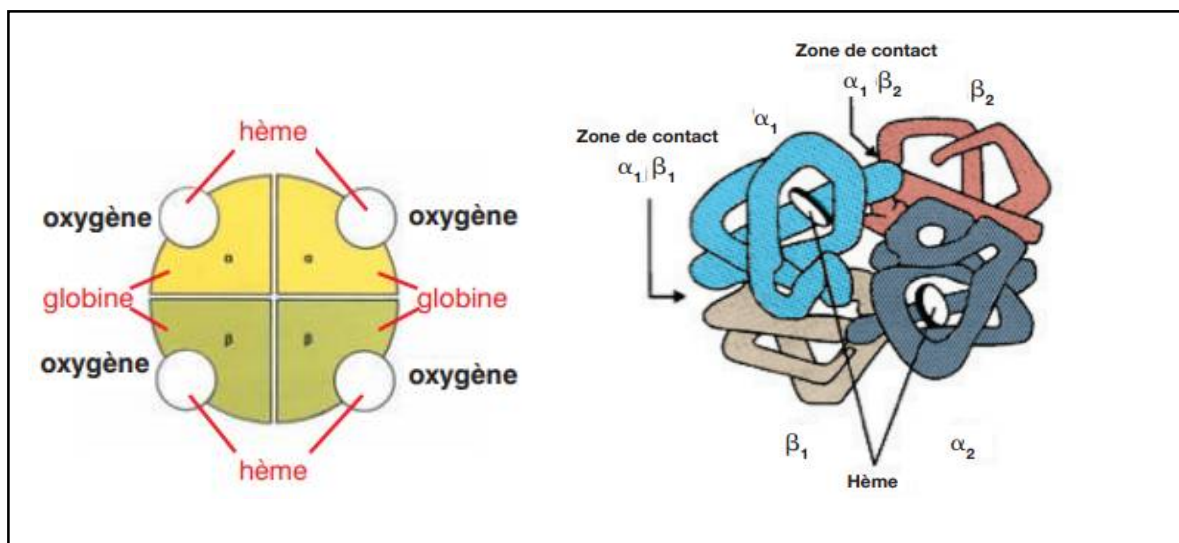


Figure 1: Structure de l'hémoglobine(3)

### 3. Fonctions

La fonction principale de l'hémoglobine est le transport, le stockage et la diffusion facilitée de l'oxygène  $O_2$  des poumons vers les tissus. L'Hb a également comme fonction le transport du dioxyde carbone des tissus vers les poumons mais avec une affinité moindre comparée à l'oxygène.[3] Elle contribue aussi au maintien de l'équilibre acide/base par le transport et stockage du NO.[4]

### 4. Synthèse

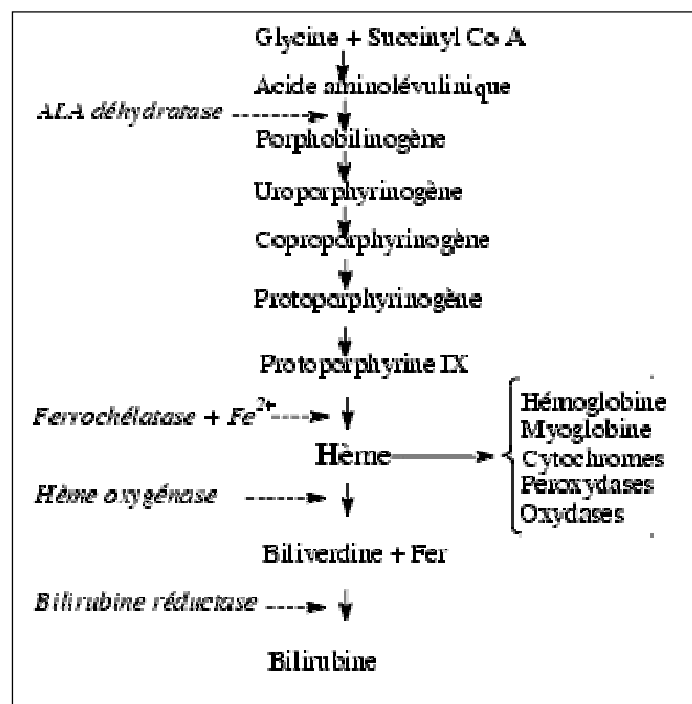


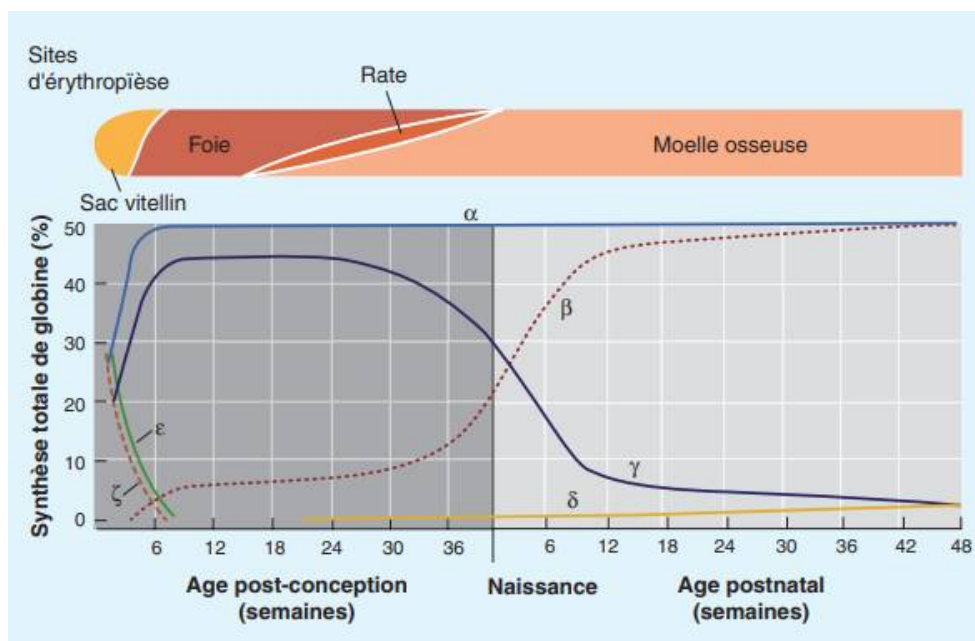
Figure 2: Schéma de la synthèse de l'hème [5]

La synthèse de l'Hb commence à la troisième semaine de vie intra-utérine. Elle est divisée en deux parties distinctes : la synthèse de l'hème et la production des chaînes de globines. Ainsi, la synthèse de l'hème s'effectue dans les mitochondries à partir de la glycine et de l'acide succinique pour donner un anneau de protoporphyrine IX. Cette protoporphyrine se lie à un ion  $Fe^{2+}$  pour enfin former la molécule finale de l'hème.

Plusieurs études ont démontré que la présence de l'hème déclenche la production des chaînes de globine dans le cytosol des érythrocytes et ce, suivant le schéma de synthèse protéique sous la dépendance de deux gènes à structure autosomique. Ce schéma commence par la synthèse des transcrits primaires d'ARN, puis leur maturation nucléaire et enfin leur transport vers le cytoplasme où a lieu la traduction de l'ARNm. L'assemblage de la partie protéique et partie prosthétique est réalisé dans différents compartiments du GR. [6]

## 5. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines

Les différentes combinaisons de chaînes de globine génèrent différents types d'hémoglobine qui se succèdent selon les différents stade de vie.



**Figure 3:** Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine selon les stades de vie [7]

Comme le montre la figure 3, la proportion des chaînes hémoglobines synthétisées varie selon le site de l'érythropoïèse à chaque stage de vie comme suit :

### 5.1 Chez l'embryon :

Pendant la phase embryonnaire, l'érythropoïèse se fait dans le sac vitellin formant ainsi deux types de chaînes alpha ( $\zeta$  puis  $\alpha$ ) et de deux types de chaînes  $\beta$  ( $\gamma$  et  $\epsilon$  qui est spécifique au stade embryonnaire). Ces différentes sous-unités permettent de générer les 3 hémoglobines embryonnaires :

**Portland** ( $\zeta_2\gamma_2$ ), **Gower 1** ( $\zeta_2\epsilon_2$ ) et **Gower 2** ( $\alpha_2\epsilon_2$ )

### 5.2 Chez le fœtus

Au début de la période fœtale, à la 6<sup>ème</sup> semaine, l'érythropoïèse se déroule principalement au niveau du foie puis au niveau de la rate à la 12<sup>ème</sup> semaine. L'hémoglobine fœtale **HbF** ( $\alpha_2\gamma_2$ ) est synthétisée à taux faible au début pour enfin atteindre un maximum de 90% entre la 8<sup>e</sup> et la 10<sup>e</sup> semaine. A la naissance ce taux chute dû au remplacement progressif des chaînes fœtales par des chaînes de globine adulte.

On note que durant les différents stades de vie intra-utérine, le cluster  $\alpha$ -globine subira une seule commutation ou Switch de  $\zeta$  vers  $\alpha$ . Tandis que le cluster  $\beta$ -globine en subira deux; la première de  $\epsilon$  vers  $\gamma$  pendant le stade embryonnaire, et la deuxième de  $\gamma$  vers  $\beta$  commençant à la naissance pour finir entre le 6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois.

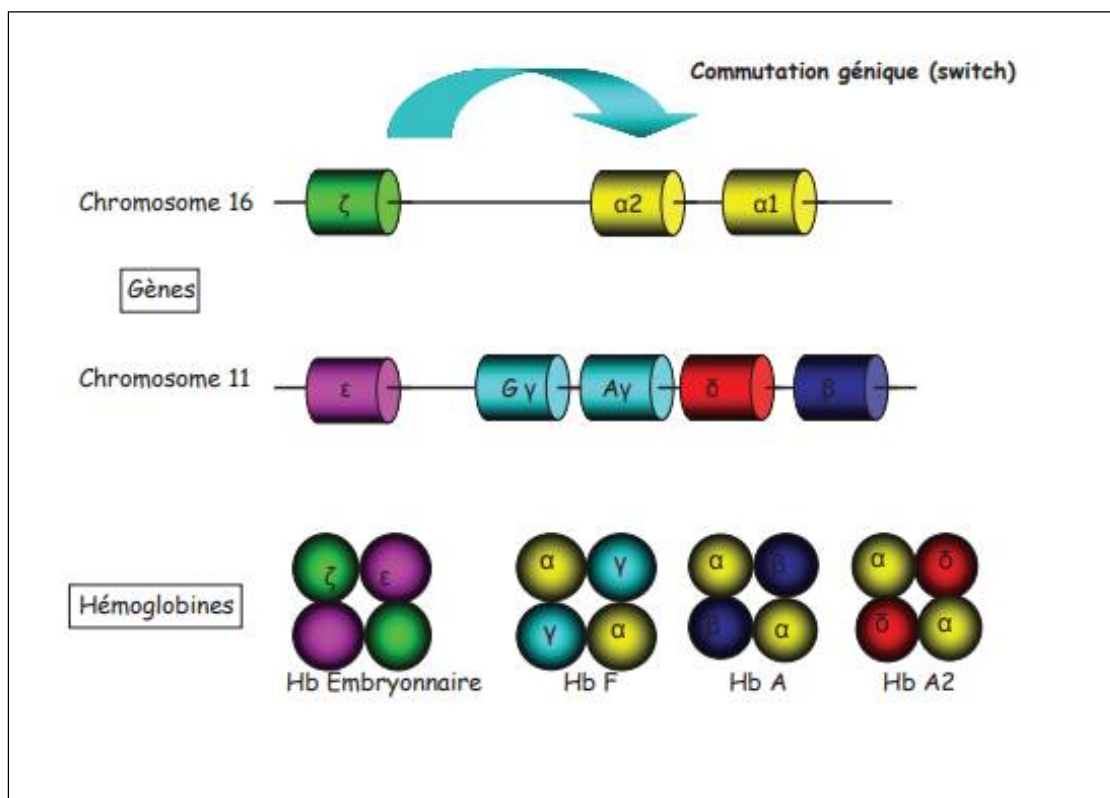
### 5.3 De la naissance à l'âge adulte

Après la naissance, l'érythropoïèse se poursuit désormais dans la moelle osseuse. On retrouve dorénavant trois types d'hémoglobine ; l'**Hb F** ( $\alpha_2\gamma_2$ ) qui est majoritaire à 80%, l'**Hb A** ( $\alpha_2\beta_2$ ) à 20% et l'**Hb A2** ( $\alpha_2\delta_2$ ) aux environs de 0.5%. Chez l'adulte de plus de 2 ans, l'hémoglobine **Hb A** ( $\alpha_2\beta_2$ ) devient majoritaire à un taux dépassant les 97%, et l'**Hb A2** ( $\alpha_2\delta_2$ ) représentera moins de 3% restant et sera ainsi sans rôle physiologique. L'**Hb F** ( $\alpha_2\gamma_2$ ) ne subsistera plus qu'à l'état minoritaire à moins de 1 % et sera limitée à la population cellulaire restreinte: « les cellules F ». [7]–[9]

## 6. Gènes des hémoglobines

### 6.1 Structure et localisation des gènes de globine

Les gènes codant les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  sont relativement petits à 1,8 kb et 1,2 kb de taille et ont une structure pratiquement identique de 3 exons séparés par 2 introns. Ils se divisent en 2 « clusters », l'un situé sur le chromosome 16 et codant les chaînes  $\alpha$ -globines, et l'autre situé sur le chromosome 11 codant les chaînes non-alpha. Au niveau des deux clusters, les gènes de globine sont répartis selon leur ordre d'expression au cours du développement ontogénique.[8]



**Figure 4:** Les différentes chaînes protéiques des hémoglobines et les gènes correspondants [8]

## 6.2 Régulation des gènes de globine

Les deux clusters comportent une région régulatrice située avant le locus indispensable à l'expression des gènes. En outre, chaque région transcrite est précédée de séquences spécifiques auxquelles se lient les facteurs de transcription notamment :

- Les séquences conservées du promoteur (TATA box, CAAT box ou motifs CACCC)

- Les zones régulatrices distales :

  - \*LCR (Locus control région) pour le locus  $\beta$ , composée des sites : HS5-HS4-HS3-HS2 HS1.

  - \*HS 40 pour le locus  $\alpha$

La liaison du promoteur au régulateur des gènes de globine permettra l'activation de l'ARN polymérase II afin de transcrire l'ARNm essentiel à la synthèse des chaînes de globine.[8], [9]

## II -Les hémoglobinopathies

Les notions de bases citées précédemment permettront de comprendre la physiopathologie des hémoglobinopathies. En effet, les défauts génétiques gouvernant la synthèse des chaînes de globines aboutiront aux anomalies de l'hémoglobine. Ainsi, les hémoglobinopathies se définissent par la présence de chaînes de globine à anomalies qualitatives ou quantitatives.

### 1. Les hémoglobinopathies qualitatives

Les anomalies qualitatives sont la conséquence de la production d'une hémoglobine à structure anormale. Les variants les plus communs sont :

- L'hémoglobine S, provoquant la drépanocytose, est causée par la substitution de l'acide glutamique en position 6 par une valine dans la chaîne  $\beta$ -globine entraînant une cascade de modification structurale.
- L'hémoglobine C formée par le remplacement de la guanine par l'adénine dans le codant 6, ce qui entraîne la substitution de l'acide glutamique par une lysine.
- L'hémoglobine E : substitution d'une lysine en position 26 par l'acide glutamique.
- L'Hémoglobine D : substitution de la lysine par l'asparagine. Néanmoins, cette dernière, contrairement aux précédentes, représente un variant de surface qui est phénotypiquement « silencieux » [10]

Ces variantes provoquent des conséquences pathologiques et/ou épidémiologiques qui constituent un problème de santé publique.

### 2. Les hémoglobinopathies quantitatives ou les thalassémies

En 1932, les scientifiques WHIPPLE et BRAD-FORD ont introduit le terme « thalassémie » pour désigner un tableau clinique due à une anémie résultante d'un déficit quantitatif de la synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine. Ce déficit de synthèse partiel ou total de certaines chaînes de globine normales entraîne un déséquilibre du ratio « chaîne  $\alpha$  globine/chaîne  $\beta$  globine » qui est normalement égal à 1.[7]

Ce déséquilibre entraîne un mécanisme compensateur qui augmente la production des chaînes gamma et delta pour tenter de pallier à la synthèse insuffisante des autres chaînes. Ainsi, il en résulte l'altération des hématies comme suit :

- Dans les  **$\alpha$ -thalassémies**, la perturbation affecte les chaînes  $\alpha$ , la compensation se fait par l'apparition de tétramères à un seul type de chaînes : hémoglobine H à quatre chaînes  $\beta$  et hémoglobine Barts à quatre chaînes  $\gamma$ , hémoglobines non présentes chez le sujet normal.
- Dans les  **$\beta$ -thalassémies**, la perturbation affecte les chaînes  $\beta$ , la compensation se fait par l'élaboration accrue des chaînes  $\gamma$  et  $\delta$ , d'où l'élévation du taux des hémoglobines F et A2.[11]

Les thalassémies varient de l'affection inapparente jusqu'au formes très sévères, posant dans certains pays un sérieux problème de santé publique.

Les caractéristiques des thalassémies comprennent : un déséquilibre de la chaîne  $\alpha / \beta$  globine, une anémie hémolytique chronique due à une érythropoïèse inefficace, une expansion hématopoïétique compensatoire, une absorption accrue du fer intestinal et une hypercoagulabilité.[11]

**Tableau 1:** Principaux caractères des différentes formes de thalassémies [11]

Variétés	Caractères biocliniques	Caractères hémoglobiniques
<b>β-thalassémies</b>		
Forme homozygote (thalassémie majeure, maladie de Cooley)	Anémie hémolytique sévère	Pourcentage élevé d'Hb F et d'Hb A2 ; absence (β°Thal) ou présence (β+Thal) d'Hb A
Forme hétérozygote	Cliniquement asymptomatique polyglobulie hypochrome microcytaire	Augmentation de l'Hb A2
Forme intermédiaire	Anémie hémolytique atténuée	Augmentation de l'Hb F et de l'Hb A2 ; présence d'Hb A
<b>α-thalassémies</b>		
Trait thalassémique (-α/αα)	Asymptomatique	Néant, sauf 1 à 2 % Hb Bart's à la naissance
α-thalassémie mineure (-α/αα) ou (-α/-α)	Cliniquement asymptomatique : polyglobulie hypochrome microcytaire	Néant, sauf 2 à 12 % d'Hb Bart's à la naissance
Hémoglobinoses H (-α/αα)	Thalassémie intermédiaire	Hb A + Hb H (β4) 1 à 30 %
Anasarque foeto-placentaire (-/-)	Anémie hémolytique néo-natale gravissime	Hb Bart's
α-thalassémie Hb Constant-Spring	Thalassémie intermédiaire	Hb A + Hb H + Hb Constant-Spring (< 4 %)
<b>δβ-thalassémies</b>		
Forme homozygote	Thalassémie intermédiaire	100 % d'Hg F, ni Hb A, ni A2
Double hétérozygotisme β-δβ	Thalassémie intermédiaire	Pourcentage élevé d'Hb F ; taux bas d'Hb A et d'Hb A2
Forme hétérozygote	Cliniquement asymptomatique polyglobulie hypochrome microcytaire	5 à 20 % d'Hb F ; taux bas d'Hb A2
<b>Thalassémie à Hb Lepore</b>		
Forme homozygote	Anémie hémolytique sévère	Hb F 70 % + Hb Lepore 30 %, ni d'Hb A, ni d'Hb A2
Double hétérozygotisme β-thalassémie + Hb Lepore	Anémie hémolytique sévère	Hb F + Hb A (15 %) + Hb A2 (1 %) + Hb Lepore (84 %)
Forme hétérozygote	Cliniquement asymptomatique polyglobulie hypochrome microcytaire	Hb A + 5 à 15% d'Hb Lepore, Hb A2 diminuée
<b>Formes associées à des hémoglobinopathies</b>		
β-thalasso-drépanocytose	Anémie hémolytique sévère	
Sβ°		Hb S (80-90 %) + Hb F (5-15 %) + Hb A2 (4-6 %)
Sβ+		Hb S (55-90 %) + Hb F (5-15 %) + Hb A2 (4-6 %), + Hb A (1-25 %)
β-Thalassémie + Hb E	Anémie hémolytique sévère	Hb E (65 %) + Hb F 35 %

### **III -Les $\beta$ thalassémies : Historique et épidémiologie**

#### **1. Historique**

C'est en 1925 que la thalassémie est décrite pour la première fois dans l'histoire, ainsi elle a été découverte par les pédiatres Cooley et Lee chez quatre enfants présentant une anémie, une splénomégalie, une légère hépatomégalie et une déformation faciale de type mongoloïde, d'où l'appellation anémie de Cooley. Cependant, ce n'est qu'en 1932 que le terme de thalassémie a officiellement été introduit dans la littérature par George Hoyt Whipple.[12]

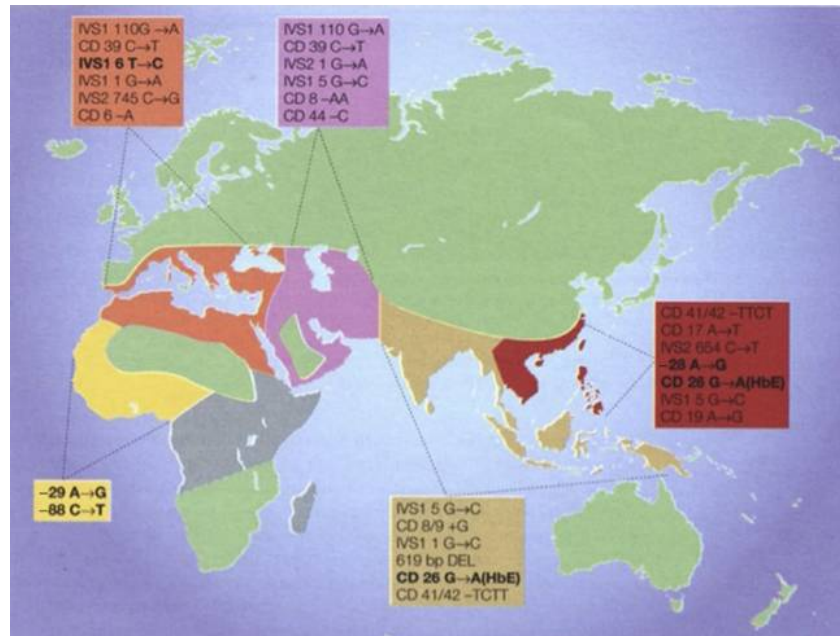
Entre 1940 et 1960, Wintrobe, Chini, Dameshek, Caminopetros, et Silvestroni ont délimité les caractères de la thalassémie, ainsi permettant de mieux comprendre ses différentes variétés. Au fil des années, des études minutieuses ont été conduites pour identifier les différentes formes de thalassémie, et apprécier sa physiopathologie pour assurer une prise en charge globale parce que sans celle-ci, elle provoquait une mort imminente avant l'âge de 10 ans. [13]

#### **2. Epidémiologie mondiale**

En 2008, l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié des statistiques chiffrant l'épidémiologie des hémoglobinopathies. Les pays où les troubles de l'hémoglobine constituent un problème de santé important représentent environ 71 % des 229 pays inclus. Ils constituent également 89 % des taux de natalité dans le monde.[14] Selon les estimations récentes plus de 300 000 nourrissons naissent chaque année avec ces troubles et dont la grande majorité est répartie entre la drépanocytose et la thalassémie. [15]

Bien que le terme « Thalassa= mer » suggère que la thalassémie n'est localisée qu'en pourtour méditerranéen, les différents flux migratoires au cours de l'histoire en ont fait une affection répandue dans le monde entier et surtout dans les pays à taux d'immigration élevé. En effet, la bêta-thalassémie a été décrite initialement chez des enfants originaires du bassin méditerranéen (Italie, Corse, Sardaigne, Grèce, Sicile, Afrique du Nord), mais elle s'est répandue également en Asie (Inde, Chine, Viêt-Nam, Thaïlande), dans le Moyen-Orient et s'étend jusqu'en Iran. [16]

Actuellement, près de 60-80 millions de personnes dans le monde sont porteuses du trait bêta-thalassémie. Sa forme sévère est responsable d'environ 50000-100000 décès annuels, ce qui représente 0,5 % à 0,9 % des décès d'enfants dans les pays en développement. [17]



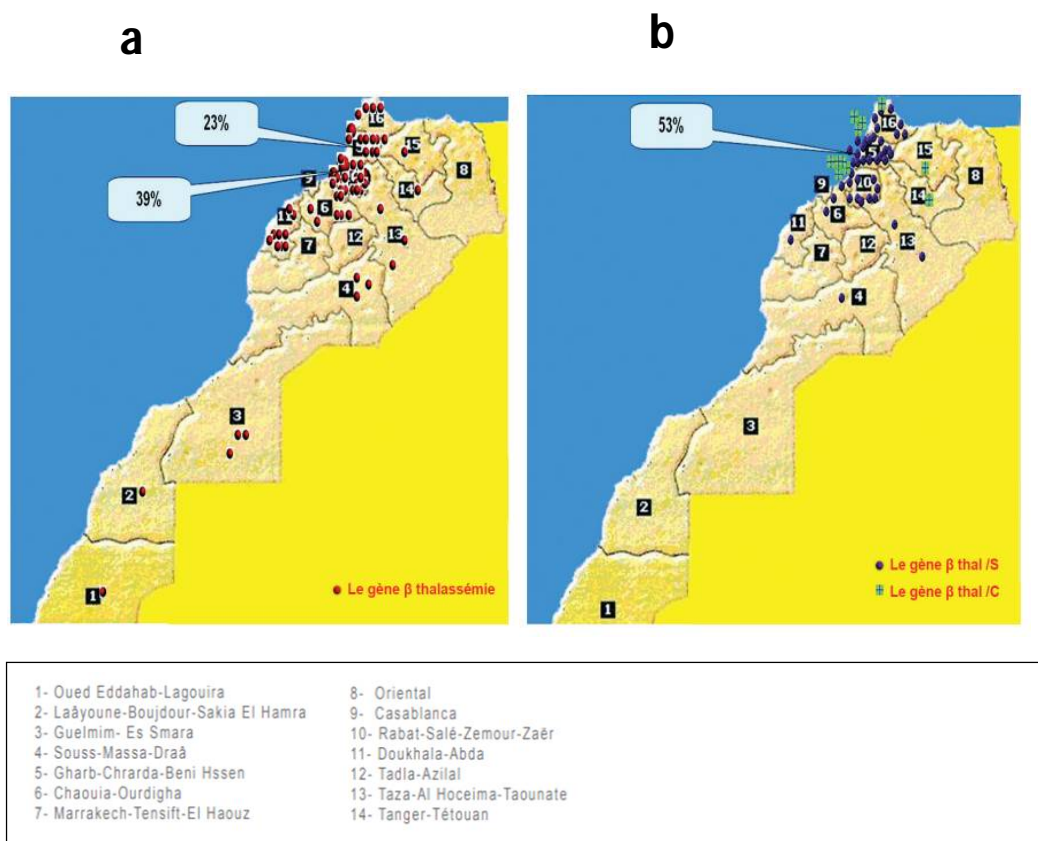
**Figure 5:** Répartition géographique des  $\beta$  thalassémies dans le monde [16]

### 3. Epidémiologie marocaine

Pour ce qui est du Maroc, l'OMS l'a placé en 10e position en ce qui concerne la bêta-thalassémie majeure dans la région méditerranéenne.[18] En l'absence de chiffres précis, l'OMS a estimé le pourcentage de porteurs au Maroc à 6.5%, l'équivalent de 30.000 cas partagés entre la thalassémie et drépanocytose au Maroc.[19] La distribution géographique indique que la  $\beta$ -thalassémie est répartie à travers tout le pays, avec un gradient diminuant du nord vers le sud comme suit : « Rabat-Salé-Zemmour-Zaërs » (23%), « Tanger-Tétouane» (5,5%), « Fès-Boulemane » (4%), « Meknès-Tafilalet » (4%) « Gharb-Chrarda-Béni Hssen » (4%). Cette disparité est sûrement due à certains facteurs environnementaux comme le paludisme qui est plus prévalent dans le nord du Maroc. En effet, de nombreuses études ont

démonstré que les hémoglobinopathies, en général, sont associées à une densité paludéenne très faible chez les patients infectés et sont par conséquent protégés des formes graves de paludisme. Ainsi, la fréquence du gène de la thalassémie est devenue fixe et élevée dans les populations exposées au paludisme au cours des siècles.[16]

La répartition de la S- $\beta$  thalassémie révèle la région Gharb-Chrarda-Beni Hssen comme foyer géographique principal. Ce foyer est résultant de l'existence des gènes  $\beta$ -thalassémie et gènes  $\beta$ -S dans la même localité et à forte prévalence, en plus de la fréquence élevée de mariages consanguins qui contribuent à l'éclosion des formes homozygotes et hétérozygotes composites, dont les conséquences pathologiques sont redoutables.[20]



**Figure 6:** Répartition géographique du gène  $\beta$  thalassémie (a) et du gène composite S/  $\beta$  et C/  $\beta$  thalassémie (b) [20]

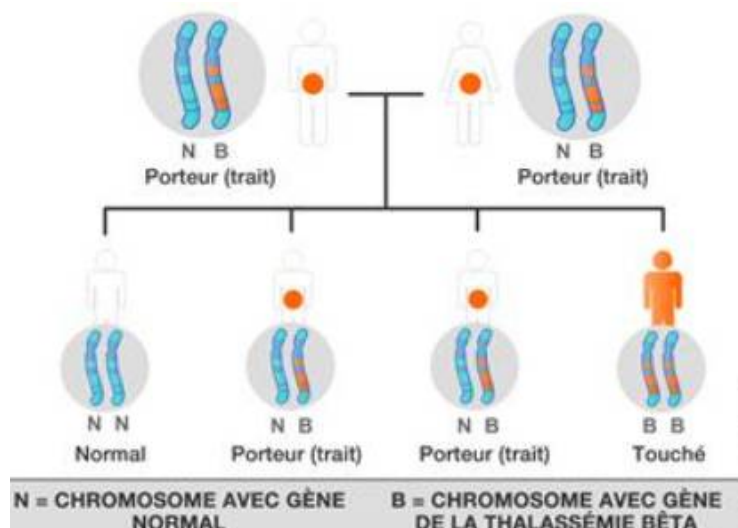
## IV -Génétique

### 1. Transmission

Chaque individu dispose de ses chromosomes en double, l'un d'origine paternel, et l'autre d'origine maternel. Le gène responsable de la bêta-thalassémie se situe sur un autosome (chromosome non sexuel), ainsi on aura autant de garçons que de filles atteintes. Et comme la bêta-thalassémie est une affection monogénique à transmission récessive, la présence de deux allèles mutés du gène  $\beta$  est nécessaire pour sa manifestation [21]. Par ailleurs, le risque pour un couple hétérozygote s'exprime comme suit : 25% pour la naissance d'une forme majeure grave ,50% pour la naissance d'une forme mineure et 25% pour la naissance d'enfants sains.

Ainsi, l'hétérozygotie prédominera de génération en génération.

On conclut que la cause principale de la transmission de la bêta-thalassémie est la contribution des deux parents, ce qui fait de la prévention l'axe le plus important pour diminuer le risque d'avoir des enfants atteints de formes cliniques graves. Cette prévention peut se faire essentiellement par le conseil génétique des couples désirants procréer et la détection des porteurs du gène bien qu'ils soient asymptomatiques.[18]



**Figure 7:** Transmission génétique de la  $\beta$  thalassémie [22]

## 2. Mutations responsables

La thalassémie est causée par une variété de mutations héréditaires dans les gènes de l'hémoglobine [23]. Plus de 250 mutations à l'origine de la bêta-thalassémie ont été identifiées à ce jour. Ces mutations incluent des substitutions et des délétions de nucléotides simples ou des insertions de nucléotides simples ou d'oligonucléotides, soit dans le gène ou dans les régions flanquantes. La plupart de ces mutations sont des mutations ponctuelles plutôt que de grandes délétions.

Ces mutations diminuent le rendement du gène de la bêta-globine en affectant diverses étapes de l'expression génétique, la transcription du gène, en passant par le traitement de l'ARNm, jusqu'à la traduction de l'ARNm et la stabilité de la protéine. [9]

### Mutations ponctuelles

Les mutations ponctuelles de la  $\beta$ -thalassémie sont classées en  $\beta^0$ ,  $\beta^+$ , et  $\beta^{++}$  en fonction du niveau d'expression du gène de la globine muté et de la mesure dans laquelle la réduction de la production de la chaîne  $\beta$ .

- **Mutations  $\beta^0$  thalassémiques** (sévère), qui comprennent des mutations du codon d'initiation, des mutations non-sens, des décalages de cadre et des mutations impliquant l'épissage et le traitement de l'ARN. Elles ont comme conséquence l'abolition de la synthèse des chaînes  $\beta$ .
- **Mutations  $\beta^+$  thalassémiques** qui se caractérisent par une réduction légère à modérée des chaînes  $\beta$  causée par des mutations dans la zone du promoteur (soit la boîte CACCC, TATA ou CAAT), dans le signal de polyadénylation, et dans la région non traduite 5' ou 3' ou encore des anomalies d'épissage.
- **Mutations  $\beta^{++}$  thalassémiques** causées par des mutations dans le promoteur ou la région non traduite 5' de l'ARNm et n'ont que des effets subtils sur la production des chaînes  $\beta$ . [7], [9]

## Larges délétions

Il existe 3 types distincts de larges délétions :

- **Délétions limitées au gène  $\beta$ -globine** : les plus communes des délétions
- **Délétions étendues à l'intégralité du cluster globine ( $\alpha$ ,  $\gamma$  et  $\beta$ )**
- **Délétions sur la *locus control region* (LCR)**

Les trois types ci-dessus cause l'allèle  $\beta^0$  thalassémique avec suppression de synthèse des chaînes  $\beta$  [9]

**Tableau 2:** Ensembles des mutations responsables de la  $\beta$  thalassémie[9]

Types de mutations	Mutation responsable		Sévérité résultante
Mutations ponctuelles	Mutations transcriptionnelles	-Éléments régulateurs du promoteur - 5' UTR	$\beta^+$ ou $\beta^{++}$
	Mutations impliquant le traitement de l'ARN	Jonction d'épissage	
		Sites d'épissage consensuels	$\beta^0$ ou $\beta^+$
		Sites d'épissage cryptiques	
		Clivage de l'ARN	$\beta^+$ ou $\beta^{++}$
	3' UTR	$\beta^{++}$	
Mutations impliquant la traduction de l'ARN		$\beta^0$	
Larges délétions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Délétions limitées au gène <math>\beta</math>-globine</li> <li>• Délétions étendues à l'intégralité du cluster globine (<math>\alpha</math>, <math>\gamma</math> et <math>\beta</math>)</li> <li>• Délétions sur la <i>locus control region</i> (LCR)</li> </ul>		$\beta^0$

### 3. Correlation Génotype/Phénotype

Le phénotype clinique des  $\beta$ -thalassémies présente une grande hétérogénéité avec une large spectre de variations de sévérité, et ceux à cause du nombre de mutations possible.[9] Cette correlative entre le phénotype clinique et le génotype est représentée dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 3:** Génotypes et phénotypes observés chez les  $\beta$  thalassémiques [24]

Type	Génotype	Phénotype	Electrophorèse de l'Hb
<b><math>\beta</math>-Thalassémie mineure</b>	Hétérozygote : $\beta^+/\beta^{wt}$ , $\beta^0/\beta^{wt}$	Porteur asymptomatique, anémie microcytaire légère (Hb > 10g/dl)	HbA2 et HbF élevées
<b><math>\beta</math>-Thalassémie intermédiaire</b>	Homozygote : $\beta^+/\beta^+$ Hétérozygote composé : $\beta^+/\beta^+$ , $\beta^0/\beta^+$	Hb 7-10g/dl	Variable
<b><math>\beta</math>-Thalassémie majeure</b>	Hétérozygote composé : $\beta^0/\beta^+$ , $\beta^+/\beta^+$ (deux mutations $\beta^+$ distinctes) Homozygote : $\beta^0/\beta^0$ , $\beta^+/\beta^+$ (deux mutations identiques)	Anémie sévère, dépendance à la transfusion (Hb < 7g/dl)	Hb A2 �lev�es, HbF élevée++

$\beta^{wt}$  : Allèle normal de  $\beta$  globine

## 4. Facteurs génétiques modulateurs de la sévérité

### Facteurs améliorants la sévérité

Ces facteurs améliorent le phénotype clinique des thalassémies homozygote ou hétérozygote composite en améliorant le ratio  $\alpha$  globine/ $\beta$  globine soit en augmentant la production des chaînes  $\beta$  ou en diminuant la production des chaînes  $\alpha$ .

- Hérité de mutations légères  $\beta^+$  ou  $\beta^{++}$
- Augmentation de la synthèse de la  $\gamma$ -globine et de l'hémoglobine F
  - $\delta\beta^0$  thalassémie
  - Polymorphismes de Xmn1-HBG2 à  $\gamma$  (158 C > T)
  - Polymorphismes de BCL11A sur le chromosome 2p16
  - Polymorphismes au niveau de la région intergénique HBS1L-MYB ou MYB sur le chromosome 6q23
  - Mutations KLF1
- Co-hérité avec l' $\alpha$ -thalassémie [9]

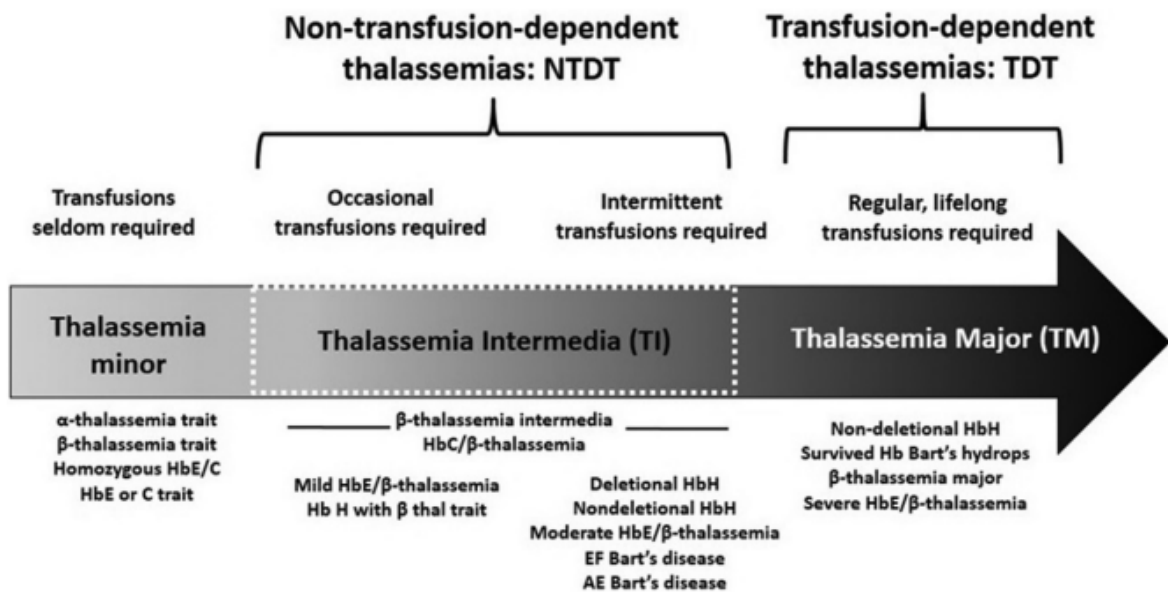
### Facteurs aggravants la sévérité

En revanche, les facteurs aggravants le ratio  $\alpha$  globine/ $\beta$  globine causent l'apparition de symptômes propres à la  $\beta$  thalassémie intermédiaire chez les individus porteurs de mutations hétérozygotes qui sont habituellement asymptomatiques.

- Mutations de la  $\beta$ -thalassémie à transmission dominante
- Co-hérité d'un excès de gènes d' $\alpha$ -globine ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ,  $\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$ ,  $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ) [9]

## V -Classification des $\beta$ thalassémies

Ces dernières années, le changement le plus important dans le diagnostic clinique de la  $\beta$  thalassémie est la nouvelle classification simplifiée qui permet d'orienter la gestion clinique. Ainsi, celle-ci classe la thalassémie intermédiaire (TI) en thalassémie non dépendante de transfusions (NTDT) et de la thalassémie majeure (TM) en thalassémie dépendante de transfusions (TDT), en fonction de leur besoin de transfusions sanguines régulières.



**Figure 8:** Classification des thalassémies selon le besoin de transfusions [24]

Cependant l'ancienne classification est toujours d'actualité dans la littérature clinique. Elle divise la thalassémie en 4 catégories comme ci-dessous :

- $\beta$  Thalassémie majeure ou homozygote
- $\beta$  Thalassémie intermédiaire
- $\beta$  Thalassémie mineure ou hétérozygote
- Trait thalassémique ou porteur asymptomatique [12]

## VI - $\beta$ thalassémie majeure ou $\beta$ thalassémie homozygote

### 1. Physiopathologie

C'est la forme de  $\beta$  thalassémie la plus sévère, en effet celle-ci est classée dans les  $\beta$  thalassémies transfusion dépendantes TDT. Son ancienne dénomination de maladie de Cooley désigne un profil clinique typique avec des déformations osseuses et une splénomégalie importante. Néanmoins, ce profil clinique n'est plus observé actuellement par la faveur d'une prise en charge précoce à l'aide de transfusions sanguines régulières. Le diagnostic est généralement posé entre l'âge de 6 et 24 mois permettant ainsi la rapidité de l'instauration des transfusions, puisque sans celle-ci, l'espérance de vie du patient est inférieure à 20 ans.

Bien qu'il soit instauré que la bêta-thalassémie majeure est généralement la conséquence d'un profil génétique homozygote d'une variante spécifique ou d'un profil hétérozygote composé pour deux mutations distinctes, l'existence de rares cas à un seul gène mutant dominant et à sévérité modérée a été découverte. [25]



**Figure 9** : Patient atteint de  $\beta$  thalassémie majeure (7)

### **Complications :**

- Complications osseuses : malformations osseuses, retard de croissance, compression de la moelle épinière
- Séquelles neurologiques irréversibles
- Insuffisance cardiaque congestive et troubles du rythme
- Troubles endocriniens
- Hyperplasie médullaire
- Hypercoagulabilité
- Hémochromatose secondaire aux transfusions
- Pronostic vital engagé [7], [25]

## **2. Diagnostic clinique et biologique**

La pose du diagnostic est dirigée par la présence d'une anémie sévère ( $Hb < 7$ ) microcytaire et hypochrome, un ictère et une splénomégalie. La thalassémie majeure est confirmée par l'absence ou une forte réduction de la fraction d'HbA et la présence d'HbF (> 80 %) et d'HbA2 à un taux anormalement élevé à l'âge adulte. [25]

### **Diagnostic clinique**

Comme cité dans la partie physiopathologie, le profil thalassémique majeur présente les répercussions directes de l'anémie qui sont : cachexie, pâleur et insuffisance cardiaque congestive. Ainsi que les conséquences de l'expansion de l'hématopoïèse extramédullaire représentées dans : des anomalies squelettiques telles que la formation de bosses crâniennes, les éminences maxillaires et malaires proéminents et une dépression de l'arête du nez, une compression de la moelle épinière et un retard de croissance.

L'augmentation de l'hémolyse chez les patients  $\beta$ -thalassémiques entraîne le développement de calculs biliaires, d'ulcères de jambe et d'hypertension pulmonaire ainsi qu'une splénomégalie, une hypertrophie abdominale et des épisodes infectieux récurrents. La présence de ses signes clinique évoque la possibilité d'une thalassémie majeure. [24]

## **Diagnostic biologique**

- **Approche hématologique : NFS et étude du frottis**

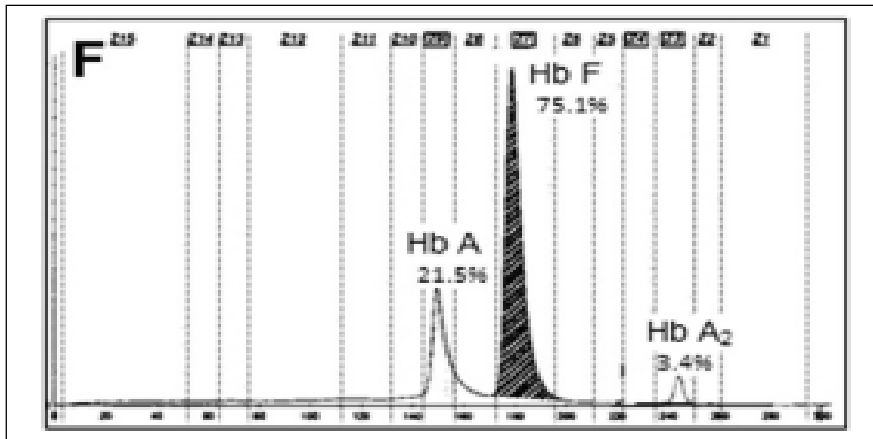
L'analyse du sang révèle une anémie microcytaire hypochrome avec un taux d'hémoglobine Hb inférieur à 7 g/dL, un VGM entre 50 et 70 fL, une CCMH comprise entre 12 et 20 pg. Le frottis révèle une anisocytose et la présence d'érythroblastes dans le sang périphérique. [3], [11]

- **Étude de l'hémoglobine : mise en évidence d'anomalie phénotypique**

Elle est basée sur la mise en évidence de différences de mobilité électrophorétique ou de temps de rétention entre les hémoglobines pathologiques et les hémoglobines normales. Ces variations sont démontrées par méthodes séparatives électrophorétiques et/ou chromatographiques.

Pour un profil thalassémique majeur, l'absence ou une forte réduction de la fraction d'HbA et la présence d'HbF (> 80 %) et d'HbA2 à un taux anormalement élevé à l'âge adulte sont démontrés. Les méthodes utilisées sont les suivantes :

- \* **Electrophorèse sur gel**
- \* **Electrophorèse capillaire**
- \* **Chromatographie liquide haute performance**
- \* **Autres méthodes biochimiques : dosage de l'hémoglobine totale, dosage de l'HbF, précipitation de l'HbS, test de précipitation à l'isopropanol ou à la chaleur.[3]**



**Figure 10** : Exemple d'électrophorèse de l'hémoglobine dans le cas d'une  $\beta$  thalassémie majeure [26]

• **Approche génétique : mise en évidence de la mutation responsable directement ou indirectement des anomalies phénotypiques.**

L'exploration du génotype est recommandée dans les 2 situations suivantes :

- 1- Le profil phénotypique est insuffisant pour établir le diagnostic de la  $\beta$ -thalassémie majeure
- 2- L'établissement d'un diagnostic prénatal de  $\beta$ -thalassémie majeure à travers le type de mutation ou de délétion chez les parents. Parmi les techniques utilisées, on cite le « reverse dot blot », le séquençage type Sanger ou le NGS (« new generation sequencing »), la PCR « classique » ou Multiplex et la PCR digitale. Leurs résultats ne sont pas toujours fiables, et la corrélation phénotype/génotype n'est pas toujours exacte. [3]

### 3. Traitement

**Tableau 4:** Traitement de la  $\beta$  thalassémies [25], [27], [28]

<b>Traitement curatif</b>	
Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques avec donneur intra-familial HLA identique	
Plus récemment ; la thérapie génique permet le transfert de gènes de la globine sans donneur	
<b>Traitement préventif des complications de la thalassémie majeure</b>	
<b>La complication</b>	<b>Le traitement</b>
<b>Anémie</b>	Agents ciblant l'inefficacité de l'érythropoïèse : inhibiteur de la JAK2, ligands du récepteur de l'activine IIA, sotatercept et luspatercept
	Inducteurs de l'Hb F : Traitement par l'hydroxyurée
	Transfusions régulières de globules rouges visant une hémoglobine de 9 à 10 g/dl. La plupart des patients requièrent entre 10 à 20 ml/kg de CGR toutes les 2 à 4 semaines
<b>Malformations osseuses et retard de croissance</b>	
<b>Insuffisance cardiaque congestive</b>	
<b>Hémochromatose secondaire</b>	Chélateurs de fer
<b>Splénomégalie</b>	Splénectomie
<b>Amélioration du rapport chaîne <math>\alpha</math> /chaîne <math>\beta</math></b>	Inducteurs d'Hb F
<b>Ostéoporose</b>	Supplémentation en vitamine D et en calcium
<b>Insuffisance cardiaque</b>	IEC/ bêtabloquants/ diurétiques/ antiarythmiques

## VII - $\beta$ Thalassémie intermédiaire

### 1. Physiopathologie

Cette forme de  $\beta$  thalassémie a un spectre de sévérité très variable. Son expression est moins sévère que celle d'une  $\beta$  thalassémie majeure sans toutefois être aussi atténuée que la  $\beta$  thalassémie mineure. En général, la  $\beta$  thalassémie intermédiaire est classée avec les thalassémies non-transfusions dépendantes NTDT puisqu'elle ne nécessite pas un traitement transfusionnel chronique, néanmoins elle peut évoluer vers la transfuso-dépendance avec l'âge ou pendant des périodes de stress physiologique (grossesse, chirurgie, infection, etc.).

Bien que la mortalité soit plus basse avec une  $\beta$  thalassémie intermédiaire qu'avec une  $\beta$  thalassémie majeure, certaines complications apparaissent tardivement, à l'âge adulte, en conséquence de l'absence de transfusions. Ces complications sont les suivantes :

- Hématopoïèse extra-médullaire (40 %)
- Ostéoporose (30 %),
- Thromboses (26 %),
- Anémie
- Hypertension artérielle pulmonaire (plus fréquente que dans la TM)
- Hypogonadisme (20 %)
- Atteinte cardiaque
- Hémochromatose secondaire à une absorption martiale intestinale élevée malgré l'absence de transfusions [7], [12], [25]

### 2. Diagnostic clinique et biologique

L'approche thérapeutique pour un patient atteint de  $\beta$  thalassémie intermédiaire nécessite un diagnostic différentiel pour écarter la  $\beta$  thalassémie majeure. Alors que le diagnostic précoce de la thalassémie majeure permet l'initiation des transfusions, le diagnostic de la forme intermédiaire permet d'éviter les transfusions inutiles et la surcharge en fer résultante. La différenciation de ces deux phénotypes au début de la maladie est très délicate,

cependant l'acquisition minutieuse des données cliniques, hématologiques, génétiques et moléculaires des patients peut la faciliter. Le tableau ci-dessous permet de confronter les données pour en conclure le diagnostic : [29]

**Tableau 5:** Diagnostic différentiel de la  $\beta$  thalassémie majeure et intermédiaire [29]

Paramètres	Thalassémie majeure	Thalassémie intermédiaire
<b>Paramètres cliniques</b>		
Age de manifestation	< 2ans	> 2ans
Splénomégalie	Légère	Modérée à sévère
Transfusion	Dépendante	Indépendante
Ictère	-	+
Déformations osseuses	-	+
<b>Paramètres hématologiques</b>		
Hb	<6-7	$\geq$ 6-7
Hb A2 (%)	< 3.5	$\geq$ 3.5
Hb F (%)	> 50	10–50
Taux d'hématies	Normal	Bas
Taux de leucocytes	Normal	Bas
<b>Paramètres génétiques</b>		
Profil génétique des parents	Les 2 sont hétérozygotes	L'un ou les deux sont porteurs atypiques
Type de mutation	Sévère	Légère à modérée
Cohérence d' $\alpha$ thalassémie	-	+
$\delta\beta$ -thalassémie	-	+
Polymorphisme Xmn1	-	+
Persistance héréditaire d'Hb fœtale	-	+

### 3. Traitement

Les traitements disponibles pour la prise en charge de la  $\beta$  thalassémie intermédiaire sont les mêmes que ceux utilisés pour la  $\beta$  thalassémie majeure. Mais compte tenu de la variabilité du tableau clinique de la  $\beta$ -thalassémie intermédiaire, les mesures thérapeutiques doivent être spécifiées pour chaque patient selon la gravité de la maladie et le spectre des complications. Cette spécificité permet d'assurer à chaque profil la prise en charge idéale pour la meilleure qualité de vie possible. [29]

## VIII- $\beta$ Thalassémie mineure ou $\beta$ thalassémie hétérozygote

### 1. Physiopathologie

La thalassémie mineure représente la forme hétérozygote de la maladie. Comme il s'agit d'une maladie récessive, le porteur hétérozygote ne présente aucune des manifestations cliniques ou complications. Néanmoins, le patient peut manifester sur le plan hématologique une pseudo-polyglobulie modérée associée à une légère anémie microcytaire hypochrome (plus basse de la norme de 1-2g/dL). Cette anémie se révèle généralement à un âge avancé et pour la plupart du temps durant une grossesse pour les femmes. Bien que le pronostic vital soit positif pour cette forme, la prudence est de rigueur en période de stress physiologique comme la grossesse ou en condition pathologique telle que l'insuffisance rénale. En effet, des études ont démontré que la thalassémie mineure augmente chez la mère le risque d'anémie et d'anorexie post-partum, et chez la progéniture celle-ci augmente la morbidité hématologique. Ces risques impliquent une surveillance accrue chez les mères thalassémiques. [11], [30], [31]

### 2. Diagnostic clinique et biologique

Pour ce cas, le diagnostic ne peut pas être démontré cliniquement par manque de symptômes. Le recours à l'électrophorèse de l'hémoglobine est donc crucial pour démontrer une augmentation constante de l'hémoglobine A2 (4 à 7 %) un taux variable d'HbF (0,5 à 4 %) [11], [12]. Dans l'absence de cette augmentation d'HbA2, le praticien emploie le diagnostic différentiel pour séparer l'anémie secondaire à la thalassémie mineure de l'anémie secondaire à une carence en fer. [32]

### 3. Traitement

Le traitement de la  $\beta$  thalassémie mineure est beaucoup moins lourd que le traitement des  $\beta$  thalassémies majeure et intermédiaire. Comme elle est classée dans les thalassémies non-transfusions dépendantes, la prise en charge n'a pas recours aux transfusions mais à une supplémentation en acide folique et en fer pour pallier l'anémie et à la carence en fer. La supplémentation est surtout recommandée en cas de grossesse. [33]

## **IX – Trait thalassémique et prévention**

Les porteurs sains du trait thalassémique ne souffrent d'aucune manifestation clinique ou hématologique. Bien que ces porteurs asymptomatique ne nécessitent pas de prise en charge thérapeutique, ils représentent quand même un problème de santé public de par leur capacité à engendrer une progéniture atteinte de thalassémie majeure ou thalassémie intermédiaire. Ce risque est encore plus élevé chez les porteurs dans les pays où le mariage consanguin est de coutume. En effet, le principal objectif du dépistage du trait thalassémique est d'évaluer la probabilité de transmission des formes majeures et intermédiaires aux générations futures. Le dépistage est ainsi le meilleur axe de prévention qui fournit aux futurs parents le conseil génétique approprié à leur situation. [25], [34]

### **Stratégie de prévention**

Les programmes de dépistage volontaire reposent sur de vastes activités visant l'information et l'éducation. Ces programmes doivent impliquer tous les médias, les médecins de famille, obstétriciens, pédiatres et sage-femmes. Des brochures et des dépliants thématiques sont la première étape dans la sensibilisation efficace du public à la maladie.[35] En plus de l'éducation de la population sur le sujet, les programme de prévention doivent aussi inclure le dépistage, le conseil génétique et le diagnostic prénatal des thalassémies. Les programmes de dépistage de thalassémie sont en cours de développement dans de nombreux pays tout en les adaptant aux besoins et coutumes locales. Le dépistage de la population générale, le dépistage prénuptial, le diagnostic génétique préimplantatoire et le diagnostic prénatal sont tous des outils d'informations et de prise de décisions qui s'offrent aux personnes et aux groupes à risque.

Les facteurs d'efficacité du dépistage comprennent les aspects culturels (la sensibilisation, la stigmatisation...) et les considérations religieuses tels que la question de savoir si l'interruption volontaire de la grossesse (dans le cas où le fœtus est atteint) est légale et moralement acceptable dans le pays concerné.

Un autre obstacle majeur au programme de prévention est le mariage consanguin. Les mariages consanguins sont une tradition particulièrement courante dans de nombreuses régions où la  $\beta$ -thalassémie est endémique telles que l'Afrique du Nord et le Moyen-Orient,

augmentant ainsi le risque de maladies autosomiques récessives. Une étude prospective observationnelle turque portant sur 1988 patients, dont 94% ont été diagnostiqués avec une  $\beta$ -thalassémie majeure ou intermédiaire a démontré que près de la moitié (48 %) étaient nés de parents consanguins. De même, une étude égyptienne portant sur 44 patients atteints de  $\beta$ -thalassémie a révélé que 60,6 % d'entre eux avaient des parents consanguins. Ces deux études placent la prévention des mariages consanguins au centre de la prévention des  $\beta$ -thalassémies.

Quoique la participation aux programmes de dépistage se fait sur une base volontaire dans la plupart des pays, certains pays ont choisi de mettre en place un dépistage prénuptial obligatoire de la  $\beta$ -thalassémie. Après un taux de participation de seulement 20 % au conseil prénuptial volontaire, le gouvernement de Bahreïn a décidé de rendre le programme de dépistage obligatoire en 2004.

On cite aussi le Liban, la Turquie et les Emirats Arabe Unies entre les pays à programme de dépistage obligatoire. Pour ce qui est de l'Arabie Saoudite, après son implémentation en 2004, la prévalence de la  $\beta$ -thalassémie a diminué de 32,9 à 9,0 pour 1000 personnes dépistées entre 2004 et 2009. Et de même pour l'Iran, le programme de prévention de la  $\beta$ -thalassémie a été lancé en 1991 et, en 2001, plus de 2,7 millions de couples avaient été dépistés.[36]

### **Techniques de dépistage**

Les techniques de biologie moléculaire employées pour le dépistage des hémoglobinopathies ont évolué au fil du temps en fonction du type de prélèvement et du développement des techniques. Actuellement, presque toutes les méthodes d'analyse de l'ADN utilisées sont basées sur la PCR. Le choix de la technique se fait entre de nombreux types d'analyse, et ceux en fonctions du type et de la variété susceptible d'être rencontrées chez les individus testés.

Pour ce qui est de la  $\beta$ -thalassémie, la méthode d'amplification de l'ADN par PCR est à la base de toutes les techniques utilisées pour le diagnostic. Les procédures les plus courantes, telles que le système d'amplification des mutations réfractaires (ARMS) et l'analyse par transfert de points inversés (RDB) identifient les mutations déjà connues à l'aide d'amorces spécifiques. Les amorces sont choisies selon les mutations fréquentes dans le groupe ethnique testé.

Dans le cas du dépistage prénuptial, les techniques citées ci-dessus sont utilisées sur le prélèvement sanguin des deux parents afin de dépister la présence de trait thalassémique, et d'implémenter le conseil génétique en fonction du résultat. Pour ce qui est du dépistage prénatal, le prélèvement se fait au niveau des villosités chorales placentaires et permet un diagnostic précoce, parfois même pendant le premier trimestre. La collaboration étroite entre les biologistes moléculaires, les généticiens, les obstétriciens et les pédiatres est un autre facteur important pour le succès de ce modèle de prévention en termes d'efficacité, de sécurité et de précision du diagnostic. [35]



***Chapitre 2:  
La surcharge en fer chez  
les béta-thalassémique***

# I -Rappel physiologique: le fer

## 1. Besoin et apport

Le fer est un élément auquel plusieurs organismes, des plus simples bactéries aux mammifères les plus complexes, sont dépendants. De même pour l'humain, le fer fait partie des éléments essentiels puisqu'il participe à plusieurs fonctions essentielles à la vie. C'est le métal le plus abondant dans l'organisme. Le corps humain contient 3 à 5 g de fer, dont 2,5 g sont présents dans l'hémoglobine, environ 600 mg dans les macrophages réticulo-endothéliaux, 300 mg supplémentaires sont utilisés par les protéines pour réaliser certains processus cellulaires, 3 à 4 mg se lient à la transferrine et le reste est stocké sous forme de ferritine. Pour maintenir ces valeurs, l'être humain a besoin d'environ 15mg d'apport par jour pour atteindre les 1-2mg absorbés et utilitaires à l'organisme. Cependant l'apport alimentaire seul n'est pas suffisant pour combler le déficit journalier, d'où la nécessité du maintien du recyclage des globules rouges par les macrophage afin de libérer le fer qu'ils renferment.

Le corps humain utilise des réactions d'oxydoréduction pour contrôler la repartition du fer entre ces deux formes ioniques. Ces deux formes sont :

- Le fer héminique d'origine alimentaire animale, a une biodisponibilité de 20 à 30%, et se présente majoritairement sous forme de fer ferreux ( $Fe^{2+}$ )
- Le fer non héminique d'origine alimentaire végétale, a une absorption est très limitée (2 à 3%), et se présente majoritairement sous forme de fer ferrique ( $Fe^{3+}$ ) [37], [38]

## 2. Fonctions

Le fer est un élément qui peut facilement changer de valence et donc former des complexes avec l'oxygène ce qui le rend essentiel à la respiration cellulaire de presque tous les organismes aérobies. Il est aussi au centre de nombreux processus tels que le transport d'électrons, la régulation de l'expression des gènes, la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines en plus de la prolifération et la différenciation cellulaire. Non seulement le fer est indispensable au niveau cellulaire, mais il a un rôle encore plus important dans certains tissus

spécialisés comme le muscle squelettique, le cerveau, la moelle osseuse, l'intestin, et le placenta. Dans le cerveau en particulier, le fer participe au bon fonctionnement du tissu (surtout pour l'apprentissage et la mémoire) en participant au développement des dendrites neuronales et à la formation de la myéline.

Le fer existe sous ses deux formes : la forme héminique (95 % du fer) qui fait partie de la constitution de l'hémoglobine, la myoglobine et certains cytochromes, et la forme non associée à l'hème (fer non héminique) incluse dans certaines enzymes (les protéines à centre fer-soufre) et les protéines chaperonnes. La synthèse de l'hème est faite dans deux compartiments cellulaires, le cytosol et la mitochondrie. Cependant, la biosynthèse des centres fer-soufre ne se déroule que dans les mitochondries. Ces centres seront inclus dans la structure de protéines essentielles telles que les ADN-polymérase, les ADN-hélicases, et la protéine ABCE1 qui est une ATPase engagée dans la synthèse des protéines.

Et pour conclure, le fer est un cofacteur dans le mécanisme de nombreuses enzymes comme :

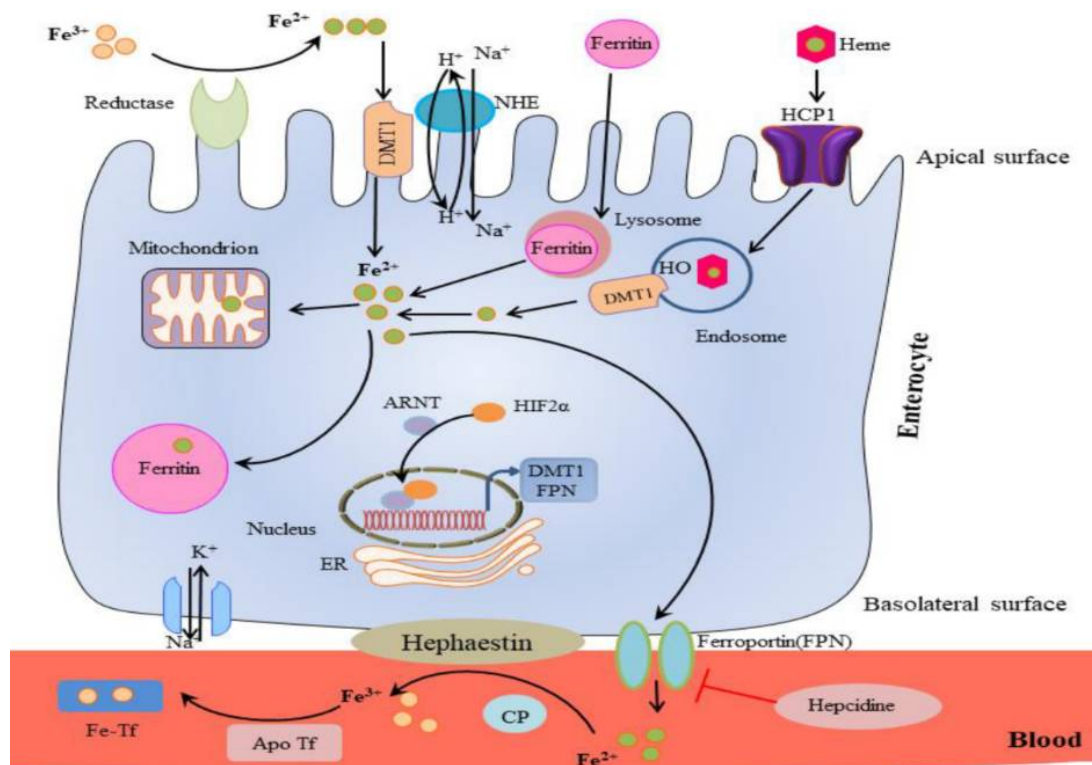
- \* La tyrosine hydroxylase pour la synthèse des catécholamines,
- \* La tryptophane hydroxylase pour la synthèse de la sérotonine,
- \* La ribonucléotide réductase pour la synthèse des nucléotides,
- \* Les lipoxygénases pour la régulation de l'inflammation,
- \* La phénylalanine hydroxylase dans le métabolisme des tyrosines),
- \* Les prolylhydroxylases dans la réponse à l'hypoxie, etc. [39]

### **3. Absorption**

Bien que l'absorption entérale de fer ne représente que 0,1 % des besoins quotidiens, cette source ne peut être négligée. Le fer ingéré subit une série de modifications complexes dans l'organisme humain. Les entérocytes duodénaux ne peuvent absorber que le fer ferreux ( $Fe^{2+}$ ), par conséquent, le fer ferrique ( $Fe^{3+}$ ) doit d'abord être réduit à sa forme ferreuse par la cytochrome b réductase (cytochrome b duodéal) ou d'autres agents réducteurs présents dans la membrane apicale des entérocytes duodénaux (PrPC, Steap2).

Le fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) peut faire son entrée dans l'entérocyte soit sous sa forme ionique ou sa forme renfermée dans la structure de l'hème :

- La protéine porteuse d'hème-1 (HCP-1), comme son nom l'indique, est responsable du transport du fer hémique à travers la membrane apicale. Une fois dans l'entérocyte, l'hème oxygénase 1 (HMOX1) se charge de convertir l'hème en fer.
- Le fer non hémique réduit ( $\text{Fe}^{2+}$ ) traverse la bordure en brosse de l'entérocyte via le transporteur DMT-1 (Transporteur de métal divalent 1) qui exploite les protons fournis par les conditions acides. [37], [40]



**Figure 11** Mécanisme d'absorption du fer par les entérocytes (36)

## Les facteurs favorisants et les facteurs inhibants l'absorption du fer

L'acide ascorbique (vitamine C), l'acide folique, l'acide citrique, les peptides riches en cystéine et la vitamine A favorisent l'absorption du fer en prévenant les effets inhibiteurs résultant du café, du thé et des phytates. L'alcool aussi peut augmenter l'absorption du fer ferrique, mais pas celle du fer ferreux. L'alcool agit en augmentant la sécrétion d'acide gastrique, ce qui favorise l'état de valence.

Alors que l'absorption du fer héminique serait favorisée par des facteurs non identifiés présents dans la viande, le poisson et la volaille, l'absorption du fer non héminique peut être augmentée par les carotènes, les rétinoïdes, l'alcool, les acides citrique, tartrique et malique.

Parmi tous ces facteurs favorisants, l'acide ascorbique est le plus étudié. Selon ces études, il peut augmenter l'absorption du fer à partir de certaines céréales jusqu'à 84%. Et ceux en participant à la réduction du fer ferrique en fer ferreux pour faciliter son transport à travers les microvillosités du duodénum. Il a aussi la capacité de chélater le fer pour former un complexe soluble dans un gradient de pH plus étendu (2-11).

En ce que concerne le facteur dont le mécanisme est le moins élucidé, la littérature prétend que les produits partiellement digérés provenant de tissus animaux possèdent la capacité de se lier au fer via leurs résidus d'histidine et de cystéine, ce qui peut, à son tour, améliorer l'absorption du fer.

- \* Parmi les facteurs inhibants, on cite des minéraux tels que calcium, phosphore et magnésium en plus d'autres composés chimiques tels que les tanins, les polyphénols et les phytates. Les tanins contenus dans le thé et le café forment avec le fer un complexe diminuant ainsi son absorption. [40]

### **4. Stockage : Ferritine et hémossidérine**

Une fois à l'intérieur de l'entérocyte, le fer subit d'autres processus de contrôle d'absorption. Tout fer "en excès" à l'intérieur de la cellule est stocké dans la ferritine, une énorme protéine de 450 kDa qui peut stocker jusqu'à 4 500 atomes de fer. Non seulement la

ferritine peut accumuler le fer sous forme de réserve, mais elle permet aussi d'éviter ses dommages oxydatifs en l'isolant sous forme liée non toxique. Cette protéine est formée de deux types de sous-unités, type H (chaîne lourde) et L (chaîne légère) et contient une cavité centrale à laquelle se lie le fer. L'assemblage des sous-unités se fait proportionnellement aux besoins du tissu en question. La ferritine renferme le fer en excès jusqu'à la mort de l'entérocyte, pendant laquelle il sera recyclé ou partiellement excrété à travers les microvillosités. Cependant, les mécanismes de ce relargage restent encore mal élucidés. [37], [39]. On note aussi l'existence d'une autre protéine de stockage du fer. L'hémosidérine principalement présente dans les macrophages et à des niveaux faibles ou indétectables dans le plasma. Les scientifiques théorisent qu'elle résulte de la phagocytose de globules rouges endommagés. Lorsque la quantité de fer dépasse la capacité de stockage de la ferritine, les cages de ferritine sont endommagées. Même si la ferritine et l'hémosidérine ont toutes les deux une affinité et une sensibilité élevées pour le fer, elles diffèrent dans les conditions de cette affinité. La ferritine stocke légèrement plus de fer que l'hémosidérine en cas de faible teneur en fer telles que l'anémie ferriprive, tandis que dans les cas de surcharge en fer, l'hémosidérine stocke plus de fer que la ferritine. [41]

Une partie du fer contrôlé voyage plutôt vers la surface basolatérale de l'entérocyte, et sera transférée par la ferroportine vers le plasma portal. C'est la seule portion de fer qui est considérée comme absorbée. Sur la surface basolatérale externe, l'héphaestine ferroxidase réoxyde le  $Fe^{2+}$  en  $Fe^{3+}$ , qui est la seule forme de fer capable de se lier à la transferrine pour finalement rejoindre la circulation. [37]

## 5. Transport : Transferrine

A l'opposé de la grande utilité du fer, il a aussi une grande toxicité et réactivité lorsqu'il est à l'état non lié à l'intérieur de l'organisme. Pour neutraliser cette toxicité, il est généralement lié à des protéines de transport ou accumulé dans des protéines de stockage.

Une fois sorti de l'entérocyte à l'aide de la ferroportine et réoxydé en  $Fe^{3+}$ , le fer se lie à la transferrine, une glycoprotéine de 80 kDa synthétisée par le foie, par laquelle il est transporté dans la circulation. Chaque protéine de transferrine se lie à deux ions  $Fe^{3+}$  avec une affinité très élevée mais aussi pH-dépendante. La transferrine existe donc sous les deux formes : l'apotransferrine avec les sites de captation de fer libres, et l'holotransferrine qui est liée au fer.

La production de transferrine par le foie est ajustée de façon à ne fixer et transporter que le pourcentage de fer absorbé dont l'organisme a besoin. Lorsque des conditions particulières se présentent, le foie module la synthèse de la transferrine. Par exemple, en cas de carence en fer, le foie produit plus de transferrine, ce qui augmente la capacité totale de fixation du fer (TIBC) du sang. Au contraire, lorsque le fer est élevé, comme dans le cas de l'hémochromatose, le foie réduit la production de transferrine pour diminuer le TIBC du sang.

Le rôle de la transferrine se résume au transport sanguin du fer des entérocytes vers les cellules. Ensuite, elle délivre le fer aux cellules en se fixant à leur surface à travers un récepteur qui lui est spécifique, le RTf1. Le RTf1 est exprimé par toutes les cellules de l'organisme cependant il est surtout abondant à la surface des précurseurs érythroïdes et les cellules en prolifération parce qu'ils sont les plus grands consommateurs de fer. Ainsi, la majorité du fer absorbé est immédiatement transporté par la transferrine vers la moelle osseuse pour participer à l'érythropoïèse en fabriquant de l'hémoglobine, la protéine de transport de l'oxygène, et un constituant des globules rouges. [37], [39]

## **6. Cycle du fer**

Le fer ne peut être éliminé de l'organisme humain que de manière minime à travers la mort des entérocytes, ou par la desquamation de la peau, ou en cas de petits saignements, comme lors des menstruations chez la femme. Ces exceptions à part, il n'existe pas de mécanisme physiologique d'expulsion du fer alors il circule en boucle dans l'organisme selon les étapes suivantes :

- 1) Absorption du fer alimentaire par les entérocytes**
- 2) Stockage du fer par la ferritine et l'hésidérine**
- 3) Transfert du fer vers le plasma à travers le pôle baso-latéral de l'entérocyte**
- 4) Transport sanguin du fer par la transferrine vers la moelle osseuse principalement mais aussi vers le reste des cellules**
- 5) Captation du fer par les cellules**

La fixation de transferrine sur son récepteur RTf1 déclenche la formation d'une vésicule d'endocytose qui va internaliser l'holotransferrine. La maturation de l'endosome cultivera un pH acide qui permettra la libération du fer de la transferrine. Après cette séparation, le fer sera transféré vers le cytoplasme de la cellule par le DMT1, tandis que l'apotransferrine restera fixée au RTf1 jusqu'à son relargage dans le plasma par exocytose, concluant ainsi son recyclage.

## **6) L'adressage du fer vers la mitochondrie**

Une fois dans le cytoplasme, le fer est dirigé vers la mitochondrie où il est soit utilisé pour la biosynthèse de l'hème et des centres fer-soufre, soit stocké dans la ferritine.

## **7) Érythrophagocytose et recyclage du fer héminique**

La fonction principale des macrophages tissulaires est l'élimination des micro-organismes et de nombreuses particules. Ainsi, ils sont également responsables de l'élimination des globules rouges sénescents par le processus d'érythrophagocytose. L'érythrophagocytose est une étape fondamentale de l'homéostasie du fer puisqu'elle assure le recyclage du fer héminique indispensable à l'érythropoïèse. Après la durée de vie de 120 jours, les érythrocytes sénescents circulants sont phagocytés principalement par les macrophages du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Dans le cytosol des macrophages, l'hème oxygénase 1 dégrade l'hémoglobine et libère comme produits de dégradation du fer, du dioxyde de carbone et de la bilirubine. Le fer résultant de cette dégradation est alors, soit exporté vers le plasma par la ferroportine pour ensuite se lier à la transferrine pour être transporté vers ses sites d'utilisation, soit stocké dans la ferritine. [37], [42]

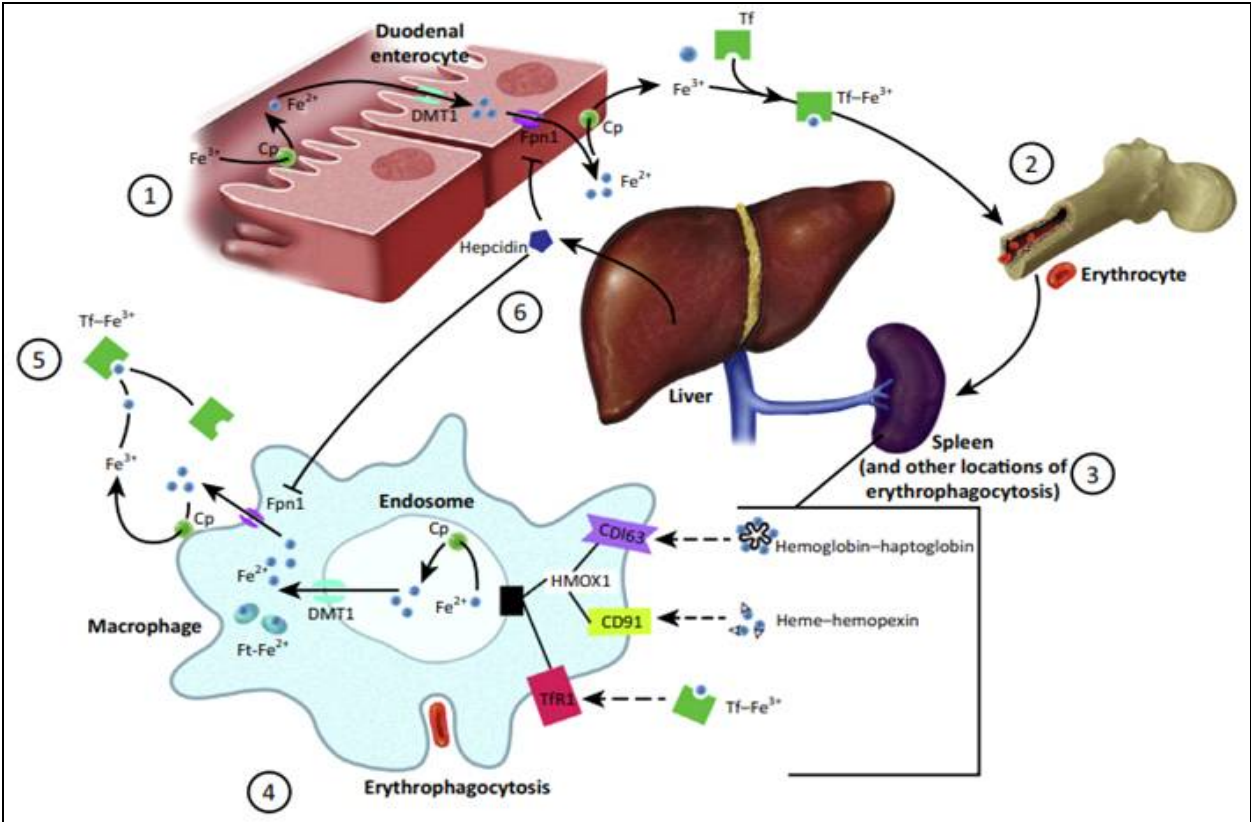


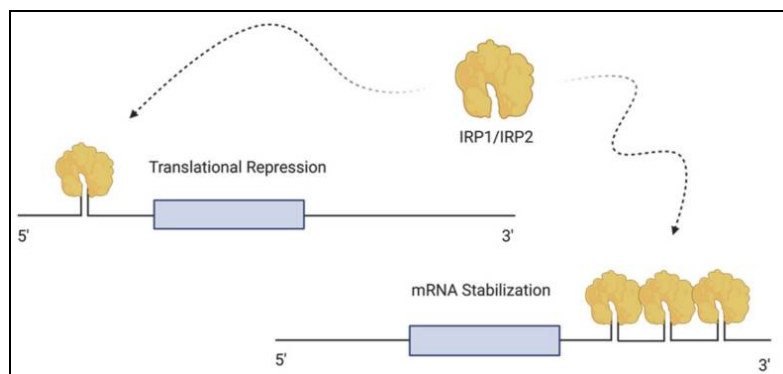
Figure 12: Cycle du fer (41)

## II -Régulation du métabolisme du fer

Étant donné l'importance cruciale de garantir la disponibilité du fer pour besoins cellulaires et le transport de l'oxygène, et aussi sa potentielle toxicité, l'organisme a mis en place des mécanismes systémiques et cellulaires pour le maintien constant de son homéostasie.

### 1. Régulation intracellulaire: système IRE/IRP

Au niveau cellulaire, le maintien de l'homeostasie se fait par la régulation de l'expression des protéines impliquées dans le métabolisme du fer. Ceci est coordonné par l'interaction de protéines de détection du fer, appelées protéines régulatrices du fer (IRP) avec les IRE (Eléments de reponse au fer). Les IRE sont des séquences nucléotidiques, présentes dans la région non traduite de l'ARN messager. Le système de régulation IRE/IRP a été décrit pour la première fois à la fin des années 1980. Ce réseau contrôle l'homéostasie du fer en régulant l'expression des gènes de manière post-transcriptionnelle. Le pool de fer intracellulaire régule la liaison des IRP1 et IRP2 à l'IRE . IRP1 (90kDa) et IRP2 (105kDa) sont des protéines de liaison à l'ARN qui interagissent avec l'IRE pour contrôler la traduction de l'ARNm de la ferritine, ferroportine et du TfR1. Les IRP se lient soit à l'extrémité 3', soit à l'extrémité 5' de l'ARNm cible. Lorsqu'un IRP se lie à un IRE au niveau de l'UTR 5', la traduction de l'ARNm est réprimée. En revanche, la liaison de l'IRP à l'IRE au niveau de l'UTR 3' stabilise le transcrite et entraîne une augmentation de la traduction de l'ARNm. Des niveaux élevés de fer, conduisant à l'assemblage de clusters dans l'IRP1, inhibent la liaison d'IRP1 à IRE, ce qui favorisera la traduction de l'ARNm de la ferritine et déstabilisera l'ARNm du TfR1. Ainsi, en cas de concentration élevée de fer intracellulaire, le système IRP/IRE facilite le stockage en ferritine et diminue l'entrée cellulaire du fer. Autrement, dans les cellules privées de fer, chaque IRP se lie avec une haute affinité aux IRE dans le but d'engendrer la dégradation de la ferritine et d'augmenter la production de TfR1. [43]



**Figure 13** Régulation du fer par le système IRE/IRP [43]

La figure 14 au dessus schématise le système de régulation IRE/IRP où les IR1 et IR2 stabilisent l'ARNm en se liant au IRE l'extrémité 3', réprime la traduction en se liant au IRE l'extrémité 5'

## 2. Régulation hormonale: Hepcidine

L'hepcidine est une hormone à 25 acide aminés produite principalement par le foie. C'est le principal régulateur systémique du métabolisme du fer dans le corps humain. Elle agit indirectement en se liant à la ferroportine. Celle-ci s'exprime surtout dans les cellules du système réticulo-endothélial, dans les précurseurs des érythrocytes dans la moelle osseuse, dans la membrane basolatérale des entérocytes et, dans une moindre mesure, dans les hépatocytes. Après la liaison de l'hepcidine à la ferroportine, le complexe résultant est internalisé et la ferroportine subit une dégradation lysosomale. Ainsi, l'hepcidine réduit le nombre de ferroportines exposées sur les membranes cellulaires. Il en résulte une diminution de l'écoulement du fer dans les cellules et l'augmentation de son stockage intracellulaire. Malgré la courte demi-vie biologique de l'hepcidine, son effet dure jusqu'à 48 heures, soit la durée nécessaire pour de la resynthèse des molécules de ferroportine dégradées.

L'hepcidine agit aussi par la réduction de l'absorption du fer alimentaire, qui est résultante à la fois du blocage de l'activité de la ferroportine dans les entérocytes et de l'influence indirecte de l'hepcidine sur le transporteur de métaux divalents 1 (DMT1). Ce dernier est une protéine située dans la membrane apicale de l'entérocyte qui est responsable,

entre autres, de l'absorption des cations  $Fe^{2+}$ . Jusqu'à présent, trois mécanismes ont été proposés par lesquels l'hepcidine pourrait réduire l'expression ou accélérer la dégradation des molécules DMT1 dans les entérocytes mais aucune des hypothèses n'est confirmée.

Pour résumer, l'hepcidine réduit le fer sanguin à la fois, inhibant son absorption et en favorisant sa séquestration dans les macrophages, les monocytes, les précurseurs des globules rouges et les hépatocytes. Ainsi, l'hepcidine empêche l'excès de fer, limite l'apparition de fer non lié à la transferrine et par conséquent la production de dérivés réactifs. [44]

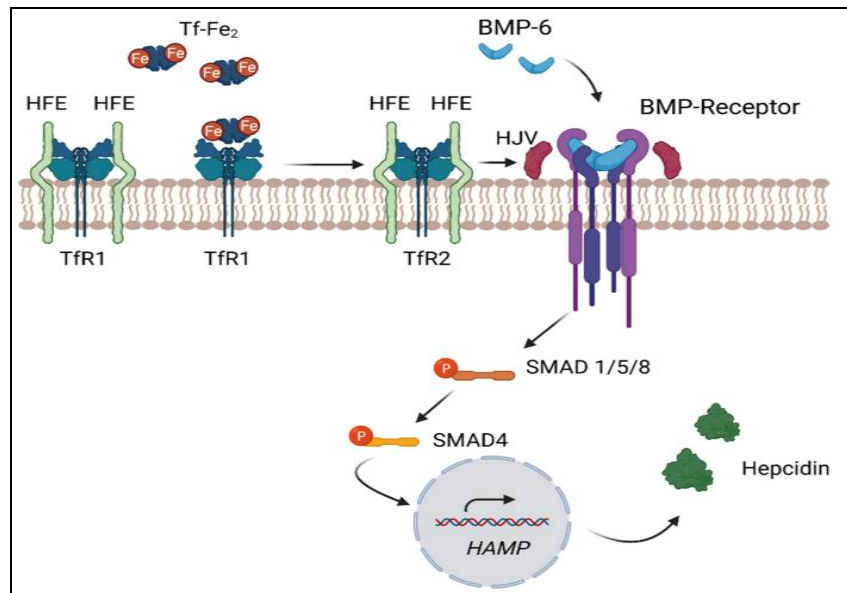
#### **\* Régulation de la sécrétion de l'hepcidine :**

La production d'hepcidine est contrôlée par des mécanismes de régulation complexes, parmi lesquels l'état de saturation en fer joue un rôle clé. En effet, la sécrétion d'hepcidine dépend de la concentration de fer dans le sang et de la saturation de la transferrine, mais aussi de sa concentration intracellulaire. Puisque la grande majorité de l'hepcidine est synthétisée dans le foie, la concentration en fer dans les hépatocytes a un impact central sur le mécanisme de contrôle. Ceci fait du foie l'organe principal de l'homéostasie du fer.

En ce qui concerne le mécanisme systémique, l'expression de l'hepcidine s'accroît avec une augmentation de la quantité de transferrine liée aux ions  $Fe^{3+}$  (holotransferrine), et diminue lorsque la saturation de la transferrine baisse. De même, pour le mécanisme intracellulaire, la synthèse de l'hepcidine augmente en cas d'excès de fer intracellulaire et diminue en cas de carence.

A l'échelle moléculaire, le mécanisme de stimulation de la sécrétion d'hepcidine est basé sur l'induction de l'expression du gène de l'HAMP par la voie de signalisation SMAD, qui dépend de l'activation du récepteur de la protéine morphogénétique osseuse (BMPR) par des ligands appropriés. La protéine morphogénétique osseuse 6 (BMP6), principalement synthétisée dans les cellules épithéliales des sinus hépatiques, semble jouer un rôle majeur dans cette interaction. En cas d'excès de fer, la stimulation accrue du récepteur BMPR par la BMP6 favorise l'expression de l'hepcidine. L'augmentation de la concentration d'holotransferrine affecte les récepteurs 1 et 2 de la transferrine (TfR1 et TfR2), ce qui entraîne une sensibilisation de la BMPR et facilite sa liaison avec la BMP6. Deux protéines

accessoires sont également impliquées dans ce processus : le régulateur homéostatique du fer humain (HFE), qui est un adaptateur des récepteurs de la transferrine, et l'hémojuveline, un corepteur de la BMP6. La présence de ces deux protéines est nécessaire pour la transduction du signal sur le fer actuel. [44]

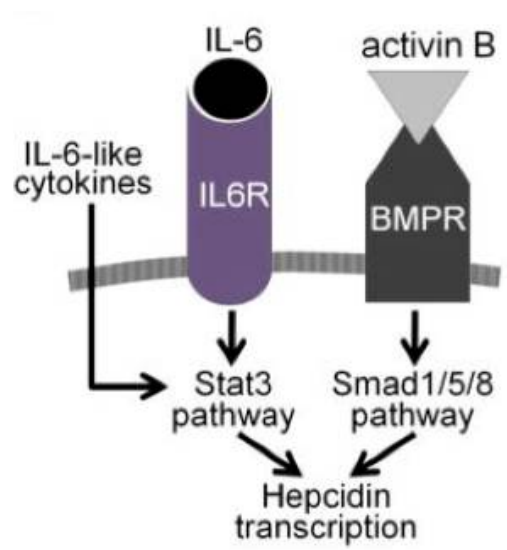


**Figure 14:** Régulation de l'expression de l'hepcidine par BMP [43]

La régulation de l'hepcidine peut également se produire indépendamment des réserves de fer. Les états inflammatoires, qu'ils soient chroniques ou aigus, sont associés à la production de différentes cytokines. L'interleukine 6 (IL6) est un inducteur majeur de l'hepcidine et a été démontré par l'augmentation des niveaux urinaires d'excrétion d'hepcidine chez des humains sains, avec une diminution des niveaux de fer dans le plasma en réponse à l'IL6 exogène. Outre la notable IL6, d'autres cytokines sont également impliquées dans l'induction de l'hepcidine. Alors que l'IL22 joue un rôle mineur, l'IL1 est considérée comme responsable de l'augmentation de la production d'IL6 et également de celle de l'activine B. L'activine B entraîne une augmentation de l'hepcidine. Bien que les régulateurs en amont de l'hepcidine soient variables et nombreux, la plupart convergent vers deux voies, à savoir les voies SMAD 1/5/8 et STAT3. Contrairement à l'IL6, qui emprunte la voie STAT3, l'activine B

induite par l'inflammation active la voie SMAD1/5/8 lorsqu'elle se lie au récepteur BMP. En tant que membre de la famille du facteur de croissance transformant bêta, l'activine B est une cytokine qui utilise les récepteurs de la protéine morphogénique osseuse de type I (BMPR) ALK2 et ALK3. Cela montre à quel point l'inflammation est réellement pluripotente dans l'induction de l'hepcidine.

Bien que la signalisation de l'hepcidine converge vers les voies SMAD et STAT, des études mettent en évidence l'existence d'une interaction entre SMAD et STAT, ce qui ajoute un obstacle supplémentaire dans la tentative d'arrêter la chaîne de production de l'hepcidine. [38]



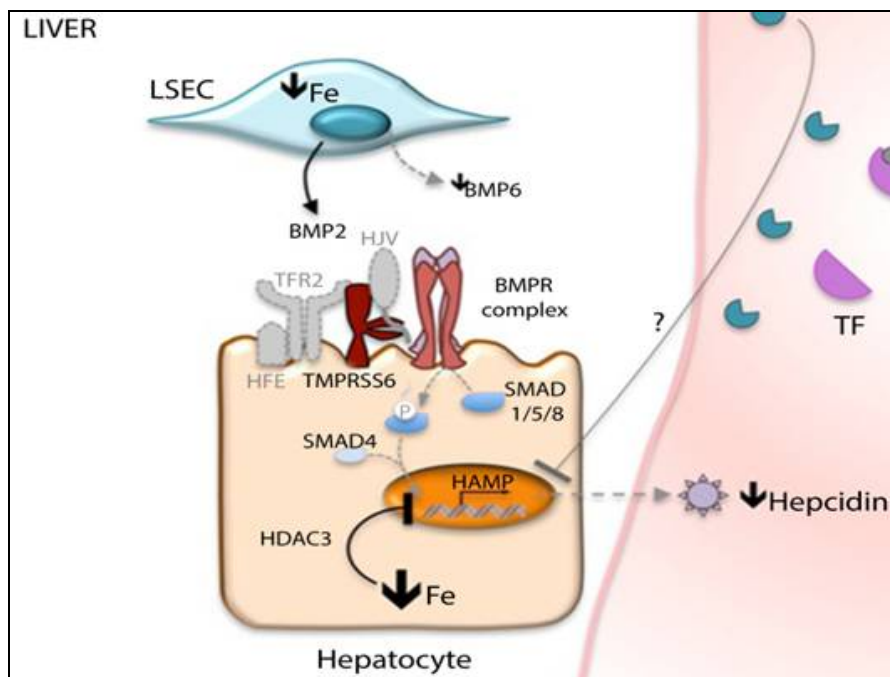
**Figure 15:** Régulation de l'expression de l'hepcidine par l'inflammation [37]

### 3. Régulation via la protéine HFE

Un autre composant du mécanisme de rétroaction est représenté par le HFE, qui est une protéine du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH). Elle fait partie des protéines accessoires de la BMP-6. Les mutations du gène qui code pour le HFE, comme celles que l'on observe dans certaines formes d'hémochromatose héréditaire (HH), dénaturent la conformation structurale de la protéine. Il en résulte une surcharge en fer et des lésions organiques. L'étude de l'HH a permis de mettre en lumière le rôle de l'HFE dans

l'homéostasie du fer et, plus précisément, dans la régulation de l'hepcidine. Des études sur des souris expérimentales ont souligné que le rôle principal de l'HFE se situe dans le foie. Ceci s'éloigne des mécanismes initialement supposés dans lesquels l'hepcidine était régulée par les niveaux de fer dans les macrophages et les entérocytes. Ainsi, le centre de régulation et de production de l'hepcidine est l'hépatocyte. À la suite de l'interaction fer-TfR1, HFE est libéré.

L'HFE se lie alors à Tfr2 et forme un complexe, qui comprend HJV, BMP et BMPR ; ensemble, ils signalent la production d'hepcidine dans une tentative de freiner l'augmentation des niveaux de fer. L'hepcidine ferme la boucle de rétroaction en bloquant la ferroportine et réduit efficacement les taux de fer. L'inverse est également vrai dans les états de fer faible, où la signalisation de l'hepcidine n'a pas lieu. D'une part, l'HFE reste lié à TfR1 et, d'autre part, la matriptase 2 (MT2) catalyse l'hémojuvéline au niveau de la membrane de l'hépatocyte. [38]



**Figure 16:** L'hépatocyte : unité de contrôle métabolique du fer [44]

#### 4. Rôle des érythrocytes et monocytes

L'expression de l'hepcidine est également influencée par l'exagération de l'érythropoïèse, une composante essentielle des réponses compensatoires à l'hypoxie ou aux hémorragies. Ceci est dû à la nécessité d'assurer un apport adéquat de fer pour la production des globules rouges. Dans le cas d'une érythropoïèse accrue, la synthèse d'hepcidine est réduite, ce qui augmente le nombre d'ions fer libérés des réserves intracellulaires et absorbés dans le tractus gastro-intestinal. Par conséquent, le fer peut être délivré aussi rapidement que possible aux précurseurs des érythrocytes en formation. L'érythropoïétine (EPO) favorise la synthèse de l'érythroferrone (ERFE) par les érythroblastes, et l'ERFE supprime la production hépatique d'hepcidine via la BMP 6. [44], [45]

Pour ce qui est des monocytes, pendant longtemps, il a été pensé qu'ils ne contribuaient directement au renouvellement du fer qu'en tant que progéniteurs des macrophages. Cependant, récemment, une étude sur des cellules myélomonocytaires humaines a montré que les monocytes humains classiques (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>) et intermédiaires (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>), expriment des protéines de manipulation du fer, telles que FPN, DMT 1 et TfR1, et peuvent absorber le fer non lié à la transferrine (NTBI) et conserver le fer sous forme liée à la ferritine.

Par conséquent, non seulement les monocytes ont une capacité de phagocytose érythrocytaire efficace, mais ils contribuent aussi de manière autonome dans le métabolisme du fer en protégeant l'organisme contre les accumulations toxiques. [43]

#### 5. Exploration du métabolisme du fer

Les troubles du métabolisme du fer sont très répandus. Ils englobent les situations de carence en fer ou de surcharge en fer, localisée ou systémique. La suspicion d'un trouble du métabolisme du fer peut être déclenchée par les symptômes cliniquement évidents ou peut être le résultat d'un examen biologique approfondi. Pour établir le diagnostic, le clinicien peut avoir recours à des outils biochimiques (mais aussi histopathologiques, hématologiques ou génétiques) et d'imagerie. La mesure du taux de ferritine et du taux de fer/transferrine dans le sérum constitue l'étape initiale. C'est la combinaison de ces différents examens qui permet d'affiner le diagnostic.

**Tableau 6:** Examens d'exploration du fer [46]

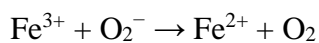
<b>Secteur étudié</b>	<b>Examens d'exploration</b>
<b>Biodisponibilité plasmatique</b>	<b>Fer sérique</b> <b>Saturation de la transferrine</b>
<b>Stock en fer de l'organisme</b>	<b>Ferritine sérique</b> <b>IRM (foie et rate)</b> <b>Quantification du fer</b> Biopsie hépatique Quantification biochimique Histologie (coloration de Perls) Moëlle osseuse : cytologie (coloration de Perls)
<b>Besoins en fer de l'organisme</b>	<b>Concentration en hémoglobine</b> <b>Volume globulaire moyen</b> <b>Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine</b> <b>Récepteurs solubles de la transferrine</b> Zinc protoporphyrine Ferritine érythrocytaire

**Le tableau 6** démontre que l'évaluation de l'homéostasie du fer nécessite sa quantification à l'aide de plusieurs explorations. Les dosages du fer sérique et de la saturation de la transferrine vont permettre de caractériser la biodisponibilité plasmatique du fer. En cas de leur élévation, le fer circulant est en surcharge. L'état du stock en fer est reflété par la ferritine sérique et peut aussi être évalué de manière semi-quantitative par coloration de Perls au niveau de la moelle osseuse. Le stock en fer spécifique aux cellules hépatique est quantifiable par l'IRM et aussi par biopsie hépatique en ayant recouru à des techniques biochimique ou histologiques. Enfin, les besoins en fer sont représentés par l'Hb, le VGM, la CCMH et les récepteurs solubles de la transferrine : Zinc protoporphyrine et Ferritine érythrocytaire. [46]

### III- Toxicité tissulaire du fer

Comme nous l'avons vu jusqu'à présent, le corps subit une séquence sophistiquée de divers processus pour réguler le métabolisme du fer, car toute dérégulation de l'équilibre physiologique peut rapidement générer des radicaux libres, qui à leur tour provoquent une perturbation des processus protéiques essentiels, des dommages tissulaires et des accumulations anormales, générant un stress oxydatif global. Le stress oxydatif est défini comme l'impact nuisible du déséquilibre entre les radicaux libres et les antioxydants sur la fonction ou la viabilité cellulaire. Les radicaux libres sont des molécules dont les électrons de valence ne sont pas appariés, ce qui les rend très réactifs. L'oxygène produit certains des radicaux les plus réactifs, c'est-à-dire les ROS (reactive oxygen species). Un excès de ROS peut endommager les biomolécules, notamment les protéines, l'ADN et le pool de nucléotides. Parmi les ROS les plus importants figure l'anion superoxyde  $O_2^-$  produit naturellement par les processus métaboliques ou artificiellement par irradiation.  $O_2^-$  est significatif car il interagit avec d'autres molécules via des processus catalysés par des enzymes ou des métaux pour générer d'autres ROS.

En cas de surcharge de fer, l'anion superoxyde  $O_2^-$  peut réduire le  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$  via la réaction :



Le  $Fe^{2+}$  résultant est très dangereux car il peut rapidement entrer dans une réaction de Fenton, qui produit le radical hydroxyle  $OH^\bullet$ , l'une des espèces de ROS les plus réactives :



En d'autres termes, l'interaction de  $Fe^{2+}$  avec le peroxyde peut déclencher une production cyclique d'espèces ROS vicieuses. C'est la raison pour laquelle notre organisme cherche à minimiser la circulation du fer sous sa forme  $Fe^{2+}$ , à travers les mécanismes d'absorption et de distribution décrits dans les paragraphes précédents. [37]

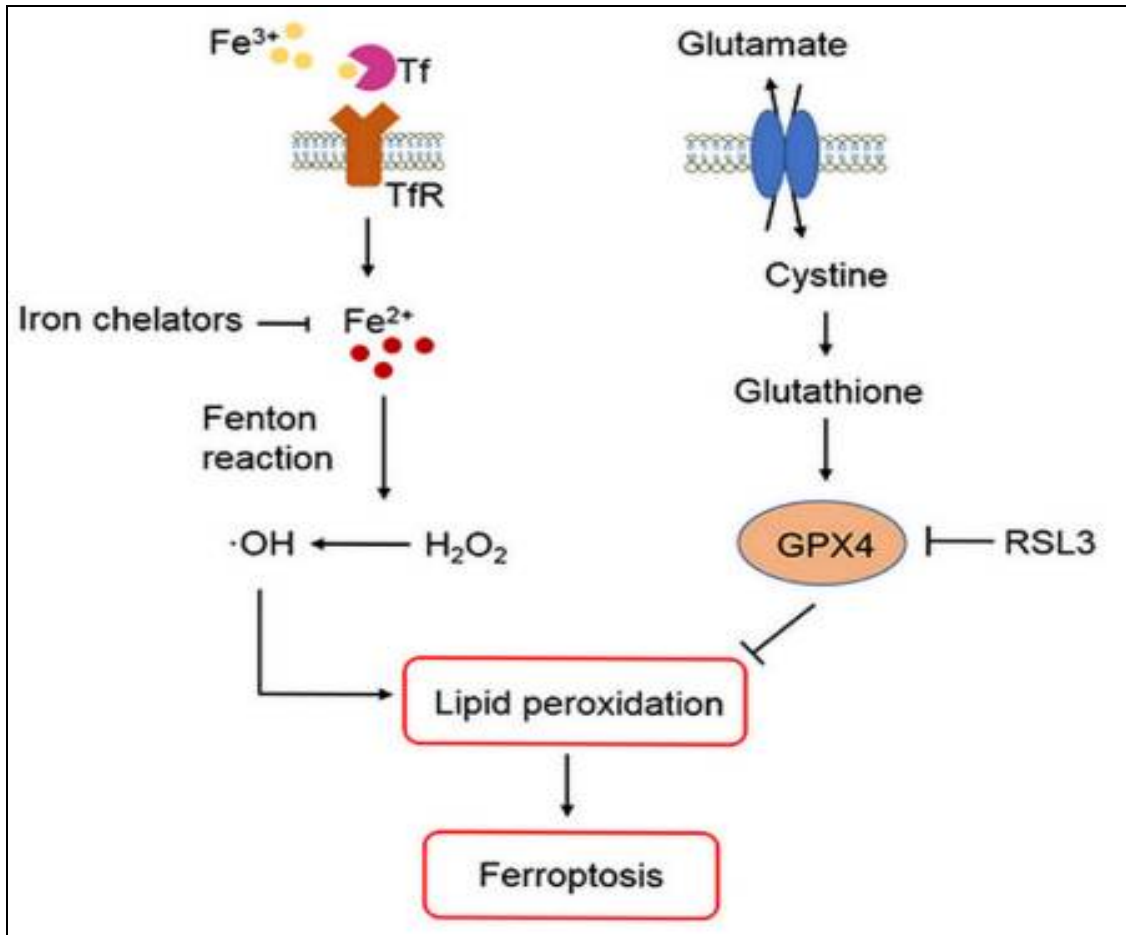
Des expériences in vitro et in vivo ont démontré que le stress oxydatif cellulaire induit par une surcharge en fer provoque une peroxydation lipidique accrue ainsi que des modifications des protéines et d'acides nucléiques. La surcharge en fer peut également

entraîner un dysfonctionnement mitochondrial en modifiant la morphologie des mitochondries et en diminuant le potentiel de leur membrane, ce qui entraîne une diminution de la production d'ATP et le déclenchement potentiel de ferroptose cellulaire.

Dans leur étude, Sripetchwandee et al. ont observé un gonflement des mitochondries, une dépolarisation et une production de ROS dose et temps-dépendants, suite à une surexposition au fer ferreux et ferrique. [47]

Le terme ferroptose a été inventé en 2012 pour décrire une forme de mort cellulaire dépendante du fer. [48] Elle est définie comme une forme de mort cellulaire régulée, dépendante du fer, causée par une peroxydation lipidique et des dommages membranaires ultérieurs. La ferroptose peut être déclenchée par la voie extrinsèque ou intrinsèque. La voie extrinsèque est initiée par la régulation des transporteurs (par exemple, l'inhibition de système transporteur d'acides aminés), tandis que la voie intrinsèque est principalement induite par le blocage de l'expression ou de l'activité des enzymes antioxydantes intracellulaires, telles que la glutathion peroxydase 4 (GPX4).

Certaines situations de stress physiologique (par exemple, une température élevée, une température basse, l'hypoxie et les radiations) induisent la mort cellulaire ferroptotique. La régulation anormale du métabolisme du fer est liée aux voies de dégradation des protéines, telles que l'autophagie et le système ubiquitine-protéasome. Ceci fait de la surcharge en fer une cause potentielle de diverses conditions pathologiques, notamment les lésions tissulaires aiguës, les infections, le cancer et la neurodégénérescence. [49]



**Figure 17:** Rôle du fer, glutathion et peroxydation des lipides dans la ferroptose [50]

## **IV-Le mécanisme de surcharge en fer chez les $\beta$ thalassémiques**

La surcharge en fer récurrente chez les  $\beta$  thalassémiques est classée parmi les hémochromatoses secondaires. Cette surcharge en fer est secondaire aux transfusions répétées de globules rouges dans les  $\beta$  thalassémies transfusion-dépendantes. Une unité de sang contient 200 mg de fer et la transfusion de 100 ml/Kg de sang (15-20 unités pour un adulte) peut élever la concentration de fer dans le foie à plus de 3 mg/g, ce qui est une élévation significative.

Néanmoins, la transfusion n'est pas la seule cause de cette surcharge puisqu'elle est aussi présente dans les  $\beta$  thalassémies non transfusions-dépendantes. En cas de  $\beta$  thalassémie, l'anémie déclenche une absorption gastro-intestinale accrue du fer, similaire à celle des personnes atteintes d'hémochromatose héréditaire. Ce déclenchement est la conséquence indirecte de l'excrétion de l'érythroferrone (ERFE) par les érythroblastes stimulés par l'érythropoïétine . Et comme établie précédemment, l'érythroferrone inhibe la synthèse de l'hepcidine par le foie. [51]

## V -Les manifestations cliniques de surcharge en fer chez les $\beta$ thalassémiques

L'hémochromatose se manifeste par de nombreux symptômes non spécifiques et peut être envisagée chez les patients présentant un ou plusieurs de ces symptômes :

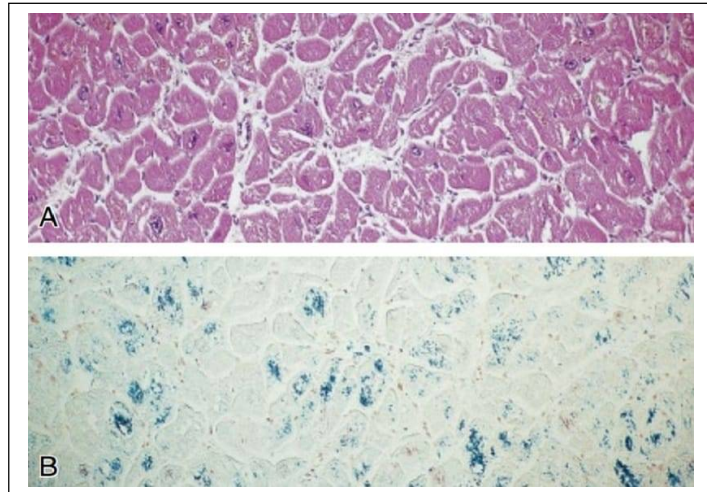
- \* Troubles du rythme, débit cardiaque élevé, hypertrophie et déformation du ventricule gauche
- \* Hypertension artériopulmonaire
- \* Symptômes pyramidaux progressifs et déficience intellectuelle
- \* Fibrose hépatique, cirrhose, encéphalopathies hépatiques et carcinomes hépatocellulaires
- \* Diabète
- \* Hypogonadisme, endométriose, infertilité, impotence et baisse de la libido
- \* Hypothyroïdie et hypoparathyroïdie
- \* Déformations osseuses, arthralgies
- \* asthénie, mélanodermie et syndromes inflammatoires [52]

### 1. Complications cardiaques

L'accumulation excessive de fer dans le cœur peut entraîner une cardiomyopathie de surcharge en fer (CIO), principale cause de décès chez les patients atteints d'hémochromatose. [52] La physiopathologie de la cardiomyopathie de surcharge en fer est multifactorielle, elle comprend les lésions médiées par les oxydants, l'interférence de la fonction électrique cardiaque et la fibrose, altérant ainsi les fonctions systolique et diastolique. L'accumulation du fer dans les cardiomyocytes nuit à la relaxation du myocarde et entraîne un dysfonctionnement cardiaque qui peut être à l'origine d'arythmies mortelles.(fig 19) [53], [54]

Pour résumer, les complications cardiaques que peut causer la surcharge en fer sont les suivantes :

- Insuffisance cardiaque
- Dysfonctionnement systolique
- Dilatation du ventricule gauche
- Cardiomyopathie
- Dysfonctionnement diastolique
- Régurgitation tricuspide
- Fibrose myocardique
- Hypertrophie du ventricule gauche
- Épanchement péricardique
- Arythmie
- Anomalies électrocardiographiques (ECG) [55]



**Figure 18:** Coupes post-mortem du myocarde d'un  $\beta$ -Thalassemique qui montre : (A) coloration de Perls et (B) Les fibres musculaires individuelles contiennent de lourds dépôts de pigments de fer. [56]

## 2. Complications vasculaires

La surcharge en fer joue aussi un rôle direct dans les complications vasculaires en compromettant la fonction endothéliale, ce qui contribue au développement l'hypercoagulabilité, complications thrombo-emboliques et l'athérosclérose artérielle précoce et subclinique. [53], [57] En outre, il a été démontré que la toxicité induite par la surcharge en fer dans le système vasculaire peut être accompagnée par hypertension pulmonaire. L'activation de la cascade de signalisation AGTR1 (récepteur de l'angiotensine II de type 1) a été considérée comme la cause sous-jacente du remodelage vasculaire et de l'hypertension pulmonaire par la génération de ROS et la réduction du NO. [58]

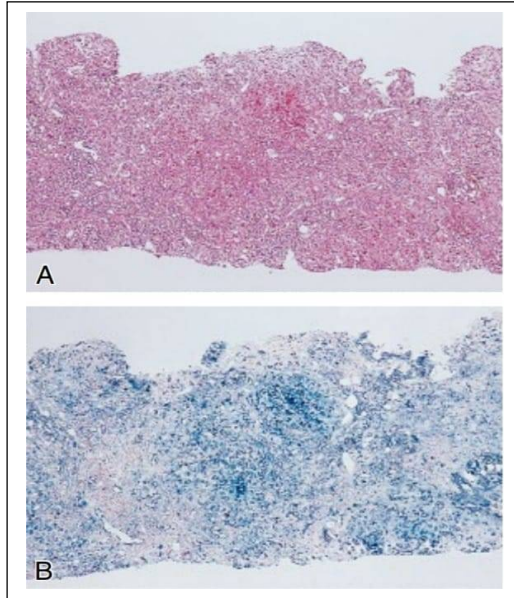
## 3. Complications neuro-cognitives

De façon analogue, les maladies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson (MP), la maladie d'Alzheimer (AD), la maladie de Huntington ou l'ataxie de Friedreich (FA), sont associées à des taux élevés de fer dans les régions cérébrales pathognomoniques, ce qui prouve divers schémas pathologiques. [59] La dérégulation de l'homéostasie du fer entraîne une neurotoxicité par différents mécanismes. Dans les neurones, une surcharge en fer peut induire l'apoptose tandis que dans les cellules gliales, elle peut augmenter la libération de cytokines pro-inflammatoires entraînant une neuroinflammation et une neurodégénérescence. [53], [60] La neurodégénérescence avec accumulation de fer dans le cerveau est caractérisée par symptômes pyramidaux progressifs, déficience intellectuelle et dépôt de fer dans les ganglions de la base. Dans le cas du parkinson, c'est l'accumulation du fer dans la substance noire qui altère la voie dopaminergique. [51]

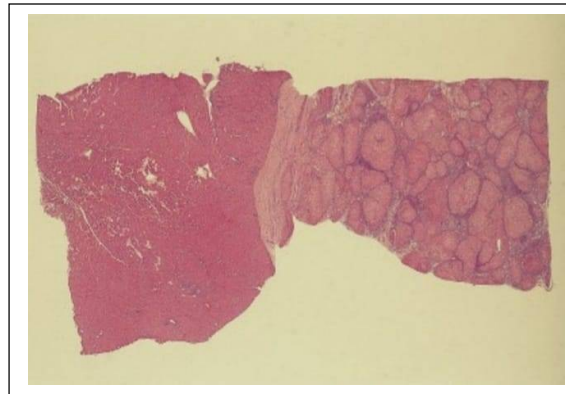
## 4. Complications hépatiques

Le foie est le principal organe affecté par le stress oxydatif induit par la surcharge en fer. Lorsque la saturation de la transferrine dépasse 75 %, le fer non lié à la transferrine dépasse la capacité antioxydante du foie et commence à s'accumuler dans cet organe, altérant la fonction des hépatocytes et entraînant une fibrose et une cirrhose. La surcharge en fer est également associée à un risque élevé de carcinome hépatocellulaire et d'autres types de cancer chez les patients atteints d'hémochromatose héréditaire et de  $\beta$ -thalassémie. [61] Cependant, il

n'est pas encore possible de distinguer les effets intracellulaires de la surcharge en fer qui favorisent la mort cellulaire de ceux qui augmentent la prolifération ou la survie cellulaire dans certains tissus qui évoluent vers la malignité. [53]



**Figure 19:** Coloration de perls d'une biopsie hépatique d'un patient  $\beta$ -Thalassémique qui montre : (A) des perturbations de l'architecture normale avec fibrose et (B) sidérose de grade IV avec dépôt de fer dans les cellules du parenchyme hépatique [56]



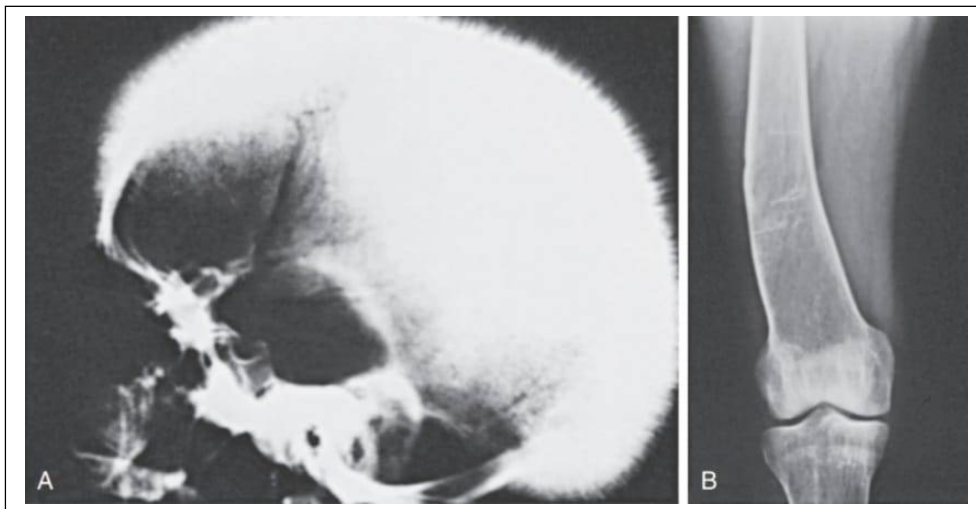
**Figure 20:** Coupe post-mortem prélevée sur le foie d'un patient de 27 ans  $\beta$ -Thalassémique majeur décédé d'un carcinome hépatocellulaire avec une cirrhose hépatique préexistante. [56]

## 5. Complications rénales

Les chercheurs ont démontré que l'accumulation de fer dans les lysosomes des cellules du tubule proximal joue un rôle dans la progression de l'insuffisance rénale en générant des ROS. La surcharge en fer induit des lésions tubulo-interstitielles et glomérulaires, ce qui entraîne un tableau clinique de protéinurie et d'hyperfiltration glomérulaire avec un risque de développer une insuffisance rénale terminale. [53], [62]

## 6. Complications osseuses

La surcharge en fer affecte l'équilibre entre la formation et la réabsorption des os, entraînant une faiblesse osseuse et une perte osseuse pathologique. L'excès de fer influence donc négativement l'activité et la minéralisation de la matrice extracellulaire des ostéoblastes matures. Les patients atteints de thalassémies risquent de développer plusieurs stades de faible densité minérale osseuse dont l'ostéoporose et l'ostéopénie. En effet, la surcharge en fer est considérée comme un facteur de risque d'ostéoporose puisqu'il existe une corrélation positive entre le développement de l'ostéoporose et la sévérité de la surcharge en fer. [53], [63]



**Figure 21:** Anomalies radiographiques osseuses d'un patient  $\beta$  thalassémique : (A), Radiographie du crâne illustrant l'aspect typique des "cheveux sur la tête". (B), Ostéoporose sévère, pseudofractures, amincissement du cortex et courbure du fémur. [12]

## 7. Complications endocriniennes

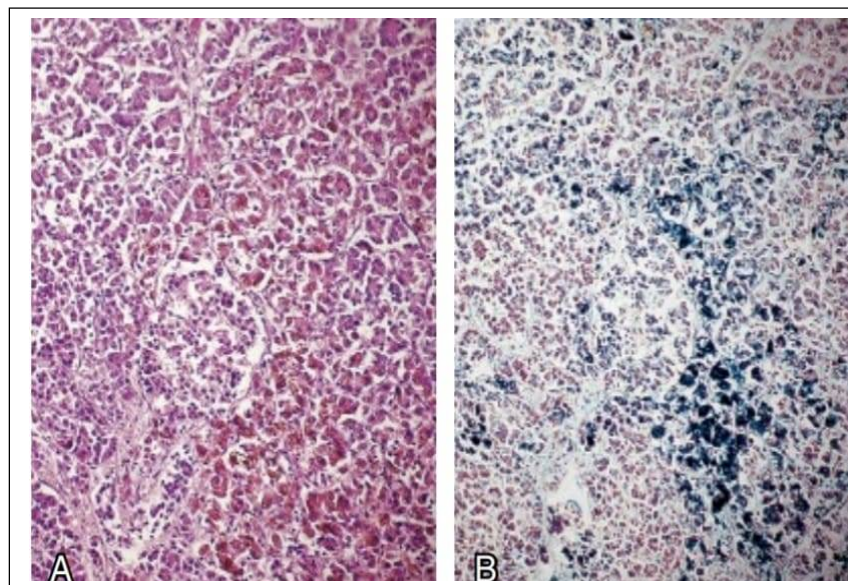
### \* Diabète

Le pancréas est très sensible à la toxicité ferreuse et, par conséquent, le dépôt de fer dans cet organe peut entraîner un diabète. La surcharge en fer induit un stress oxydatif et l'apoptose des cellules  $\beta$  pancréatiques qui synthétisent et sécrètent l'insuline, ce qui entraîne une altération de l'absorption du glucose par les cellules. Une petite augmentation des réserves

de fer peut jouer un rôle important dans la progression des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète. L'excès de fer nuit aussi à la signalisation du récepteur de l'insuline, ce qui aggrave la résistance à l'insuline (RI).

Ainsi, une fois que les niveaux de fer dans le corps augmentent, il y a simultanément une augmentation de la résistance hépatique et périphérique à l'insuline. Vers 1989-1990, une étude de cohorte a examiné la concentration de ferritine plasmatique et le rapport TfR/ferritine lié en rapport au risque de diabète de type 2 chez 32 826 femmes. Les chercheurs ont conclu qu'un stockage accru du fer, dû à une concentration élevée de ferritine et à un faible rapport TfR/ferritine, est associé à un risque élevé de diabète de type 2 chez les femmes en bonne santé, indépendamment des facteurs de risque connus du diabète. [64], [65]

En plus du pancréas et du foie, la surcharge en fer affecte aussi les adipocytes. En cas de surcharge en fer secondaire, lorsque l'hepcidine est régulée à la hausse, et que l'expression de la ferroportine est réduite, le fer s'accumule à l'intérieur des adipocytes et contribue à la résistance à l'insuline, en réduisant la production de l'hormone protéique adiponectine qui agit comme un sensibilisateur à l'insuline. L'excès de fer est donc impliqué dans la pathogenèse du syndrome métabolique. [53]



**Figure 22** : Coloration de perls de coupes post-mortem du pancréas d'un  $\beta$ -thalassémique qui montrent des dépôts de fer [56]

## \* Fertilité

Chez la femme, certains chercheurs ont analysé les données liées aux facteurs hormonaux et gynécologiques en rapport avec la surcharge en fer. Selon Vercellini et al, le stress oxydatif médié par le fer provenant des menstruations rétrogrades peut être considéré comme la cause la plus probable de l'endométriose et du risque élevé de carcinomes endométrioïdes et de carcinomes à cellules claires. L'endométriose peut causer à son tour l'infertilité. [66]

Des stockages de fer ont été identifiés dans les lésions endométriotiques, et même dans les trompes de Fallope de patientes diagnostiquées avec un cancer épithélial séreux de l'ovaire. Il a été suggéré que la tumorigenèse est une conséquence de l'augmentation de la production de ROS et du déséquilibre des antioxydants. et du déséquilibre des défenses antioxydantes. [53]

Pour ce qui est de l'homme, une surcharge en fer sévère – comme trouvée dans la  $\beta$ -thalassémie- affecte négativement les hormones de reproduction sériques (comme la testostérone), la fertilité masculine et la fonction sexuelle masculine. [67]

## 8. Complications immunitaires

La surcharge en fer peut augmenter le risque d'infection par son effet sur certaines cellules du système immunitaire. Cet effet se reflète en une diminution des lymphocytes T CD4+ en raison d'un raccourcissement de leur durée de vie cellulaire, une altération de l'activité phagocytaire des lymphocytes T CD8+, la mort de leucocytes polymorphonucléaires et de monocytes, ainsi que des altérations de la production et la fonction des cytokines des macrophages. Dans une étude portant sur des patients thalassémiques dépendants des transfusions et atteints d'hémochromatose secondaire, on a observé une déplétion des lymphocytes T CD4+ induite par le fer. Le NTBI augmente l'absorption du fer par les lymphocytes et, par conséquent, nuit à leur prolifération. Ce phénomène peut expliquer en partie l'altération de l'immunité humorale chez les patients en surcharge de fer. Le fer, étant un élément essentiel pour la multiplication et la virulence des bactéries, affecte l'immunité aussi en renforçant les agents pathogènes. Ainsi, la surcharge en fer peut augmenter le risque et la gravité et la sévérité des infections. [53], [68]

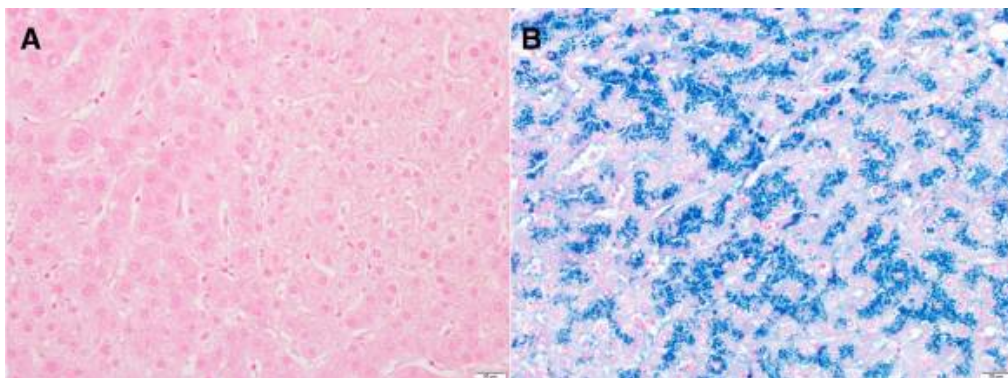
## VI-Le diagnostique de la surcharge en fer

La détection et quantification de la surcharge en fer sont primordiales dans l'initiation et suivi du traitement en plus de la prévention de ses complication.

### 1. Méthodes de quantification de la surcharge en fer

#### a. Ponction-biopsie hépatique

La biopsie hépatique permet de quantifier la concentration en fer hépatique (HIC) et d'analyser l'architecture du foie qui détermine si l'impact de la surcharge en fer sur l'organe a évolué vers une cirrhose. Mais cette méthode a été délaissée en raison de ses limites incluant sa nature invasive et le risque de complications qui comprennent des saignements à un taux de 1-6% et une mortalité de 1/10 000 sujets. De plus, le dépôt hétérogène du fer dans le foie entraîne une erreur d'échantillonnage et une variabilité élevée du coefficient de variation. [69], [70]



**Figure 23:** Comparaison entre l'histologie d'un foie normal (A) et d'un foie avec de l'hémosidérine dans presque tous les hépatocytes (B) [70]

#### b. La méthode SQUID

La susceptométrie biomagnétique du foie à l'aide d'un dispositif d'interférence quantique supraconducteur(SQUID) est une technique extrêmement sensible qui permet de mesurer de très petites variations du champ magnétique, telles que celles induites par la présence de fer hépatique superparamagnétique. La corrélation entre la teneur en fer du foie mesurée par susceptométrie biomagnétique et celle mesurée par biopsie du foie s'est avérée excellente, et cette technique est souvent considérée comme la référence non invasive pour la quantification

du fer hépatique. Cependant, un nombre limité de ces appareils sont disponibles dans le monde entier, ce qui rend cette approche inaccessible à la plupart des patients. [71]

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

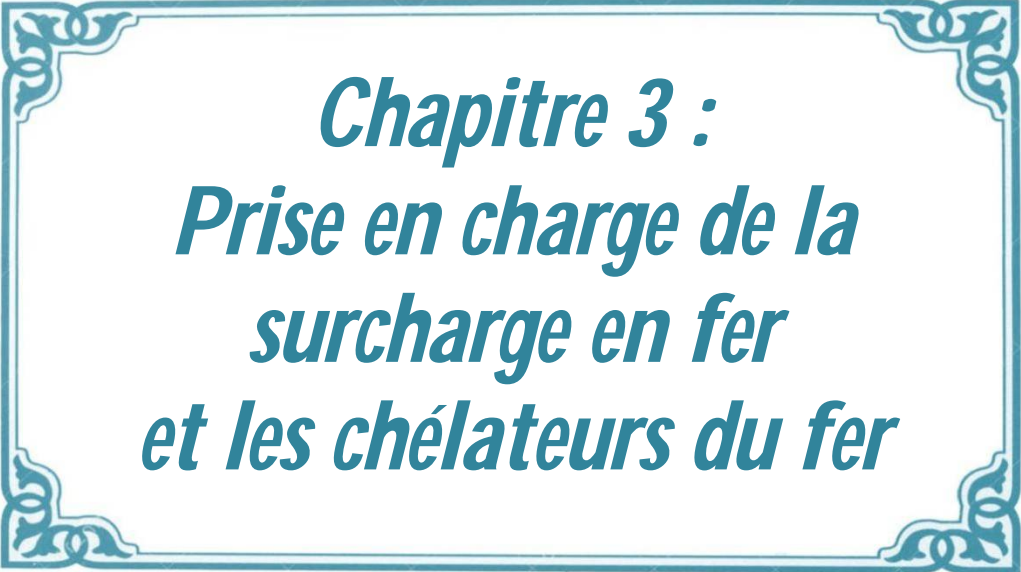
La plupart des directives pour la prise en charge de la thalassémie s'appuient désormais sur une surveillance non invasive par IRM pour diagnostiquer la surcharge en fer et adapter les méthodes de traitement. Celle-ci, utilisant les techniques R2 ou T2\*, a remplacé la biopsie du foie en tant que gold standard pour la quantification du fer dans le foie en raison de sa sécurité et de sa fiabilité. L'estimation de la LIC par IRM en milligrammes de fer par gramme de foie présente une corrélation fiable avec les réserves totales de fer de l'organisme.

L'IRM est également utilisée pour la quantification de la concentration en fer cardiaque en utilisant la technique T2\*, en millisecondes. Le T2\* se raccourcit à mesure que la concentration en fer du myocarde augmente. [72]

## 2. Le bilan d'évaluation du retentissement viscéral de la surcharge en fer

Une fois la surcharge en fer confirmée, il faut réaliser un bilan pour déterminer l'étendu de ses complications et aussi pour le surveiller l'adhésion aux modalités thérapeutiques.

- \* **La ferritine, le Cs-Tf et l'hémogramme** permettent de déterminer la situation ferrique de manière non invasive.
- \* **La mesure de glycémie** permet de surveiller l'impact de l'hémochromatose sur le pancréas.
- \* **La testostérone chez l'homme** permet de surveiller l'impact de l'hémochromatose sur la fonction gonadotrope.
- \* **Les transaminases, l'échographie hépatique et l'IRM hépatique** permettent de surveiller la fonction hépatique.
- \* **L'échographie cardiaque** permet de surveiller l'évolution d'une cardiomyopathie de surcharge.
- \* **L'ostéodensitométrie** permet de surveiller le maintien de l'équilibre osseux. [73]



***Chapitre 3 :  
Prise en charge de la  
surcharge en fer  
et les chélateurs du fer***

## I -Prévention de la surcharge en fer :

### 1. Approches visant l'hepcidine :

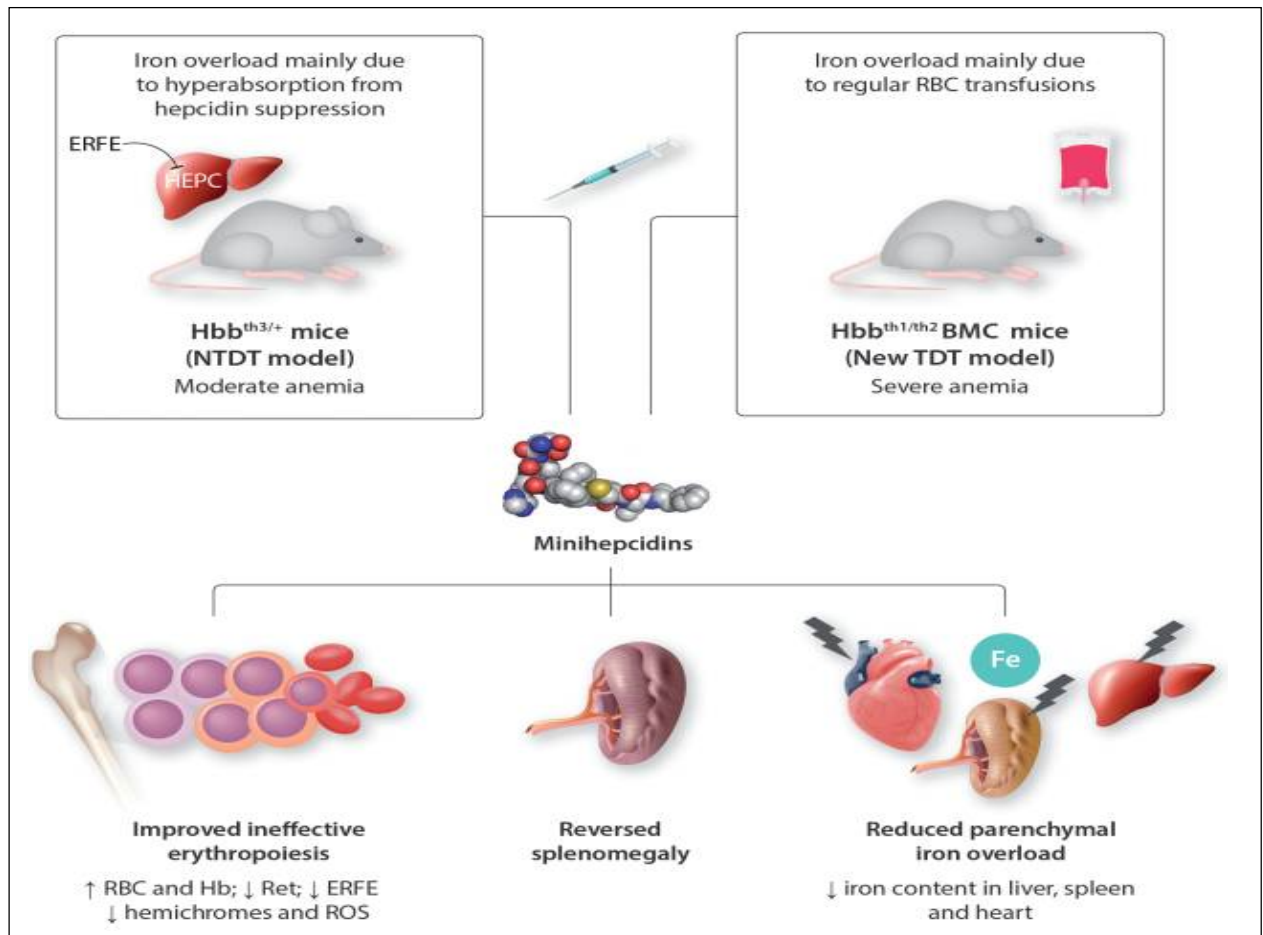
#### a) Mini-hepcidines :

Il a été établi dans le chapitre précédent que l'hepcidine est l'hormone clé dans le maintien de l'homéostasie du fer. Cela pousse à l'évaluer comme solution thérapeutique en cas de surcharge en fer. Malheureusement, la synthèse de l'hepcidine n'est pas aussi simple que dans le cas de plusieurs autres hormones. Même si l'hepcidine est composée de seulement 25 acides aminés, les huit cystéines qui forment quatre liaisons disulfures déterminent une structure hautement repliée compliquée à reproduire. Les tentatives de synthèse d'une quantité suffisante de l'hormone dans sa conformation naturelle se sont avérées extrêmement difficiles. De plus, l'hormone naturelle a une courte demi-vie plasmatique, étant rapidement éliminée par protéolyse et la clairance rénale. Pour y remédier, une autre approche est représentée par la production de molécules à action prolongée, appelées "mini-hepcidines".

Les mini-hepcidines sont des peptides synthétiques contenant la séquence N-terminale minimale (7 à 9 acides aminés) de l'hepcidine et donc capables de se lier à la ferroportine et d'induire sa dégradation, et qui ont été modifiés pour être résistants à la protéolyse. Les mini-hepcidines ont déjà été utilisées dans des modèles murins de  $\beta$ -thalassémie NTDT. Dans ce dernier, elles se sont avérées utiles pour réduire la surcharge en fer et la splénomégalie, mais ont également amélioré l'anémie en diminuant l'érythropoïèse ou en augmentant la durée de vie des globules rouges par la réduction de la formation des hémichromes et d'espèces réactives de l'oxygène.

Les recherches de sur le modèle murin prouvent que le traitement par les agonistes de l'hepcidine représente une approche fascinante et physiopathologiquement solide pour traiter la surcharge en fer dans une variété de conditions, y compris la  $\beta$ -thalassémie. Dans un avenir proche nous comprendrons la place de ces médicaments dans le scénario passionnant et en évolution rapide. Mais, actuellement, la question se pose toujours sur la viabilité de l'utilisation des mini-hepcidines dans le contexte clinique.

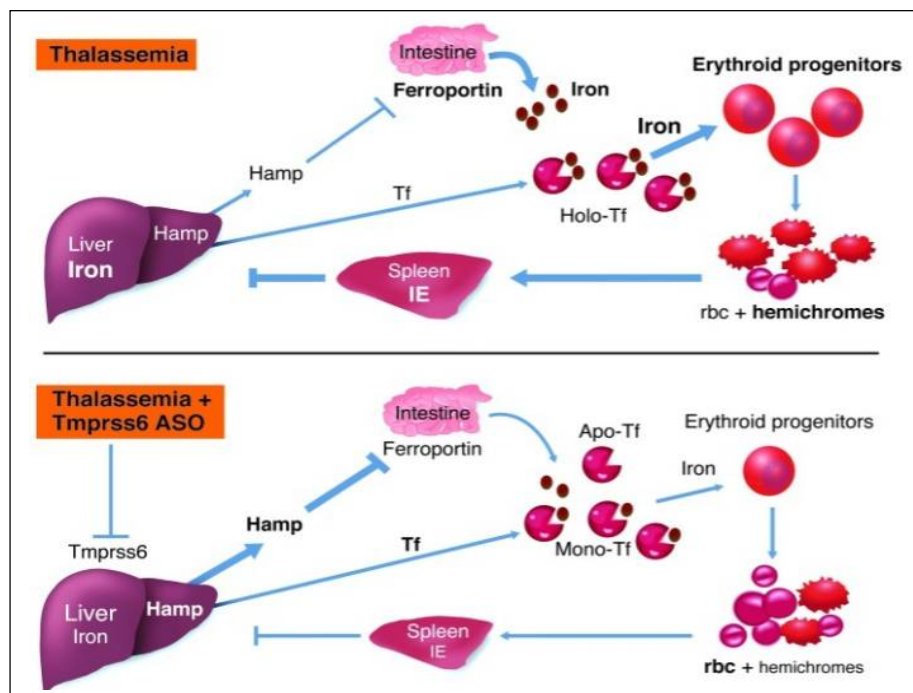
Malgré les progrès extraordinaires réalisés en vue d'une guérison définitive de la  $\beta$ -thalassémie, que ce soit par allogénisation, par cellules hématopoïétiques ou par thérapie génique, une grande partie du fardeau de la maladie pèse sur les populations à faible revenu ayant un accès limité à ces ressources sophistiquées, d'où l'importance des avancées dans la prévention de la surcharge en fer. [74]



**Figure 24 :** Les effets des minihepcidines sur les rats à NTDT et les rats à TDT [74]

## b) Anti-TMPRSS6

Une autre approche pour améliorer la surcharge en fer consiste à augmenter la synthèse hépatique de l'hepcidine en supprimant le gène *TMPRSS6*. Ce gène régule la production d'hepcidine en clivant l'hémojuveline (HJV), un modulateur important de l'expression de l'hepcidine. Un certain nombre d'études sur des souris présentant un phénotype  $\beta$ -thalassémique ont montré que la délétion ou la régulation négative du gène *TMPRSS6* améliorait l'anémie, l'inefficacité de l'érythropoïèse, la splénomégalie, et la surcharge en fer tissulaire et fer sérique. Les souris traitées ont également présenté une diminution de la formation d'hémichrome, de l'apoptose et des ROS ainsi qu'une amélioration de la durée de vie des GR. L'inhibition de ce gène se fait à l'aide d'oligonucléotides antisens (ASO) ou par des petits ARN interférents (siRNA). Un essai clinique multicentrique à la phase 2a, randomisé et ouvert (NCT04059406), est en train de recruter des patients NTDT de plus de 18 ans pour évaluer l'efficacité, la sécurité, la tolérabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique de IONIS *TMPRSS6*-LRx administré par voie sous-cutanée. [75]–[77]

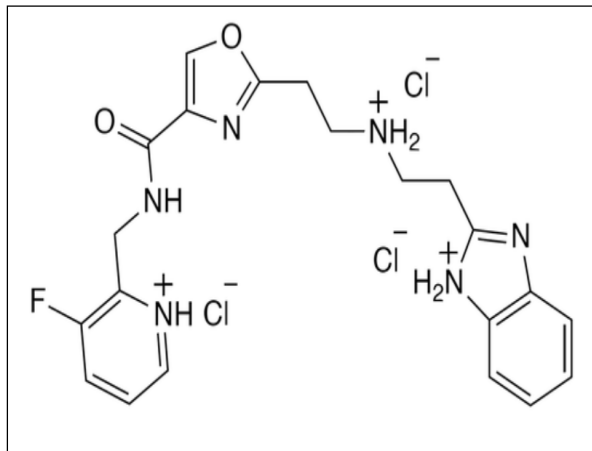


**Figure 25:** Schématisation du mécanisme des anti-TMPRSS6 dans l'amélioration de l'anémie et de la surcharge en fer chez les  $\beta$ -thalassémiques [78]

### c) Inhibiteurs de la ferroportine :

Une approche plus récente pour cibler l'érythropoïèse inefficace par la modulation du métabolisme du fer implique l'utilisation d'inhibiteurs de la ferroportine. Un composé décrit dans ce domaine est le VIT-2763, une petite molécule orale qui agit comme un inhibiteur de la ferroportine. Dans le milieu intracellulaire, le VIT-2763 est en compétition avec l'hepcidine pour la liaison à la ferroportine et déclenche l'internalisation et l'ubiquitination de la ferroportine. Dans le modèle murin, le VIT-2763 a amélioré l'anémie et l'érythropoïèse. Les taux de ROS ont également été réduits et par la suite les dommages oxydatifs globaux aussi. L'oxygénation globale des tissus a parallèlement été améliorée après son administration. De même, la surcharge en fer dans le foie a diminué avec son utilisation. Chez les rongeurs, le médicament a bien été toléré, sans effet indésirable observé, pour une dose supérieure à 600 mg/kg sur 14 jours, et aucune toxicité limitant la dose n'a été observée dans les études plus longues. Toutes ces données prouvent l'efficacité thérapeutique de l'inhibiteur de la ferroportine VIT-2763 administré par voie orale pour les patients atteints de  $\beta$ -thalassémie.

Afin de déterminer la sécurité, la tolérance, les propriétés pharmacocinétiques et les effets pharmacodynamiques du VIT-2763, une phase 1 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo en groupe parallèle, a été réalisée sur des volontaires sains, hommes et femmes, âgés de 18 à 65 ans. Soixante-douze participants ont terminé le traitement et ça n'a donné lieu à aucun effet indésirable sérieux ou grave. En se basant sur ces résultats, Vifor Pharma a lancé un essai de phase 2 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et en groupes parallèles (NCT04364269) afin d'étudier la sécurité, la tolérabilité et l'efficacité de doses multiples du VIT-2763 par rapport à un placebo dans le cadre d'une thalassémie non-transfusions dépendante. [75], [77]



**Figure 26:** Structure chimique du VIT-2763 [79]

## 2. Autres approches :

En ce qui concerne les approches de prévention ne visant pas l'hepcidine, on cite :

- \* **Transferrine injectable** : réduit l'absorption du fer en bloquant le récepteur de transferrine 1
- \* **Protoporphyrine IX** : réduit le recyclage du fer en inhibant l'hème oxygénase I [80]

## II -Place de la chélation dans le traitement de la surcharge en fer

### 1. Introduction à la chélation

La thérapie par chélation est le principal traitement de l'intoxication par les métaux lourds. La chélation est un processus dans lequel les ions/molécules d'un ligand se lient aux atomes métalliques centraux par une liaison de coordination dans une structure cyclique ou en anneau. Un ligand est un ion ou une molécule qui possède deux atomes ou plus capables de céder une paire d'électrons pour former une liaison avec un atome/ion métallique.

En fonction de la nature de la liaison entre le ligand et l'atome covalent, les ligands peuvent être classés en trois types :

- \* Unidenté (un atome donneur ; par exemple,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ),
- \* Bidenté (deux atomes donneurs ; par exemple,  $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ )
- \* Polydenté (plus de deux atomes donneurs ; par exemple, EDTA).

Les ligands qui sont capables de se lier à un atome central par l'intermédiaire de deux atomes différents, mais qui ne peuvent se lier qu'à un seul à la fois, sont appelés ligands ambidentés (par exemple,  $\text{SCN}^-$ ).

Les ligands polydentés forment des complexes cycliques à cinq ou six chaînons, qui sont plus stables que les complexes ligand-métal monodentés.

La stabilité de ces complexes varie en fonction des interactions entre le ligand et l'ion métallique. Le mercure et de plomb ont des affinités plus élevées pour les ligands d'azote et de soufre que pour les ligands d'oxygène, tandis que l'inverse est vrai pour les atomes de calcium. Ces différences d'affinité constituent le principe de base pour la sélection des agents chélateurs. [81]

### 2. Caractéristiques d'un bon chélateur

Les caractéristiques d'un bon chélateur sont résumées ci-dessous :

- \* Avoir une toxicité minime ;

- \* Capable de former des complexes chimiquement inertes et non toxiques avec les atomes/ions métalliques.
- \* Être suffisamment lipophile ou de petite taille moléculaire pour traverser les membranes vers les sites intracellulaires de stockage des métaux.
- \* Avoir une plus grande affinité pour les métaux que pour les autres ligands corporels.
- \* Capable de former un complexe à stabilité constante jusqu'à son excrétion.
- \* Avoir une demi-vie endogène longue pour donner suffisamment de temps pour chélater le métal toxique libre qui diffuse à partir des sites de stockage.
- \* Avoir une bonne biodisponibilité orale pour permettre une administration facile et une acceptation plus large de l'utilisation assurant une meilleure conformité.
- \* Capable de former un complexe facilement excrété du corps sans autre interaction avec les organes vitaux.
- \* Forme un complexe hydrosoluble pour améliorer la clairance rénale des métaux, alternativement la clairance biliaire.
- \* Le complexe métal-chélateur doit être résistant à la dégradation hydrolytique aux pH physiologique, c'est-à-dire 7,4 en milieu extracellulaire et environ 6,8 en milieu intracellulaire, et résistant à la dégradation métabolique pour favoriser son excrétion plutôt que sa redistribution. [81], [82]

### 3. Particularités de la chélation du fer

Le principal objectif de la chélation du fer est de maintenir l'homéostasie sans inhiber les processus métaboliques clé pour lesquels il est essentiel. La biodistribution, et donc l'accès des chélateurs aux pools de fer intracellulaires et extracellulaires, est déterminée par la taille, la charge et la solubilité lipidique des chélateurs. En effet, les molécules les plus petites peuvent être absorbées plus efficacement par l'intestin, de sorte que les chélateurs actifs par voie orale ont tendance à être bidentés ou tridentés, puisqu'il est difficile de concevoir des molécules hexadentées avec des poids moléculaires inférieurs à 400U. En plus d'être

absorbées plus rapidement par le tractus gastro-intestinal, les petites molécules bidentées à charge neutre sont capables d'accéder aux pools de fer intracellulaires plus rapidement.

Le fer chélatable est dérivé principalement de deux grands pools de fer et est excrété dans l'urine et/ou les fèces selon le chélateur utilisé. Ces deux principales sources sont le fer issu du catabolisme des globules rouges par les macrophages et le fer issu du recyclage de la ferritine principalement par les hépatocytes.

Les chélateurs du fer peuvent potentiellement intercepter le fer libéré par les macrophages avant qu'il ne se lie à la transferrine ou à l'albumine plasmatique, mais ceci dépendamment de leur demi-vie plasmatique et de la lenteur de leur inactivation par le métabolisme. En revanche, la mobilisation du fer intracellulaire issu de la ferritine est favorisée par des propriétés telles que la solubilité lipidique, le faible poids moléculaire et la charge neutre. Cette source représente environ la moitié de tout le fer chélaté, et son importance est proportionnelle à la quantité de fer stocké dans les cellules et au taux de renouvellement de celles-ci.

Étant donné que les deux principaux pools de fer chélatable sont constamment générés, soit par le catabolisme des globules rouges, soit par le catabolisme de la ferritine, sur le plan thérapeutique, une exposition continue à des doses modérées de chélation du fer est préférable à des doses élevées intermittentes. En plus de maximiser l'excrétion du fer, l'exposition continue à la chélation permet d'éliminer le NTBI et le fer plasmatique labile (LPI) lorsqu'ils sont présents dans le plasma.

Ainsi, le succès des chélateurs du fer est également affecté par leurs interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : selon le taux d'absorption, d'élimination et de métabolisme, les concentrations plasmatiques et cellulaires des chélateurs et de leurs complexes ferriques diffèrent considérablement. Comme les deux pools de fer chélatable sont limités, l'augmentation de la dose d'un chélateur n'a pas un effet proportionnel accru sur l'excrétion du fer, au contraire, elle augmente le risque de toxicité de façon disproportionnée par l'excès de chélateur libre. À l'heure actuelle, trois chélateurs sont autorisés pour le traitement de la surcharge en fer transfusionnelle : la desferrioxamine (DFO), la déferiprone (DFP) et le déférasirox (DFX). [83]

#### 4. Importance de la chélation chez les thalassémiques

L'excès de fer dans la  $\beta$ -thalassémie se développe souvent très tôt, avant même que le patient ne reçoive une quelconque transfusion sanguine. L'évaluation de la charge en fer est essentielle pour déterminer les résultats cliniques, décider du moment de commencer la chélation, choisir le régime à prescrire, surveiller en permanence l'efficacité de la chélation et l'ajuster. L'instauration d'une chélation relativement intensive chez les jeunes enfants permet de prévenir les malformations et les anomalies endocrines.[84] De plus, le progrès dans les connaissances en transfusion sanguine et en utilisation des chélateurs de fer a complètement transformé cette maladie, qui était une maladie infantile mortelle, en une maladie chronique de l'adulte. De nombreuses études ont montré que les avancées des soins médicaux et la bonne observance du traitement par TIC contribuent à augmenter la survie et la qualité de vie des patients. [85]

En effet, sur le long terme, la chélation combinée avec la DFP et la DFO réduit rapidement le fer hépatique, la ferritine sérique et, plus important encore, la sidérose myocardique et améliore ainsi la fraction d'éjection ventriculaire gauche.[86] Des études ont trouvé un effet additif des 2 médicaments, probablement parce qu'ils accèdent à différents pools de fer. Lorsqu'il est administré en association, la DFP améliore la capacité de la DFO à chélater le fer en accédant rapidement aux fractions de NTBI et en les faisant circuler, fractions qui, autrement, ne sont que lentement accessibles à la DFO. [87] Aussi, plusieurs études ont rapporté des résultats concordants.[88]

Un effet frappant sur la mortalité cardiaque et donc sur la survie globale a été observé à Chypre après l'an 2000, lorsque la monothérapie à base de DFO a été remplacée par un traitement combiné. Les résultats d'une analyse multivariée ont indiqué que la chélation combinée était le seul facteur indépendant associé à une amélioration de la survie.[89] Dans un essai clinique randomisé multicentrique d'une durée de 7 ans, aucun décès n'est survenu avec la DFP seule ou avec l'utilisation combinée de la DFP et DFO.[90]

Et enfin, Farmaki et al[91] ont signalé une inversion de l'hypothyroïdie et des anomalies de la tolérance au glucose ainsi qu'une diminution du besoin de testostérone après normalisation des réserves de fer avec une chélation intensive combinée du fer. [92]

### III-Historique des chélateurs de fer

Comme il a été démontré précédemment, le fer est un élément essentiel à la survie de tous les organismes vivants. Son acquisition par les plantes et micro-organismes se fait à travers la synthèse de chélateurs de fer de faible poids moléculaire appelés sidérophores. Cette appellation signifie "porteurs de fer" en grec. Les mycobactéries synthétisent et utilisent au moins trois types de sidérophores : les mycobactines, les exochelines et les carboxymycobactines. Les mycobactines furent les premiers sidérophores découverts et étudiés en profondeur. Depuis 1910, furent plusieurs tentatives d'isolation et de caractérisations des sidérophores pour enfin obtenir une identification et nomination de la première mycobactine en 1950. [93]

Quant à la desferrioxamine B (DFOB), c'est un acide trihydroxamique linéaire sidérophore qui a été caractérisé pour la première fois à la fin des années 1950 comme métabolite du *Streptomyces pilosus*, une bactérie du sol isolée à Rome, en Italie. Depuis, il a été démontré que de nombreuses espèces d'actinomycètes terrestres et marins produisent de la DFOB.

Les propriétés extraordinaires de chélation de la DFOB ont rapidement été reconnues comme ayant un potentiel thérapeutique important, ce qui a accéléré son utilisation pour le traitement de la surcharge en fer secondaire associée à la  $\beta$ -thalassémie et d'autres affections chroniques liées au fer. Le premier patient atteint d'hémochromatose a été traité par DFOB en 1961, et les résultats positifs ont conduit à des essais cliniques élargis peu après pour le traitement de la surcharge en fer secondaire à la  $\beta$ -thalassémie.

Ce qui est remarquable dans l'évolution clinique de la DFOB, c'est le délai extrêmement court entre la découverte de l'organisme producteur *S. pilosus* en 1958, l'isolement et la caractérisation de la DFOB en 1960 et son accession au statut de traitement de première intention de la  $\beta$ -thalassémie au milieu des années 1960 au Royaume-Uni. Le sel mésylate de DFOB (Desferal®) figure sur la liste modèle actuelle des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et a été pendant environ 30 ans le seul traitement disponible pour les patients souffrant de surcharge en fer secondaire. Il reste utilisé en monothérapie ou en association avec deux autres agents synthétiques, le déférasirox et la déferiprone pour de surcharge en fer. [94]

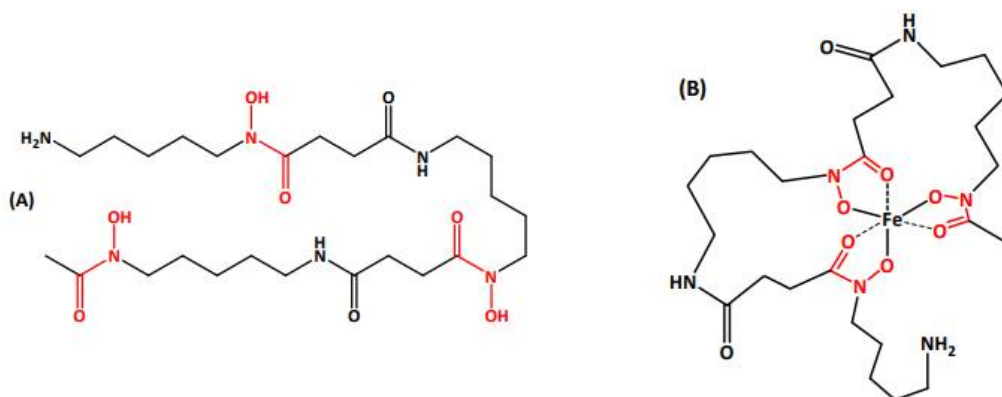
La déféripone a été conçue, synthétisée et testée in vitro et in vivo en 1981 par Kontoghiorghes G. J. après sa découverte d'une nouvelle classe de chélateurs du fer (1978-1981), destinée à un usage clinique. Elle a été utilisée pour la première fois sur un patient en 1987. Le voyage à travers les années pour le traitement de la thalassémie avec la déféripone a été très difficile avec une tournure d'événements intrigante, qui se poursuit jusqu'à aujourd'hui. Malgré de nombreux obstacles, telles que l'utilisation extensive de protocoles de dosage sous-optimal de la déféripone, l'objectif du traitement, à savoir l'élimination complète de l'excès de fer chez les patients atteints de thalassémie majeure, a été atteint dans la plupart des cas après l'introduction d'associations spécifiques de la déféripone. [95]

Pour ce qui est du déférasirox, il a été sélectionné parmi plus de plus de 700 composés dans le cadre d'un programme de développement rationnel de médicaments. C'est le chélateur de fer utilisable le plus récent puisqu'il a été développé entre 1997 et 2007, et a été approuvé en novembre 2005 dans le cadre du programme d'approbation accélérée de la FDA. [96] Les données à long terme continuent de confirmer son efficacité et sa sécurité. Le traitement par chélation au déférasirox, pratique, efficace et tolérable, constitue une avancée significative dans le traitement de la surcharge en fer transfusionnelle. [97]

## IV -Les chélateurs utilisables

### 1. Déféroxamine (DESFERAL®)

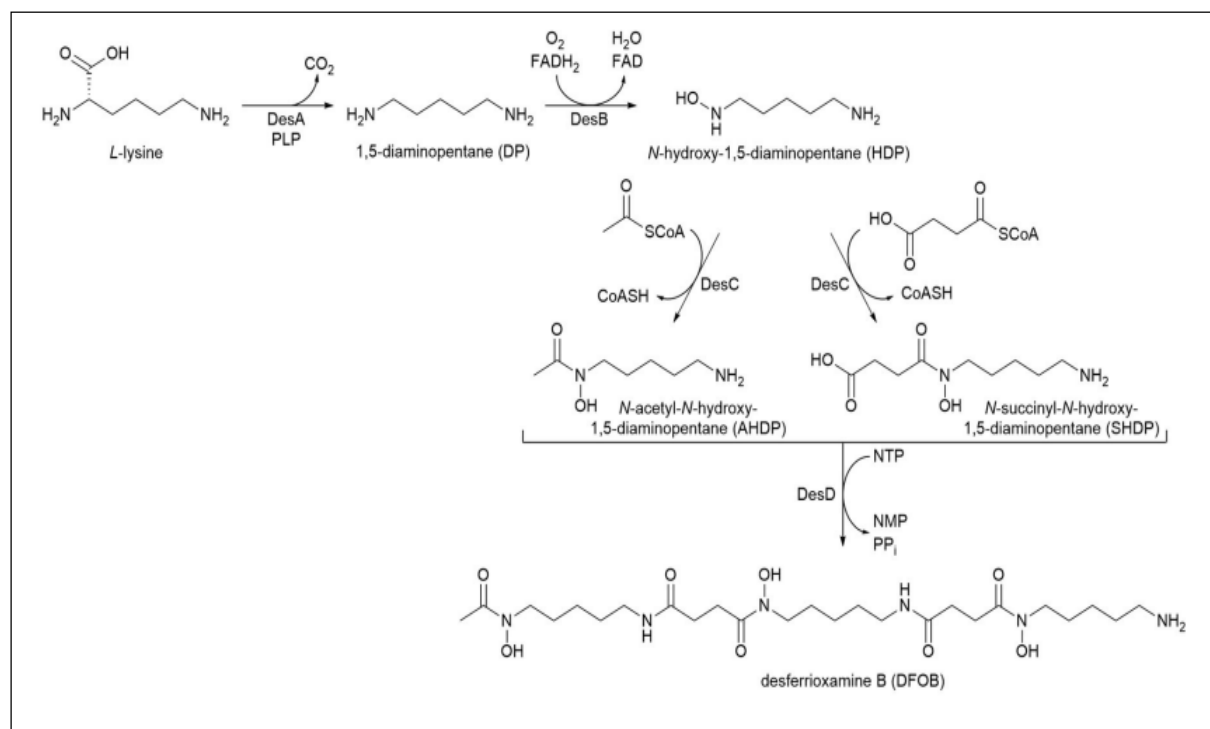
\* **Structure:**



**Figure 27:** Structure de la déféroxamine (A) et de la féroxamine (B) [98]

La très haute affinité du DFOB pour le  $\text{Fe}^{3+}$  et pour les ions de métaux durs en général découle du fait que sa structure linéaire contient **trois groupes fonctionnels hydroxamiques bidentés (A)** qui s'enroulent autour de l'ion ferrique pour former **un complexe octaédrique neutre et très stable (B)**. [98]

La desferrioxamine B est biosynthétisée par *Streptomyces pilosus* à travers une fermentation. Cette synthèse passe par plusieurs étapes [figure 29] incluant en premier la décarboxylation de la L-Lysine, puis l'hydroxylation de la cadavérine résultante pour donner la N-hydroxycadavérine. Ensuite N-hydroxycadavérine est carboxylée pour donner soit N-acetyl-N-hydroxy-1,5-diaminopentane (AHDP) or N-succinyl-N-hydroxy-1,5-diaminopentane (SHDP). Ces derniers seront condensés pour former au final la déféroxamine B. [99]



**Figure 28:** Synthèse de la déféroxamine B [99]

### **\* Mécanisme d'action :**

La structure de la déféroxamine B avec 3 groupements hydroxamiques bidentés est parfaite pour la captation de l'ion  $Fe^{3+}$ . De plus, celle-ci peut éliminer le fer uniquement des protéines de stockage (ferritine et hémosidérine) et non de l'hémoglobine et de la transferrine, ce qui permet de traiter la surcharge en fer sans engendrer des évolutions cliniques indésirables. [98]

### **\* Pharmacocinétique :**

Même si la déféroxamine (Desféral®) est théoriquement le plus puissant des chélateurs utilisables, son grand poids moléculaire lui confère une mauvaise biodisponibilité par voie orale. Il doit être utilisé par voie sous-cutanée ou intraveineuse, avec la voie sous-cutanée réservée au traitement chronique de la surcharge en fer, et la voie intraveineuse réservée au traitement d'urgence d'intoxication aiguë au fer. Comme elle a une demi-vie courte de 20 à 30 minutes chez les humains, la déféroxamine requiert une administration continue pour son bon fonctionnement. Une fois liée, la féroxamine résultante est très soluble dans l'eau.

Si la chélation se produit dans les hépatocytes, le composé sera excrété dans la bile et éliminé dans les fèces, et si la chélation se produit avec le fer libre dans le plasma ou d'autres tissus, il sera excrété par les reins et éliminé dans les urines. [100], [101]

### **\* Posologie**

La posologie pour l'adulte se situe entre 40 et 50 mg/kg par voie sous-cutanée, et de manière continue à l'aide d'une pompe spécifique, et ceux pendant huit à 12 heures, habituellement la nuit, pendant cinq à sept jours par semaine. La posologie exacte est déterminée en fonction d'intensité de la surcharge en fer, mais il est recommandé de ne pas dépasser 50 mg/kg à cause de l'augmentation exponentielle de la toxicité après ce seuil. La seule exception à cette condition est les patients présentant une surcharge menaçante avec atteinte cardiaque où une posologie de 60 mg/kg par voie veineuse peut être administrée. [100], [101]

Pour l'enfant, l'administration de la déféroxamine peut commencer partir de 2 ans à condition que le patient ait déjà reçu 10 à 20 transfusions et/ou avec une ferritine qui dépasse 1000 µg/L. Le traitement est débuté à 40 mg/kg/j 5 fois par semaine administré de même que pour l'adulte. Au fur et à mesure que l'enfant grandit et que les besoins transfusionnels changent, la dose doit être revue, en visant 40-50 mg/kg, 5-7 j par semaine. Cette stratégie permet une progression normale de la croissance chez les enfants atteints de TM, tout en évitant la toxicité induite par les chélateurs si les doses sont soigneusement ajustées en fonction du degré de surcharge en fer. [102]

**\* Contre-indications :**

La déféroxamine est considérée comme relativement sûre et bien tolérée par les patients. Son utilisation est contre-indiquée chez les patients ayant déjà eu des réactions d'hypersensibilité au médicament et chez ceux qui présentent une maladie rénale ou une anurie. Dans le contexte de grossesse, la déféroxamine est généralement réservée aux femmes présentant un risque élevé de complications cardiaques ou de symptômes graves secondaires à une intoxication aiguë. Bien qu'il n'y ait pas de preuves indiquant que le médicament soit tératogène, des études animales ont montré des effets indésirables sur le fœtus. Les cliniciens doivent être prudents dans l'utilisation du médicament pendant la grossesse, et le rapport bénéfices-risques doit être pris en considération dans chaque cas. On ignore toujours si la déféroxamine est excrétée dans le lait maternel. [100]

**\* Effets indésirables :**

- **Ototoxicité et toxicité rétinienne :** Le traitement chronique par la déféroxamine peut entraîner une perte auditive neurosensorielle et une rétinopathie. Bien que le mécanisme des lésions oculaires ne soit pas bien compris, il semble qu'ils soient partiellement dû à des lésions de l'épithélium pigmentaire de la rétine, ce qui peut entraîner une baisse de l'acuité visuelle, des défauts du champ visuel et des défauts de la perception des couleurs. La perte d'audition et de vision peut être réversible si le patient arrête le médicament dès l'apparition des symptômes.

- **Toxicité osseuse** : Un retard de croissance peut également se produire chez les enfants recevant un traitement par déféroxamine, et les cliniciens doivent surveiller les patients pour s'assurer que la vitesse de croissance est appropriée au fil du temps.
- Les effets secondaires aigus peuvent inclure des plaintes gastro-intestinales, la décoloration de la peau, l'irritation cutanée et l'anaphylaxie.
- La chélation du fer et la formation de la féroxamine, un composé hydrosoluble, peuvent entraîner une coloration rose des urines.
- La déféroxamine peut augmenter le risque d'infection par des agents pathogènes spécifiques et des champignons invasifs tels que la mucormycose.
- **Toxicité pulmonaire** : Le SDRA est une autre complication potentielle et rare qui survient le plus souvent lorsque le médicament est administré par perfusion intraveineuse pendant plus de 24 heures.

Administrer moins de 2,5 g de déféroxamine par jour et surveiller l'indice thérapeutique est le meilleur moyen d'éviter ces complications. [100]

**\* Interactions médicamenteuses :**

- **Déférasirox : Précaution d'emploi** Risque d'hyperchélation.
- **Acide ascorbique : Précaution d'emploi** : anomalies de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C). Il faut donc surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.
- **Médicaments néphrotoxiques** : Risque de majoration de la néphrotoxicité.
- **Médicaments ototoxiques** : Risque de majoration d'ototoxicité. [103]

**\* Précautions d'emploi et surveillance :**

Le traitement par déféroxamine peut être un processus fastidieux et douloureux, avec des réactions cutanées locales fréquentes. Le patient aura besoin de relations de soutien solides avec plusieurs prestataires, infirmières et famille pour maximiser l'adhésion. Pour que

le traitement par chélation soit sûr, le patient doit se conformer à son médecin traitant, son ophtalmologue, son endocrinologue, son néphrologue et son hématologue. Ces équipes interprofessionnelles sont essentielles pour obtenir des résultats satisfaisants qui réduisent la mortalité et les complications. Beaucoup de patients recevant un traitement de chélation commencent à un jeune âge en raison d'une maladie héréditaire. Dans ce groupe d'âge, l'adhésion au traitement est généralement élevée par rapport aux autres en raison du soutien parental.

La conformité au régime strict peut devenir problématique à l'adolescence ou lorsque les charges de la vie deviennent trop lourdes à gérer pour le patient. Une étude multicentrique menée en Allemagne a révélé que les patients souffraient davantage du traitement par chélation que de la maladie qui le nécessitait. [100]

L'implication du patient, son éducation thérapeutique et son soutien comportemental sont de la plus haute importance. Une étude systématique de l'Agency for Healthcare Research and Quality sur les interventions visant à améliorer l'adhésion aux médicaments auto-administrés a révélé que la réduction des frais à la charge du patient, la gestion des cas et l'éducation du patient avec un soutien comportemental amélioreraient l'adhésion aux médicaments.

L'indice thérapeutique est une mesure cruciale pour le traitement par la déféroxamine, et le praticien doit le calculer régulièrement. Il peut être calculé en divisant la dose quotidienne moyenne sur sept jours par les taux de ferritine mesurés. Le risque de complication peut être atténué lors de l'utilisation de la déféroxamine en maintenant l'indice thérapeutique en dessous de 0,025, et la dose quotidienne du patient doit être ajustée en fonction des taux de ferritine alternés. Outre la surveillance des réserves en fer du patient, un dépistage régulier des effets indésirables est également conseillé. Un examen auditif de dépistage devrait être effectué en clinique tous les six mois et un audiogramme formel tous les 12 mois. Une évaluation par un ophtalmologiste devrait avoir lieu chez les enfants tous les six mois et annuellement chez les adultes. Comme les reins excrètent la majeure partie du sous-produit de chélation, la féroxamine, il est essentiel de surveiller la fonction rénale du patient, ainsi, les ratios Urée/Cr et protéines urinaires/Cr doivent être mesurés au moins quatre fois par an, et les cliniciens doivent réduire la dose de déféroxamine en cas d'aggravation de la fonction rénale. [100]

## 2. Défériprone (FERRIPROX®)

### \* Structure :

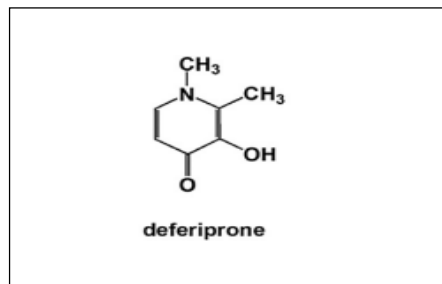


Figure 29: Structure de la déféripone [104]

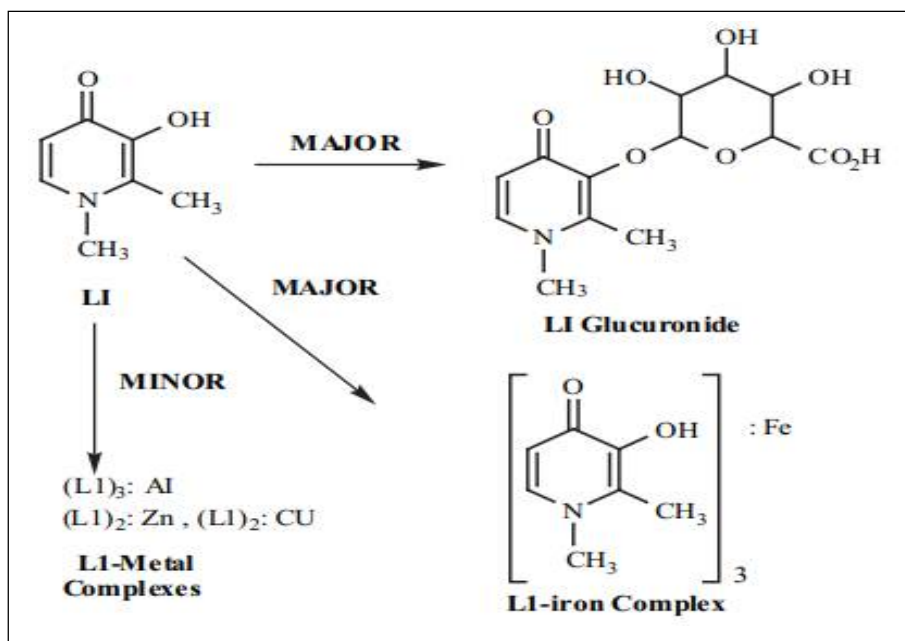
Le développement de la déféripone est parti de l'hypothèse initiale selon laquelle le cycle aromatique site de liaison de l'hydroxamate sur un cycle pyridine pouvait être aussi efficace que les hydroxamates linéaires tels que la déféroxamine à fixer le fer. L'hypothèse s'est ensuite confirmée par l'efficacité clinique de la déféripone à chélater le fer. [105]

### \* Mécanisme d'action :

Tout comme la déféroxamine, la déféripone s'attaque au fer stocké dans la ferritine et l'hémosidérine. Cependant, elle ne possède qu'un seul groupement fonctionnel hydroxamique, il faut donc 3 molécules de déféripone pour la formation du complexe avec l'ion Fe<sup>3+</sup>.

### \* Pharmacocinétique :

Son petit poids moléculaire et sa lipophilie lui confèrent une bonne biodisponibilité permettant l'administration par voie orale. La Défériprone est rapidement absorbée par l'intestin, son pic plasmatique est atteint à 60 minutes après l'administration per os. Sa demi-vie plasmatique de 1-4 H lui permet de n'être administrée que trois fois par jour à 8H d'intervalle. La principale voie de son excrétion est la voie rénale, avec un taux d'élimination dans l'urine proche de 100%. De plus, 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. [106]



**Figure 30:** Métabolisation de la déféripone [105]

### \* Posologie

- L'administration de la déféripone se fait dans le contexte d'une surcharge en fer chronique chez les patients qui présentent une thalassémie pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadaptés. Sa posologie standard est de 75mg/kg par jour divisée en 3 prises à un minimum de 8H d'intervalle. Cependant, pour certains patients ne répondant pas aux doses standards, on privilégie une augmentation à 100mg/kg mais ce n'est pas recommandé en raison du risque potentiellement accru d'effets indésirables.

Il y a aussi la possibilité de passage à une bithérapie en association avec un autre chélateur lorsque le traitement par monothérapie se révèle inefficace, ou lorsque la prévention ou le traitement d'états mettant en jeu le pronostic vital nécessite une correction rapide ou massive des taux de fer.

Le praticien peut ajuster la dose en fonction de la réponse du patient, laquelle doit être évaluée tous les deux à trois mois au moyen d'analyses de sang. Le traitement est interrompu si les taux de fer dans le sang deviennent trop faibles.

- Pour l'enfant, la posologie standard est la même mais avec plus de précaution, et peut être débuté à partir de 6 ans après l'administration de 10 à 20 transfusions ou lorsque la ferritinémie dépasse 1 000 µg/l. [106]

**\* Contre-indications :**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'épisodes récurrents de neutropénie ou antécédents d'agranulocytose : La déféripone a démontré qu'elle peut entraîner une neutropénie, voire une agranulocytose. Le taux de polynucléaires neutrophiles du patient doit être contrôlé avant l'initiation du traitement.
- Grossesse : Même si aucune donnée pertinente n'est disponible en ce qui concerne l'utilisation de la déféripone chez la femme enceinte, son utilisation est contre-indiquée. Les études sur le modèle animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Il faut conseiller à ces femmes de prendre des mesures contraceptives et d'interrompre immédiatement la prise de la déféripone en cas de grossesse ou de projet de grossesse.
- Allaitement : Même si on ignore si la déféripone est excrétée dans le lait maternel, elle est contre-indiquée chez la femme allaitante par prudence. Si le traitement est inévitable, l'allaitement doit être interrompu.
- En raison du mécanisme inconnu de neutropénie induite par la déféripone, les patients ne doivent pas prendre d'autres médicaments connus pour être associés avec une neutropénie, ni ceux susceptibles de provoquer une agranulocytose. [107]

**\* Effets indésirables :**

- **Neutropénie ou Agranulocytose** : c'est l'effet secondaire le plus grave de la déféripone mais il est tout de même réversible, et son apparition oblige l'arrêt immédiat du traitement. La neutropénie peut avoir comme conséquence l'apparition d'une infection qui peut s'avérer mortelle. C'est pour cela qu'il faut surveiller le taux de globules blancs chaque semaine.

- **Pouvoir cancérigène/mutagène** : en raison des résultats de la génotoxicité obtenus, un pouvoir cancérigène de la déféripone ne peut être exclu.
- **Coloration des urines** : Il est conseillé de prévenir les patients de la possibilité de coloration rougeâtre/brune de leurs urines due à l'excrétion du complexe fer-déféripone.
- **Troubles neurologiques** : Des troubles neurologiques ont été observés chez des enfants traités avec la dose maximale recommandée pendant plusieurs années, mais ont également été observés avec des doses standard de déféripone. Il est rappelé aux prescripteurs que la posologie dépassant 100 mg/kg/jour est déconseillée. En cas de troubles neurologiques, il faut arrêter l'administration.
- **Déficit en zinc** : en plus du fer, la déféripone peut chélater le zinc, il faut donc surveiller la concentration plasmatique du  $Zn^{2+}$  et de fournir un apport complémentaire au patient en cas de déficit.
- **Augmentation du risque d'infection** : secondaire à la neutropénie.
- **Troubles gastro-intestinaux** : nausées, vomissements et douleurs abdominales.
- **Élévation des transaminases** : Surveillance avant le début du traitement et aussi pendant.
- **Troubles ostéoarticulaires** : Elle concerne les grosses articulations, en particulier les genoux. A la différence des autres effets indésirables l'apparition peut être tardive, même après trois ans du début du traitement. [107], [108]

\* **Interactions médicamenteuses** :

- **Vitamine C : Précaution d'emploi** : Par extrapolation à partir de l'interaction avec la déféroxamine l'utilisation avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV peut engendrer l'apparition d'anomalies de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C).
- **Anti-acides : A éviter** : étant donné que la déféripone se lie aux cations métalliques, il existe une possibilité d'interactions entre la déféripone et les

médicaments dépendant de cations trivalents tels que les antiacides à base d'aluminium. Par conséquent, l'ingestion concomitante d'antiacides à base d'aluminium et de la défériprone n'est pas recommandée.

- **Déférasirox : Précaution d'emploi :** Risque d'hyperchélation.
- **Médicaments causants une neutropénie ou agranulocytose : Contre-indication :** Majoration du risque. [103]
  - \* **Précautions d'emploi et surveillance :**

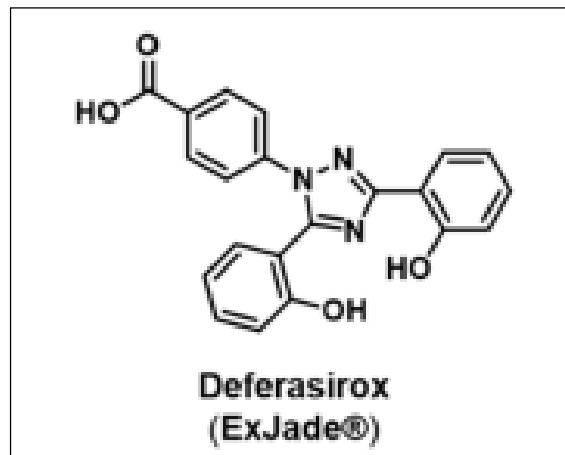
Les mises en gardes selon la situation sont les suivantes :

- **Neutropénie :** D'abord, le traitement par la défériprone ne doit pas être débuté si le patient présente une neutropénie, c'est à dire si le nombre initial de polynucléaires neutrophiles (PNN) est inférieur à  $1,5 \times 10^9/l$ . Et son apparition oblige l'arrêt immédiat du traitement. La neutropénie peut avoir comme conséquence l'apparition d'une infection qui peut s'avérer mortelle. De ce fait, il faut surveiller le taux de globules blancs chaque semaine, et en cas de survenue de neutropénie, une réadministration du traitement est déconseillée.
- **Agranulocytose :** A son apparition, l'arrêt du traitement est immédiat et il faut administrer le traitement adéquat, par exemple des facteurs croissance granulocytaires, en commençant le jour même où l'événement est identifié et en poursuivant les administrations quotidiennement jusqu'à la résolution de la maladie. Il faut aussi fournir un isolement protecteur au malade et l'admettre à l'hôpital si la situation clinique l'indique. Dans ce cas, une réadministration du médicament est contre-indiquée.
- **Carence en zinc :** Comme cité précédemment, il faut surveiller la concentration plasmatique du  $Zn^{2+}$  et de fournir un apport complémentaire au patient en cas de déficit.

- **Douleurs ostéoarticulaires :** A leur apparition, il faut envisager une réduction de dose ou un arrêt temporaire en plus de l'administration de traitement anti-inflammatoire non stéroïdien. La reprise du traitement est possible selon l'évolution des symptômes. Même chez les patients asymptomatiques, il faut surveiller l'état du cartilage et de l'os sous-chondral par IRM.
- **Séropositifs pour le VIH ou autres patients immunodéprimés :** Aucune donnée n'est disponible quant à l'emploi de la déféripone chez les séropositifs pour le VIH ou les autres patients immunodéprimés. Dans la mesure où la déféripone peut être associée à une neutropénie et une agranulocytose, la mise en œuvre d'un traitement chez les patients immunodéprimés ne devrait donc être envisagée que si les bénéfices l'emportent sur les risques encourus.
- **Insuffisance rénale ou hépatique et fibrose hépatique :** Il n'existe aucune donnée relative à une utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Mais tout de même, la prudence doit être exercée chez les patients présentant une dysfonction hépatique, dans la mesure où la déféripone est métabolisée par le foie. De plus, la déféripone est principalement éliminée par les reins, ce qui fait qu'un risque accru de complications peut exister chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Les fonctions rénale et hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance dans cette population de patients pendant le traitement par la déféripone. En cas d'augmentation persistante de l'alanine aminotransférase (ALT) sérique, une interruption du traitement par la déféripone doit être envisagée. Chez les patients atteints de thalassémie, il existe une association entre fibrose hépatique et surcharge en fer et/ou hépatite C. Des mesures particulières doivent être prises afin de s'assurer que la chélation du fer est optimale chez les patients atteints d'hépatite C. Chez de tels patients, une surveillance étroite de l'histologie du foie est recommandée. [107]

### 3. Déférasirox (EXJADE®)

\* Structure et synthèse :

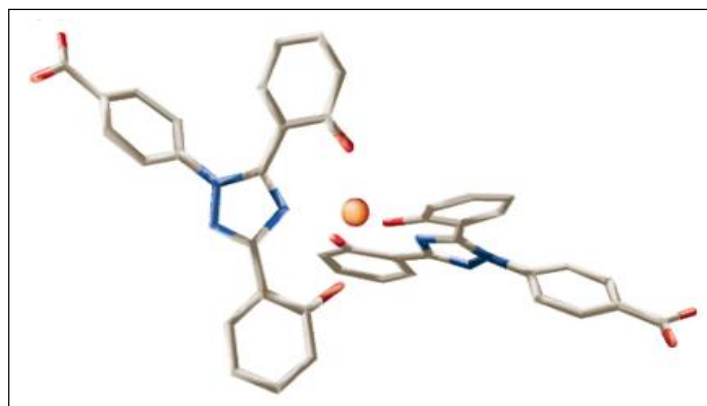


**Figure 31:** Structure du déférasirox [109]

Le déférasirox (acide 4-[3,5-bis-(2-hydroxyphényl)-[1,2,4]-triazol-1-yl]benzoïque) est un bis-hydroxyphényltriazole N-substitué. Tout comme la déféripone, c'est un produit de synthèse, et il a aussi une structure cyclique. [110]

\* Mécanisme d'action :

Le déférasirox est un ligand tridenté non chiral (c'est-à-dire trois sites d'interaction polaires par molécule) pour le fer ferrique : deux molécules de déférasirox forment un complexe hexadenté stable avec un ion  $\text{Fe}^{3+}$ . Il s'agit d'un chélateur spécifique et hautement sélectif du fer et n'induit pas l'excrétion du zinc ou du cuivre. [110]



**Figure 32:** Représentation tridimensionnelle du complexe  $\text{Fe}-(\text{déférasirox})_2$  [110]

### **\* Pharmacocinétique :**

En général, pour les chélateurs du fer, une exposition systémique raisonnablement élevée et une présence durable dans le plasma permettent une protection efficace contre les effets indésirables des NTBI/LPI circulants. Le profil pharmacocinétique du déférasirox avec une demi-vie plasmatique de 11 à 16 heures permet une administration orale univoquidienne, assurant une activité chélatrice sur une période de 24 heures. La biodisponibilité orale absolue du déférasirox est de 70 %. Il est absorbé rapidement, ainsi sa concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) étant atteinte 1,5 à 4,0 heures après la dose chez les patients atteints de b-thalassémie.

Des études in vitro ont montré que le déférasirox se lie très fortement aux protéines plasmatiques (\*99 %) presque exclusivement à l'albumine sérique, ce qui correspond à une distribution prédominante dans le plasma. Cependant, dans les organes, sa distribution tissulaire est faible.

Des preuves directes et indirectes indiquent que la principale voie du métabolisme du déférasirox est la glucuronidation hépatique en métabolites M3 (acyl glucuronide) et M6 (2-O-glucuronide). Finalement, son excrétion se fait principalement dans les fèces avec une élimination biliaire mais aussi avec petite partie dans les urines. [110]

### **\* Posologie**

Il est recommandé d'entreprendre le traitement par le déférasirox) dès que le patient présente des signes de surcharge en fer chronique, comme la transfusion d'environ 20 unités pour un patient de 40 kg et/ou un taux de ferritine systématiquement supérieur à 1000 µg/L. Les doses – en mg/kg – doivent être calculées et arrondies au comprimé entier le plus près. Ce comprimé s'administre 1 fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée, de préférence à la même heure chaque jour.

La dose quotidienne initiale recommandée est de 10, 20 ou 30 mg/kg/jour, selon le nombre de transfusion et l'objectif du traitement comme suit :

- Une dose quotidienne initiale de 10 mg/kg/jour chez les patients qui reçoivent moins de 7 mL/kg/mois de globules rouges (environ < 2 unités/mois chez un adulte) et dont le traitement vise le maintien d'un taux de fer corporel acceptable.

- Une dose quotidienne initiale de 20 mg/kg/jour chez les patients qui reçoivent entre 7 mL/kg/mois et 14 mL/kg/mois de globules rouges (2 unités/mois < environ < 4 unités/mois chez un adulte) et dont le traitement vise le maintien d'un taux de fer corporel acceptable ou une diminution graduelle de la surcharge en fer.
- Une dose quotidienne initiale de 30 mg/kg/jour chez les patients qui reçoivent plus de 14 mL/kg/mois de globules rouges (environ > 4 unités/mois chez un adulte) et dont le traitement vise une diminution graduelle de la surcharge en fer.

Les recommandations sur la posologie chez l'enfant âgé de 2 à 17 ans présentant une surcharge en fer post transfusionnelle sont les mêmes que chez l'adulte. [111]

**\* Contre-indications :**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Les patients dont la numération plaquettaire est < 50 x 10<sup>9</sup>/L.
- Les patients présentant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 ml/min.
- Les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) à risque élevé.  
[111]

**\* Effets indésirables :**

- **Troubles rénaux et urinaires :** Insuffisance rénale aiguë (surtout élévation du taux sérique de créatinine mais s'abaissant habituellement à l'arrêt du traitement), hématurie, nécrose tubulaire rénale
- **Troubles cutanés et sous-cutanés :** Syndrome de Stevens-Johnson, vascularite d'hypersensibilité, urticaire, érythème polymorphe, alopecie, nécrolyse épidermique toxique
- **Troubles du système immunitaire**
- **Réactions d'hypersensibilité :** incluant l'anaphylaxie et l'œdème angioneurotique

- **Troubles digestifs** : Ulcère duodéal, ulcère gastrique, hémorragie digestive, perforation de l'intestin
- **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique** : Agranulocytose, neutropénie, thrombocytopénie et anémie aggravée.
- **Troubles hépatiques, biliaires et pancréatiques** : Insuffisance hépatique [111]

\* **Interactions médicamenteuses :**

- **Médicaments ulcérogènes : A utiliser avec précautions** : Risque de majoration de l'effet ulcérogène.
- **Antiacides : A éviter** : Potentiel de liaison du déférasirox avec l'aluminium.
- **Vitamine C : Précaution d'emploi** : Avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalies de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C).
- **Médicaments chélateurs : Précaution d'emploi** : Risque d'hyperchélation.
- **Rifampicine et phénytoïne : A éviter** : Risque d'induction enzymatique et réduction d'efficacité du déféroxamine.
- **Simvastatine : Précaution d'emploi** : Risque de diminution de la concentration plasmatique et efficacité de la simvastatine.
- **Les contraceptifs hormonaux : Précaution d'emploi** : Risque de diminution de la concentration plasmatique et efficacité des contraceptifs. [103], [111]

\* **Précautions d'emploi et surveillance :**

• **Fonction rénale**

Avant l'initiation du traitement, il est recommandé de contrôler la créatininémie et/ou le taux plasmatique de cystatine C à deux reprises. Ensuite, celles-ci doivent être mesurées chaque semaine pendant le premier mois après l'initiation ou la modification du traitement (y compris les changements de forme pharmaceutique), puis une fois par mois.

Les patients avec des anomalies rénales pré existantes et ceux recevant un traitement médical néphrotoxique sont susceptibles de présenter plus de risques de complications. Il convient aussi d'être particulièrement prudent avec les patients souffrant de vomissements ou de diarrhée afin d'assurer une hydratation adéquate.

La plupart des cas d'acidose métabolique rapportés après la commercialisation du déférasirox étaient atteints d'insuffisance rénale, de tubulopathie rénale, ou de diarrhées, ou de pathologies ayant pour complication connue le déséquilibre acido-basique. Dans cette population de patients, l'équilibre acido-basique doit être surveillé de façon accrue, et l'interruption du traitement doit être envisagée à sa perturbation.

#### • **Fonction hépatique**

Des anomalies de la fonction hépatique ont été rapportées depuis la commercialisation du déférasirox, dont des cas d'insuffisance hépatique, d'évolution parfois fatale. Une attention particulière doit être accordée au maintien d'une hydratation adéquate chez les patients qui souffrent d'une déplétion volumique (comme les vomissements ou la diarrhée).

Avant l'initiation du traitement, Il faut contrôler le taux de transaminases, la bilirubine et les phosphatases alcalines sériques puis toutes les 2 semaines pendant le 1er mois de traitement, ensuite juste une fois par mois.

A l'apparition d'une élévation des transaminases hépatiques ne pouvant être amputée à d'autres causes, le traitement doit être arrêté. Si l'origine des anomalies biologiques hépatiques est clarifiée ou si ces examens se normalisent, une reprise du traitement peut être envisagée avec précaution et à une dose plus faible qui sera augmentée progressivement.

#### • **Affections gastro-intestinales**

Il faut porter une attention particulière à toute suggestion d'ulcérations ou d'hémorragies gastro-intestinales, et en cas de confirmation l'interruption du traitement doit être immédiate en plus de l'instauration d'une prise en charge. Aussi, la prudence est exigée chez les patients qui reçoivent des médicaments à potentiel ulcérogène, tels que les corticoïdes, les AINS, les bisphosphonates oraux, ou les anti-coagulants.

- **Troubles de la vision et de l'audition**

Puisque des atteintes de l'audition (diminution de l'audition) et/ou oculaires (opacification du cristallin) ont été reliées au déféroxamine, un test de l'audition et un examen ophtalmologique (avec examen du fond d'œil) sont effectués avant le début du traitement, puis à intervalles de 12 mois. En cas d'apparition de ces troubles, une réduction de dose ou une interruption du traitement sont envisagées.

- **Affections hématologiques**

Plusieurs cas de thrombopénie, leucopénie, pancytopénie ou encore d'anémie aggravée ont été signalés en post-commercialisation du déféroxamine. Et la plupart de ces patients présentaient des troubles hématologiques préexistants et fréquemment associés à une insuffisance médullaire. Néanmoins, un rôle contributif ou aggravant du déférasirox n'est pas exclu, donc son interruption doit être envisagée chez les patients qui développent ces anomalies. [111]

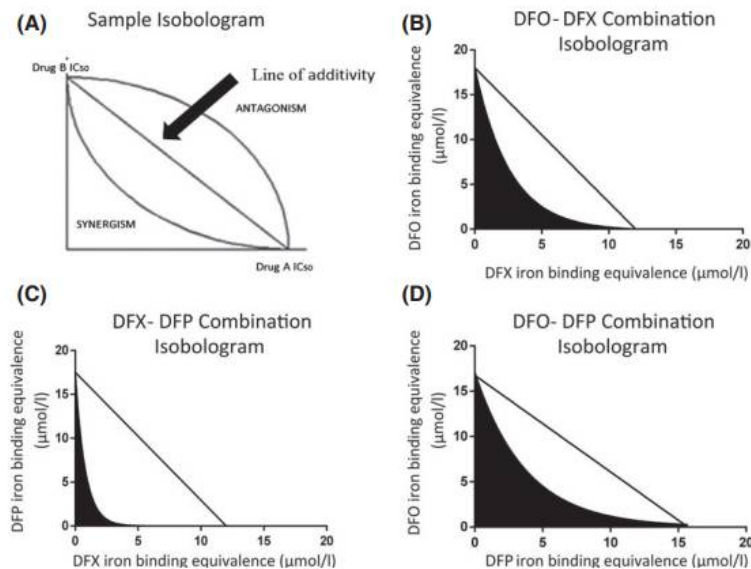
**Tableau 7 :** Comparaison des indicateurs les plus importants des chélateurs de fer [112]

Molécules	Spécialités disponibles au Maroc avec prix	Points forts	Points faibles	Action sur le fer hépatique/ cardiaque	Action sur les ferritinémies
<b>DFO</b>	<b>DESFERAL</b> 500 MG / 5 ML 633.00 dhs <i>Remboursable</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilisation de longue date et fiabilité</li> <li>Le plus efficace en terme de chélation du fer (Hexadenté)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administration par voie parentérale</li> <li>Demi-vie courte</li> <li>Problèmes d'adhésion</li> </ul>	+++ / +	+++
<b>DFP</b>	<b>FERRIPROX</b> 500 MG 2384.00 dhs <i>Remboursable</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administration per os</li> <li>Le plus cardioprotecteur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Demi-vie courte</li> <li>Besoin de surveillance hebdomadaire</li> </ul>	++ / +++	++
<b>DFX</b>	<b>EXJADE</b> 500 MG 4812.00 dhs <i>Remboursable</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administration per os</li> <li>Demi-vie longue</li> <li>Abondance des études contrôlées dans de nombreuses maladies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coût élevé</li> </ul>	+++ / ++	+++

## 4. Les associations possibles entre les chélateurs du fer

Grâce à la disponibilité de trois médicaments chélateurs du fer et à la preuve qu'ils peuvent être utilisés en association lorsqu'il est nécessaire d'intensifier la chélation ou de la rendre plus tolérable, le traitement par chélation du fer peut être personnalisé et adapté en fonction des besoins du patient atteint de thalassémie.

Au moins 10 régimes différents pour contrôler la surcharge en fer ont été identifiés. [113]



**Figure 33:** Preuve de synergie entre les 3 chélateurs de fer DFO, DFP et DFX [114]

Les courbes représentées dans la **figure 34** ci-dessus sont des tracés d'isobogrammes. (A) est le modèle de référence avec la ligne droite d'addition qui sépare la zone de synergie et la zone d'antagonisme. Les courbes (B) pour DFO+DFX, (C) pour DFX+DFP et (D) pour DFO+DFP sont toutes en dessous de la ligne d'additivité indiquant ainsi un effet synergique dans les 3 combinaisons. [114]

### \*Déféroxamine et Défériprone

La thérapie combinée avec le DFO et le DFP a été introduite comme moyen de gérer la surcharge en fer chez les patients dont la chélation n'était pas optimale avec les doses maximales de DFP.

L'effet synergique de la DFP et du DFO sur le bilan ferrique et l'excrétion urinaire du fer a été expliqué par le mécanisme de la navette. La DFP pénètre dans les cellules et se lie au fer, puis le transmet au DFO pour qu'il soit excrété dans l'urine ou les fèces. Par la suite, la DFP redevient libre et peut entrer de nouveau dans la cellule et éliminer davantage de fer. Dans le traitement de la surcharge en fer cardiaque, les résultats d'essais contrôlés randomisés montrent l'efficacité supérieure du DFP par rapport au DFO, et la supériorité de l'association DFP + DFO par rapport au DFO seul. [115] Des études antérieures ont suggéré un rôle potentiel pour la thérapie combinée avec la DFO et la DFP, montrant que la DFO + DFP est efficace pour réduire la charge en fer dans les populations adultes et-aussi pédiatrique. Ceci est particulièrement important du point de vue de l'observance du traitement. Aydinok et al ont comparé une monothérapie quotidienne avec le DFP (75 mg/kg/jour), monothérapie avec le DFO (40-50 mg/kg/jour pendant 5 jours par semaine), et une thérapie combinée avec la DFP (75 mg/kg/jour 7 jours par semaine) + DFO (40-50 mg/kg/jour pendant 2 jours par semaine). Les patients traités par DFP + DFO ont présenté l'excrétion totale de fer, avec des résultats statistiquement significatifs par rapport à la monothérapie par DFP et la monothérapie par le DFO. [116]

Dans une autre étude, Lai et al ont démontré que chez les patients atteints de TDT et présentant une maladie cardiaque bien établie, le traitement au DFO + DFP est supérieur à la monothérapie au DFO. [117]

Désormais, la thérapie combinée par la DFO + DFP peut être administrée selon les régimes suivant, en fonction des besoins de chaque patient :

- \* DFP (75 mg/kg/jour 7 jours par semaine) + DFO (40-50 mg/kg/jour pendant 2 jours par semaine)
- \* DFP (25 mg/kg trois fois par jour pendant 5 jours par semaine) + DFO (40-50 mg/kg/jour pendant 2 jours par semaine)
- \* DFP (75 mg/kg/jour pendant 4 jours par semaine) + DFO (40 mg/kg/jour pendant 2 jours par semaine)
- \* DFP (75 mg/kg/jour pendant 4 jours par semaine) + DFO (50 mg/kg/jour pendant 3 jours par semaine)

L'association DFP + DFO offre ainsi une meilleure efficacité que la monothérapie avec le même risque d'apparition d'effets indésirables. [112]

#### **\*Déféroxamine et Déférasirox**

Plusieurs études ont rapporté l'efficacité et la sécurité de l'association de la DFO et DFX. Parmi lesquelles, Voskaridou et al ont rapporté en 2011 le premier cas d'un patient atteint de TDT traité avec succès et en toute sécurité par une combinaison de DFX et de DFO.[118] Aussi, Grady et al ont utilisé des études de 34 jours sur six patients pour évaluer la monothérapie par DFX (30 mg/kg/jour) par rapport à la monothérapie avec le DFO (40 mg/kg/jour) et le traitement combiné avec le DFX (30 mg/kg/jour) et de DFO (40 mg/kg/jour). Ils ont déterminé qu'en complétant l'utilisation quotidienne de DFX par un traitement au DFO pendant 2 à 3 jours, on pouvait placer les patients dans une situation clinique beaucoup plus favorable. [119]

De même, Lal et al ont mené un essai clinique pilote pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'un traitement combiné l'efficacité d'un traitement combiné par DFX (20-30 mg/kg/jour) et DFO (35-50 mg/kg 3-7 jours/semaine) chez 22 patients avec une surcharge en fer persistante. Chez les 18 patients qui ont terminé l'étude, le SF, le LIC et la charge en fer cardiaque ont significativement diminué, prouvant que l'administration simultanée de DFO et de DFX réduit rapidement le fer systémique et myocardique sans augmentation de la toxicité.[120]

#### **\*Défériprone et Déférasirox**

La chélation combinée avec le DFP et le DFX a fait l'objet de plusieurs études non publiées, en cours ou terminées. Des cas d'utilisation réussie et sûre de cette combinaison ont été signalés. Voskaridou et al ont utilisé avec succès une combinaison de 75 mg/kg/jour de DFP et 30 mg/kg/jour de DFX chez une femme thalassémique présentant une surcharge en fer réfractaire au DFX en monothérapie. Cette thérapie combinée de DFX et DFP a entraîné une normalisation des valeurs T2\* cardiaques et hépatiques avec une diminution considérable de la ferritine. [121]

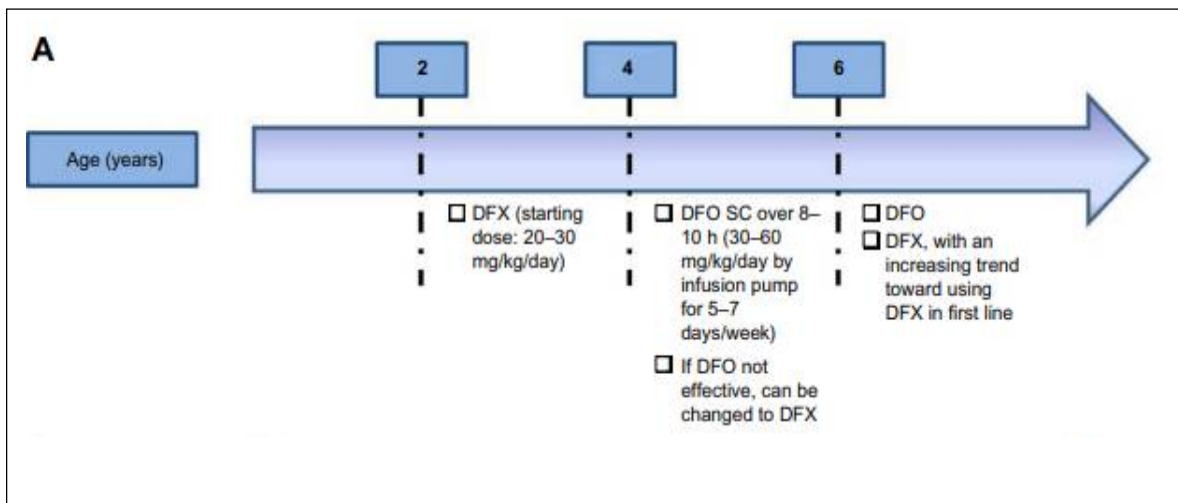
Une thérapie alternant le DFP et le DFX a également été rapportée chez deux patients qui ont refusé ou ont eu des effets indésirables avec la DFO, et eurent une amélioration dans les paramètres de la surcharge en fer. Néanmoins, D'autres études bien conçues sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association DFP et DFX. Le point fort de cette alternative qui encourage à l'exploiter d'autant plus est la possibilité d'avoir une chélation combinée administrée entièrement par la voie orale. [112]

## 5. Critères de choix d'un chélateur de fer

Il existe une variété de chélateurs pour le surdosage en fer, et les prestataires doivent rechercher l'option qui représente le moins de contraintes pour le patient. Le fait d'autoriser les patients à changer de chélateur pour diverses raisons a permis d'augmenter l'adhésion au régime thérapeutique. Nous devons nous rappeler que la chélation sera un traitement à vie pour la plupart de ces patients. Il est donc essentiel pour les prestataires de soins de faire preuve d'empathie, d'éducation et d'inspiration.

### \* Age du patient :

Les directives les plus récentes, publiées par la TIF en 2014, recommandent d'utiliser la déféroxamine à une dose de 20-40 mg/kg/jour cinq à sept fois par semaine en **première intention** chez les enfants de 2 à 6 ans. Dans cette même tranche d'âge, le DFX (20-40 mg/kg/jour) peut être utilisé en **deuxième intention** lorsque le traitement par DFO est inadéquat ou contre-indiqué. L'application de ces directives diffèrent d'un pays à l'autre. Par exemple, en Australie, la chélation chez les enfants atteints de TDT et âgés de 2 à 4 ans est initiée avec le déférasirox. **[Figure 35]**. Les mêmes recommandations s'appliquent aux enfants de plus de 6 ans et aux adultes, à des doses plus élevées. De plus, chez les patients de plus de 6 ans, le DFO peut être administré à 75-100 mg/kg/jour si les autres agents ne sont pas tolérés ou efficaces. [112]



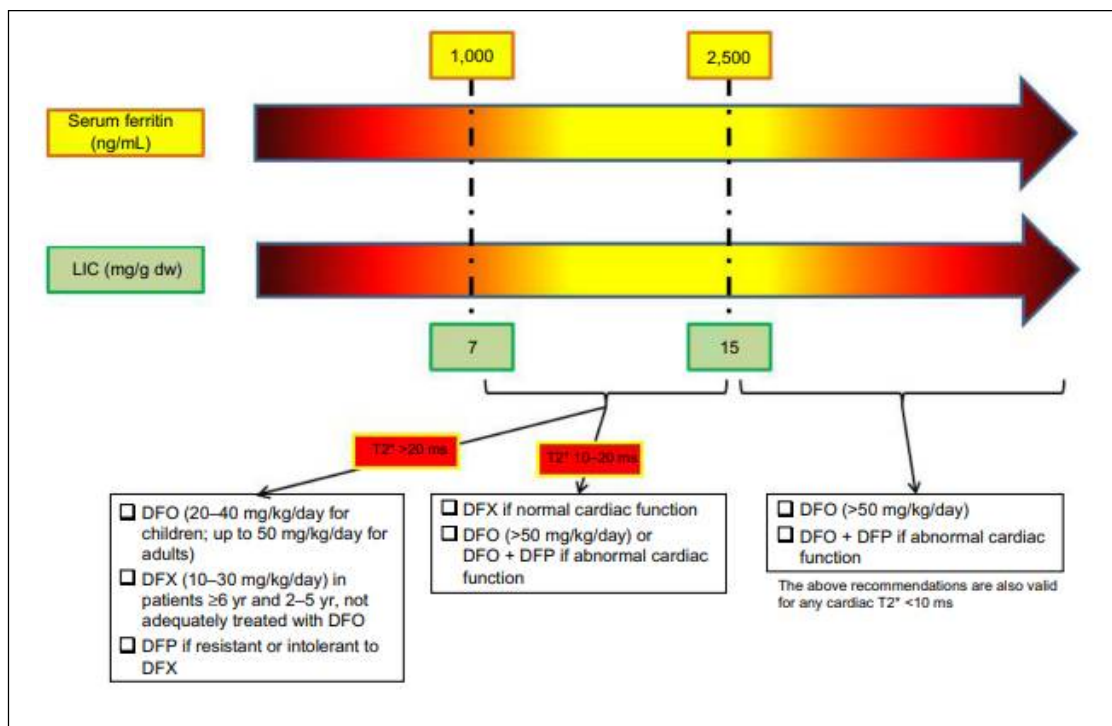
**Figure 34:** Résumé des directives australienne dans le traitement de la TDT chez l'enfant [112]

**\* Tolérance du patient :**

Malgré la grande efficacité thérapeutique de la déféroxamine, le patient peut plutôt se diriger vers l'utilisation de la déféripone ou le déférasirox pour une meilleure tolérance et la fonctionnalité de la voie per os. Celles-ci ont un impact palpable sur l'adhésion au traitement. [112]

**\* Contexte d'atteinte cardiaque :**

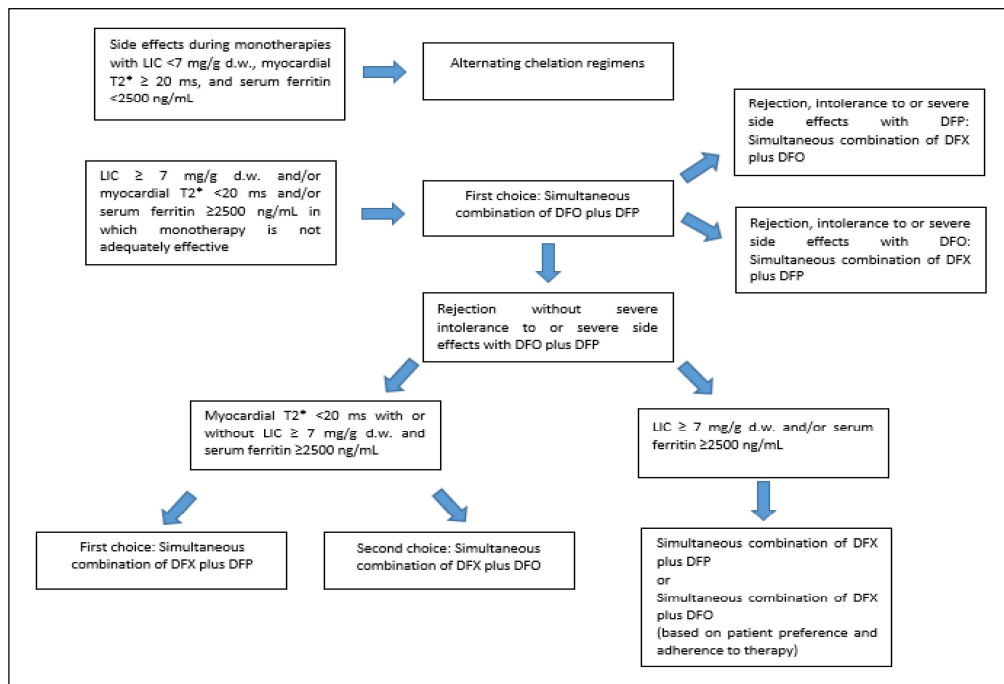
Selon les directives canadiennes, le régime de chélation administré dépend du contexte cardiaque (T2\*), mais aussi des mesures de ferritine (SF) et de la surcharge hépatique en fer (LIC). Comme est démontré sur la **figure 36**, dans un contexte de fonction cardiaque normale et de ferritine inférieure à 2,500 ng/mL, la monothérapie à doses usuelles est privilégiée. Dans le cas contraire, c'est-à-dire d'atteinte cardiaque, hépatique ou de ferritine qui dépasse 2,500 ng/mL, soit la dose de la monothérapie est élevée, soit il y aura passage vers la thérapie combinée.[112]



**Figure 35:** Résumé des directives canadiennes pour le traitement de l'hémochromatose secondaire à la TDT selon l'atteinte cardiaque [112]

**\* Choix dans les associations de chélateurs :**

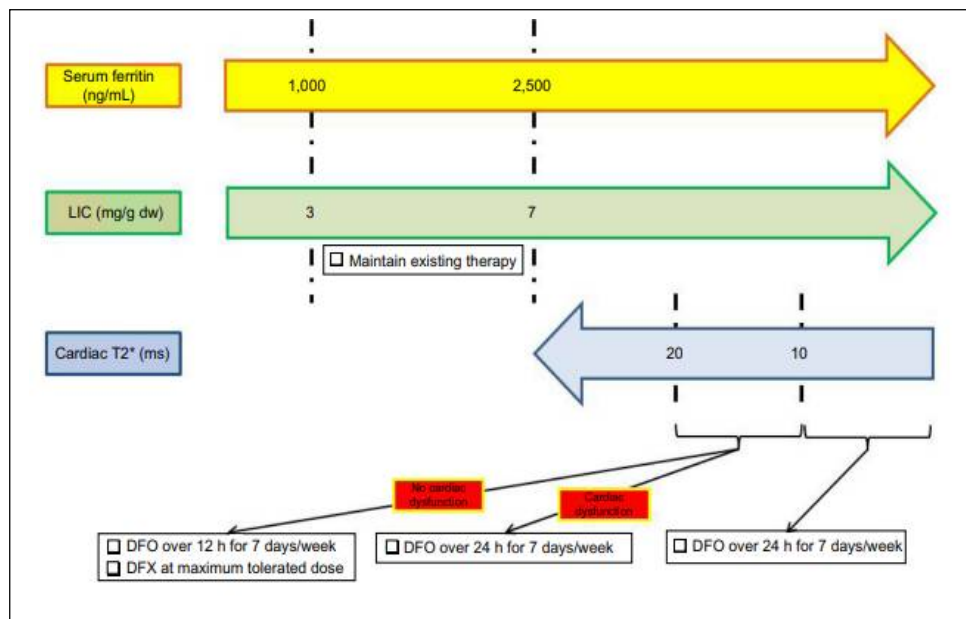
Les traitements combinés de chélation du fer peuvent être des options valables chez les patients présentant une surcharge en fer persistante, lorsqu'une intensification du traitement de chélation du fer est obligatoire. Une relation médecin-patient fondée sur la collaboration et capable d'améliorer la responsabilisation du patient pourrait accroître l'adhésion du patient, ainsi que la probabilité que ces nouvelles combinaisons thérapeutiques soient efficaces. La réponse au traitement qui est conditionnée par les propriétés intrinsèques des deux médicaments associés, et leur tolérance chez chaque patient. L'association DFO + DFP se présente comme le premier choix, mais en cas de manque d'efficacité ou d'intolérance à l'un des deux, il sera remplacé par le DFX comme expliqué dans la **figure 37**. [113]



**Figure 36:** Algorithme de traitement de la TDT en cas d'échec de la monothérapie [113]

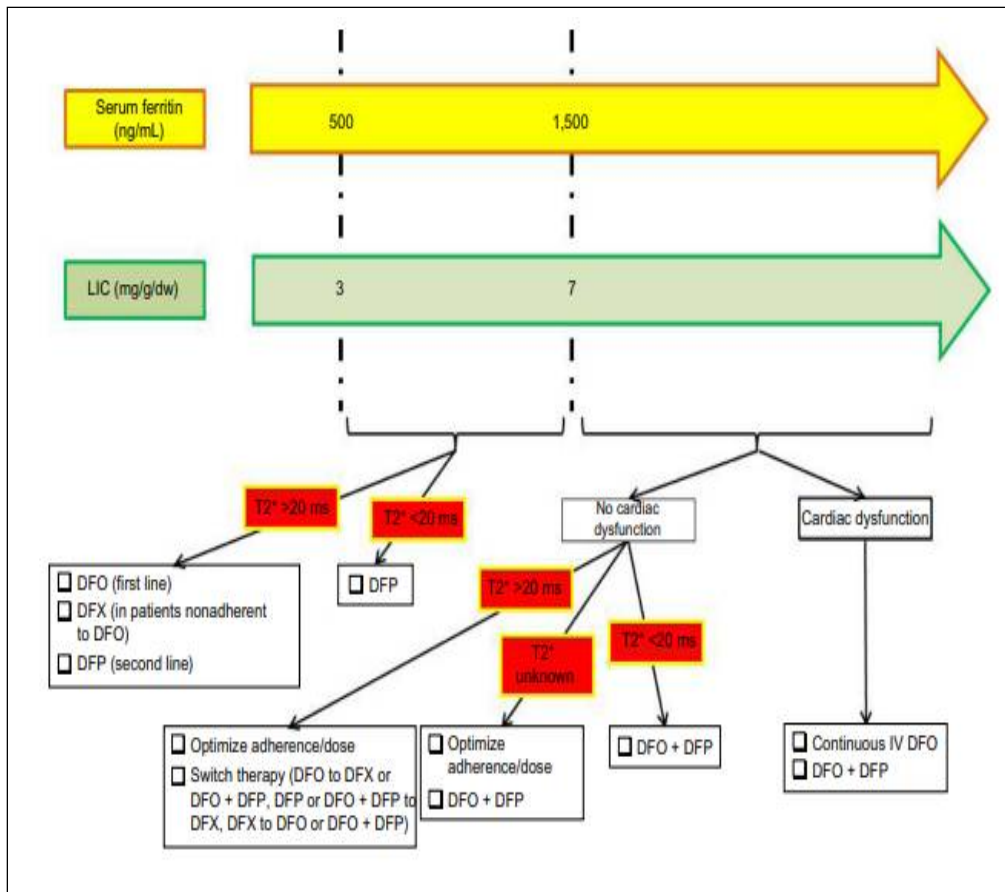
## V -Les recommandations internationales dans le domaine de la chélation chez les $\beta$ thalassémiques :

Les directives de gestion de la surcharge en fer chez les  $\beta$  thalassémiques diffèrent d'un pays à l'autre. Comme pour l'Australie et le Canada [figure 35 et figure 36), les Etats Unis et le Royaume Uni ont aussi leurs propres directives :



**Figure 37:** Directives pratiques américaines dans la gestion de la surcharge en fer chez les  $\beta$  thalassémiques [112]

Les directives américaines recommandent de maintenir les directives de la TIF existantes tant que la LIC se situe entre 3 mg/g et 7 mg/g et que la ferritine se situe entre 1 000 ng/mL et 2 500 ng/mL. Mais au-delà de ces valeurs, dans le contexte d'un dysfonctionnement cardiaque ou d'un T2\* cardiaque à 10 ms, les directives américaines recommandent l'utilisation continue du DFO pendant 24 heures par jour tous les jours de la semaine. L'utilisation du DFX à la dose maximale tolérée ou de la DFO administré sur 12 heures par jour est recommandé si le T2\* cardiaque se situe entre 10 ms et 20 ms en l'absence d'une maladie cardiaque. [112]



**Figure 38:** Directives pratiques anglaises dans la gestion de la surcharge en fer chez les  $\beta$  thalassémiques [112]

Les directives britanniques recommandent d'utiliser la DFO comme traitement de première intention si le  $T2^*$  cardiaque est supérieur à 20 ms, si la LIC se situe entre 2 mg/g dw et 7 mg/g dw, et le SF se situe entre 500 ng/mL et 1 500 ng/mL. Tandis que la DFX est réservée aux patients qui n'adhèrent pas à la DFO et le DFP est utilisé comme agent de seconde ligne dans ce contexte. Les différentes stratégies de traitement lorsque la LIC dépasse 7 mg/g dw et/ou la ferritine dépasse 1 500 ng/mL sont représentées dans la **figure 39** au-dessus. [112]

Mais les points communs qu'ont toutes ces directives sont les suivants :

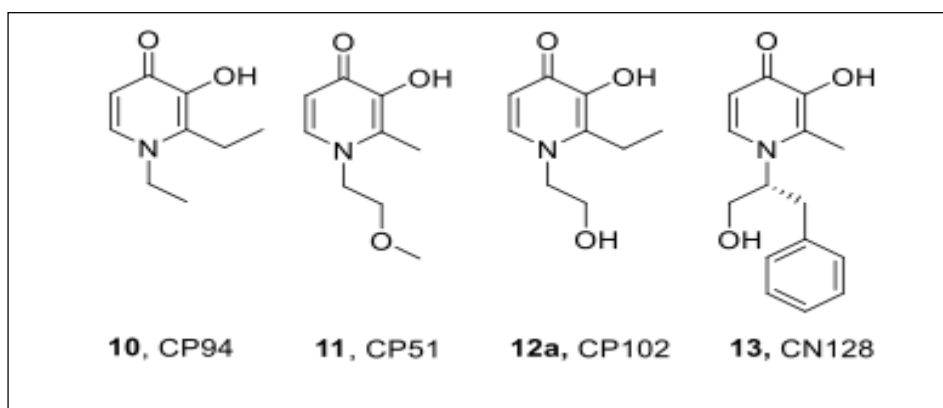
- \* Entamer la chélation après que le patient a reçu 10 à 20 transfusions et/ou a une ferritine qui dépasse 1000 ng/ml.
- \* La mesure de la ferritine, la LIC et la concentration myocardique en fer sont essentielles avant d'entamer la chélation et aussi dans le suivi de l'efficacité du traitement
- \* La déféroxamine est toujours le traitement de première intention chez les enfants de moins de 6 ans.
- \* La chélation nécessite un suivi accru pour détecter les effets indésirables graves comme l'agranulocytose le plus précocement possible
- \* La chélation est un traitement lourd et chronique, il faut donc qu'il soit adapté aux besoins de chaque patient pour une bonne adhésion. [112]

## **VI – Le futur des chélateurs de fer**

Malgré l'efficacité des molécules citées précédemment, la recherche pour le chélateur « parfait » est toujours d'actualité.

### **1. Nouveaux dérivés hydroxypyridine**

À l'heure actuelle, seuls le DFX et le DFP ont été identifiés comme des chélateurs du fer actifs par voie orale et pouvant être utilisés en clinique. Mais tous les deux ont leurs limitations et effets indésirables, donc aucun des deux composés n'est idéal, et la recherche de chélateurs du fer améliorés et actifs par voie orale se poursuit. Les dérivés hydroxypyridine présentent une sélectivité et une affinité élevées pour le fer. En vue de leur efficacité dans la chélation du fer et des propriétés non toxiques de leurs complexes ferriques, ils figurent parmi les chélateurs du fer les plus prometteurs pour une utilisation clinique. [122]



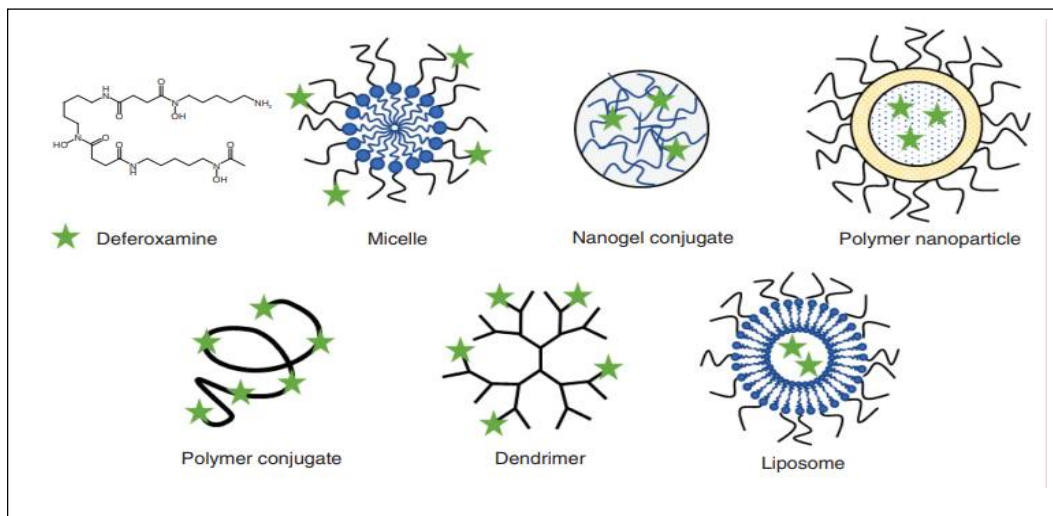
**Figure 39:** Exemples des chélateurs dérivés de l'hydroxypyridine N-substitués [122]

## 2. Analogue de la déferrithiocine

Un nouveau chélateur de fer oral, le SP-420, qui a montré son efficacité dans des modèles de surcharge en fer, a été associé à une toxicité rénale réduite dans des études exploratoires. Il est actuellement étudié dans un essai de Phase Ib. [112]

## 3. Nano chélateurs dérivés de la déféroxamine

Les nanochélateurs sont une technologie prometteuse pour surmonter les limites des thérapies de chélation du fer existantes. Un grand nombre de nouvelles technologies d'administration ont été appliquées pour mettre au point des nanochélateurs qui se sont révélés efficaces dans le traitement du modèle animal préclinique de surcharge en fer. Ces technologies ont permis de changer les propriétés pharmacocinétiques et la biodistribution de la déféroxamine, et principalement de prolonger sa demi-vie pour parfois approcher ou même dépasser les 4 jours. [101]



**Figure 40:** Représentation schématique des nanochélateurs [101]

Bien que les nanochélateurs soient très prometteurs, les technologies actuelles présentent certaines limites intrinsèques qui devront être abordées pour permettre une application clinique. Il est très important de trouver un équilibre entre l'allongement de la demi-vie des chélateurs et la clairance rapide des complexes formés. Les progrès réalisés dans ce sens sont évidents lorsqu'on examine les développements récents dans ce domaine. De grands nanochélateurs ayant une demi-vie supérieure à 24 heures ont vu leur excrétion augmentée par l'introduction de lieux biodégradables qui induisent leur fragmentation. Ces technologies peuvent être optimisées pour enfin permettre l'utilisation clinique de ces nanochélateurs. [101]

## VII –Rôle du pharmacien dans la gestion et la prévention de la surcharge en fer

Bien que les rôles et retombées du pharmacien sur la prise en charge des enfants atteints de pathologies hématologiques sont peu documentés, quelques études ont démontrées que les interventions pharmaceutiques comme la déclaration d'effets indésirables et l'éducation thérapeutique du patient sont associée à une diminution des problèmes liés aux médicaments chez cette catégorie. [123], [124] Etant donné que la chélation du fer est un régime de soins difficile, le pharmacien doit contribuer à son suivi en :

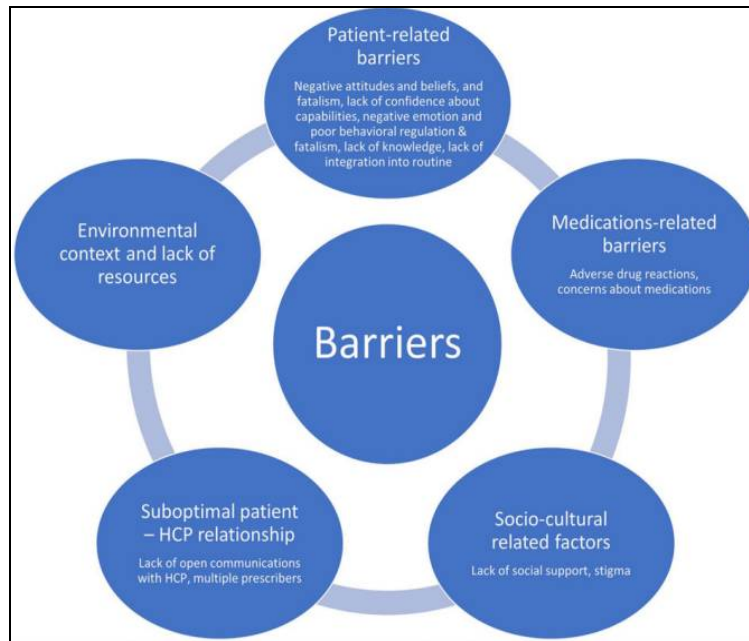
- Ciblant lors de l'entretien pharmaceutique, les questions relatives aux effets indésirables et leurs répercussions sur le quotidien du patient.
- Repérant les défauts d'adhésion et anticiper les interventions.
- Rappelant l'importance du monitoring des dosages ferriques pour éviter des posologies infra/supra thérapeutiques.
- Suggérant un changement de la formulation thérapeutique des chélateurs de fer en cas de non adhérence.
- Promouvant les avantages des interventions pharmaceutiques auprès des enfants atteints de bêta-thalassémie majeure et l'extrapoler aux patients jeunes adultes.
- Impliquant les parents dans l'éducation thérapeutique des enfants. [125]

### 1. Problème d'adhésion

La non-adhésion des chélateurs de fer reste un problème grave et de longue date dans la prise en charge de la thalassémie. Dans le monde entier, le taux de non-adhésion aux chélateurs du fer varie de 30 à 80 %. Ce problème est complexe et multifactoriel. Il a été établi qu'il augmente la mortalité et la morbidité, réduit la qualité de vie et représente un énorme fardeau économique considérable pour les nations. Les obstacles à l'adhésion les plus fréquents sont les facteurs liés au patient, les facteurs liés aux médicaments, les facteurs socioculturels, le contexte environnemental et les ressources, et les facteurs liés aux relations entre le patient et le prestataire de soins.

Les facteurs facilitant l'adhésion au traitement comprennent l'éducation thérapeutique du patient pour la compréhension de sa maladie, les sources de motivation qui mettent l'accent sur une forte auto-efficacité, une faible charge médicamenteuse et un environnement favorable. Des options d'interventions futures à facettes multiples sont suggérées. [85]

○ **Barrières de l'adhésion :**



**Figure 41:** Schématisation des barrières d'adhésion aux chélateurs de fer [85]

\* **Thème 1 : Obstacles liés au patient :**

Attitude négative, croyances et fatalisme.

Manque de confiance dans les capacités.

Émotions négatives, mauvaise régulation du comportement et fatigue.

Manque de connaissances.

Manque d'intégration dans la routine.

\* **Thème 2 : Facteurs liés à la médication**

Effets indésirables des médicaments.

Inquiétudes concernant les médicaments.

\* **Thème 3 : Facteurs socioculturels**

Manque de soutien social.

Stigmatisation de la maladie.

\* **Thème 4 : Relation patient-fournisseur.**

Manque de communication ouverte avec les prestataires de soins de santé.

Multiples prescripteurs.

\* **Thème 5 : Contexte environnemental et ressources. [85]**

o **Facilitateurs de l'adhésion :**

Les pharmaciens jouent un rôle stratégique pour reconnaître et aborder ces obstacles liés aux médicaments qui sont associés aux chélateurs du fer.



**Figure 42:** Schématisation des facilitateurs d'adhésion aux chélateurs de fer [85]

Quatre catégories principales ont été identifiées [Figure 43] :

\* **Thème 1 : Être informé par l'éducation thérapeutique du patient**

\* **Thème 2 : Les sources de motivations pour le patients**

Motivation et soutien du patient par son entourage.

Définition des objectifs thérapeutiques précis.

Renforcement de l'adhésion par un traitement minimisé lorsque ces objectifs sont atteints par le patient.

Maintien de l'optimisme.

\* **Thème 3 : Régime médicamenteux avec personnalisation**

\* **Thème 4 : Environnement favorable**

Soutien social et psychologique.

Bonne relation et communication entre le patient et le prestataire de soins de santé. [85]

○ **Accompagnement selon les transitions d'âge**

Le problème d'adhésion au traitement est complexe et varie avec les différentes catégories d'âge atteintes. Les professionnels de la santé doivent faciliter ces transitions. Le pharmacien étant un acteur de santé proche du patient, est particulièrement qualifié pour intervenir sur la manière de combler ces écarts et assurer la continuité du traitement principalement par l'éducation thérapeutique du patient et le conseil des parents. [126]

➤ **Pendant l'enfance**

Les enfants atteints de thalassémie manquent fréquemment l'école pour des rendez-vous médicaux et des transfusions, ce qui peut avoir un impact négatif sur le fonctionnement de l'école. Les parents doivent être encouragés à informer l'école de l'état de santé de leur enfant et à mettre en place un système de soutien psychologique pour l'enfant lorsqu'il/elle doit s'absenter de l'école. En outre, les patients atteints de thalassémie peuvent être vulnérables aux déficits cognitifs, il peut être utile pour les patients de participer à des tests neuropsychologiques afin d'évaluer toute inquiétude et de fournir des recommandations qui pourraient aider à soutenir le potentiel d'apprentissage du patient.

### ➤ **Adolescence et transition vers une plus grande autogestion des soins**

L'adolescence est une période au cours de laquelle l'adhésion aux régimes médicaux quotidiens diminue. Souvent, le passage de la responsabilité du parent à l'adolescent se produit avant que le patient ne soit émotionnellement prêt, ce qui entraîne une mauvaise adhésion. Les adolescents étant vulnérables, leur prise de décision peut être motivée par leur désir d'être indépendants et de s'intégrer à leurs pairs, les parents doivent continuer à jouer un rôle actif dans la surveillance de l'autonomie des adolescents. Le partage des responsabilités entre le patient et le soignant s'est avéré être associé à une meilleure adhésion.

Par ailleurs, pour éviter les conséquences négatives d'un changement brusque de responsabilité, la transition de responsabilité doit se faire graduellement, en commençant lorsque les enfants sont jeunes (par exemple, aider à rassembler les fournitures) et en augmentant leur participation au fur et à mesure qu'ils s'habituent à l'activité. Apprendre aux patients plus âgés à assumer la responsabilité de tâches souvent négligées, comme la commande de fournitures et la prise de rendez-vous médicaux.

### ➤ **Transition vers l'âge adulte**

L'une des raisons pour lesquelles l'adhésion au traitement peut être plus faible chez les jeunes adultes est due à un soutien psychosocial insuffisant lors de la transition entre les soins pédiatriques et les soins pour adultes. Souvent, la transition vers les prestataires de soins pour adultes se fait de manière abrupte, laissant le patient au dépourvu. Brusque, laissant le patient non préparé au passage à la médecine adulte. Les discussions sur les transitions doivent avoir lieu bien avant le transfert effectif. [127]

## **2. Pharmacovigilance : détection et gestion des effets indésirables**

La pharmacovigilance repose sur le signalement des effets indésirables, le recueil des données, la prise de mesures correctives ou préventives, voire la réalisation d'études complémentaires. Le pharmacien doit jouer un rôle de premier ordre, concourant à réduire les risques liés à l'utilisation des médicaments. Il doit se positionner vis-à-vis des patients comme un interlocuteur de choix. [128] Et ceci est aussi valable pour les chélateurs de fer étant donné qu'ils peuvent causer des effets indésirables graves. Ces effets indésirables et leurs fréquences sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 8:** Résumé des effets indésirables des chélateurs de fer et leurs fréquences [100], [107], [111]

<b>Effet indésirable</b>	<b>Chélateurs responsables</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Moyens de détection</b>	<b>Conduite à tenir</b>
<b>Toxicité gastro-intestinale</b>	DFP DFX	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Déclaration par le patient	Prise pendant le repas pour les EI banals et arrêt du traitement pour les EI graves
<b>Neutropénie Ou Agranulocytose</b>	DFO DFP	Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Surveillance taux de globules blancs chaque semaine	Arrêt du traitement
<b>Réactions d'hypersensibilité</b>	DFO DFP DFX	Fréquence indéterminée	Déclaration par le patient	Arrêt du traitement
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	DFO DFP DFX	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Surveillance 1 fois par mois	Réduction des doses ou arrêt du traitement
<b>Affections musculo-Squelettiques</b>	DFO DFP	Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Surveillance du poids et la taille chez les enfants	Réduction des doses ou arrêt du traitement
<b>Ototoxicité</b>	DFO DFX	Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Test d'audition une fois par an	Réduction des doses ou arrêt du traitement
<b>Toxicité ophtalmologique</b>	DFO DFX	Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Test ophtalmologique une fois par an	Réduction des doses ou arrêt du traitement
<b>Toxicité hépatique</b>	DFP DFX	Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Surveillance des enzymes hépatiques 1fois par mois	Réduction des doses ou arrêt du traitement
<b>Toxicité pulmonaire</b>	DFO	Rare	Surveillance de la fonction pulmonaire	Réduction des doses ou arrêt du traitement

### 3. Pharmaco-économie : gestion du coût du traitement de la surcharge en fer

Pour pouvoir comprendre la charge globale réelle du phénomène, il faut en fait tenir compte d'un certain nombre de facteurs : les coûts médicaux (tels que les coûts de traitement et de surveillance), les coûts non médicaux (tels que les coûts de transport), les coûts indirects, c'est-à-dire coût imputable à la perte de productivité des patients, à l'altération du bien-être (connus sous le nom de coûts intangibles) et tous les autres aspects pertinents, plutôt que le coût de la thérapie seulement. Ce sont des questions importantes à prendre en compte pour comprendre l'impact global d'une maladie et pour déterminer comment réduire la charge attribuable à la maladie, tant du point de vue des patients, de leurs familles, des prestataires de soins et des payeurs. Les coûts directs ont été estimés à une moyenne de 1 242 euro/patient/mois avec une distribution fortement asymétrique due à plusieurs facteurs comme l'âge des patients, mais la cause principale de cette asymétrie est la gestion des patients et leurs différents régimes de traitement. [129] En ce qui concerne les coûts indirects, un point essentiel à noter qu'un quart de l'échantillon a déclaré être pensionné, préretraité ou inapte au travail en raison de son état de santé. En outre, les patients ont déclaré un pourcentage élevé d'absentéisme et ont éprouvé des difficultés substantielles à travailler, à participer à des activités scolaires ou d'autres activités habituelles. Dans l'ensemble, un pourcentage de 10-14% de la productivité a été perdue par l'échantillon de l'étude. [130]

Pour ce qui est de l'impact du type de chélateur sur le coût du traitement, Le DFP est le moins coûteux, suivi par le DFO ou le DFX, lorsqu'un chélateur du fer doit être utilisé en monothérapie pour le traitement de la  $\beta$ -thalassémie majeure, et l'association DFO+DFP vient en quatrième position. [131]

Cependant, le choix du traitement n'est pas le seul facteur, en effet les résultats sur l'utilisation des ressources et les coûts chez les patients adhérents par rapport aux patients non adhérents suggèrent que, si l'adhésion augmente les coûts de prescription en raison de l'utilisation accrue des chélateurs, ces coûts ont été compensés par les principaux facteurs liés aux soins hospitaliers et aux soins urgents, puisque les patients étant mieux suivis présentent moins de complications et de meilleurs résultats de santé. [132]

En outre, l'évaluation du rapport coût-efficacité, même étant un problème mondial, ne peut pas avoir une solution universelle lorsque les résultats sont contradictoires dans les différents pays (régions). La législation spécifique à chaque région, où les cliniciens opèrent, exerce une influence substantielle sur l'économie des médicaments. Les experts en soins de santé doivent contribuer de manière significative à l'élucidation complète de ces aspects en menant des recherches économiques localisées, ce qui facilitera le choix de la meilleure approche dans chaque lieu spécifique. [133], [134]



# *Conclusion*

Dans ce travail, nous avons détaillé les dernières avancées thérapeutiques dans la gestion des complications de l'hémochromatose secondaire à la  $\beta$  thalassémie dont la principale est la chélation du fer. Celle-ci a permis d'améliorer les résultats, avec moins de complications attendues à l'avenir, ce qui réduit la morbidité et améliore la qualité de vie. Cependant, la persistance de la maladie et les complications liées au traitement associées à un régime de soins difficile qui exige une adhésion et un suivi rigoureux, soulignent la nécessité de trouver de nouvelles options thérapeutiques supplémentaires pour améliorer les résultats cliniques et qualité de vie des patients atteints. Aussi, nous soulignons l'importance de la recherche pharmacoéconomique dans ce domaine pour alléger le fardeau économique mondiale de cette pathologie. En conclusion, les principaux moyens de gestion actuels de cette pathologie sont la prévention par le conseil génétique des futurs parents, l'utilisation d'un régime de traitement personnalisé, l'amélioration de l'adhésion par le suivi psychologique du patient, l'étude de ses coûts directes et indirectes, et enfin, la recherche constante de l'amélioration des options thérapeutiques accessibles aux patients.



## Résumé

**Titre :** Le traitement de la surcharge en fer chez les  $\beta$  thalassémiques

**Auteur :** Najem Salma

**Rapporteur :** Pr. Ait El Cadi Mina

**Mots clés :**  $\beta$  Thalassémie – Surcharge en fer – Chélateurs – Fer

La  $\beta$  thalassémie est une maladie chronique avec une implication de plusieurs organes et un régime thérapeutique complexe et lourd à gérer. Une évaluation complète de la charge de la maladie nécessite l'étude d'un large éventail de complications, tant de la maladie elle-même que de son traitement.

La surcharge en fer reste le défi majeur dans la prise en charge des patients atteints de  $\beta$  thalassémie, bien que celle-ci s'est globalement améliorée grâce aux progrès de la surveillance et à l'avènement des chélateurs. La chélation se fait soit avec le chélateur de référence, la déféroxamine, la déféripone ou le déférasirox mais aussi en association. Récemment, elle peut être accompagnée par les thérapies de prévention comme les minihepcidines.

Néanmoins, les études contemporaines continuent d'illustrer un écart entre l'espérance de vie des patients atteints de  $\beta$  thalassémie et la population générale. Ceci est dû aux barrières d'adhésion aux chélateurs de fer dont les obstacles liés au patient et les effets indésirables du traitement. Le pharmacien est un acteur principal dans la gestion de ces écarts et la recherche de nouvelles solutions thérapeutiques moins contraignantes.

## Abstract

**Title :** The treatment of iron overload in  $\beta$  thalassemics

**Author :** Najem Salma

**Rapporteur :** Pr. Ait El Cadi Mina

**Keywords :**  $\beta$  Thalassemia – Iron overload – Chelators – Iron

$\beta$  Thalassemia is a chronic disease with multi-organ involvement and a complex and burdensome treatment regimen. A comprehensive assessment of the disease burden requires the study of a wide range of complications, both from the disease itself and from its treatment.

Iron overload remains the major challenge in the management of patients with  $\beta$  thalassemia, although this has improved overall with advances in monitoring and the advent of chelation therapy. Chelation is done either with the reference chelator, deferoxamine, deferiprone or deferasirox but also in combination. Recently, it can be accompanied by preventive therapies such as minihepcidines.

Nevertheless, contemporary studies continue to illustrate a gap between the life expectancy of patients with  $\beta$ -thalassemia and the general population. This is due to barriers to adherence to iron chelators including patient-related barriers and adverse effects of treatment. The pharmacist is a key player in managing these gaps and finding new, less burdensome therapeutic solutions.

## ملخص

العنوان : معالجة زيادة الحديد عند مرضى الثلاسيميا

من طرف : ناجم سلمى

المشرف: د. أيت القاضي منى

الكلمات الرئيسية : ثلاسيميا - الحديد الزائد - مخربات - الحديد

الثلاسيميا مرض مزمن يصاحبه العديد من الأعراض وله نظام علاجي معقد ومرهق . يتطلب التقييم الشامل لعبء المرض دراسة مجموعة واسعة من المضاعفات ، سواء ناتجة عن المرض نفسه أو عن علاجه يظل حمل زائد الحديد هو التحدي الرئيسي في تدبير مرضى الثلاسيميا ، على الرغم من أن هذا قد تحسن بشكل عام مع التقدم في المراقبة وظهور العلاج بالاستقلاب. يتم إجراء عملية خفض مستوى الحديد إما باستخدام خالب مرجعي : ديفيروكسامين أو ديفيريرون أو ديفيراسيروكس ولكن أيضاً، في الآونة الأخيرة ، يمكن أن يكون مصحوباً بعلاجات وقائية مثل الميني هيبسيدين .

ومع ذلك ، لا تزال الدراسات المعاصرة توضح وجود فجوة بين متوسط العمر المتوقع للمرضى المصابين بالثلاسيميا وعامة السكان. وذلك راجع إلى عدة عوامل مثل عدم التقيد بخالب الحديد بما في ذلك الحواجز المتعلقة بالمرضى والآثار السلبية للعلاج. يلعب الصيدلي دوراً رئيسياً في تحسين عبء المرض وإيجاد حلول علاجية جديدة أقل إرهاقاً



# ***Bibliographie***

- [1] J. Dybas, M. J. Bokamper, K. M. Marzec, et P. J. Mak, « Probing the structure-function relationship of hemoglobin in living human red blood cells », *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 239, p. 118530, oct. 2020, doi: 10.1016/j.saa.2020.118530.
- [2] B. B. Nath, « Extracellular hemoglobin and environmental stress tolerance in Chironomus larvae: Chironomus hemoglobin and stress tolerance », *J. Limnol.*, nov. 2018, doi: 10.4081/jlimnol.2018.1805.
- [3] B. Baudin, « Les hémoglobines normales et pathologiques », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2016, n° 481, p. 27-34, avr. 2016, doi: 10.1016/S1773-035X(16)30126-5.
- [4] C. Thomas et A. B. Lumb, « Physiology of haemoglobin », *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain*, vol. 12, n° 5, p. 251-256, oct. 2012, doi: 10.1093/bjaceaccp/mks025.
- [5] embed, « Synthèse de l'hème », *Tumblr est un lieu où vous pouvez vous exprimer, apprendre à vous connaître, et créer des liens autour de vos centres d'intérêts. C'est l'endroit où vos passions vous connectent avec les autres.* <https://embed.tumblr.com/widgets/share/button?canonicalUrl=https%3A%2F%2Fwww.pharmacorama.com%2Fpharmacologie%2Fmedicaments-elements%2Ffer%2Ffer-effets%2F&postcontent%5Bposttype%5D=link&postcontent%5Btitle%5D=Fer%20-%20Effets&postcontent%5Bcontent%5D=https%3A%2F%2Fwww.pharmacorama.com%2Fpharmacologie%2Fmedicaments-elements%2Ffer%2Ffer-effets%2F> (consulté le 11 janvier 2023).
- [6] Y. Farid, N. S. Bowman, et P. Lecat, « Biochemistry, Hemoglobin Synthesis », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 10 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536912/>
- [7] P. Joly, C. Pondarre, et C. Badens, « Beta-thalassemy: molecular, epidemiological, diagnostic and clinical aspects », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 72, n° 6, p. 639-668, nov. 2014, doi: 10.1684/abc.2014.1015.

- [8] N. Bonello-Palot et C. Badens, « Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la beta-thalassémie. », p. 11.
- [9] S. Mettananda et D. R. Higgs, « Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia », *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 32, n° 2, p. 177-191, avr. 2018, doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.003.
- [10] « hemoglobinoses.pdf ». Consulté le: 26 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/hemoglobinoses.pdf>
- [11] « thalassemie.pdf ». Consulté le: 26 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/thalassemie.pdf>
- [12] Aborigines' protection society. [from old catalog, Éd., *RODAK'S HEMATOLOGY: CLINICAL PRINCIPLES AND APPLICATIONS, SIXTH EDITION*, 6<sup>e</sup> éd. [London: Printed by J. and C. Adlard, 2020.
- [13] G. Marinone, « Problèmes anciens et acquisitions récentes sur une érythropathie congénitale singulière : la thalassémie », 1959, doi: 10.5169/SEALS-275081.
- [14] « B118\_5-fr.pdf ». Consulté le: 12 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB118/B118\\_5-fr.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB118/B118_5-fr.pdf)
- [15] D. J. Weatherall, « The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia », *Blood Rev.*, vol. 26, p. S3-S6, avr. 2012, doi: 10.1016/S0268-960X(12)70003-6.
- [16] D. J. Weatherall, « The Evolving Spectrum of the Epidemiology of Thalassemia », *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 32, n° 2, p. 165-175, avr. 2018, doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.008.
- [17] U. Saeed et Z. Z. Piracha, « Thalassemia: Impact of consanguineous marriages on most prevalent monogenic disorders of humans », *Asian Pac. J. Trop. Dis.*, vol. 6, n° 10, p. 837-840, oct. 2016, doi: 10.1016/S2222-1808(16)61142-8.

- [18] H. Zahir, M. Chakour, H. Mouhib, H. Yahyaoui, et M. Ait Ameer, « Epidemiological, clinico-biological, therapeutic and evolutionary aspects of  $\beta$ -thalassemia in Morocco », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 77, n° 2, p. 169-173, avr. 2019, doi: 10.1684/abc.2019.1433.
- [19] L. Hessissen et M. Harif, « Quelles nouveautés dans la thalassémie ? », vol. 2, p. 11, 2010.
- [20] S. Benkirane, M. Aghrouch, A. Masrar, et N. B. Agoumi, « Les  $\beta$ -thalassémies : Etude de cas », p. 6.
- [21] S. Naz, S. U. Rehman, M. Shakeel, H. Rehman, M. Hussain, et A. Haider, « Molecular Heterogeneity of  $\beta$ -Thalassemia in the Kohat Region, Khyber Pakhtunkhwa Province, Pakistan », *Hemoglobin*, vol. 44, n° 1, p. 37-41, janv. 2020, doi: 10.1080/03630269.2019.1709206.
- [22] « AboutKidsHealth ». <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=368&language=French> (consulté le 4 octobre 2022).
- [23] « E1828.full.pdf ». Consulté le: 6 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cmaj.ca/content/cmaj/192/50/E1828.full.pdf>
- [24] V. Viprakasit et S. Ekwattanakit, « Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia », *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 32, n° 2, p. 193-211, avr. 2018, doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.006.
- [25] N. Bonello-Palot, M. Cerino, P. Joly, et C. Badens, « Les thalassémies en 2016 », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2016, n° 481, p. 67-75, avr. 2016, doi: 10.1016/S1773-035X(16)30130-7.
- [26] F. Urbinati, C. Madigan, et P. Malik, « Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies; Part II: thalassaemias », *Expert Rev. Mol. Med.*, vol. 8, n° 10, p. 1-26, mai 2006, doi: 10.1017/S1462399406010805.

- [27] M. D. Cappellini, J. B. Porter, V. Viprakasit, et A. T. Taher, « A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? », *Blood Rev.*, vol. 32, n° 4, p. 300-311, juill. 2018, doi: 10.1016/j.blre.2018.02.001.
- [28] N. R. Thiagarajan, C. G. Delhi Kumar, J. Sahoo, et S. Krishnamurthy, « Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Bone Mineral Content in Children with Thalassemia », *Indian Pediatr.*, vol. 56, n° 4, p. 307-310, avr. 2019, doi: 10.1007/s13312-019-1520-8.
- [29] C. Asadov, Z. Alimirzoeva, T. Mammadova, G. Aliyeva, S. Gafarova, et J. Mammadov, «  $\beta$ -Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches », *Int. J. Hematol.*, vol. 108, n° 1, p. 5-21, juill. 2018, doi: 10.1007/s12185-018-2411-9.
- [30] V. Falcone *et al.*, « Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women with Beta-Thalassemia Minor: A Matched Case-Control Study », *J. Clin. Med.*, vol. 11, n° 7, p. 2050, avr. 2022, doi: 10.3390/jcm11072050.
- [31] A. Adler, T. Wainstock, et E. Sheiner, « Prenatal exposure to maternal  $\beta$ -thalassemia minor and the risk for long-term hematologic morbidity in the offspring: A population-based cohort study », *Early Hum. Dev.*, vol. 158, p. 105397, juill. 2021, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105397.
- [32] M. G. Carla, S. P. Rafael, F. G. Isabel, G. F. Cristina, et S. M. Teresa, « New haematologic score to discriminate beta thalassemia trait from iron deficiency anaemia in a Spanish Mediterranean region », *Clin. Chim. Acta*, vol. 507, p. 69-74, août 2020, doi: 10.1016/j.cca.2020.04.017.
- [33] R. Hoffman, Éd., *Hematology: basic principles and practice*, 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018.
- [34] U. Saeed et Z. Z. Piracha, « Thalassemia: Impact of consanguineous marriages on most prevalent monogenic disorders of humans », *Asian Pac. J. Trop. Dis.*, vol. 6, n° 10, p. 837-840, oct. 2016, doi: 10.1016/S2222-1808(16)61142-8.

- [35] G. Monni, C. Peddes, A. Iuculano, et R. M. Ibba, « From Prenatal to Preimplantation Genetic Diagnosis of  $\beta$ -Thalassemia. Prevention Model in 8748 Cases: 40 Years of Single Center Experience », *J. Clin. Med.*, vol. 7, n° 2, p. 35, févr. 2018, doi: 10.3390/jcm7020035.
- [36] A. Kattamis, G. L. Forni, Y. Aydinok, et V. Viprakasit, « Changing patterns in the epidemiology of  $\beta$ -thalassemia », *Eur. J. Haematol.*, vol. 105, n° 6, p. 692-703, déc. 2020, doi: 10.1111/ejh.13512.
- [37] A. Pal *et al.*, « Iron in Alzheimer's Disease: From Physiology to Disease Disabilities », *Biomolecules*, vol. 12, n° 9, p. 1248, sept. 2022, doi: 10.3390/biom12091248.
- [38] R. Szabo, C. Bodolea, et T. Mocan, « Iron, Copper, and Zinc Homeostasis: Physiology, Physiopathology, and Nanomediated Applications », *Nanomaterials*, vol. 11, n° 11, p. 2958, nov. 2021, doi: 10.3390/nano11112958.
- [39] S. Vaulont, « Métabolisme du fer », *Arch. Pédiatrie*, vol. 24, n° 5, p. 5S32-5S39, mai 2017, doi: 10.1016/S0929-693X(17)24007-X.
- [40] K. Shubham, T. Anukiruthika, S. Dutta, A. V. Kashyap, J. A. Moses, et C. Anandharamakrishnan, « Iron deficiency anemia: A comprehensive review on iron absorption, bioavailability and emerging food fortification approaches », *Trends Food Sci. Technol.*, vol. 99, p. 58-75, mai 2020, doi: 10.1016/j.tifs.2020.02.021.
- [41] N. Mahroum *et al.*, « Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19 », *J. Autoimmun.*, vol. 126, p. 102778, janv. 2022, doi: 10.1016/j.jaut.2021.102778.
- [42] M. J. Hubler, K. R. Peterson, et A. H. Hasty, « Iron homeostasis: a new job for macrophages in adipose tissue? », *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 26, n° 2, p. 101-109, févr. 2015, doi: 10.1016/j.tem.2014.12.005.
- [43] A.-C. S. Vogt, T. Arsiwala, M. Mohsen, M. Vogel, V. Manolova, et M. F. Bachmann, « On Iron Metabolism and Its Regulation », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, n° 9, p. 4591, avr. 2021, doi: 10.3390/ijms22094591.

- [44] « Role of hepcidin in physiology and pathophysiology. Emerging experimental and clinical evidence », *J. Physiol. Pharmacol.*, 2021, doi: 10.26402/jpp.2021.1.03.
- [45] J. Arezes *et al.*, « Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6 », *Blood*, vol. 132, n° 14, p. 1473-1477, oct. 2018, doi: 10.1182/blood-2018-06-857995.
- [46] O. Loréal *et al.*, « Métabolisme du fer et outils diagnostiques pour le clinicien », *Rev. Médecine Interne*, vol. 33, p. S3-S9, juin 2012, doi: 10.1016/j.revmed.2012.03.005.
- [47] B. Tarnacka, A. Jopowicz, et M. Maślińska, « Copper, Iron, and Manganese Toxicity in Neuropsychiatric Conditions », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, n° 15, p. 7820, juill. 2021, doi: 10.3390/ijms22157820.
- [48] T. Hirschhorn et B. R. Stockwell, « The development of the concept of ferroptosis », *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 133, p. 130-143, mars 2019, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043.
- [49] D. Tang et G. Kroemer, « Ferroptosis », *Curr. Biol.*, vol. 30, n° 21, p. R1292-R1297, nov. 2020, doi: 10.1016/j.cub.2020.09.068.
- [50] J. Wan, H. Ren, et J. Wang, « Iron toxicity, lipid peroxidation and ferroptosis after intracerebral haemorrhage », *Stroke Vasc. Neurol.*, vol. 4, n° 2, p. 93-95, juin 2019, doi: 10.1136/svn-2018-000205.
- [51] A. Lal, « Iron in Health and Disease: An Update », *Indian J. Pediatr.*, vol. 87, n° 1, p. 58-65, janv. 2020, doi: 10.1007/s12098-019-03054-8.
- [52] N. Sumneang, N. Siri-Angkul, S. Kumfu, S. C. Chattipakorn, et N. Chattipakorn, « The effects of iron overload on mitochondrial function, mitochondrial dynamics, and ferroptosis in cardiomyocytes », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 680, p. 108241, févr. 2020, doi: 10.1016/j.abb.2019.108241.

- [53] L. Sousa, M. M. Oliveira, M. T. C. Pessôa, et L. A. Barbosa, « Iron overload: Effects on cellular biochemistry », *Clin. Chim. Acta*, vol. 504, p. 180-189, mai 2020, doi: 10.1016/j.cca.2019.11.029.
- [54] X. Li, W. Li, Z. Gao, et H. Li, « Association of cardiac injury with iron-increased oxidative and nitrative modifications of the SERCA2a isoform of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase in diabetic rats », *Biochimie*, vol. 127, p. 144-152, août 2016, doi: 10.1016/j.biochi.2016.05.011.
- [55] F. Koohi, T. Kazemi, et E. Miri-Moghaddam, « Cardiac complications and iron overload in beta thalassemia major patients—a systematic review and meta-analysis », *Ann. Hematol.*, vol. 98, n° 6, p. 1323-1331, juin 2019, doi: 10.1007/s00277-019-03618-w.
- [56] A. V. Hoffbrand, P. Vyas, E. Campo, T. Haferlach, et K. Gomez, *Color atlas of clinical hematology: molecular and cellular basis of disease*, Fifth edition. Hoboken, NJ: Wiley, 2019.
- [57] D. De, U. Nath, et P. Chakrabarti, « Evaluation of Vascular Health of E-Beta Thalassemia Patients: Effect of Iron Overload », *J. Assoc. Physicians India*, vol. 69, p. 11-12, nov. 2021.
- [58] Y. Bi *et al.*, « Dysregulation of iron metabolism in cardiovascular diseases: From iron deficiency to iron overload », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 190, p. 114661, août 2021, doi: 10.1016/j.bcp.2021.114661.
- [59] K. Roemhild, F. von Maltzahn, R. Weiskirchen, R. Knüchel, S. von Stillfried, et T. Lammers, « Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology », *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 42, n° 8, p. 640-656, août 2021, doi: 10.1016/j.tips.2021.05.001.
- [60] P. Urrutia *et al.*, « Inflammation alters the expression of DMT1, FPN1 and hepcidin, and it causes iron accumulation in central nervous system cells », *J. Neurochem.*, vol. 126, n° 4, p. 541-549, août 2013, doi: 10.1111/jnc.12244.

- [61] A. Fracanzani, « Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease », *Hepatology*, vol. 33, n° 3, p. 647-651, mars 2001, doi: 10.1053/jhep.2001.22506.
- [62] C. T. Quinn *et al.*, « Renal dysfunction in patients with thalassaemia: Renal Dysfunction in Thalassaemia », *Br. J. Haematol.*, vol. 153, n° 1, p. 111-117, avr. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08477.x.
- [63] V. Jeney, « Clinical Impact and Cellular Mechanisms of Iron Overload-Associated Bone Loss », *Front. Pharmacol.*, vol. 8, févr. 2017, doi: 10.3389/fphar.2017.00077.
- [64] R. C. Cooksey *et al.*, « Oxidative Stress,  $\beta$ -Cell Apoptosis, and Decreased Insulin Secretory Capacity in Mouse Models of Hemochromatosis », *Endocrinology*, vol. 145, n° 11, p. 5305-5312, nov. 2004, doi: 10.1210/en.2004-0392.
- [65] R. Jiang, « Body Iron Stores in Relation to Risk of Type 2 Diabetes in Apparently Healthy Women », *JAMA*, vol. 291, n° 6, p. 711, févr. 2004, doi: 10.1001/jama.291.6.711.
- [66] P. Vercellini *et al.*, « The “incessant menstruation” hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention », *Hum. Reprod.*, vol. 26, n° 9, p. 2262-2273, sept. 2011, doi: 10.1093/humrep/der211.
- [67] J. S. Gabrielsen, D. J. Lamb, et L. I. Lipshultz, « Iron and a Man’s Reproductive Health: the Good, the Bad, and the Ugly », *Curr. Urol. Rep.*, vol. 19, n° 8, p. 60, août 2018, doi: 10.1007/s11934-018-0808-x.
- [68] L. Wang *et al.*, « Selective modulation of TLR4-activated inflammatory responses by altered iron homeostasis in mice », *J. Clin. Invest.*, p. JCI39939, oct. 2009, doi: 10.1172/JCI39939.
- [69] S. Golfeyz, S. Lewis, et I. S. Weisberg, « Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI », *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 12, n° 8, p. 767-778, août 2018, doi: 10.1080/17474124.2018.1496016.

- [70] M. A. Salomao, « Pathology of Hepatic Iron Overload », *Clin. Liver Dis.*, vol. 17, n° 4, p. 232-237, avr. 2021, doi: 10.1002/cld.1051.
- [71] R. Labranche *et al.*, « Liver Iron Quantification with MR Imaging: A Primer for Radiologists », *RadioGraphics*, vol. 38, n° 2, p. 392-412, mars 2018, doi: 10.1148/rg.2018170079.
- [72] A. T. Taher et A. N. Saliba, « Iron overload in thalassemia: different organs at different rates », *Hematology*, vol. 2017, n° 1, p. 265-271, déc. 2017, doi: 10.1182/asheducation-2017.1.265.
- [73] J. Corberand, P. A. Martinez, J.-P. Vinel, G. Dine, et H. Michel, « Hereditary hemochromatosis, the clinician point of view », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 70, n° 4, p. 397-403, juill. 2012, doi: 10.1684/abc.2012.0724.
- [74] D. Girelli et F. Busti, « Replacing the suppressed hormone: toward a better treatment for iron overload in  $\beta$ -thalassemia major? », *Haematologica*, vol. 105, n° 7, p. 1752-1754, juill. 2020, doi: 10.3324/haematol.2020.253393.
- [75] L. Grech, K. Borg, et J. Borg, « Novel therapies in  $\beta$ -thalassaemia », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 88, n° 6, p. 2509-2524, juin 2022, doi: 10.1111/bcp.14918.
- [76] C. Casu, E. Nemeth, et S. Rivella, « Heparin agonists as therapeutic tools », *Blood*, vol. 131, n° 16, p. 1790-1794, avr. 2018, doi: 10.1182/blood-2017-11-737411.
- [77] I. Motta, R. Bou-Fakhredin, A. T. Taher, et M. D. Cappellini, « Beta Thalassemia: New Therapeutic Options Beyond Transfusion and Iron Chelation », *Drugs*, vol. 80, n° 11, p. 1053-1063, juill. 2020, doi: 10.1007/s40265-020-01341-9.
- [78] S. Guo *et al.*, « Reducing Tmprss6 ameliorates hemochromatosis and  $\beta$ -thalassemia in mice », *J. Clin. Invest.*, vol. 123, n° 4, p. 1531-1541, avr. 2013, doi: 10.1172/JCI66969.

- [79] J. Porter *et al.*, « Oral ferroportin inhibitor vamiport for improving iron homeostasis and erythropoiesis in  $\beta$ -thalassemia: current evidence and future clinical development », *Expert Rev. Hematol.*, vol. 14, n° 7, p. 633-644, juill. 2021, doi: 10.1080/17474086.2021.1935854.
- [80] C. Camaschella, A. Nai, et L. Silvestri, « Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era », *Haematologica*, vol. 105, n° 2, p. 260-272, févr. 2020, doi: 10.3324/haematol.2019.232124.
- [81] J.-J. Kim, Y.-S. Kim, et V. Kumar, « Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies », *J. Trace Elem. Med. Biol.*, vol. 54, p. 226-231, juill. 2019, doi: 10.1016/j.jtemb.2019.05.003.
- [82] J. Aaseth, G. Criponi, et O. Andersen, *Chelation therapy in the treatment of metal intoxication*. London, UK ; San Diego, CA, USA: Academic Press is an imprint of Elsevier, 2016.
- [83] R. R. Crichton, R. J. Ward, et R. C. Hider, Éd., *Metal chelation in medicine*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2017.
- [84] S. Susanah *et al.*, « Time to Start Delivering Iron Chelation Therapy in Newly Diagnosed Severe  $\beta$ -Thalassemia », *BioMed Res. Int.*, vol. 2020, p. 1-6, déc. 2020, doi: 10.1155/2020/8185016.
- [85] C. C. Chong, A. M. Redzuan, J. Sathar, et M. Makmor-Bakry, « Patient Perspective on Iron Chelation Therapy: Barriers and Facilitators of Medication Adherence », *J. Patient Exp.*, vol. 8, p. 237437352199695, janv. 2021, doi: 10.1177/2374373521996958.
- [86] M. A. Tanner *et al.*, « Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction », *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 10, n° 1, p. 12, déc. 2008, doi: 10.1186/1532-429X-10-12.

- [87] P. Evans, R. Kayyali, R. C. Hider, J. Eccleston, et J. B. Porter, « Mechanisms for the shuttling of plasma non-transferrin-bound iron (NTBI) onto deferoxamine by deferiprone », *Transl. Res.*, vol. 156, n° 2, p. 55-67, août 2010, doi: 10.1016/j.trsl.2010.05.002.
- [88] R. Galanello *et al.*, « A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassemia », *Haematologica*, vol. 91, n° 9, p. 1241-1243, sept. 2006.
- [89] P. T. Telfer *et al.*, « Improved survival in thalassemia major patients on switching from desferrioxamine to combined chelation therapy with desferrioxamine and deferiprone », *Haematologica*, vol. 94, n° 12, p. 1777-1778, déc. 2009, doi: 10.3324/haematol.2009.009118.
- [90] A. Maggio *et al.*, « Improving survival with deferiprone treatment in patients with thalassemia major: A prospective multicenter randomised clinical trial under the auspices of the Italian Society for Thalassemia and Hemoglobinopathies », *Blood Cells. Mol. Dis.*, vol. 42, n° 3, p. 247-251, mai 2009, doi: 10.1016/j.bcmd.2009.01.002.
- [91] K. Farmaki, I. Tzoumari, C. Pappa, G. Chouliaras, et V. Berdoukas, « Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major », *Br. J. Haematol.*, vol. 148, n° 3, p. 466-475, févr. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07970.x.
- [92] C. Borgna-Pignatti et M. Marsella, « Iron Chelation in Thalassemia Major », *Clin. Ther.*, vol. 37, n° 12, p. 2866-2877, déc. 2015, doi: 10.1016/j.clinthera.2015.10.001.
- [93] A. F. Vergne, A. J. Walz, et M. J. Miller, « Iron chelators from mycobacteria (1954–1999) and potential therapeutic applications », *Nat. Prod. Rep.*, vol. 17, n° 1, p. 99-116, 2000, doi: 10.1039/a809397k.

- [94] R. Codd, T. Richardson-Sanchez, T. J. Telfer, et M. P. Gotsbacher, « Advances in the Chemical Biology of Desferrioxamine B », *ACS Chem. Biol.*, vol. 13, n° 1, p. 11-25, janv. 2018, doi: 10.1021/acscchembio.7b00851.
- [95] G. J. Kontoghiorghes, M. Kleanthous, et C. N. Kontoghiorghes, « THE HISTORY OF DEFERIPRONE (L1) AND THE COMPLETE TREATMENT OF IRON OVERLOAD IN THALASSAEMIA: The history and roles of deferiprone », *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, vol. 12, n° 1, p. e2020011, janv. 2020, doi: 10.4084/mjhid.2020.011.
- [96] V. P. Choudhry et R. Naithani, « Current status of iron overload and chelation with deferasirox », *Indian J. Pediatr.*, vol. 74, n° 8, p. 759-764, août 2007, doi: 10.1007/s12098-007-0134-7.
- [97] R. Galanello et R. Origa, « Once-daily oral deferasirox for the treatment of transfusional iron overload », *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, vol. 1, n° 2, p. 231-240, mars 2008, doi: 10.1586/17512433.1.2.231.
- [98] D. Bellotti et M. Remelli, « Deferoxamine B: A Natural, Excellent and Versatile Metal Chelator », *Molecules*, vol. 26, n° 11, p. 3255, mai 2021, doi: 10.3390/molecules26113255.
- [99] T. J. Telfer, T. Richardson-Sanchez, M. P. Gotsbacher, K. P. Nolan, W. Tieu, et R. Codd, « Analogues of desferrioxamine B (DFOB) with new properties and new functions generated using precursor-directed biosynthesis », *BioMetals*, vol. 32, n° 3, p. 395-408, juin 2019, doi: 10.1007/s10534-019-00175-7.
- [100] J. Velasquez et A. A. Wray, « Deferoxamine », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 27 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557654/>
- [101] G. Jones, S. K. Goswami, H. Kang, H. S. Choi, et J. Kim, « Combating iron overload: a case for deferoxamine-based nanochelators », *Nanomed.*, vol. 15, n° 13, p. 1341-1356, juin 2020, doi: 10.2217/nnm-2020-0038.

- [102] Y. Aydinok, A. Kattamis, et V. Viprakasit, « Current approach to iron chelation in children », *Br. J. Haematol.*, vol. 165, n° 6, p. 745-755, juin 2014, doi: 10.1111/bjh.12825.
- [103] « Thesaurus des interactions médicamenteuses », 2020.
- [104] X. Zhang, Y. Tian, J. Jia, T. Zhang, et G. Zhu, « Synthesis, characterization and dissolution of three pharmaceutical cocrystals based on deferiprone », *J. Mol. Struct.*, vol. 1108, p. 560-566, mars 2016, doi: 10.1016/j.molstruc.2015.12.055.
- [105] G. Kontoghiorghes, K. Pattichis, K. Neocleous, et A. Kolnagou, « The Design and Development of Deferiprone (L1) and Other Iron Chelators for Clinical Use: Targeting Methods and Application Prospects », *Curr. Med. Chem.*, vol. 11, n° 16, p. 2161-2183, août 2004, doi: 10.2174/0929867043364685.
- [106] R. C. Hider et A. V. Hoffbrand, « The Role of Deferiprone in Iron Chelation », *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, n° 22, p. 2140-2150, nov. 2018, doi: 10.1056/NEJMra1800219.
- [107] « Résumé des Caractéristiques du Produit ». <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0329549.htm> (consulté le 30 décembre 2022).
- [108] A. Piga, S. Roggero, I. Salussolia, D. Massano, M. Serra, et F. Longo, « Deferiprone: Deferiprone », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1202, n° 1, p. 75-78, août 2010, doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05586.x.
- [109] A. C. Sedgwick *et al.*, « Deferasirox (ExJade): An FDA-Approved AIEgen Platform with Unique Photophysical Properties », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 143, n° 3, p. 1278-1283, janv. 2021, doi: 10.1021/jacs.0c11641.
- [110] C. Tanaka, « Clinical Pharmacology of Deferasirox », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 53, n° 8, p. 679-694, août 2014, doi: 10.1007/s40262-014-0151-4.
- [111] « Deferasirox Monograph for Professionals », *Drugs.com*. <https://www.drugs.com/monograph/deferasirox.html> (consulté le 2 janvier 2023).
- [112] A. Taher, A. N. Saliba, et A. Harb, « Iron chelation therapy in transfusion-dependent thalassemia patients: current strategies and future directions », *J. Blood Med.*, p. 197, juin 2015, doi: 10.2147/JBM.S72463.

- [113] R. Origa *et al.*, « Safety and Efficacy of the New Combination Iron Chelation Regimens in Patients with Transfusion-Dependent Thalassemia and Severe Iron Overload », *J. Clin. Med.*, vol. 11, n° 7, p. 2010, avr. 2022, doi: 10.3390/jcm11072010.
- [114] E. Vlachodimitropoulou Koumoutsea, M. Garbowski, et J. Porter, « Synergistic intracellular iron chelation combinations: mechanisms and conditions for optimizing iron mobilization », *Br. J. Haematol.*, vol. 170, n° 6, p. 874-883, sept. 2015, doi: 10.1111/bjh.13512.
- [115] D. J. Pennell *et al.*, « Cardiovascular Function and Treatment in  $\beta$ -Thalassemia Major: A Consensus Statement From the American Heart Association », *Circulation*, vol. 128, n° 3, p. 281-308, juill. 2013, doi: 10.1161/CIR.0b013e31829b2be6.
- [116] Y. Aydinok *et al.*, « A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major », *Haematologica*, vol. 92, n° 12, p. 1599-1606, déc. 2007, doi: 10.3324/haematol.11414.
- [117] M. E. Lai *et al.*, « Increased survival and reversion of iron-induced cardiac disease in patients with thalassemia major receiving intensive combined chelation therapy as compared to desferoxamine alone », *Blood Cells. Mol. Dis.*, vol. 45, n° 2, p. 136-139, août 2010, doi: 10.1016/j.bcmed.2010.05.005.
- [118] E. Voskaridou, V. Komninaka, A. Karavas, E. Terpos, V. Akianidis, et D. Christoulas, « Combination therapy of deferasirox and deferoxamine shows significant improvements in markers of iron overload in a patient with  $\beta$ -thalassemia major and severe iron burden: Combination Therapy of Deferasirox and Deferoxamine », *Transfusion (Paris)*, vol. 54, n° 3, p. 646-649, mars 2014, doi: 10.1111/trf.12335.
- [119] R. W. Grady, R. Galanello, R. E. Randolph, D. A. Kleinert, C. Dessi, et P. J. Giardina, « Toward optimizing the use of deferasirox: potential benefits of combined use with deferoxamine », *Haematologica*, vol. 98, n° 1, p. 129-135, janv. 2013, doi: 10.3324/haematol.2012.070607.

- [120] A. Lal *et al.*, « Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia », *Blood Cells. Mol. Dis.*, vol. 50, n° 2, p. 99-104, févr. 2013, doi: 10.1016/j.bcmd.2012.10.006.
- [121] E. Voskaridou, D. Christoulas, et E. Terpos, « Successful chelation therapy with the combination of deferasirox and deferiprone in a patient with thalassaemia major and persisting severe iron overload after single-agent chelation therapies: Correspondence », *Br. J. Haematol.*, vol. 154, n° 5, p. 654-656, sept. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08626.x.
- [122] X. Jiang, T. Zhou, R. Bai, et Y. Xie, « Hydroxypyridinone-Based Iron Chelators with Broad-Ranging Biological Activities », *J. Med. Chem.*, vol. 63, n° 23, p. 14470-14501, déc. 2020, doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01480.
- [123] C. H. Keat, N. S. Sooaid, C. Y. Yun, et M. Sriraman, « Improving Safety-Related Knowledge, Attitude and Practices of Nurses Handling Cytotoxic Anticancer Drug: Pharmacists' Experience in a General Hospital, Malaysia », *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 14, n° 1, p. 69-73, janv. 2013, doi: 10.7314/APJCP.2013.14.1.69.
- [124] H. W. Tuffaha, O. Abdelhadi, et S. A. Omar, « Clinical pharmacy services in the outpatient pediatric oncology clinics at a comprehensive cancer center », *Int. J. Clin. Pharm.*, vol. 34, n° 1, p. 27-31, févr. 2012, doi: 10.1007/s11096-011-9600-4.
- [125] perrinesch, « Quel est l'impact de la contribution du pharmacien chez les enfants atteints de bêta-thalassémie majeure ? », *Le pharmacien est incontournable*, 28 février 2018. <https://pharmacienincontournable.org/2018/02/28/quel-est-limpact-de-la-contribution-du-pharmacien-chez-les-enfants-atteints-de-beta-thalassemie-majeure/> (consulté le 20 février 2023).
- [126] A. F. Brantley, D. M. Rossi, S. Barnes-Warren, J. C. Francisco, I. Schatten, et V. Dave, « Bridging gaps in care: Implementation of a pharmacist-led transitions-of-care program », *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, vol. 75, n° 5\_Supplement\_1, p. S1-S5, mars 2018, doi: 10.2146/ajhp160652.
- [127] R. Yamashita, L. Mednick, et D. Haines, « Psychological Support », 2014, p. 210-223.

- [128] J. Furon, M. Guerriaud, O. Chambin, et Y. Michiels, « La pharmacovigilance à l'officine, de la définition à la mise en œuvre », *Actual. Pharm.*, vol. 56, n° 571, p. 24-27, déc. 2017, doi: 10.1016/j.actpha.2017.09.029.
- [129] E. Angelucci *et al.*, « Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders », *Haematologica*, vol. 93, n° 5, p. 741-752, mai 2008, doi: 10.3324/haematol.12413.
- [130] L. Scalone *et al.*, « Costs, quality of life, treatment satisfaction and compliance in patients with  $\beta$ -thalassemia major undergoing iron chelation therapy: the ITHACA study », *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 24, n° 7, p. 1905-1917, juill. 2008, doi: 10.1185/03007990802160834.
- [131] T. A. Lee, S. von Riedemann, et F. Tricta, « Cost-utility of chelators in transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia major patients: a review of the pharmacoeconomic literature », *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, vol. 14, n° 5, p. 651-660, oct. 2014, doi: 10.1586/14737167.2014.927314.
- [132] T. E. Delea *et al.*, « Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review », *Transfusion (Paris)*, vol. 47, n° 10, p. 1919-1929, oct. 2007, doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01416.x.
- [133] F. Vekeman *et al.*, « Adherence to iron chelation therapy and associated healthcare resource utilization and costs in Medicaid patients with sickle cell disease and thalassemia », *J. Med. Econ.*, vol. 19, n° 3, p. 292-303, mars 2016, doi: 10.3111/13696998.2015.1117979.
- [134] J. Li, « ECONOMIC EVALUATION OF CHELATION REGIMENS FOR  $\beta$ -THALASSEMIA MAJOR: A SYSTEMATIC REVIEW », *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, vol. 11, n° 1, p. e2019036, juin 2019, doi: 10.4084/mjhid.2019.036.



## 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 public, 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



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَسَمُ بِاللهِ كَمَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهِ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 030

سنة : 2023

# معالجة زيادة الحديد عند مرضى الثلاسيميا

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة سلمى ناجم

المزودة في 26 مارس 1999 بورزازات

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : ثلاسيميا؛ الحديد الزائد؛ مخربات؛ الحديد

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة	السيد ياسر بوسليمان
مديرة الأطروحة	أستاذ في علم السموم السيدة مينة آيت القاضي
عضو	أستاذة في علم السموم السيد مصطفى بوعطية
عضوة	أستاذ في الكيمياء التحليلية السيدة ياسمينة التدلوي
عضوة	أستاذة في الصيدلة السريرية السيدة سميرة السراكي
	أستاذة في علم الصيدلة