

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MÉDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

THÈME :

RESULTATS DE LA CHELATION DU FER DANS LA BETA THALASSEMIE ET  
AUTRES HEMOPATHIES

Au service d'Hématologie Clinique CHU Tlemcen

Réalisé par:

Mr. ABDELKHALEK Ibrahim

Mr. GHENNOU Ibrahim

Mlle. NEHARI Abir Oum El Kheir

Chef de service :

Pr. MESLI

Professeur en Hématologie Clinique.

Encadrant et co-directeur:

Dr. AICI L.

Assistante en Hématologie Clinique.

Dr. BENZINEB .I

Assistant en Hématologie Clinique.

Année universitaire :

2018-2019

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

# Dédicace

*On dédie ce modeste travail*

À

***Nos parents,***

*Pour l'aide et les encouragements que vous nous avez apportés tout  
au long de notre vie, on vous dédie ce travail en gage de notre  
sincère reconnaissance.*

À

***Nos frères et sœurs***

*Pour leur affection et leur présence.*

À

***Tous nos ami(e)s***

*Pour ces études et cette vie étudiante mouvementée que l'on a vécu  
ensemble*

*Et à*

*Tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'aboutissement de  
ce travail*

# Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.*

À

*Notre directeur de thèse docteur **AICI L.** assistante en Hématologie Clinique et notre co-directeur docteur **BENZINEB** assistant en Hématologie Clinique.*

*Vous avez proposé ce travail*

*Vos conseils et vos critiques nous ont été précieux pour son élaboration*

*Soyez assurée de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.*

À

*Professeur **MESLI** le chef de service d'Hématologie Clinique qui nous a très bien accueillis au sein de son établissement et qui nous a fourni toutes les facilités possibles.*

*Enfin, nous remercions tout le corps professoral et administratif de la faculté de médecine de Tlemcen, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée et tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.*

# Sommaire

## Sommaire

|   |     |
|---|-----|
| DEDICACE .....  | I   |
| REMERCIEMENTS .....   | II  |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS.....   | V   |
| LISTE DES TABLEAUX.....   | VI  |
| LISTE DES FIGURES .....   | VII |
| INTRODUCTION.....   | 1   |
| CHAPITRE I METABOLISME DU FER.....  | 2   |
| 1. ETAT DES LIEUX : .....   | 2   |
| 2. ABSORPTION DU FER ALIMENTAIRE .....  | 3   |
| 2.1. <i>Le fer non Héminique</i> :.....   | 3   |
| 2.2. <i>Le fer Héminique</i> : .....  | 3   |
| 3. TRANSPORT ET STOCKAGE DU FER .....   | 4   |
| 4. REGULATION DE L'HOMÉOSTASIE MARTIALE .....   | 6   |
| 4.1. <i>Le système IRP - IRE</i> .....  | 6   |
| 4.2. <i>Hepcidine</i> .....   | 7   |
| CHAPITRE 2 CLASSIFICATION DES SURCHARGES EN FER .....   | 9   |
| 1. LES SURCHARGES MARTIALES HEREDITAIRES .....  | 9   |
| 1.1. <i>Les hémochromatoses</i> .....   | 9   |
| 1.2. <i>Troubles héréditaires du métabolisme martial</i> .....                                      | 10  |
| 2. LES SURCHARGES MARTIALES ACQUISES.....   | 10  |
| CHAPITRE 3 LES COMPLICATIONS DUES AUX SURCHARGES EN FER .....                                       | 13  |
| 1. HEMOCHROMATOSE HEREDITAIRE: .....  | 12  |
| 2. TRANSFUSIONS MULTIPLES :.....  | 12  |
| CHAPITRE 4 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET SUIVI DU PATIENT .....  | 14  |
| 1. BIOLOGIE MARTIALE .....  | 14  |
| 1.1. <i>Examens de première ligne</i> .....   | 14  |
| 1.1.1. Dosage de la ferritine sérique.....  | 14  |
| 1.1.2. Dosage de la transferrine et coefficient de saturation en fer de la transferrine (CST) ..... | 16  |
| 1.1.3. Dosage de la sidérémie .....   | 18  |
| 1.2. <i>Examens complémentaires disponibles</i> .....   | 19  |
| 1.2.1. Dosage de la ferritine intra-érythrocytaire .....  | 19  |
| 1.2.2. Capacité totale de saturation de la transferrine CT5T.....                                   | 20  |
| 2. SURCHARGES EN FER ET MARQUEURS BIOLOGIQUES .....   | 22  |
| 2.1. <i>Ferritinémie, taux de transaminases et PCR</i> .....  | 22  |
| 2.2. <i>CST et ferritinémie</i> .....   | 23  |
| CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER .....  | 25  |
| 1. DIMINUTION DE L'APPORT MARTIAL.....  | 25  |
| 2. LES SAIGNEES OU PHLEBOTOMIES .....   | 25  |
| 3. ERYTHRAPHERESE.....  | 26  |
| 4. TRAITEMENTS CHELATEURS DE FER.....   | 26  |
| 4.1. <i>Desféral (mésilate de déféroxamine)</i> .....   | 27  |

# Sommaire

|   |           |
|---|-----------|
| 4.2. Ferriprox (défériprone) .....  | 30        |
| 4.3. Exjade® (déférasirox).....   | 32        |
| <b>PARTIE PRATIQUE .....</b>  | <b>37</b> |
| 1. CONTEXTE DE L'ETUDE : .....  | 37        |
| 2. OBJECTIFS DE L'ETUDE .....   | 38        |
| 2.1. Objectif principal .....   | 38        |
| 2.2. Objectif secondaire.....   | 38        |
| 3. CADRE D'ETUDE .....  | 39        |
| 3.1. Type de l'étude.....   | 39        |
| 3.2. Lieu de l'étude .....  | 39        |
| 3.3. Période de l'étude .....   | 39        |
| 4. - POPULATION DE L'ETUDE.....   | 39        |
| 4.1. Critères d'inclusion .....   | 39        |
| 4.2. Variables mesurées .....   | 39        |
| <b>RESULTATS.....</b>   | <b>41</b> |
| 1. CARACTERISTIQUES DES MALADES:.....   | 40        |
| 1.1. Age :.....   | 40        |
| 1.2. Sexe :.....  | 40        |
| 1.3. Type de la pathologie en cause : .....   | 40        |
| 2. PARAMETRES DE L'ETUDE : .....  | 42        |
| 2.1. Taux de ferritinémie initial : .....   | 42        |
| 2.2. Type du traitement instauré et changement de molécules au cours de l'évolution : ..... | 43        |
| 2.2.1. Traitement initial : .....   | 43        |
| 2.2.2. Changement du traitement : .....   | 44        |
| 2.3. Effets secondaires : .....   | 45        |
| 2.4. Contrôle de la Ferritinémie : .....  | 46        |
| <b>DISCUSSION .....</b>   | <b>48</b> |
| 1. LIMITES ET CONTRAINTES DE L'ETUDE : .....  | 48        |
| 2. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES : .....   | 48        |
| 2.1. La répartition selon le sexe : .....   | 48        |
| 2.2. La répartition selon l'âge : .....   | 48        |
| 3. DONNÉES CLINIQUES : .....  | 48        |
| 3.1. Effets secondaires : .....   | 48        |
| 4. DONNÉES PARACLINIQUES ET THERAPEUTIQUES : .....  | 50        |
| 4.1. ferritinémie : .....   | 50        |
| <b>CONCLUSION .....</b>   | <b>51</b> |

## Liste des Abréviations

---

### LISTE DES ABRÉVIATIONS

- \***Dcytb** : Duodéal cytochrome B
- \***DMT1** : Divalent Métal Transporter 1
- \***NRAMP2** : Natural Resistance Associated Macrophage Protein 2 1
- \***Tf** : Transferrine
- \***Rtf** : Récepteur de la Transferrine
- \***PH** : Potentiel Hydrogène
- \***IRP** : iron regulatory protein
- \***IRF** : Iron Regulatory Factor
- \***HFE** : High Fer
- \***ARNm** : Acide Ribonucléique messenger
- \***HJV** : Hemojuvelin BMP Co-Receptor
- \***CST** : Coefficient de saturation de la transferrine
- \***CRM470** : Certified reference material 470
- \***CTST** : Capacité totale de saturation de la transferrine
- \***NFS** : Numération de la formule sanguine
- \***ALAT** : Alanine aminotransférases
- \***ASAT** : Aspartate aminotransférases
- \***PCR** : protéine C réactive
- \***PBH** : Ponction biopsie hépatique
- \***IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- \***NTBI** : non transferrin bound iron

## Liste des Tableaux

---

### LISTE DES TABLEAUX

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 1:</b> Comparaison clinique entre une surcharge héréditaire et une surcharge acquise en fer ..  | 13 |
| <b>Tableau 2:</b> Intervalles de référence des différents paramètres.....  | 21 |
| <b>Tableau 3:</b> Doses minimales et maximales de déféroxamine administrables en fonction de la ferritinémie du patient.....   | 29 |
| <b>Tableau 4:</b> Doses et posologies de déféripone à prescrire en fonction du poids du patient .....  | 31 |
| <b>Tableau 5:</b> Comparaison du suivi thérapeutique nécessaire lors du traitement par Desféral - Ferriprox – Exjade .....   | 35 |
| <b>Tableau 6:</b> Comparaison des avantages et inconvénients de chaque chélateur. ....   | 36 |
| <b>Tableau 7:</b> Pathologies en cause.....  | 41 |
| <b>Tableau 8:</b> Traitement instauré initialement .....   | 43 |
| <b>Tableau 9:</b> Modification du traitement .....   | 44 |
| <b>Tableau 10:</b> Ferritinémie moyenne de contrôle.....   | 46 |
| <b>Tableau 11:</b> Effets secondaires liés à l'utilisation des chélateurs de fer selon ANSM (Agence Nationale de sécurité des Médicaments et des produits de santé)..... | 49 |

## Liste des Figures

---

### LISTE DES FIGURES

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1:</b> Répartition du fer en compartiments.....   | 2  |
| <b>Figure 2:</b> Système d'acquisition du fer alimentaire Entérocyte différencié .....            | 4  |
| <b>Figure 3:</b> Système IRE/IRP .....  | 6  |
| <b>Figure 4:</b> Action de l'Hépcidine .....  | 8  |
| <b>Figure 5:</b> Principales caractéristiques des chélateurs du fer actuellement disponible ..... | 27 |
| <b>Figure 6:</b> Répartition des patients selon le sexe.....                                      | 40 |
| <b>Figure 7:</b> Pathologies en cause .....   | 41 |
| <b>Figure 8:</b> Ferritinémie initiale .....  | 42 |
| <b>Figure 9:</b> Traitement instauré initialement .....   | 43 |
| <b>Figure 10:</b> Modification du traitement.....   | 44 |
| <b>Figure 11:</b> Effets secondaires liés à la chélation .....                                    | 45 |
| <b>Figure 12:</b> Ferritinémie moyenne de contrôle.....   | 46 |
| <b>Figure 13:</b> Evolution de la ferritinémie au cours du suivi .....                            | 47 |

# **INTRODUCTION**

## **Introduction**

---

Les surcharges en fer sont le plus souvent méconnues malgré des complications potentiellement sévères, elles regroupent différentes étiologies toutes liées au métabolisme complexe du métal dans notre organisme.

Ce travail a pour vocation d'étudier les résultats de la chélation du fer dans la bêta thalassémie et les autres hémopathies causes d'une surcharge secondaire (acquise) du fer dans l'organisme.

Pour ce faire, un résumé des dernières connaissances acquises sur le métabolisme martial est nécessaire, avant de développer les pathologies pouvant conduire à une surcharge en fer de l'organisme. Une fois ces fondations posées, le thème majeur de l'ouvrage sera développé.

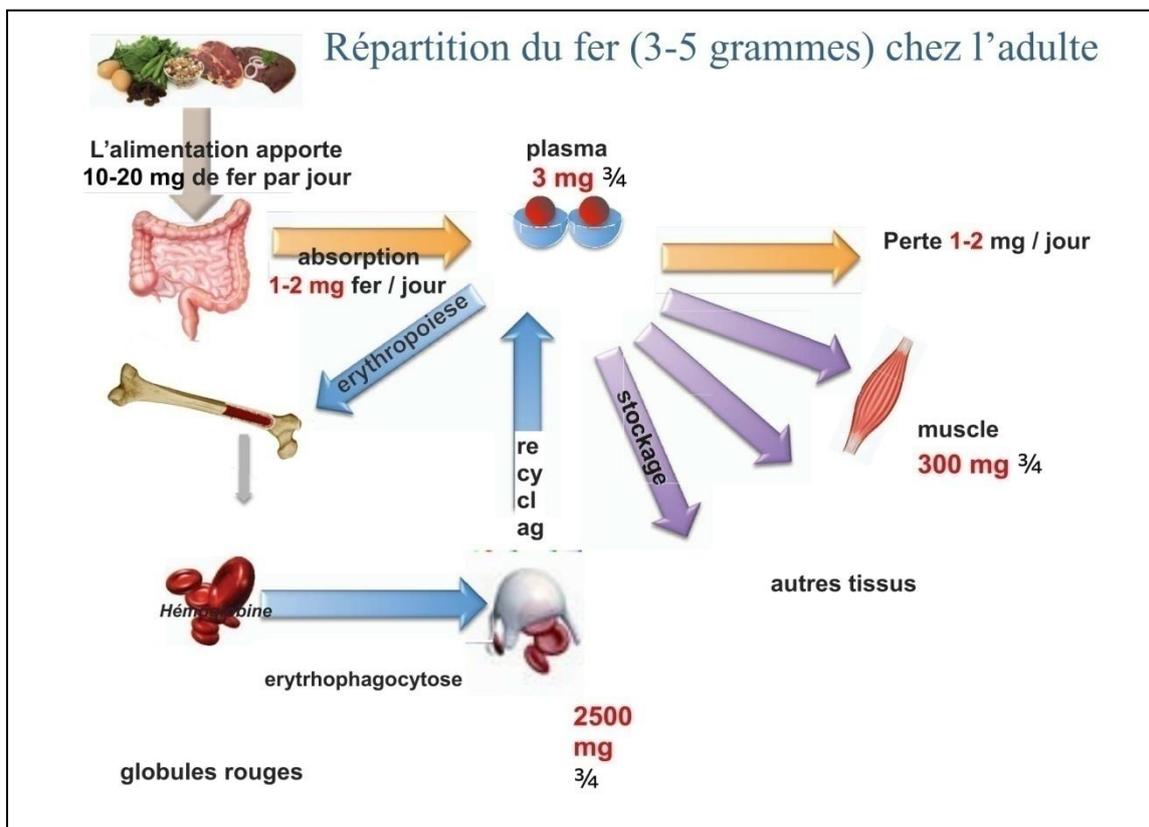
# **CHAPITRE I Métabolisme du Fer**

# Chapitre I Métabolisme du Fer

## 1. ETAT DES LIEUX :

Le fer est présent à raison de 4 voire 5 grammes en moyenne dans notre corps . La majeure partie du métal, 70% environ de la quantité totale soit 2,5 grammes, se trouve dans l'hémoglobine des globules rouges circulants où il assume la fonction bien connue de transporteur de l'oxygène. Ce métal est également présent dans des protéines héminiques (cytochromes) ainsi que dans des protéines non héminiques (enzymes).

Le fer est schématiquement réparti entre un compartiment de réserve, un compartiment fonctionnel et un compartiment de transport assurant la liaison entre les deux premiers. Les globules rouges forment le compartiment fonctionnel, c'est pourquoi le métal est essentiellement transporté vers la moelle osseuse. Le compartiment de stockage, surtout représenté par le foie et les macrophages de la rate, assure uniquement la fourniture du fer nécessaire au compartiment fonctionnel<sup>1</sup>.



**Figure 1 Répartition du fer en compartiments**

<sup>1</sup> R.ZITTOUN, A. BERNADOU et M. SAMAMA, Manuel d'hématologie, 5<sup>ème</sup> édition, (Répartition du fer dans l'organisme), 01/12/1998, p35-36.

# Chapitre I Métabolisme du Fer

---

La ration alimentaire journalière apporte globalement 10 à 20 milligrammes de fer. Toutefois, seulement 1 à 2 milligrammes seront absorbés par les entérocytes. Cette faible absorption suffit à compenser les pertes en fer de l'organisme par les voies urinaires, sudorales et principalement fécales qui sont toujours minimales. Quotidiennement, 20 milligrammes de fer sont pourtant utilisés lors de la production de nouveaux érythrocytes et à partir du fer recyclé contenu dans les macrophages du système réticulo-endothélial.

## 2. ABSORPTION DU FER ALIMENTAIRE

Le fer alimentaire peut être absorbé grâce à deux voies distinctes, l'une concernant le fer minéral, et l'autre concernant le fer héminique.

### 2.1. Le fer non Héminique :

Le fer alimentaire non héminique est composé de fer ferrique  $Fe^{+++}$  insoluble. Au niveau duodénal, les cellules du sommet des villosités sont des entérocytes matures. L'atome de métal se trouve en premier lieu réduit par une réductase membranaire Dcytb en fer ferreux  $Fe^{++}$ . C'est sous cette forme qu'il peut passer la membrane plasmique de l'entérocyte grâce à un transporteur de cations divalents: DMT1 Nrp2.

### 2.2. Le fer Héminique :

La voie du fer héminique est moins bien connue. Elle implique un transporteur non identifié vers le compartiment intracellulaire de l'entérocyte. Ce fer est ensuite libéré par l'hème oxygénase.

Une fois dans la cellule duodénale, le fer peut connaître deux destins. Il sera soit stocké au moyen de la ferritine puis perdu lors de la desquamation physiologique, soit il sera transféré vers la membrane basolatérale de l'entérocyte. Cette membrane comporte un transporteur connu depuis peu: ferroportine (gène *SLC40A1*). L'atome  $Fe^{++}$  exporté de l'entérocyte mature par la protéine ferroportine vers le plasma est immédiatement oxydé à sa sortie de la cellule en fer ferrique inoffensif.

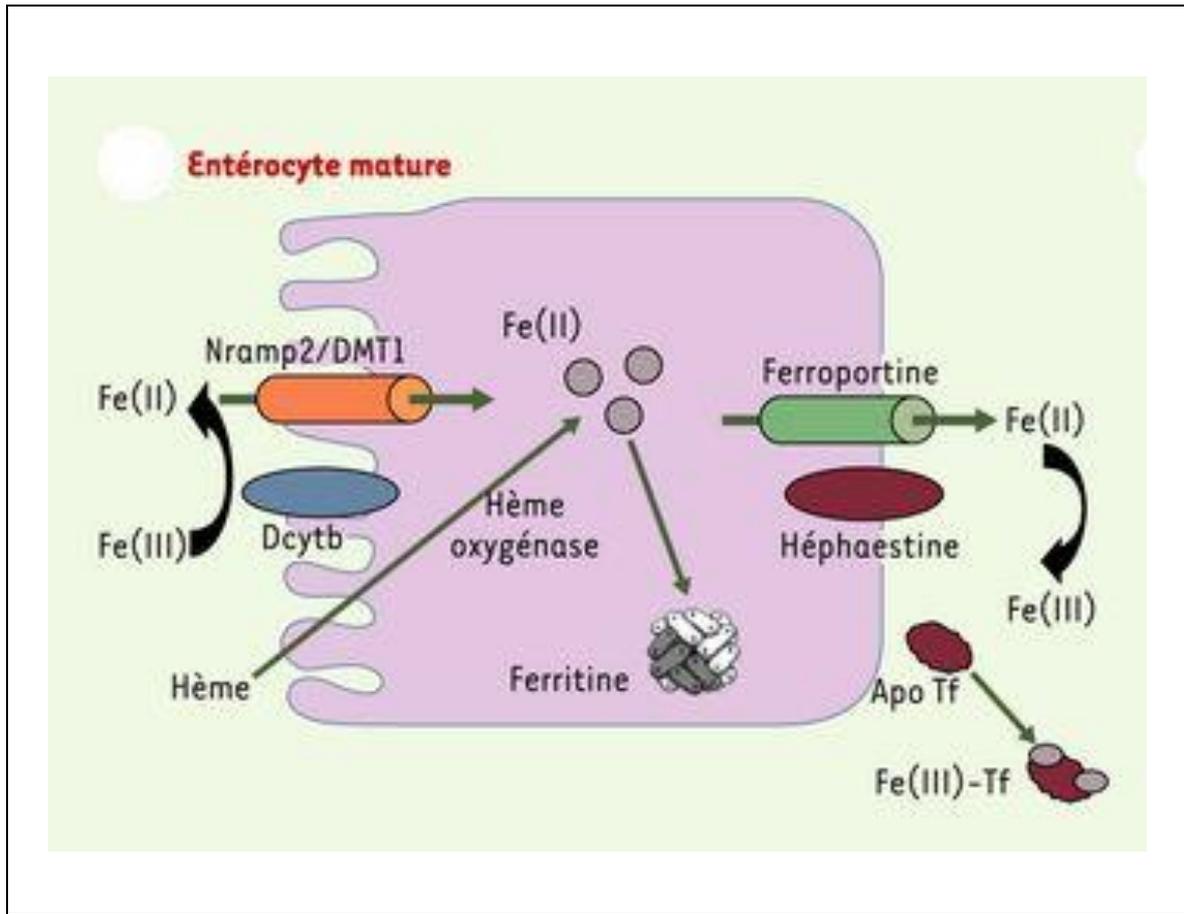


Figure 2 Système d'acquisition du fer alimentaire Entérocyte différencié

### 3. TRANSPORT ET STOCKAGE DU FER

Une fois dans la circulation, le métal est immédiatement fixé par son transporteur plasmatique: la transferrine (Tf) synthétisée dans le foie. Elle comporte deux sites de fixation pour le fer  $Fe^{+++}$  de très haute affinité. On notera qu'en temps normal seul un tiers de la capacité totale de fixation des transferrines sont utilisés. Selon la saturation en fer, la transferrine peut adopter deux conformations différentes<sup>1</sup>. Lorsqu'il n'y a aucun ou seulement un seul atome de fer fixé, la conformation est ouverte avec les deux lobes dépliés. La transferrine n'ayant fixé aucun atome est appelée apotransferrine et monoferrique si un atome seulement est présent. Par contre lorsque deux atomes sont présents, la transferrine est saturée et présente une conformation fermée c'est-à-dire lobes repliés. C'est cette dernière conformation qui est favorable à la fixation de la transferrine sur son récepteur membranaire : RTf.

<sup>1</sup> Andrews NC. Forging a field : the golden age of iron biology. Blood 2008;112:219-230.

## Chapitre I Métabolisme du Fer

---

Quand la transferrine diferrique se fixe au récepteur RTf, ils forment un complexe internalisé dans la cellule par invagination de la membrane cellulaire. La vésicule ainsi formée fusionne avec un endosome de pH 5,5. L'acidité de cet endosome tardif détache le fer devenu  $Fe^{++}$  et qui peut à présent être éjecté dans le cytosol par le transporteur DMT1 Nramp2 incorporé à la membrane de l'endosome, Au terme de ce phénomène d'endocytose, la vésicule rejoint la membrane cellulaire et le complexe Tf-RTf est donc recyclé par exocytose. La liaison Tf-RTf est réversible à pH neutre. Un nouveau cycle pourra alors suivre. Dans un réticulocyte, la durée de ce cycle de la transferrine dure environ 3 minutes. Le fer ferreux libéré dans le cytoplasme cellulaire entre provisoirement dans la composition d'une réserve de fer labile répondant aux besoins du fonctionnement cellulaire. Il sera rapidement fixé par la ferritine, ou utilisé par la cellule (synthèse mitochondriale de molécules d'hèmes surtout). La ferritine peut capter jusqu'à 4500 atomes sous forme d'un «cristal» de polyhydroxyphosphate ferrique. Outre sa fonction évidente de stockage intracellulaire, on la rencontre parfois dans le noyau de certaines cellules (cornée). Son rôle ressemble plus alors à une protection des tissus concernés contre la toxicité du fer libre<sup>1</sup>.

En règle générale, la ferritine est surtout présente dans les hépatocytes et les macrophages du foie, dans les macrophages de la rate ainsi que dans le cœur et le placenta.

Une forme annexe de stockage de fer n'apparaît que sous des conditions de surcharge en métal: l'hémosidérine. Cette espèce moléculaire provient de la dégradation de ferritine et assemble de grandes quantités d'atomes de fer sous forme de formations cristallines insolubles. On la trouve surtout dans les macrophages de la rate, produit de dégradation de l'hémoglobine. Selon la situation pathologique, des quantités variables d'hémosidérine peuvent se déposer dans les cellules du parenchyme et le tissu conjonctif.

---

<sup>1</sup> Zhang AS & Enns CA. Molecular mechanisms of normal iron homeostasis. ASH educational program, 2009:207-212.

# Chapitre I Métabolisme du Fer

## 4. REGULATION DE L'HOMÉOSTASIE MARTIALE

### 4.1. Le système IRP - IRE

Avec un apport alimentaire de 12–18 mg de fer, 1–2 mg environ sont résorbés dans le duodénum proximal en fonction des réserves existantes et de l'importance de l'érythropoïèse. Le  $Fe^{2+}$  est transporté directement, le  $Fe^{3+}$  après réduction en  $Fe^{2+}$  par une réductase membranaire (cytochrome duodéal b avec acide ascorbique comme cofacteur) via le DMT1 à travers la membrane apicale entérocytaire. Si l'offre en fer alimentaire est faible, le DMT1 est régulé vers le haut par l'IRE par liaison d'une IRP à l'extrémité 3' de l'ARNm de l'IRE. L'effet est une expression plus marquée du DMT1 et du même fait une résorption accrue du fer. Si l'offre en fer alimentaire est élevée, la capacité de liaison de l'IRP à l'ARNm de l'IRE se perd, moins de DMT1 est synthétisé et moins de fer est résorbé.

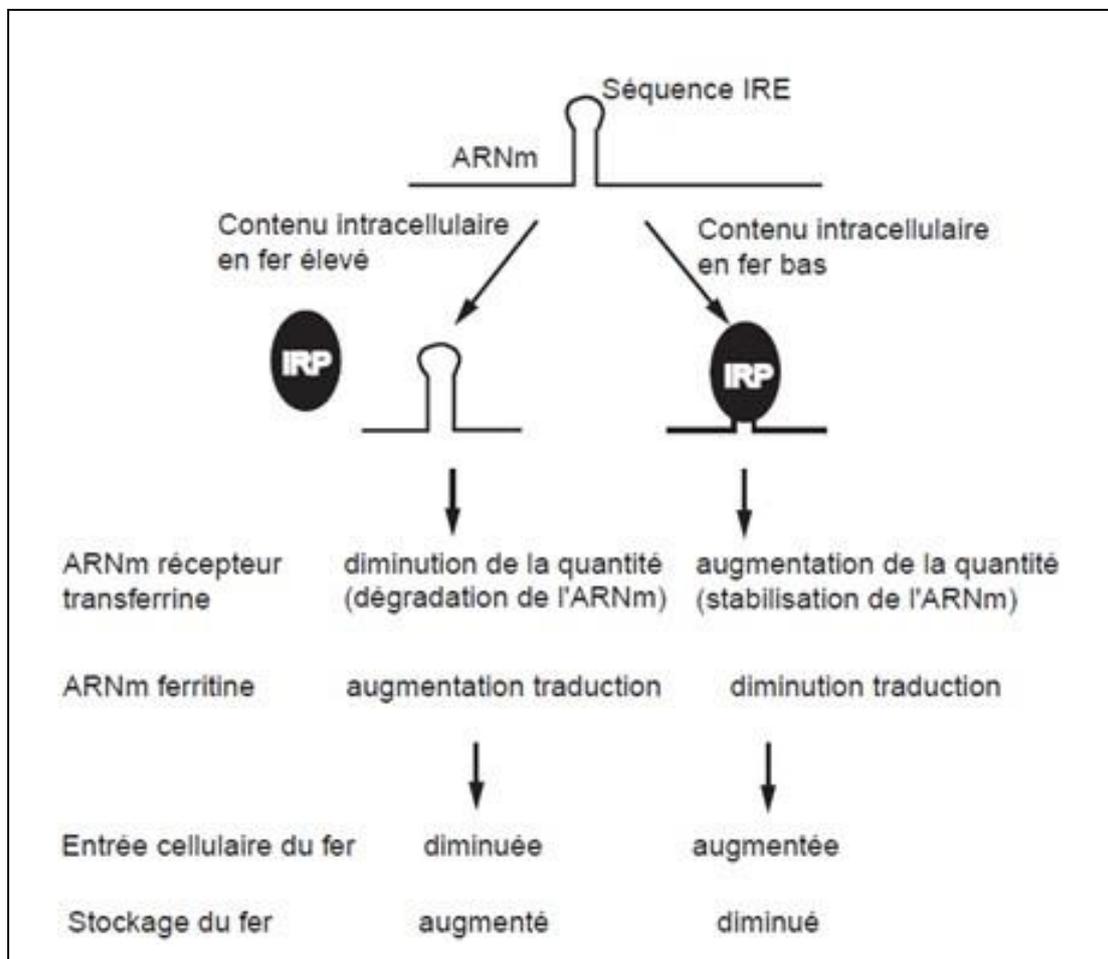


Figure 3 Système IRE/IRP

## Chapitre I Métabolisme du Fer

---

Au vu des derniers résultats expérimentaux, il apparaît que ce système n'est pas le seul mécanisme de régulation. Ce schéma simple était la principale hypothèse de régulation de l'homéostasie du fer jusqu'à ce que les études des dix dernières années placent le foie comme organe de régulation principal.

### 4.2. Hepcidine

L'hepcidine est un petit peptide hormonal produit par le foie, distribué dans le plasma et excrété dans les urines. Ce peptide constitue le régulateur central de l'équilibre du fer dans l'organisme. Il agit en contrôlant l'absorption intestinale de fer et la réutilisation du fer par le système réticulo-endothélial. Le mode d'action du peptide vient tout juste, quatre ans après sa découverte, d'être décrypté. L'hepcidine agit en empêchant l'export du fer des entérocytes, site de l'absorption intestinale du fer alimentaire, et des macrophages, site de recyclage du fer de l'hémoglobine. Pour cela, l'hepcidine se lie à l'exporteur du fer présent à la membrane de ces cellules, la ferroportine, en induisant son internalisation et sa dégradation. Comme cela est prévisible pour une hormone dont le rôle est de limiter la quantité de fer dans l'organisme, la production d'hepcidine est augmentée par le fer permettant de limiter l'accumulation du métal qui peut produire des lésions tissulaires irréversibles en favorisant la production de radicaux libres. À l'inverse, l'hepcidine est diminuée dans toutes les situations nécessitant une quantité accrue de métal comme les situations de déficit en fer, d'anémie, et d'hypoxie. De même, chez la mère en fin de gestation, l'hyperabsorption intestinale de fer est assurée par une diminution de l'hepcidine pour permettre de suppléer les demandes importantes du fœtus en croissance. Ainsi, l'hepcidine se présente-t-elle comme le « ferostat » de notre organisme permettant d'ajuster les quantités de fer aux demandes de l'organisme. Il est aujourd'hui bien démontré qu'un certain nombre de pathologies sont directement associées à la dérégulation de la production du peptide, avec, d'une part, les maladies de surcharge en fer, associées à un défaut de production d'hepcidine, et d'autre part, les anémies de l'inflammation avec des taux trop élevés d'hepcidine<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES — ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES 2006  
([www.medecine.flammarion.com](http://www.medecine.flammarion.com)).

# Chapitre I Métabolisme du Fer

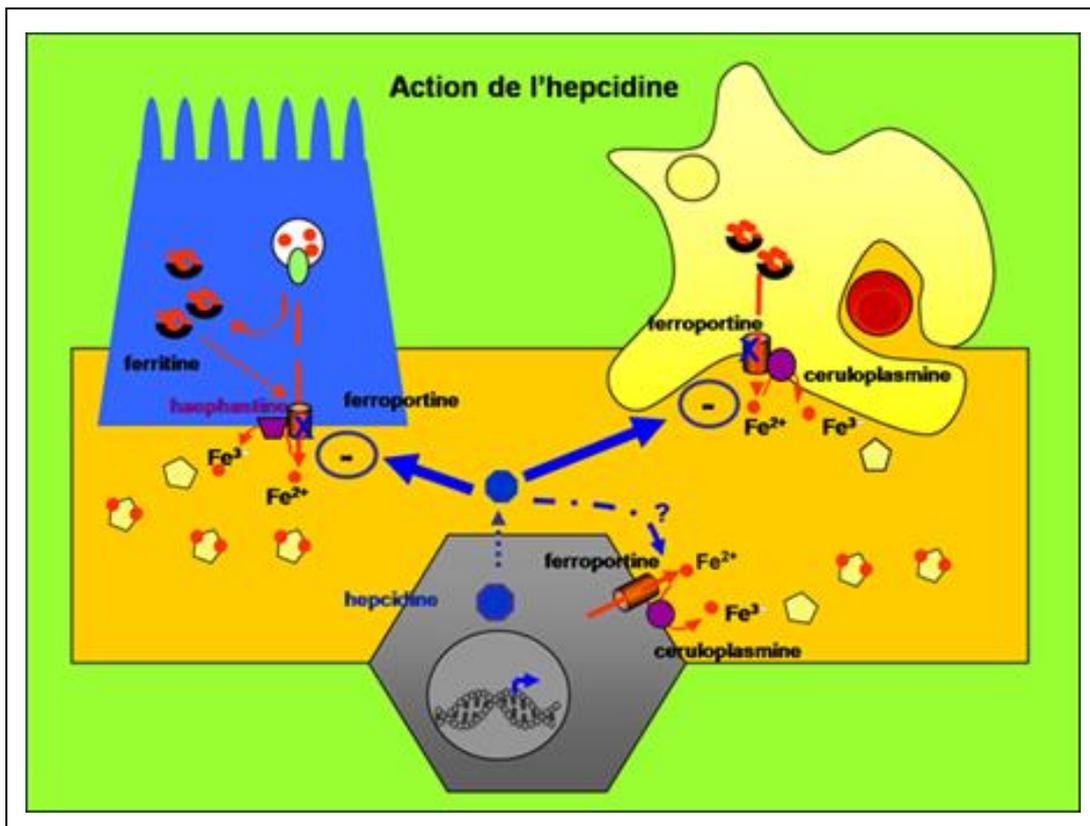
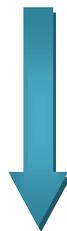


Figure 4 Action de l'Hepcidine



\* Rôle majeur dans la régulation, régulateur négatif de l'absorption du fer et du recyclage par les macrophages.

\*produite par le foie, l'Hepcidine se lie à la ferroportine et entraîne l'internalisation de ce complexe ➡ diminution du fer Plasmatic

A decorative red border with a wavy, ribbon-like shape, enclosing the chapter title text.

## **CHAPITRE 2 CLASSIFICATION DES SURCHARGES EN FER**

## **CHAPITRE 2 CLASSIFICATION DES SURCHARGES EN FER**

---

Deux groupes opposés de surcharges en fer peuvent schématiquement être séparés: les surcharges héréditaires et les surcharges acquises.

On oppose généralement aux surcharges en fer acquises (apport excessif de fer, syndrome métabolique, maladies chroniques du foie, maladies hématologiques...) les surcharges en fer primaires (hémochromatoses) qui désignent des maladies génétiques touchant des gènes impliqués directement dans le métabolisme du fer<sup>1</sup>. La maladie se caractérise par une absorption intestinale de fer anormalement élevée entraînant l'accumulation progressive du métal dans les tissus. Les conséquences biochimiques de cette hyperabsorption de fer sont une augmentation de la saturation de la transferrine et de la ferritine sérique. Il s'agit d'une maladie extrêmement fréquente, les patients développent une symptomatologie très variée, comprenant cirrhose, hépatocarcinome, diabète, cardiomyopathie, arthrite et autres complications. Depuis la découverte en 1996 du premier gène de l'hémochromatose, le gène HFE, la liste des gènes responsables de cette maladie n'a cessé de croître (HJV, RTf2, hepcidine) faisant de l'hémochromatose une maladie hétérogène. Il existe néanmoins un point commun entre toutes ces formes qui est un défaut d'activation de l'hepcidine et aujourd'hui tout laisse à penser que la gravité et la précocité de la maladie sont directement liées aux niveaux d'hepcidine résiduels. L'hepcidine apparaît donc comme le déterminant commun des hémochromatoses mettant en lumière le rôle déterminant du peptide dans la physiopathogénie de la maladie.

### **1. LES SURCHARGES MARTIALES HEREDITAIRES**

#### **1.1. Les hémochromatoses**

- Hémochromatose héréditaire de type I ou HFEI .
- Hémochromatose héréditaire de type II ou hémochromatose juvénile .
- Hémochromatose héréditaire de type III et gène RTf2 .
- Hémochromatose héréditaire de type IV et gène SLC40A1 .
- Hémochromatose héréditaire de type V et gène L-ferritine .

---

<sup>1</sup> PIETRANGELO A. Hereditary hemochromatosis-a new look at an old disease. N Engl J Med, 2004 ; 350 : 2383-2397.

## **CHAPITRE 2 CLASSIFICATION DES SURCHARGES EN FER**

---

### **1.2. Troubles héréditaires du métabolisme martial**

- Acéruplasminémie héréditaire .
- Atransferrinémie et hypotransferrinémie héréditaires .
- Surcharge en fer africaine .
- Surcharges néonatales .
- Ataxie de Friedreich .

## **2. LES SURCHARGES MARTIALES ACQUISES**

Comprennent :

- Anémies hémolytiques par anomalies de l'hémoglobine : thalassémies, drépanocytose.
- Anémies hémolytiques par anomalies de la membrane type sphérocytose.
- Anémies hémolytiques par anomalies enzymatique : déficit en G6PD et en pyruvate kinase.
- Les myélodysplasies : Dans ce type de maladies, la quantité de fer absorbée par le sang est parfois accrue. Cependant, l'organisme ne peut pas toujours utiliser toute cette quantité de fer car il ne parvient pas à produire de nouveaux globules rouges. C'est dans ce cas que survient la surcharge en fer.

Le fer peut également s'accumuler dans l'organisme lorsque l'absorption de fer est trop importante, en raison :

D'une supplémentation en fer en trop grande quantité ou pendant trop longtemps.

Transfusions sanguines répétées.

Les hommes et les femmes ménopausées n'ont généralement pas besoin de supplémentation en fer. S'ils en prennent, une surcharge en fer peut se développer, mais elle est généralement trop légère pour être dangereuse.

## CHAPITRE 2 CLASSIFICATION DES SURCHARGES EN FER

---

### **Type de description : La surcharge martiale au cours de la Bêta Thalassémie :**

La bêta-thalassémie (ou thalassémie bêta) est une maladie génétique de l'hémoglobine, substance contenue dans les globules rouges du sang qui permet de transporter l'oxygène à travers le corps.

L'hémoglobine est une protéine contenue dans les globules rouges circulant dans le sang. Elle permet de transporter l'oxygène (inspiré dans les poumons) et de le redistribuer à tout l'organisme : il s'agit donc d'une protéine indispensable à la vie. L'hémoglobine est constituée de quatre « briques », appelées chaînes, assemblées entre elles : deux briques de type alpha et deux briques de type bêta. En cas de bêta-thalassémie, les chaînes bêta de l'hémoglobine sont produites en quantité insuffisante ou nulle, ce qui provoque une production insuffisante d'hémoglobine globale.

L'évolution et le pronostic de la maladie dépendent bien évidemment de sa sévérité. Les formes mineures n'ont généralement aucune conséquence sur la santé. Les formes intermédiaires permettent aux enfants d'avoir une croissance et une puberté satisfaisantes. Ils ne seront pas transfusés ou seulement de façon occasionnelle. La bêta-thalassémie majeure ou anémie de Cooley nécessite en revanche la mise en place de transfusions régulières. L'espérance de vie des personnes atteintes d'anémie de Cooley, très mauvaise en l'absence de tout traitement, est en constante amélioration depuis 40 ans grâce à une meilleure prise en charge. A l'âge adulte, chez les malades atteints de forme intermédiaire ou majeure, des complications au long cours (chroniques) liées à la maladie elle-même ou aux transfusions ( L'accumulation du fer au niveau des glandes produisant les hormones peut entraîner un diabète, un retard de croissance ou de puberté, une ménopause précoce, etc) peuvent survenir type : (atteintes cardiaques, déficiences hormonales ou diabète, ostéoporose, ulcère de jambe et la lithiase vésiculaire pouvant retentir sur la qualité de vie<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Hessissen L, Harif M. Quelles nouveautés dans la thalassémie. Annales de Médecine et de thérapeutique 2010, volume 2, N°1 ; 14-24.

## **CHAPITRE 2 CLASSIFICATION DES SURCHARGES EN FER**

---

Outre la greffe de moelle osseuse, concernant certains des patients atteints de thalassémie majeure et permettant de guérir la bêta-thalassémie, le traitement par transfusions régulières corrige l'anémie lorsque celle-ci est trop sévère, et limite ses complications<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Yardumian A, Telfer P, Darbyshire P. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 2nd Edition 2008; p: 11-12.

A decorative red border with a wavy, ribbon-like shape, enclosing the chapter title text.

**CHAPITRE 3 LES  
COMPLICATIONS DUES AUX  
SURCHARGES EN FER**

## **CHAPITRE 3 LES COMPLICATIONS DUES AUX SURCHARGES EN FER**

---

Le fer peut se déposer dans presque tous les tissus. Une comparaison de la physiopathologie de la surcharge résultant des deux principales étiologies (hémochromatose héréditaire et transfusions sanguines répétées) permet de distinguer l'origine des variations de l'atteinte.

### **1. Hémochromatose héréditaire:**

Les mécanismes conduisant à la surcharge en fer au cours de l'hémochromatose primitive ne sont pas totalement élucidés. L'une des hypothèses est que le produit du gène muté HFE ne peut interagir correctement avec le récepteur de la transferrine, ce qui limiterait la captation du fer circulant lié à la ferritine par les cellules immatures de la crypte, conduisant à une déplétion relative de leur contenu en fer. De ce fait, les entérocytes matures exprimeraient les transporteurs DMT1 et ferroportine de manière inappropriée pour compenser le déficit présumé en fer, et cela conduirait à une absorption exagérée du fer.

### **2. Transfusions multiples :**

Les cellules du système réticulo-endothélial dont la rate, le foie et la moelle captent peu le fer lié à la transferrine. Par contre, elles reçoivent le fer issu du catabolisme de l'hémoglobine des érythrocytes sénescents. Ce sont donc ces cellules qui sont les premières affectées par le métal lors des transfusions répétées. Or, le « turnover » est rapide dans ces cellules, le métal étant recyclé en quelques heures. La surcharge dans le système réticulo-endothélial est relativement inoffensive. Néanmoins, une redistribution très importante des stocks en fer peut avoir lieu par la suite, ce qui explique le caractère inconstant ou incomplet des atteintes endocriniennes et hépatiques<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> ANSM - Fiche technique Hémosidérose - mai /2012, p 2/14.

## CHAPITRE 3 LES COMPLICATIONS DUES AUX SURCHARGES EN FER

| Pathologie responsables de la surcharge en fer                | Tableau Clinique   |
|---|--|
| <b>Syndrome polymétabolique</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatosidérose mixte</li> </ul>   |
| <b>Transfusions sanguines répétées (et dysérythropoïèses)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'atteinte cardiaque, après 10 ans de transfusions régulières, est le premier risque de mortalité (troubles de conduction et cardiomyopathie)</li> <li>• Le foie est l'organe touché en priorité (hépatomégalie) et peut développer fibrose puis cirrhose et cancer.</li> <li>• L'atteinte endocrinienne chez les jeunes patients peut causer un retard de puberté, un retard statural et des troubles cutanés (hyperpigmentation). Le diabète est fréquent et participe aussi à la mortalité des malades transfusés. On note que le patient thalassémique développe très souvent une hypothyroïdie.</li> <li>• L'ostéoporose prédomine sur les complications articulaires classiques. Les patients polytransfusés souffrent de tassements vertébraux, douleurs lombaires et fractures diverses.</li> </ul> |
| <b>Maladies du foie, cirrhose, alcoolisme</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Au début, surcharge hépatique puis évolution possible vers une atteinte semblable à une hémochromatose.</li> </ul>  |
| <b>Porphyriecutanée tardive</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatosidérose peu marquée dans 60% des cas.</li> </ul>   |

**Tableau 1 Comparaison clinique entre une surcharge héréditaire et une surcharge acquise en fer**

A decorative red border with a wavy, scalloped top and bottom edge, enclosing the chapter title text.

**CHAPITRE 4**  
**DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET**  
**SUIVI DES PATIENTS**

De méthodes indirectes, en première intention, puis de méthodes directes d'analyse des réserves martiales de l'organisme apporte les informations nécessaires au diagnostic ou au suivi de la pathologie.

### 1. BIOLOGIE MARTIALE

D'apparition souvent tardive, les premiers symptômes causés par l'excès de fer sont peu spécifiques et polymorphes. C'est donc la biologie martiale qui permet dans la plupart des cas une découverte fortuite de la pathologie bien avant l'apparition de tout signal d'appel. L'ensemble des marqueurs recherchés à partir du prélèvement sanguin forme une méthode d'évaluation du fer transporté dans le plasma mais aussi d'exploration des réserves

#### 1.1. Examens de première ligne

##### 1.1.1. Dosage de la ferritine sérique<sup>1</sup>

La ferritine est la principale forme de stockage intra-cellulaire du fer. C'est une sphère creuse protéique d'environ 12nm de diamètre et de masse moléculaire 440 000 g/mol. Elle doit sa forme à sa composition qui fait appel à 24 protéines. Ces dernières peuvent être de deux types dont la proportion varie selon le lieu de la synthèse de la ferritine. On distingue alors les chaînes polypeptidiques H (heavy, heart) des chaînes L (Light, Liver). Les vingt différentes formes de ferritine identifiées actuellement chez l'homme sont appelées isoferritines.

La ferritine dont la constitution fait appel à une majorité de chaînes H est une ferritine acide trouvée dans le cœur, le placenta, les reins et les érythroblastes. De la ferritine basique avec une plus grande proportion de chaînes L est en revanche présente dans les hépatocytes et les macrophages de la rate ainsi que dans le sérum. Dans le plasma, la ferritine basique est également retrouvée en proportions plus importantes que la ferritine acide<sup>2</sup>.

Au départ, le dosage était réalisé par méthodes immunoradiométriques ou radio-immunologiques. Bien que ces techniques soient toujours valables, on préfère actuellement les méthodes d'immunoenzymologie, de

---

<sup>1</sup> R. ZITTOUN, A. BERNADOU et M, SAMAMA, Manuel d'hématologie, 5<sup>ème</sup> édition, p 41.

<sup>2</sup> WAGNER A. «Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer» Rev ACOMEN. Vol. 6, 2000, 23-7.

## **CHAPITRE 4 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET SUIVI DU PATIENT**

---

chimiluminescence, d'immunonéphélométrie ou encore d'immunoturbidimétrie. Le calibrage fait désormais appel à un étalon international de ferritine de rate humaine mais il est toujours préférable de réaliser les dosages successifs pour un patient dans un même laboratoire.

Sans rythme nyctéméral, la ferritinémie est une composante indispensable au diagnostic d'une surcharge en fer et au suivi du traitement. En effet, elle est en relation directe avec la quantité de fer en réserve. Une diminution de la ferritinémie par rapport aux normes permet de conclure immédiatement à une baisse des réserves pouvant évoluer en anémie hypochrome ferriprive. Par contre, une augmentation du paramètre n'est pas spécifique à elle seule. De nombreux autres facteurs peuvent aboutir à une variation dans ce sens comme l'alcoolisme, des syndromes inflammatoires, une hépatopathie, ou encore une infection.

### Valeurs normales de ferritinémie selon l'âge et le sexe:

\* Nouveau-né:

- 0 à 10 jours: 50 à 400,ug/L

- 10 à 31jours: 90 à 600,ug/L

- 1 à 3 mois: 140 à 400,ug/L

- 3 à 6 mois: 40 à 220,ug/L

\* Enfant de moins de 15ans: 15à 100,ug/L

\* Homme: 30 à 300,ug/L

\* Femme: 20 à 200,ug/L

Parmi les variations physiologiques, on note que l'homme a un taux de ferritine sérique légèrement supérieur à celui de la femme. De plus, la ferritinémie chez l'homme semble atteindre un plateau à 120µg/L vers 32 ans tandis que ce taux resterait chez la femme proche de 30µg/L jusqu'à la ménopause puis s'élèverait autour de 80µg/L.

### 1.1.2. Dosage de la transferrine et coefficient de saturation en fer de la transferrine (CST)

#### \* Dosage de la transferrine

La transferrine, aussi appelée sidérophiline, est la protéine de transport plasmatique du fer. C'est une glycoprotéine monomérique de 80000g/mol. De plus, la régulation de l'homéostasie martiale informe que la synthèse de transferrine augmente si les réserves en fer diminuent. Il existe donc une corrélation inverse entre l'évolution du taux de transferrine circulante et l'évolution des stocks en fer de l'organisme.

Le dosage est réalisé par néphélémétrie ou turbidimétrie. Il s'agit d'un dosage immunochimique direct par immunoprécipitation en veine liquide soit une immunenéphélémétrie ou une immuno-turbidimétrie. L'étalon international CRM470 (certified reference material) permet de calibrer la mesure.

Si les taux de transferrine obtenus ne varient ni selon un rythme circadien ni en fonction du sexe, l'âge modifie toutefois les résultats.

Valeurs moyennes:

Nouveau-né: 1,6 à 2,8g/L

Nourrisson (plus de 1 an), enfant prépubère : 2 à 4g/L

Adulte: 2 à 3,2g/L voire 2,4 à 3,8g/L selon les références

Ces chiffres sont augmentés lors d'une anémie ferriprive (ainsi que pendant une grossesse ou la prise de contraceptifs oraux). Ils sont à l'inverse diminués lors d'une surcharge en fer (ainsi qu'en cas de syndrome inflammatoire, infection, cancer, insuffisance hépatocellulaire, néphropathie, malnutrition, atranferrinémie constitutionnelle).

L'intérêt clinique majeur de ce dosage réside dans son association au dosage du fer sérique afin de calculer le coefficient de saturation de la transferrine.

## CHAPITRE 4 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET SUIVI DU PATIENT

---

### \* Calcul du coefficient de saturation de la transferrine CST

Le coefficient CST est essentiel dans le bilan martial de la surcharge car il indique fidèlement les niveaux de transport du fer et de son apport aux cellules cibles à savoir les précurseurs érythroïétiques. Associé au dosage de la ferritinémie, il permet de séparer les situations réelles de surcharges en fer (hémochromatosique ou non hémochromatosique) des situations créant une hyperferritinémie sans surcharge en fer.

$$\text{CTST } (\mu\text{mol/l}) = \text{transferrine (g/l)} \times 25$$

$$\text{CST (\%)} = \text{Fer sérique } (\mu\text{mol/L}) / \text{CTST } (\mu\text{mol/l})$$

Ce calcul apporte des intervalles de référence variant selon l'âge et le sexe de l'individu:

Nouveau-né: 55 à 65%

Nourrisson (plus de 1 an), enfant prépubère : 10 à 30%

Homme: 20 à 40%

Femme: 15 à 35%

Les variations par excès ou par défaut à raison de 15% sont significatives mais ne sont pas exclusivement dues au métabolisme du fer comme vu précédemment.

Une augmentation de plus de 15% de ce coefficient peut signifier une surcharge en fer mais se constate aussi lors d'anémies hypersidérémiques (dysérythroïèses).

De même, une diminution de 15% ou plus se voit lors d'une déplétion martiale ou d'une anémie ferriprive mais également lors d'une grossesse (par augmentation de la transferrine) ou d'évènements inflammatoires ou infectieux.

## CHAPITRE 4 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET SUIVI DU PATIENT

---

Malgré la sensibilité remarquable de ce paramètre biochimique dans le cadre du diagnostic phénotypique d'hémochromatose, ces variations expliquent qu'il ne saurait y avoir d'interprétation sans les autres marqueurs biologiques disponibles, principalement le dosage de ferritine sérique abordé précédemment.

### 1.1.3. Dosage de la sidérémie

La détermination du taux de fer sérique est un examen biochimique réalisé sur simple prélèvement sanguin le matin à jeun. Il n'est pas significatif s'il est le seul paramètre recherché car il est sujet à de nombreuses variations notamment circadiennes et alimentaires. Les taux relevés sont en effet plus élevés le matin que le soir ainsi qu'après un repas riche en fer. Il n'est réalisé que pour permettre le calcul du coefficient de saturation de la transferrine.

Malgré des conditions idéales de prélèvement, d'autres facteurs non prévisibles pouvant modifier les résultats d'analyse: toute inflammation diminue la sidérémie mais une cytolysse hépatique l'augmente.

Le dosage de la sidérémie est délicat en raison de la très faible quantité de fer sérique, ce dernier n'est en effet présent qu'à l'état de traces.

Les valeurs normales varient en fonction de l'âge et du sexe du patient.

Nouveau-né: 10 à 36pmol/L

Nourrisson (plus de 1 an), enfant prépubère : 11à 23pmol/L soit 0,61 à 1,33mg/L

Adulte homme: 10 à 30pmol/L soit 0,55 à 1,65mg/L

Adulte femme: 8 à 28pmol/L soit 0,46 à 1,62mg/L

Les valeurs sont augmentées par les surcharges en fer héréditaires et diminuées lors d'anémies ferriprives. Les causes de variations de la sidérémie non liées au métabolisme martial sont également nombreuses<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> ] VERNET M., CORBERAND J., DAVID V., DEUGNIER Y., FREY J., GIRAUDET P., RENVERSEZ J-C et SEBAHOUN G. « Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer» Ann Biol Clin. Vol. 59, n02, mars - avril 2001 : 149-55

### 1.2. Examens complémentaires disponibles

#### 1.2.1. Dosage de la ferritine intra-érythrocytaire

La ferritine érythrocytaire est issue de la ferretine des érythroblastes. C'est la même molécule que la ferritine plasmatique à la différence près que la ferritine acide est retrouvée en plus grande quantité que la ferritine basique. Ce dosage est donc en mesure de mettre en lumière la situation du métabolisme martial dans la moelle hématopoïétique. La concentration de ferritine intraérythrocytaire équivaut à un bilan des entrées de fer dans le précurseur et de l'utilisation de ce fer à la synthèse de l'hémoglobine.

Ce dosage montre alors tout son intérêt car il tient compte à la fois du compartiment de transport du fer et du compartiment fonctionnel.

Ainsi, une augmentation de la concentration de ferritine intra-érythrocytaire est visible si l'apport de fer est accru sans qu'il réponde à une hausse d'utilisation due à la synthèse d'hémoglobine, comme lors d'une hémochromatose. Le phénomène se produit également quand l'apport en fer est normal mais son utilisation est défailante, en cas d'hémoglobinopathie par exemple. Une carence d'apport ou une utilisation accélérée aboutit par contre à la baisse de la ferritine contenue dans le globule rouge.

Evaluer le taux de ferritine intra-érythrocytaire est toutefois d'une réalisation délicate. Plusieurs étapes sont en effet nécessaires avant d'obtenir le résultat. Tout d'abord, il faut éliminer les leucocytes riches en ferritine, ensuite il faut hémolyser le sang par sonification. On obtient alors un hémolysat total comprenant l'hémoglobine dont le taux doit être obtenu pour tenir compte du taux de dilution. La ferritine peut enfin être dosée mais il faut encore appliquer une formule convertissant ce taux en quantité de ferritine par globule rouge.

Intervalles de référence:

Garçon de 1 an à 12 ans: 5 à 40 attog/GR (globule rouge)

Adulte (homme ou femme) : 2,8 à 24 attog/GR

## CHAPITRE 4 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET SUIVI DU PATIENT

---

En pratique, ce dosage est surtout utile pour suivre l'efficacité du traitement par saignées lors d'une hémochromatose car ce paramètre diminue plus lentement que la ferritine sérique<sup>1</sup>.

### 1.2.2. Capacité totale de saturation de la transferrine CT5T

De moindre importance en comparaison avec le coefficient de saturation en fer de la transferrine, ce paramètre doit être signalé car il montre une bonne relation inverse avec les réserves. Quand ces dernières sont amoindries, la capacité totale de saturation augmente.

La CTST est obtenue lors du dosage de la transferrine et sert à calculer le coefficient de saturation en fer de la transferrine CST comme vu précédemment:

$$CTST(\mu\text{mol/l}) = \text{transferrine (g/l)} \times 25$$

Dans le cadre d'une surcharge en fer, ce marqueur est insuffisamment spécifique car il peut rester normal. C'est pourquoi, la pratique courante lui préfère le dosage de la ferritine sérique pour évaluer l'état des réserves en fer.

---

<sup>1</sup> WAGNER A. «Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer» Rev ACOMEN. Vol. 6, nOI, 2000, 23-7.

| <b>Paramètres</b>   | <b>Valeurs</b>   |
|---|--|
| <b>Fer Sérique</b><br><b>1. Nouveau Né</b><br><b>2. Nourisson, Enfant</b><br><b>3. Adulte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homme</li> <li>- Femme</li> </ul>  | <br>10-36 µmol/l<br>11-23 µmol/l<br><br>10-30 µmol/l<br>8-28 µmol/l  |
| <b>Transferrine</b><br><b>4. Nouveau Né</b><br><b>5. Nourisson, Enfant</b><br><b>6. Adulte</b>  | <br>1,6-2,8 g/l<br>2-4 g/l<br>2-3,2 g/l  |
| <b>CST</b><br><b>7. Nouveau Né</b><br><b>8. Nourisson, Enfant</b><br><b>9. Adulte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homme</li> <li>- Femme</li> </ul>  | <br>0,55-0,65<br>0,10-0,30<br><br>0,20-0,40<br>0,15-0,35   |
| <b>Ferretine</b><br><b>10. Enfant</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0-10 j</li> <li>- 10-31 j</li> <li>- 1-3 mois</li> <li>- 3-6 mois</li> <li>- 6 mois - 15 ans</li> </ul> <b>11. Adulte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homme</li> <li>- Femme</li> </ul> | <br>50-400 µg/l<br>90-600 µg/l<br>140-400 µg/l<br>40-220 µg/l<br>15-100 µg/l<br><br>30-300 µg/l<br>20-200 µg/l |

**Tableau 2 Intervalles de référence des différents paramètres<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> WAGNER A. «Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer» Rev ACOMEN. Vol. 6, nOI, 2000, 23-7.

### 2. SURCHARGES EN FER ET MARQUEURS BIOLOGIQUES

Lors de l'apparition de signes d'hémochromatose, il convient de débiter un bilan sanguin. Le clinicien souhaitera en plus du bilan hématologique (NFS), l'analyse des marqueurs du foie (ASAT/ ALAT), des marqueurs d'inflammation (PCR) et la biologie martiale.

En associant ces bilans à la clinique, il est alors possible d'exclure les pathologies perturbant le bilan martial alors qu'aucune surcharge en fer ne se manifeste. En effet, une ferritinémie normale permet d'affirmer qu'il n'y a pas de surcharge tandis qu'une hyperferritinémie n'est pas spécifique de l'excès de fer.

#### 2.1. Ferritinémie, taux de transaminases et PCR

Lors d'une augmentation du fer sérique, du coefficient de saturation en fer de la transferrine (CST), ou encore de la ferritinémie, une pathologie hépatique est la première étiologie explorée. Une insuffisance hépatique peut abaisser la production de transferrine par l'organe et augmenter le CST en diminuant simplement la quantité de transferrine circulante. De même en cas d'hépatite marquée, la cytolysse ou l'augmentation de perméabilité des membranes cellulaires peut augmenter artificiellement le taux de ferritine sérique en relarguant la ferritine intracellulaire dans la circulation sanguine. C'est alors le taux de transaminases et la clinique qui permettent d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic d'hépatite chronique ou aiguë. Le praticien doit alors identifier s'il s'agit d'une hépatite virale, évaluer l'ancienneté et la sévérité d'une cirrhose. En pratique, une hépatite avec ictère et asthénie est la plus souvent responsable d'une hyperferritinémie sans qu'il n'y ait surcharge en fer.

Dans le cas d'un CST élevé de manière isolée, si l'insuffisance hépatique est écartée, l'existence d'une hémochromatose dans ses premiers stades est à envisager. La ferritinémie ne s'élève effectivement que tardivement et progressivement en réponse à l'aggravation de la surcharge.

En présence d'une hyperferritinémie isolée, il faut également exclure les nombreuses pathologies influant sur le taux de ferritine sérique avant de conclure à une surcharge en fer. Un syndrome d'activation macrophagique

---

## CHAPITRE 4 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET SUIVI DU PATIENT

---

(inflammation, infection) avec une PCR (protéine C réactive) élevée aboutit ainsi à une hyperferritinémie sans lien avec les réserves martiales de l'organisme. L'alcoolisme peut également expliquer un taux de ferritine sérique élevé en raison de l'augmentation de la synthèse de ferritine. Les autres étiologies envisageables sont beaucoup plus rares à l'image du syndrome hyperferritinémie cataracte (hémochromatose de type V) ou de la maladie de Gaucher qui s'accompagne d'une splénomégalie.

Au terme de ce processus éliminatoire, il apparaît que la ferritinémie reflète bien les stocks en fer de l'organisme. Une surcharge est très probable et une IRM permet de l'affirmer et de la quantifier.

L'application d'une méthode directe d'évaluation reste toujours souhaitable. Une IRM est préférable à la PBH puisqu'elle n'est pas invasive et qu'elle permet de contrôler non seulement l'état du foie mais éventuellement la fonction cardiaque. La biopsie ne sera retenue que si la ferritinémie est très élevée (1000fg/L) ou s'il existe des signes d'hépatomégalie ou de cytolyse (élévation importante des transaminases).

Il convient désormais de confronter le coefficient de saturation de la transferrine aux résultats des autres examens.

### 2.2. CST et ferritinémie

Malgré une hyperferritinémie éloquentes (taux > 200 µg/L pour la femme et 300µg/L chez l'homme), **un CST abaissé** (CST < 30%) élimine tout risque d'hémochromatose HFE1 sauf en cas de syndrome inflammatoire concomitant. La recherche s'oriente alors vers une acéruлоplasminémie héréditaire. Ce sont les troubles neurologiques et un taux de céruloplasminémie sérique effondré qui signent cette maladie très rare en Europe.

Si **le CST est normal**, la majorité des patients concernés présentent les signes cliniques indiquant une hépatosidérose dysmétabolique, encore appelée syndrome polymétabolique. La charge hépatique en fer est alors modérée (50 à 150µmol/g) malgré une hyperferritinémie importante (500 à 1200µg/L). La ferritinémie très élevée ne reflète donc pas le degré d'atteinte viscérale. La surcharge entraîne essentiellement des dépôts hépatocytaires périportaux et

## CHAPITRE 4 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET SUIVI DU PATIENT

---

une surcharge kupfférienne diffuse<sup>1</sup>. En France environ 30% des diagnostics d'hémochromatose sont en fait erronés, le CST n'est pas demandé par le praticien et le conduit à confondre ce syndrome avec une mutation du gène HFE.

L'exclusion d'une hépatosidérose dysmétabolique oriente alors vers une hémochromatose de type IV, le CST étant normal ou peu augmenté (CST < 55%) pour une hyperferritinémie majeure. L'IRM montre alors une surcharge splénique et une éventuelle biopsie hépatique révèle une sidérose kupfférienne dominante. La surcharge viscérale en fer est très forte lors de cette hémochromatose, à l'inverse du syndrome métabolique.

Si le **CST est très élevé** (CST > 55%) l'interrogatoire élimine en premier lieu une surcharge acquise due à des apports excessifs par transfusions sanguines. L'interprétation de l'hémogramme doit également écarter un syndrome anémique. En effet, les dysérythropoïèses peuvent imiter les signes d'une hémochromatose génétique en augmentant l'absorption de fer alimentaire. Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine associée à un VGM élevé (macrocytose) nécessite la réalisation d'un myélogramme afin de poser ce diagnostic. Une surcharge acquise à la suite d'une cirrhose est également envisageable. Or, une hémochromatose peut elle-même causer une surcharge hépatique conduisant à une cirrhose. Afin de différencier les deux formes d'atteinte hépatique, il faut analyser l'IRM de l'organe.

Une surcharge en fer secondaire à une cirrhose provoque des dépôts de répartition hétérogène entre les nodules et épargne le tissu fibreux et les parois vasculaires et biliaires.

Après l'éviction des diagnostics différentiels précédents, un CST supérieur à 60% chez l'homme et 50% chez la femme signent très vraisemblablement une hémochromatose génétique HFE1.

---

<sup>1</sup> DEUGNIER Y., MOIRAND R., LAINE F. et BRISSOT P. « Diagnostic des surcharges en fer» Hématologie: Vol. 6, n06, novembre-décembre 2000 : 442-8

A decorative red border with a wavy, scalloped top and bottom edge, enclosing the chapter title.

# **CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER**

## **CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER**

---

Le but du traitement d'une surcharge en fer est avant tout de diminuer les réserves en métal de l'organisme afin d'empêcher les complications viscérales. La déplétion martiale fait appel d'une part à la technique très ancienne des saignées et d'autre part à une classe de molécules appelées chélateurs de fer. Ces derniers font l'objet d'indications précises qu'il est utile de préciser au cours du présent chapitre.

### **1. DIMINUTION DE L'APPORT MARTIAL**

A côté des traitements spécifiques créant une voie artificielle de sortie du fer hors de l'organisme, limiter les apports de fer alimentaire est une autre mesure qu'il peut être judicieux d'appliquer.

S'abstenir de consommer à l'excès des aliments riches en fer est une mesure à suivre en parallèle avec le traitement médical de la surcharge, bien que les effets d'un tel régime diététique restent mineurs

Avant tout régime alimentaire, l'apport médicamenteux de fer doit être prohibé ainsi que la prise de vitamine C sans avis médical compétent. Cette dernière augmente l'absorption de fer alimentaire en raison de son rôle réducteur catalysant la formation de fer ferreux. La prise de vitamine C par des patients hémochromatosiques en forte surcharge aurait d'ailleurs été à l'origine d'insuffisances cardiaques sévères bien qu'exceptionnelles<sup>1</sup>.

Les boissons alcoolisées ont également pour effet d'augmenter l'absorption de fer par un mécanisme inconnu à ce jour. Leur consommation doit donc être réduite au minimum, voire supprimée.

### **2. LES SAIGNEES OU PHLEBOTOMIES**

Les saignées sont des ponctions veineuses itératives. Elles consistent à diminuer la quantité de fer en éliminant directement une partie du compartiment qui contient environ 2,5g du métal sur les 5g approximativement présents dans l'organisme: les globules rouges. L'excès de métal stocké dans les viscères, notamment le foie, est alors utilisé à la production de nouveaux érythrocytes.

---

<sup>1</sup> Thériaque, chélateurs <http://www.theriaque.org/> (consulté en septembre et octobre 2007)

## CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER

---

### 3. ERYTHRAPHÉRESE

De principe identique à la phlébotomie, l'érythraphérese fait appel à un séparateur de cellules qui permet la soustraction d'un volume d'hématies plus important. Son efficacité est supérieure à la simple saignée car plus de fer est retiré par séance. De plus, le risque d'hypovolémie est réduit et la tolérance améliorée. Mais une voie d'abord spécifique doit être empruntée, ce qui réduit l'application de cette technique aux patients pour lesquels on dispose d'accès sur deux veines de gros calibre ou d'une fistule artério-veineuse.

Interdite aux patients anémiés ou insuffisants cardiaques, cette technique permet d'espacer les séances pour des patients ayant des difficultés à respecter la fréquence imposée par les saignées. Bien que plus chère que la phlébotomie traditionnelle, elle reste envisageable en seconde intention dans des situations où le manque d'observance risque de compromettre le bon déroulement du traitement<sup>1</sup>.

### 4. TRAITEMENTS CHELATEURS DE FER

Les chélateurs de fer viennent en relais du traitement des surcharges martiales lorsque la saignée n'est pas envisageable. Ils sont définis par la nature de leur interaction avec le fer et par leur affinité pour celui-ci ainsi que leur lipophilie et leur poids moléculaire. Cette classe thérapeutique compte actuellement 3 molécules (cf. tableau IX) : la déféroxamine (DESFERAL®), la déféripone (FERRIPROX®) et le déférasirox (EXJADE®). Quelque soit le choix thérapeutique retenu, le traitement par chélateur doit systématiquement être quotidien et continu, contrairement à la plupart des prises en charge actuellement pratiquées<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé, juillet 2005 « Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1)>>.

<sup>2</sup> GIROT R., HAGEGE L, DEUX J -F et LIONNET F. « Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques (hémochromatoses héréditaires exclues)>> Hématologie, vol. 12, n03, mai-juin 2006 : 181-93.

## CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER

|                               | déféroxamine  | défériprone                          | déférasirox           |
|-------------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------|
| PM                            | 560   | 139                                  | 373                   |
| T ½                           | 20 mn   | 1 – 3 heures                         | 16-19 heures          |
| Absorption orale              | 0   | Pic à 45 – 60 mn                     | Pic 1-2.9 heures      |
| Elimination du fer            | urine + fèces   | urines                               | fèces                 |
| Dose/jour                     | 10-50 mg/kg   | 75 mg/kg                             | 20-40 mg/kg           |
| Voie et mode d'administration | parentérale<br>injection sous-cutanée<br>de 8-12 h/jour | orale<br>3 prises/ jour              | orale<br>1 prise/jour |
| AMM                           | France : 1965   | Europe : 2002<br>à usage hospitalier | 2007                  |

**Figure 5 Principales caractéristiques des chélateurs du fer actuellement disponible**

### 4.1. Desféral (mésilate de déféroxamine)

L'apparition de ce médicament, premier de sa classe, a changé radicalement le pronostic et l'espérance de vie des patients thalassémiques. Avant sa commercialisation, l'impossibilité de réaliser les saignées pour lutter contre l'accumulation de fer interdisait tout traitement. Le fer transfusé s'accumulait dans le système réticulo-endothélial et la transferrine circulante devenait ensuite totalement saturée.

Une fraction de fer libre toxique non lié à la transferrine (NTBI non transferrin bound iron) apparaissait alors dans le plasma tandis que le pool intracellulaire de fer labile augmentait inexorablement, dépassant la capacité de stockage et causant une souffrance cellulaire par la création de radicaux libres. Les complications dues au dépôt progressif sur les organes préférentiellement ciblés par le métal étaient par la suite irrémédiables tant au niveau endocrinien qu'hépatique mais avant tout sur le plan cardiaque.

## CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER

---

On considère que dix ans de transfusions mensuelles sans traitement chélateur peuvent provoquer un incident cardiaque létal<sup>1</sup>.

Le traitement de la surcharge est dans le meilleur cas à visée préventive. Il doit être débuté dès que la ferritinémie atteint 1000µg/L afin d'éviter les complications. En général, ce taux de ferritine sérique est atteint après 10 à 20 transfusions.

Le produit est administré en continu pendant 8 à 12 heures par jour et 5 à 7 jours chaque semaine car sa demi-vie plasmatique n'est que de 20 minutes. La voie de référence pour l'administration est la voie sous-cutanée au moyen d'une pompe portable pour les patients ambulatoires. En pratique, les patients préfèrent utiliser le système la nuit pour diminuer l'impact du traitement sur leur vie courante. Une administration intra-musculaire est envisageable si la perfusion cutanée est impossible mais sera moins efficace.

Lorsque l'observance du traitement chélateur est insuffisante chez des patients recevant des transfusions, il est possible d'administrer Desféral® en même temps que la poche de sang grâce à une perfusion en Y. Toutefois l'administration du produit devenant plus rapide, les risques associés ne peuvent être ignorés. En effet, une réaction vasomotrice peut se manifester et induire tachycardie, hypotension, érythème voire un collapsus. Le patient et le personnel médical doivent donc en être informés au préalable lorsque le produit est administré en IV avec une posologie supérieure à 15mg/kg/h. Il s'agit alors d'une posologie d'attaque à dose maximale.

La réponse du patient au traitement peut être évaluée dans un premier temps en réalisant une sidérurie des 24 heures tous les jours. Après cette phase d'instauration de traitement permettant de trouver la posologie minimale adaptée au patient, ces examens ne seront plus répétés qu'à intervalles de plusieurs semaines.

Le suivi de l'efficacité du traitement peut également être réalisé par des dosages réguliers de ferritinémie, ceux-ci se révélant être à long terme les moins coûteux. De plus, ce paramètre permet aussi d'adapter les doses de Desféral®

---

<sup>1</sup> HERSHKO C. et LINK G. « Physiopathologie et prise en charge de la surcharge en fer transfusionnelle : état actuel de la thérapeutique chélatrice du fer » Hématologie. Vol. 4, nOI, janvier-février 1998 : 17-27.

## CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER

| Ferretinémie ( $\mu\text{g/l}$ ) | Dose quotidienne de DESFERAL ( $\text{mg/Kg/j}$ )              |
|----------------------------------|--|
| <1000                            | A déterminer (Diminuer la dose totale hebdomadaire du patient) |
| 1000-2000                        | 25   |
| 2000-3000                        | 35   |
| >3000                            | 50-55  |

**Tableau 3 Doses minimales et maximales de déféroxamine administrables en fonction de la ferritinémie du patient<sup>1</sup>**

Une règle simple permet de s'assurer du bon ajustement des doses:

**Dose quotidienne de Desféral ( $\text{mg/kg}$ ) / ferritinémie ( $\mu\text{g/L}$ ) = 0,025.**

### • Indications et contre-indications

Desféral® est, encore à l'heure actuelle, le traitement de référence des surcharges en fer quand les saignées ne sont pas réalisables. Il est donc utilisable en cas d'hémochromatose si le patient a un réseau veineux très insuffisant, une anémie centrale associée ou toute contre-indication temporaire ou permanente aux saignées. Une alternative thérapeutique est aussi possible pour traiter l'hémochromatose de type IV. Les patients atteints d'hémosidérose secondaire post-transfusionnelle et principalement ceux souffrant de thalassémie majeure pourront être également placés sous Desféral®.

<sup>1</sup> Thériaque, chélateurs <http://www.theriaque.org/> (consulté en septembre et octobre 2007).

## CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER

---

La rapidité d'action du chélateur lui confère également le rôle d'antidote lors d'intoxications martiales aiguës. Une ingestion de suppléments de fer par un enfant reste potentiellement létale.

Les contre-indications sont peu nombreuses. Seule une infection bactérienne en évolution ou une insuffisance rénale sévère non dialysée interdit ce médicament en dehors d'une allergie non désensibilisable. Comme le traitement par saignées, une grossesse suscite également l'arrêt de la médication chélatrice puisque le fœtus requiert de grandes quantités de fer au cours de son développement. Le mésilate de déféroxamine s'est d'ailleurs révélé tératogène lors d'études chez l'animal. Une femme apte à procréer doit utiliser une méthode contraceptive avant le traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt de celui-ci<sup>1</sup>.

Les résultats médicaux de ce chélateur expliquent son statut de référence parmi la famille des chélateurs de fer. En conséquence, bien que très efficace et de toxicité remarquablement faible, il s'agit d'un traitement coûteux et astreignant pour le patient en raison de sa perfusion quotidienne impérative. Ce dernier point est tellement important que le succès du traitement peut être compromis simplement par défaut d'observance.

### 4.2. Ferriprox (défériprone)

Les résultats excellents du Desféral<sup>®</sup>, en faveur de la survie des patients à surcharge martiale non éligibles pour les phlébotomies, ont orienté les efforts de recherche vers des chélateurs à prise orale afin d'augmenter l'observance. Il semble toutefois que l'efficacité de ce produit récent ne soit pas toujours constante.

La posologie usuelle consiste en une administration quotidienne en trois fois de 75mg/kg de défériprone, soit 25mg/kg à chaque prise. Une balance négative de fer est alors obtenue. Les comprimés contiennent 500mg de principe actif, seul dosage disponible. Il est donc parfois nécessaire de couper ces unités de prise bien qu'elles soient pelliculées. Le moment de prise, pendant ou hors des repas, ne semble pas influencer sur la quantité de principe actif absorbé. Seuls un retard du pic de concentration et une faible diminution

---

<sup>1</sup> Thériaque, chélateurs <http://www.theriaque.org/> (consulté en septembre et octobre 2007).

## CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER

des concentrations sériques peuvent être remarqués lors de l'administration chez un patient qui n'est pas à jeun.

| Poids corporel (Kg) | Dose Unitaire en mg (3×/j) | Nombre de Comprimé (3×/j) | Dose quotidienne totale (mg) |
|---------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 20                  | 500                        | 1                         | 1500                         |
| 30                  | 750                        | 1,5                       | 2250                         |
| 40                  | 1000                       | 2                         | 3000                         |
| 50                  | 1250                       | 2,5                       | 3750                         |
| 60                  | 1500                       | 3                         | 4500                         |
| 70                  | 1750                       | 3,5                       | 5250                         |
| 80                  | 2000                       | 4                         | 6000                         |
| 90                  | 2250                       | 4,5                       | 6750                         |

**Tableau 4 Doses et posologies de déféripone à prescrire en fonction du poids du patient<sup>1</sup>**

Dans tous les cas, une dose inférieure à 100 mg/kg/jour doit être administrée car les effets indésirables seront plus fréquents à partir de ce seuil.

Contrairement au Desféral®, la vitamine C n'est pas couramment associée au traitement par déféripone. Aussi, le principe de précaution impose la prudence lors de l'association de ces derniers.

Chez une minorité de patients, il est par contre nécessaire d'apporter un supplément de zinc car les taux plasmatiques concernés sont susceptibles de baisser anormalement au cours du traitement.

La ferritinémie sera à nouveau le marqueur utilisé en référence de l'efficacité. Cet examen sera réalisé, de préférence, tous les mois et au minimum tous les deux mois. A l'instar du traitement par Desféral®, une ferritinémie inférieure à 500µg/L autorise l'arrêt du Ferriprox®<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Thériaque, chélateurs <http://www.theriaque.org/> (consulté en septembre et octobre 2007).

<sup>2</sup> Thériaque, chélateurs <http://www.theriaque.org/> (consulté en septembre et octobre 2007).

## CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER

---

### • Association Desféral® / Ferriprox®

Des études ont également porté sur l'administration concomitante des deux chélateurs. L'hypothèse de travail de ces équipes était d'associer la bonne pénétration cellulaire du chélateur oral, notamment sur le fer myocardique, et la capacité d'élimination du chélateur perfusé. Il s'agit de l'hypothèse shuttle basée sur la constatation d'une augmentation de l'excrétion de fer chez des patients recevant les deux chélateurs simultanément. Après un essai conduit chez 59 patients, la synergie obtenue semble autoriser une diminution des injections de déféroxamine tout en conservant une efficacité chélatrice voisine<sup>1</sup>.

### 4.3. Exjade® (déférasirox)

Initialement baptisé ICL670 avant sa commercialisation, le déférasirox, ou acide benzoïque 4-[3,5-bis(2-hydroxyphenyl)-1,2,4-triazol-1-yl], est le dernier chélateur de fer à avoir obtenu une AMM, le 28 août 2006. Commercialisé depuis le 22 décembre de la même année, Exjade® est le second chélateur oral à voir le jour après le Ferriprox®.

L'action chélatrice d'Exjade® doit intervenir à deux niveaux. D'une part, ce médicament fixe le fer de la fraction plasmatique NTBI qui présente un fort risque pathogène. D'autre part, la lipophilie de la molécule lui permet de traverser la membrane cellulaire et fixer le fer en excès qu'il soit lié à la ferritine ou qu'il fasse partie du pool de fer labile intracellulaire. La combinaison de ces deux propriétés associerait, en théorie, les avantages à la fois du Desféral® et du Ferriprox®.

Contrairement à la chélation par déféroxamine ou déféripone, les complexes formés par le déférasirox sont éliminés par voie biliaire quasiment exclusivement. Ainsi 84% d'une dose reçue se retrouvent dans les fèces et moins de 8% dans les urines. Les métabolites issus d'une glucuronidation suivent la même voie d'élimination bien qu'un cycle entérohépatique soit envisageable à la suite d'une déglucuronidation intestinale. La demi-vie d'élimination du produit varie entre 8 et 16 heures contre 1 à 2 heures pour la

---

<sup>1</sup> DE MONTALEMBERT M. « Transfusion sanguine et hémoglobinopathies » Hématologie. Vol. 10, n06, novembre-décembre 2004 : 470-8

## CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER

---

défériprone. De ce fait, une unique administration quotidienne est envisageable.

Comme le Ferriprox<sup>®</sup>, le poids moléculaire de cette molécule est moins élevé que celui de la déféroxamine. Ceci lui autorise une administration par voie orale car la biodisponibilité absolue s'élève à 70% de la dose intraveineuse. Le pic de concentration plasmatique est obtenu entre 1H30 et 4H après absorption.

Le caractère lipophile du déférasirox augmente de façon variable la biodisponibilité lors d'une prise au cours du repas, surtout si ce dernier est riche en lipides. La quantité de principe actif absorbé peut s'accroître de 50 à 100'70 selon la teneur en lipides du petit-déjeuner. La prise 30 minutes avant un repas, riche en lipides ou non, ne cause une augmentation que de 13 à 25% de la biodisponibilité<sup>1</sup>.

Exjade<sup>®</sup> est commercialisé sous forme de comprimés dispersibles qu'il ne faut ni croquer, ni avaler. Trois dosages sont disponibles, ce qui permet une adaptation aisée des posologies. Ainsi des comprimés composés de 125, 250 et 500mg peuvent être prescrits.

Le moment de prise idéal se situe une demi-heure avant le petit-déjeuner afin de limiter les variations de biodisponibilité. Le comprimé doit être dissous dans un liquide aqueux non gazeux. De l'eau plate ou des jus de fruits conviennent parfaitement à l'inverse du lait ou de l'eau gazeuse. Trois minutes suffisent à former une solution trouble mais inodore et sans saveur.

Le traitement est initié, comme précédemment, à partir de 20 transfusions ou lorsque la ferritinémie atteint le seuil de 1000ug/L. La dose usuelle recommandée s'élève initialement à 20mg/kg/j mais peut varier de 10 à 30 mg/kg/jour selon les besoins du patient . En effet, les études précliniques et cliniques semblent indiquer qu'à 20mg/kg une balance martiale neutre est atteinte et se négative à 30mg/kg.

Le suivi de la chélation par ce traitement est assuré grâce à des dosages mensuels du taux de ferritine sérique. Ainsi, l'ajustement des doses d'entretien

---

<sup>1</sup> NOVARTIS Oncologie. Guide de suivi pour le traitement par Exjade<sup>®</sup>. Guide d'information du prescripteur Surcharge en fer: comprendre votre traitement par Exjade<sup>®</sup>. Dossier d'information au patient Guide pratique d'utilisation Exjade<sup>®</sup>.

## CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER

---

peut se faire par palier de 5 à 10 mg/kg/jour tous les 3 à 6 mois, selon la ferritinémie, l'objectif thérapeutique et la variabilité individuelle de la réponse du patient à l'Exjade®.

De manière identique aux précédents traitements chélateurs, une ferritinémie de 500µg/L suscite en principe l'interruption du traitement. De même, la fonction cardiaque des patients en forte surcharge martiale devra être régulièrement contrôlée.

### • Indications et contre-indications

Exjade® couvre, en premier lieu, le même champ d'indications que Ferriprox® soit tout patient thalassémique majeur de plus de 6 ans fréquemment transfusé (plus de 7mL/kg/mois de concentrés érythrocytaires). En outre, il bénéficie d'indications supplémentaires lors des surcharges martiales chroniques secondaires aux transfusions, à la condition qu'un traitement par Desféral® soit contre-indiqué ou inadapté:

- anémies
- enfant de 2 à 5 ans
- patient thalassémique majeur mais non fréquemment transfusé soit moins de 7mL/kg/mois de concentrés érythrocytaires

Ce chélateur oral n'est donc pas réservé aux seuls patients atteints de thalassémie majeure et offre, par ailleurs, une alternative aux perfusions sous cutanées pour les enfants à partir de 2 ans.

Ses effets indésirables interdisent néanmoins sa prescription à tout patient insuffisant rénal c'est-à-dire dont la clairance à la créatinine est inférieure à 60mL/min.

Contrairement à Ferriprox®, aucun essai n'a fait appel à l'usage de ce chélateur en association avec les autres molécules existantes. En l'absence de résultats l'autorisant, la prescription d'Exjade® contre-indique l'administration de Desféral® ou de Ferriprox®.

La grande différence entre Exjade® et ses prédécesseurs est la possibilité d'administration orale unique quotidienne. Il a d'ailleurs été démontré que le

## CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER

traitement par Exjade® rencontrait l'adhésion des patients et accroissait nettement l'observance au traitement chélateur.

| <b>Molécule Chélatrice</b>                           | <b>Déféroxamine</b>   | <b>Défériprone</b>  | <b>Déférasirox</b>   |
|--|---|---|--|
| <b>Ligne de conduite pour le suivi du Traitement</b> | Taux de Ferritine sérique trimestriels                                | FNS hebdomadaire  | Taux de Créatinine sérique mensuels                                      |
|  | Examens oculaires et auditifs annuels                                 | Taux de ferritine sérique mensuels à trimestriels                     | Taux d'ALAT mensuels   |
|  | Evaluation du fer Hépatique annuelle                                  | Taux d'ALAT mensuels pendant 3 à 6 mois puis semestriels              | Taux de ferritine sérique mensuels à trimestriels                        |
|  | Evaluation du fer myocardique annuelle des patients de plus de 10 ans | Evaluation du fer Hépatique annuelle                                  | Evaluation du fer Hépatique annuelle                                     |
|  |   | Evaluation du fer myocardique annuelle des patients de plus de 10 ans | Evaluation du fer myocardique annuelle des patients de plus de 10 ans    |
|  |   |   | Controles auditifs et ophtalmologiques avant le traitement puis annuels. |

**Tableau 5 Comparaison du suivi thérapeutique nécessaire lors du traitement par Desféral - Ferriprox – Exjade<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> COHEN A.R. « New Advances in Iron Chelation Therapy» Hematology 2006 : 42-47.

## CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER

| <b>Molécule<br/>Chélatrice</b> | <b>Déféroxamine</b>   | <b>Défériprone</b>  | <b>Déférasirox</b>  |
|--------------------------------|---|---|---|
| <b>Avantages</b>               | <p>Expérience du recul sur ce traitement</p> <p>Efficacité sur le maintien d'un niveau normal ou proche de la norme des stocks en fer</p> <p>Réversibilité de l'atteinte cardiaque sous traitement intensif</p> | <p>Administration orale</p> <p>Profil de sécurité bien établi</p> <p>Retrait du fer myocardique amélioré</p>  | <p>Administration orale</p> <p>Administration unique quotidienne</p> <p>Equivalence démontrée par rapport à la déféroxamine à forte dose</p> <p>Essais réalisés sur de nombreux troubles hématologiques</p>       |
| <b>Inconvénients</b>           | <p>Nécessité d'une administration parentérale</p> <p>Toxicité oculaire, auditive et osseuse</p> <p>Faible observance</p>  | <p>Peut ne pas induire de balance martiale négative chez tout patient à 75 mg/Kg/j</p> <p>Risque d'agranulocytose et nécessité d'une FNS chaque semaine</p> | <p>Données limitées sur le long terme</p> <p>Nécessité de la surveillance de la fonction rénale</p> <p>Peut ne pas induire de balance martiale négative chez tout patient aux plus hautes doses recommandées.</p> |

**Tableau 6 Comparaison des avantages et inconvénients de chaque chélateur.**

A decorative red border with a wavy, scalloped top and bottom edge, enclosing the text.

# **PARTIE PRATIQUE**

## Partie Pratique

---

### **Introduction :**

Comme annoncé, ce travail se divise en deux parties, l'une théorique et l'autre pratique. Cette dernière et qui est en mode rétrospectif, présentée dans les pages ci après, illustre les différents résultats (et ces discussions) concernant l'efficacité du traitement chélateur du fer et la toxicité de ces molécules afin de donner une approche globale et les comparer aux données théoriques.

### 1. Contexte de l'étude :

#### \* Organisation du service d'Hématologie Clinique :

Le service regroupe un staff médical constitué d'un professeur chef de service, des maitres assistants, assistants et des résidents, une équipe paramédicale et administrative. Le service est constitué d'un seul étage au long duquel se trouve :

un bureau de chef de service, un bureau de consultations pour les assistants (Hôpital du jour), une chambre d'archives, une salle des soins, un bureau des coordinateurs et infirmiers chefs et une pharmacie, une chambre de garde des résidents, une chambre des infirmiers, 02 salles d'hospitalisation de 06 lits chacune (Homme/Femme), une salle de conférences, un bureau des secrétaires.

#### \* L'activité du service d'hématologie clinique Tlemcen

Le service est fait pour prendre en charge tout type de maladies hématologiques à savoir : Les anémies (acquises / congénitales), syndromes myéloprolifératifs, syndromes lymphoprolifératifs, Leucémies, syndromes myélodysplasiques, lymphomes ....

### 2. Objectifs de l'étude

#### 2.1. Objectif principal

- ❖ Evaluer l'efficacité du traitement chélateur dans les surcharges en fer.

#### 2.2. Objectif secondaire

- ❖ Evaluer la fréquence de la surcharge en fer par pathologies.
- ❖ Evaluer la toxicité du traitement chélateur du fer.

### 3. Cadre d'étude

#### 3.1. Type de l'étude

C'est une étude statistique rétrospective descriptive à propos de 10 cas de patients bénéficiant d'un traitement chélateur du fer.

#### 3.2. Lieu de l'étude

L'étude s'est déroulée au service d'Hématologie clinique CHU Tlemcen.

#### 3.3. Période de l'étude

L'étude s'est réalisée pendant une période de **18 mois**, allant du **01 janvier 2018** au **30 Juin 2019**.

### 4. - Population de l'étude

#### 4.1. Critères d'inclusion

Cette étude inclus tout patient quelque soit son âge admis au service d'Hématologie clinique CHU Tlemcen présentant une hémopathie (bénigne ou maligne) nécessitant un traitement chélateur du fer.

Ont été exclus de cette étude :

- Tous patients non discipliné.
- Tous les patients ayant consulté hors de la période d'étude.
- Tous les patients n'ayant pas consulté au service d'Hématologie clinique CHU Tlemcen.

#### 4.2. Variables mesurées

Durant cette étude nous avons essayé de collecter les différentes données relatives :

- A l'âge.
- Au sexe.
- A la pathologie en cause.
- Au taux initial de la Ferritinémie.
- Au type du chélateur utilisé et sa posologie.

## Partie Pratique

---

- Aux effets secondaires.
- Aux taux de Ferritinémie au cours des différentes évaluations.
- A la réponse au traitement (Efficacité).
- **Collecte et analyse statistique des données**

### - **Collecte des données**

Nous avons eu recours à la consultation des archives du service d'Hématologie clinique CHU TLEMCEM pour la recherche des patients bénéficiant d'une chélation du fer, et donc les données de cette étude rétrospective ont été recueillies à partir des registres d'hospitalisation et des dossiers médicaux des malades.

### - **Analyse statistique des données**

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel d'analyse statistique IBM-SPSS Statistics Base 21. Les représentations graphiques des données ont été réalisées par le logiciel de la suite bureautique Office de Microsoft Excel 2010.

# Résultats

# Résultats

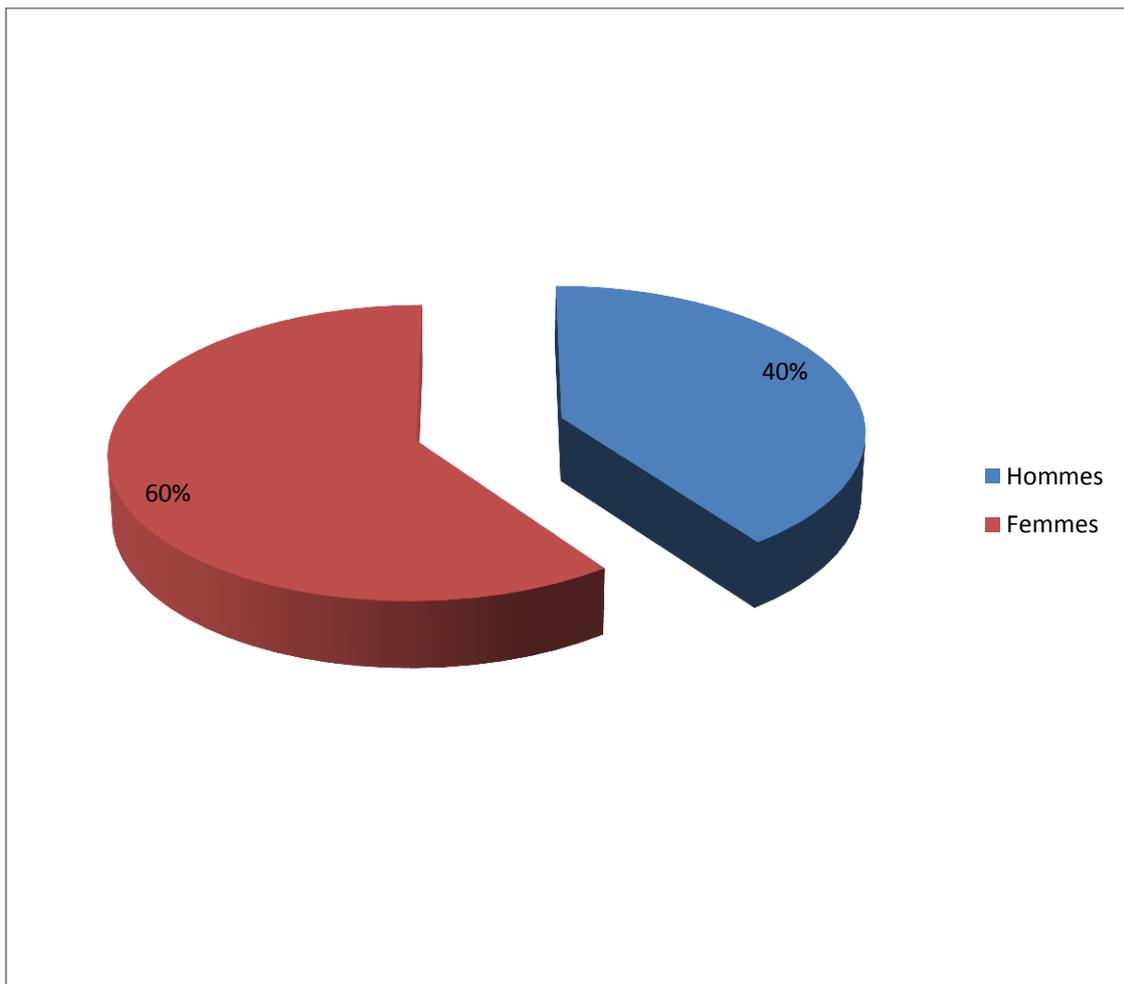
## 1. Caractéristiques des malades:

### 1.1. Age :

L'âge moyen des patients était de 53,4 avec des extrêmes allant de 18 ans à 88 ans.

### 1.2. Sexe :

La population étudiée était à prédominance féminine, au nombre de 6 patientes soit 60% des malades, et le sexe ratio était de 2H/3F.



**Figure 6 Répartition des patients selon le sexe**

### 1.3. Type de la pathologie en cause :

40% de nos patients présentent une MDS comme pathologie à l'origine d'une surcharge en fer.

## Résultats

| Pathologie         | Nombre |
|--------------------|--------|
| MDS                | 4      |
| APLASIE MEDULLAIRE | 2      |
| MM                 | 1      |
| BETA THALASSEMIE   | 1      |
| DREPANOCYTOSE      | 1      |
| TE                 | 1      |

Tableau 7 Pathologies en cause

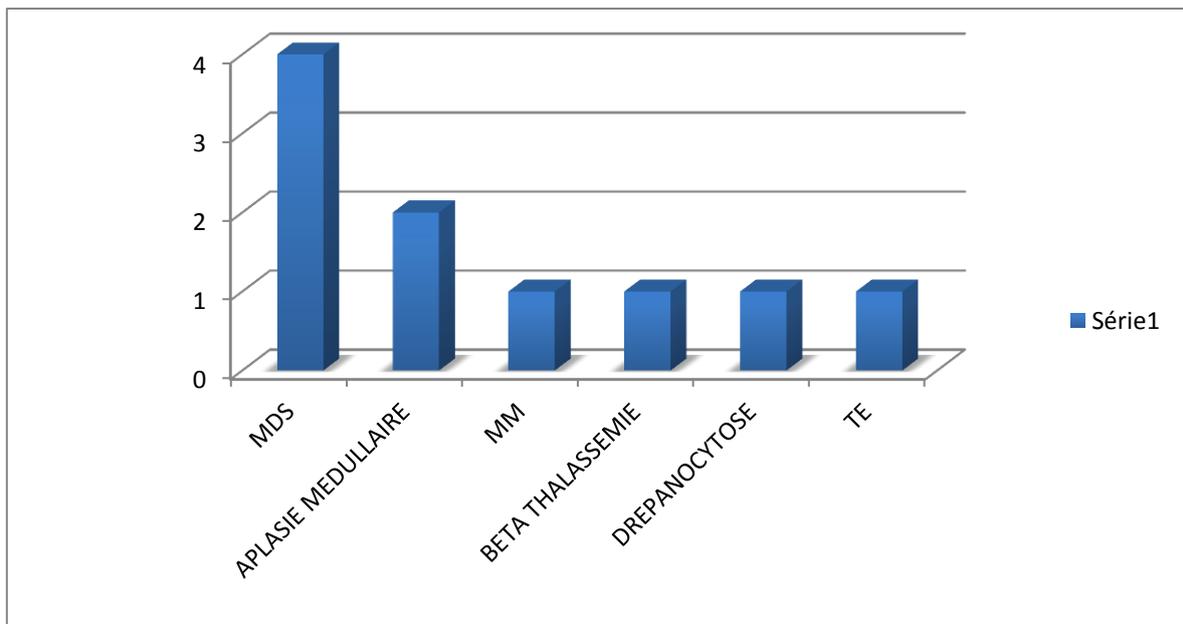


Figure 7 Pathologies en cause

## Résultats

### 2. Paramètres de l'étude :

#### 2.1. Taux de Ferritinémie initial :

| <b>Patients</b>   | <b>Ferritinémie initiale (ng/ml)</b> |
|-------------------|--------------------------------------|
| <b>Patient 1</b>  | 1994                                 |
| <b>Patient 2</b>  | 789,2                                |
| <b>Patient 3</b>  | 372                                  |
| <b>Patient 4</b>  | 684                                  |
| <b>Patient 5</b>  | 851,61                               |
| <b>Patient 6</b>  | 900                                  |
| <b>Patient 7</b>  | 2046                                 |
| <b>Patient 8</b>  | 300                                  |
| <b>Patient 9</b>  | 3300                                 |
| <b>Patient 10</b> | 3004                                 |

**Figure 8 Ferritinémie initiale**

La Ferritinémie initiale moyenne est de 1791.08 ng/ml avec des extrêmes allant de 300 ng/ml à 3300 ng/ml.

## Résultats

### 2.2. Type du traitement instauré et changement de molécules au cours de l'évolution :

#### 2.2.1. Traitement initial :

| Molécule    | Nbr de patient |
|-------------|----------------|
| Exjade      | 8              |
| Desféral    | 2              |
| Deferiprone | 0              |

Tableau 8 Traitement instauré initialement

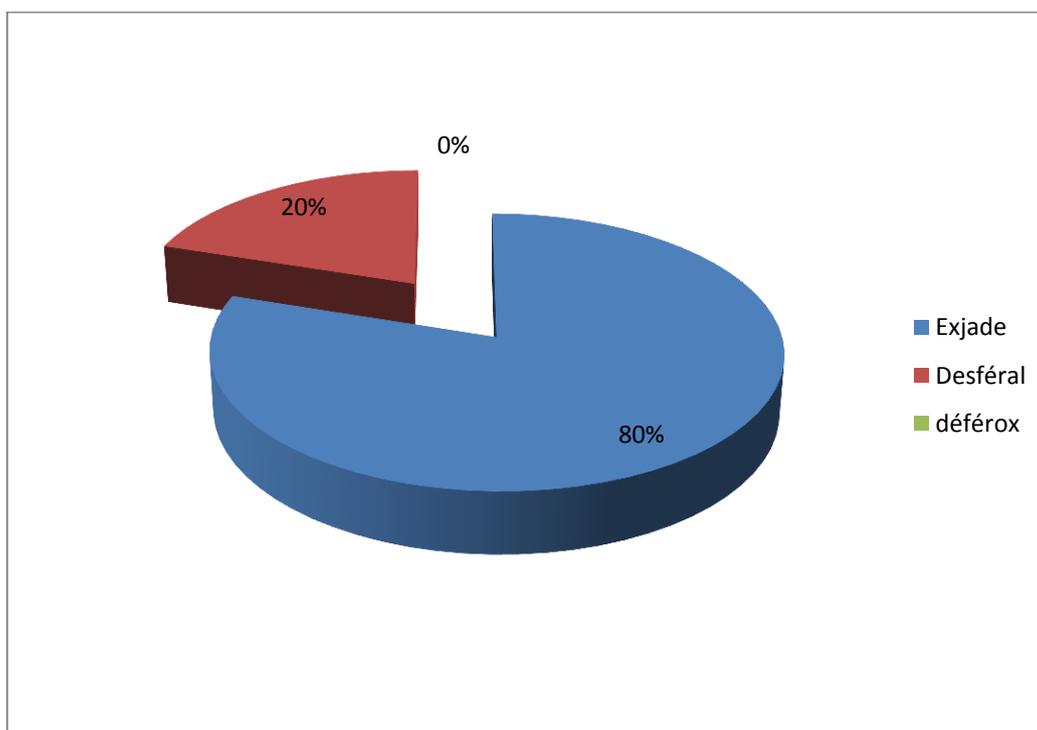


Figure 9 Traitement instauré initialement

## Résultats

Exjade est prescrit initialement chez 80% de nos patient, suivi du Desféréal prescrit chez 20% alors qu'aucun patient n'a débuté son thérapie avec le Deferox.

### 2.2.2. Changement du traitement :

| Type du changement | Nbr de patient |
|--------------------|----------------|
| Pas de Changement  | 6              |
| Exjade → Desféréal | 1              |
| Desféréal → Exjade | 2              |
| Exjade → Deferox   | 1              |

Tableau 9 Modification du traitement

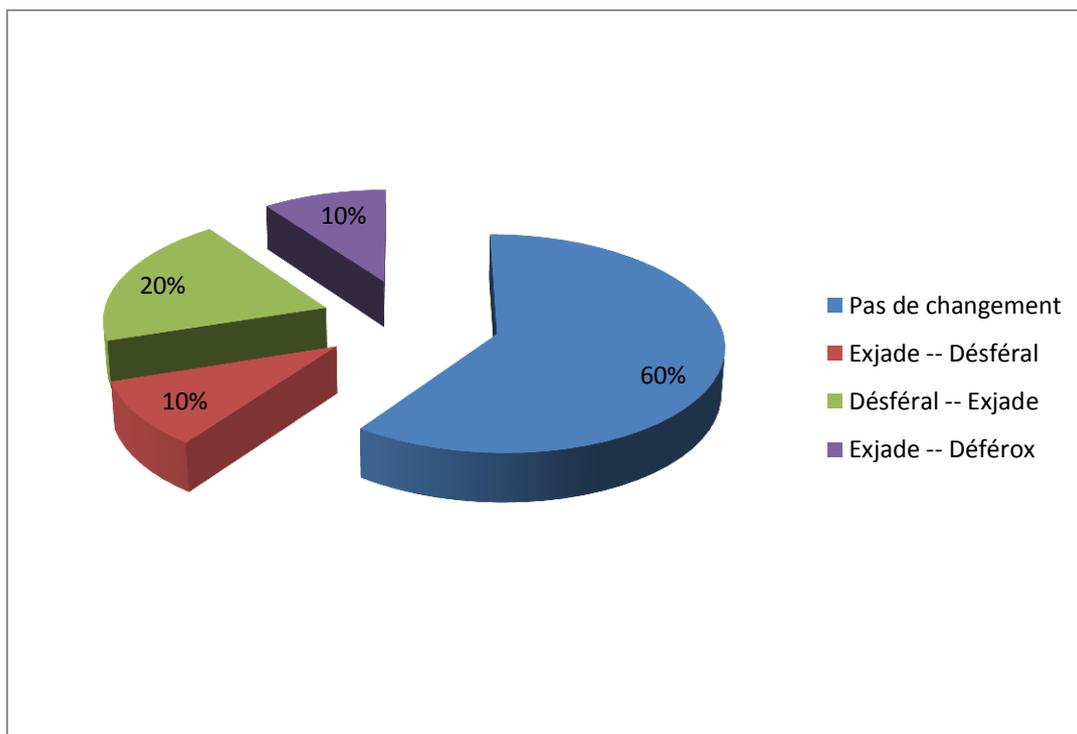


Figure 10 Modification du traitement

## Résultats

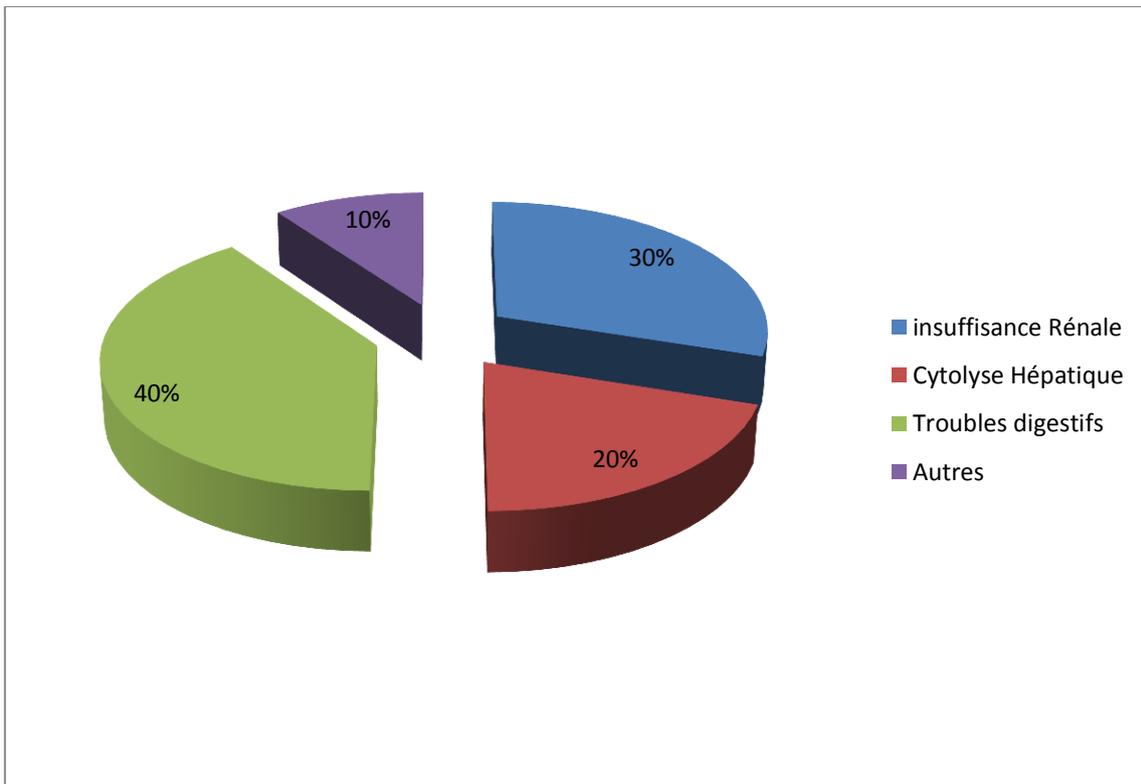
60% des patients ont gardé le même traitement initial au cours de l'évolution, tandis que 40% ont bénéficié d'un changement.

### 2.3. Effets secondaires :

40% de nos patients ont présenté des troubles digestifs (nausées, vomissements ... ) , 30% une insuffisance rénale, 20% une cytolyse hépatique.

#### NB :

Chez plus de 30% de ces patients, on a été obligé soit d'arrêter temporairement le traitement (jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique et biologique) soit de diminuer la dose ou changer la molécule.



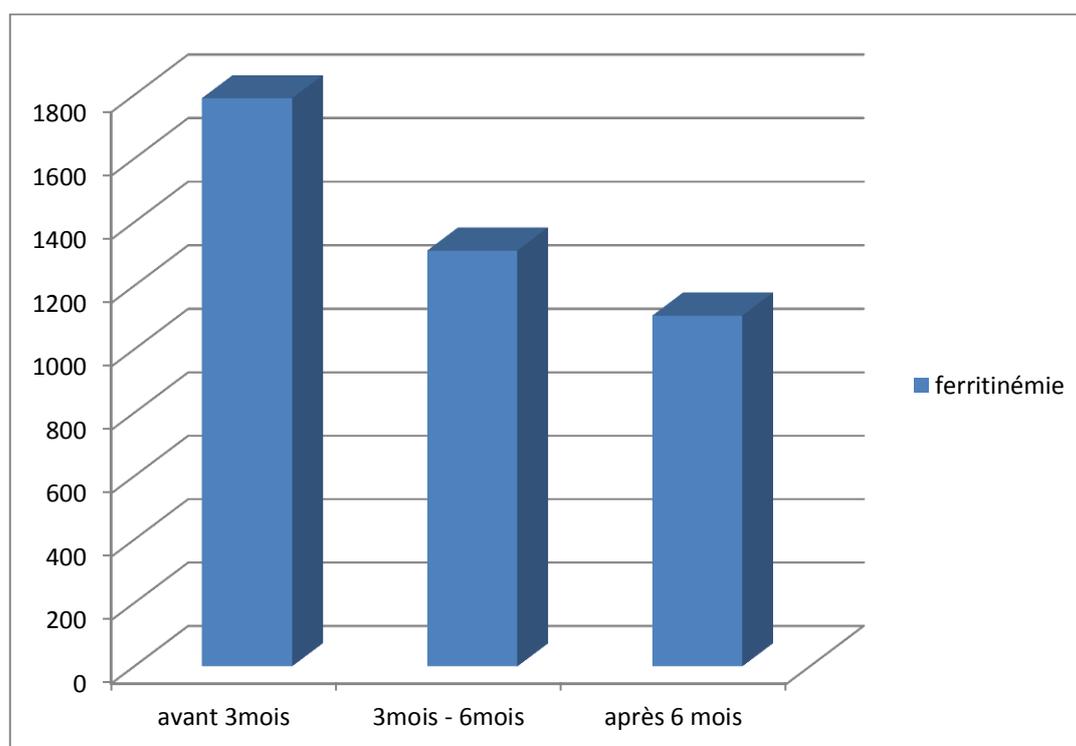
**Figure 11 Effets secondaires liés à la chélation**

## Résultats

### 2.4. Contrôle de la Ferritinémie :

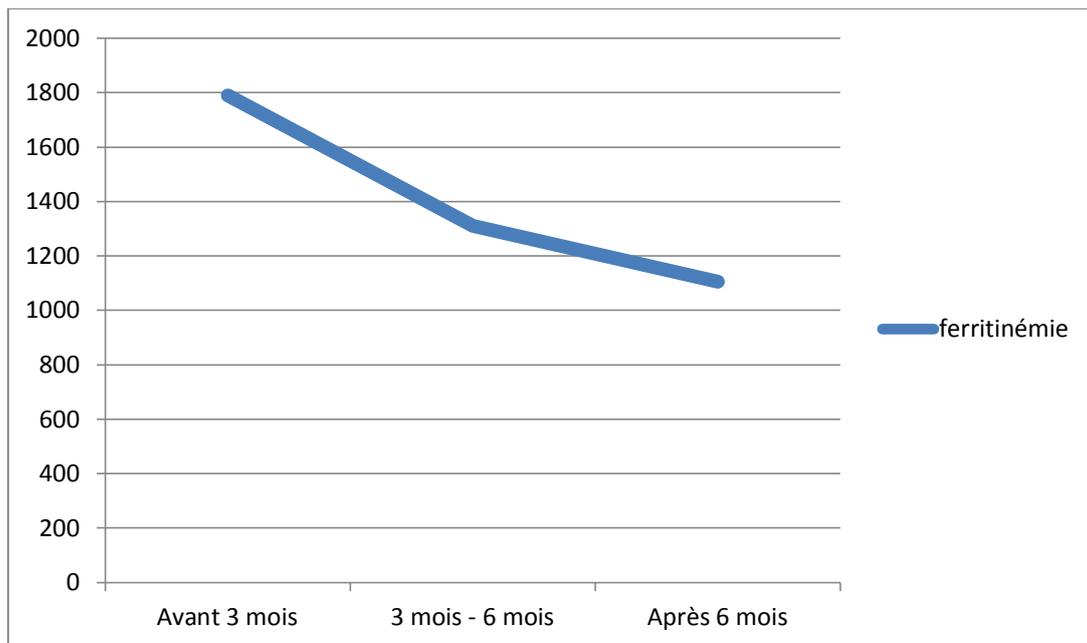
| Période de réévaluation | Ferritinémie moyenne de contrôle |
|-------------------------|----------------------------------|
| Dans les 3 premier mois | 1789,90                          |
| 3 mois - 6 mois         | 1310,97                          |
| Après 6 mois            | 1106.23                          |

**Tableau 10 Ferritinémie moyenne de contrôle**



**Figure 12 Ferritinémie moyenne de contrôle**

## Résultats



**Figure 13 Evolution de la Ferritinémie au cours du suivi**

Le taux de la Ferritinémie a nettement diminué au cours de la période d'étude, allant de 1791,08 ng/ml jusqu'à 1106,23 ng/ml.



# **Discussion**

## Discussion

---

### 1. LIMITES ET CONTRAINTES DE L'ÉTUDE :

Dans cette étude, on a trouvé des difficultés liées à son caractère rétrospectif. Il s'agissait le plus souvent de données manquantes dans les fiches cliniques, des dossiers manquants.

**Remarque :** il est à noter que les études portant sur le même thème sont restreintes d'où toute la difficulté de réaliser une étude comparative.

### 2. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES :

#### 2.1. La répartition selon le sexe :

Dans notre étude, nous avons noté une nette prédominance féminine avec un pourcentage de 60 %.

#### 2.2. La répartition selon l'âge :

Le traitement chélateur peut être utilisé chez tous les patients qui souffrent d'une surcharge quel que soit l'âge.

L'âge moyen de nos patients : 53.4 ans

### 3. DONNÉES CLINIQUES :

#### 3.1. Effets secondaires :

Dans notre étude presque la moitié de nos patients ont présenté des troubles digestifs type : nausées, vomissements, douleurs abdominales ...

Pour le reste, certains ont présentés une insuffisance rénale ; d'autres on présentés une insuffisance hépatique + une cytolyse.

Ceci rejoint la majorité des études qui ont signalé la présence de signes digestifs comme effets secondaires au premier plan.

**N.B :** ces résultats sont responsables des modifications des traitements initiaux (observé auparavant dans notre étude).

## Discussion

---

**Tableau 11 Effets secondaires liés à l'utilisation des chélateurs de fer selon ANSM (Agence Nationale de sécurité des Médicaments et des produits de santé).**

### **Affections du système nerveux**

Fréquent : Céphalées

Peu fréquent : Vertiges

### **Affections oculaires**

Peu fréquent : Cataracte précoce, maculopathie Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Perte d'audition

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Peu fréquent : Douleurs pharyngolaryngées

### **Affections gastro-intestinales**

Fréquent : Diarrhées, constipation, vomissements, nausées, douleurs abdominales, ballonnements, dyspepsie

Peu fréquent : Gastrite

### **Affections hépatobiliaires**

Fréquent : Augmentation des transaminases

Peu fréquent : Hépatite, lithiase biliaire

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent : Rash cutané, prurit

Peu fréquent : Troubles de la pigmentation

### **Affections du rein et des voies urinaires**

Très fréquent : Augmentation de la créatininémie

Fréquent : Protéinurie

Peu fréquent : Glycosurie

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Peu fréquent : Pyrexie, œdème, fatigue

## Discussion

---

### 4. DONNÉES PARACLINIQUES ET THERAPEUTIQUES :

#### 4.1. Ferritinémie :

Le dosage de la ferritinémie représente l'examen principal pour le dépistage des surcharges en fer ainsi l'évaluation thérapeutique du traitement chélateur.

Dans notre étude la ferritinémie moyenne initiale (pré-thérapeutique) était de : 1791.08 ng/ml.

Ce taux a nettement diminué avec le temps allant jusqu'à une moyenne de 1106.23 ng/ml au-delà de 06 mois de traitement.

Ces données reflètent l'efficacité de l'utilisation des chélateurs du fer dans ce type de pathologies.

# Conclusion

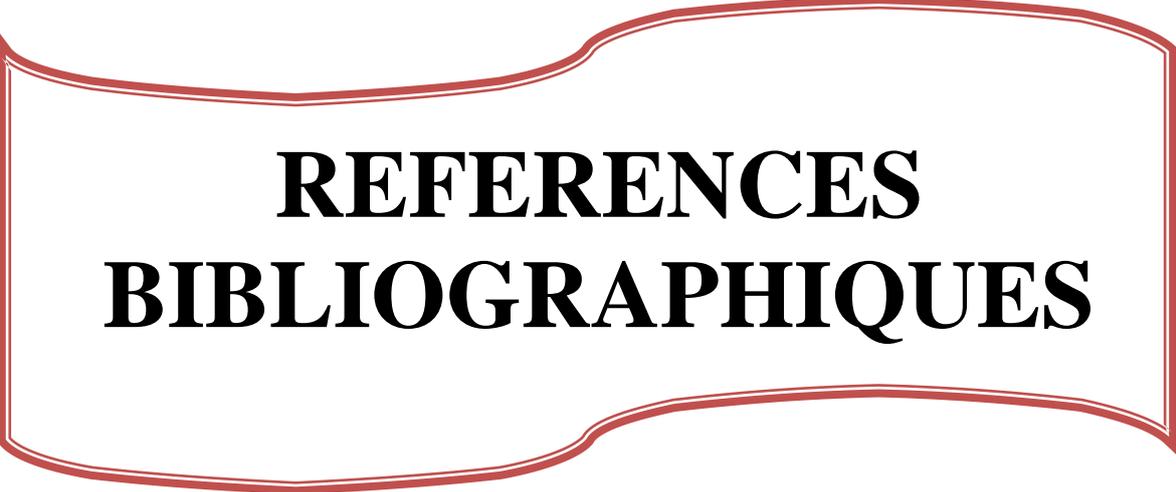
La surcharge en fer représente un motif fréquent en hématologie d'où la nécessité de recours aux molécules chélatrices du Fer. Ces molécules occupent une place de plus en plus importante dans l'ajustement de la ferritinémie au cours des surcharges en fer primaire ou secondaire.

Notre étude a porté sur 10 cas (patients recevant un traitement chélateur), colligés sur une période de 18 mois au service d'hématologie clinique CHU Tlemcen.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- L'âge moyen : 53.4 ans.
- Une prédominance féminine avec un sex-ratio : 2H/3f.
- La MDS représente la pathologie la plus incriminées.
- La ferritinémie représente l'élément diagnostique et de suivi thérapeutique majeur.

Les pistes à explorer pour assurer une prise en charge idéale de toutes les surcharges en fer sont nombreuses. Le métabolisme Martial recèle encore des zones d'ombre que la recherche éclairera progressivement. Ainsi, les options thérapeutiques se trouveront multipliées et les complications les plus redoutées appartiendront au passé.



**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1- R.ZITTOUN, A. BERNADOU et M. SAMAMA, Manuel d'hématologie, 5<sup>ème</sup> édition, (Répartition du fer dans l'organisme), 01/12/1998, p35-36.
- 2- Andrews NC. Forging a field : the golden age of iron biology. Blood 2008; p112:219-230.
- 3- Zhang AS & Enns CA. Molecular mechanisms of normal iron homeostasis. ASH educational program, 2009, p207-212.
- 4- FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES — ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES 2006 ([www.medecine.flammarion.com](http://www.medecine.flammarion.com)).
- 5- PIETRANGELO A. Hereditary hemochromatosis-a new look at an old disease. N Engl J Med, 2004 ; 350 : 2383-2397.
- 6- Hessissen L, Harif M. Quelles nouveautés dans la thalassémie. Annales de Médecine et de thérapeutique 2010, volume 2, N°1 ; p14-24
- 7- Yardumian A, Telfer P, Darbyshire P. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 2nd Edition 2008; p: 11-12.
- 8- ANSM - Fiche technique Hémosidérose - mai /2012, p 2/14.
- 9- R. ZITTOUN, A. BERNADOU et M, SAMAMA, Manuel d'hématologie, 5<sup>ème</sup> édition, p 41.
- 10- WAGNER A. «Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer» Rev ACOMEN. Vol. 6, 2000, p23-7.
- 11- VERNET M., CORBERAND J., DAVID V., DEUGNIER Y., FREY J., GIRAUDET P., RENVERSEZ J-C et SEBAHOUN G. « Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer» Ann Biol Clin. Vol. 59, n02, mars - avril 2001 : p149-55
- 12- DEUGNIER Y., MOIRAND R., LAINE F. et BRISSOT P. « Diagnostic des surcharges en fer» Hématologie: Vol. 6, n06, novembre-décembre 2000 : 442-8
- 13- Thériaque, chélateurs <http://www.theriaque.org/> (consulté en septembre et octobre 2007).

- 14- Haute Autorité de Santé, juillet 2005 « Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1) ».
- 15- GIROT R., HAGEGE L, DEUX J -F et LIONNET F. « Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques (hémochromatoses héréditaires exclues) » *Hématologie*, vol. 12, n03, mai-juin 2006 : 181-93.
- 16- HERSHKO C. et LINK G. « Physiopathologie et prise en charge de la surcharge en fer transfusionnelle : état actuel de la thérapeutique chélatrice du fer» *Hématologie*. Vol. 4, n01, janvier-février 1998 : p17-27.
- 17- DE MONTALEMBERT M. « Transfusion sanguine et hémoglobinopathies » *Hématologie*. Vol. 10, n06, novembre-décembre 2004 : 470-8
- 18- NOVARTIS Oncologie. Guide de suivi pour le traitement par Exjade®. Guide d'information du prescripteur Surcharge en fer: comprendre votre traitement par Exjade®. Dossier d'information au patient Guide pratique d'utilisation Exjade®.
- 19- COHEN A.R. « New Advances in Iron Chelation Therapy» *Hematology* 2006 : p42-47.

## Résumé

La connaissance des mécanismes du métabolisme du fer s'est notoirement approfondie au cours de la dernière décennie. De même de nouveaux médicaments sont apparus récemment dans la classe thérapeutique des chélateurs de fer. Cette étude propose une synthèse de la prise en charge thérapeutique actuelle de la surcharge en fer. L'étiologie de la surcharge conditionne le choix du traitement, c'est pourquoi un rappel du métabolisme martial introduit ce travail, avant de faire place à une classification des pathologies en cause ainsi qu'aux atteintes organiques en résultant, les méthodes d'analyse utiles au praticien afin d'établir le diagnostic et d'assurer le suivi du traitement, sont ensuite développées, l'étude s'intéresse enfin aux bénéfices / effets secondaires des substances chélatrices.

Pour conclure l'intérêt des recherches en cours concernant la surcharge en fer, les familles chimiques ayant un pouvoir chélateur ou bien plus spécifiquement l'efficacité du traitement chélateur, rechercher un effet indésirable nocif de ces molécules qui peut aggraver l'état général du patient et qui impose l'arrêt ou la modification de la chélation.

Notre étude, étant de type rétrospectif, est basée sur l'analyse de 10 cas colligés au sein du service d'Hématologie Clinique du CHU TLEMCEM sur une période de 18 mois, allant de 01 juillet 2018 au 30 juin 2019. Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité du traitement chélateur chez des patients ayant une surcharge en fer en recherchant au même temps une apparition d'effets indésirables standards ou atypiques qui imposent l'arrêt ou la modification de la molécule et/ou la posologie.

Le résultat était très satisfaisant, puisqu'on a constaté une nette diminution de la ferritinémie d'où l'intérêt de cette chélation.

## ملخص

أصبحت معرفة آليات استخلاص الحديد من جسم الإنسان أعمق بشكل ملحوظ في العقد الماضي.

تقترح هذه الدراسة مقارنة حول الطريقة العلاجية الحالية لفائض الحديد، مسببات هذا الفائض، شروط اختيار العلاج، وهذا ما يدفعنا أولاً إلى التذكير بطريقة عمل الحديد في الجسم، قبل التطرق إلى مختلف الأمراض التي تكون في غالب الأحيان سببا في هذا الفائض ومختلف الاختلالات العضوية الناتجة عنه، إضافة إلى مختلف المعايير المساعدة من أجل التشخيص والمساهمة في متابعة فعالة للعلاج.

تهدف الأبحاث الحالية فيما يخص فائض الحديد في الجسم إلى معرفة العائلات العلاجية التي بإمكانها التخلص من هذا الفائض وبشكل أخص إلى فعالية هذه الأدوية ( البحث عن أعراض جانبية التي بإمكانها أن تجعل حالة المريض أسوأ مما يدفعنا إلى إيقاف العلاج ).

دراستنا تمت بشكل رجعي وركزت على معالجة 10 حالات مرت بقسم أمراض الدم بالمستشفى الجامعي بتلمسان في فترة امتدت 18 شهرا من 2018/07/10 إلى 2019/06/30.

الهدف من دراستنا هو تقييم فعالية علاج فائض الحديد في الجسم والبحث في وقت واحد عن ظهور أعراض جانبية تتطلب تعديل الجرعة أو إيقاف كلي للعلاج.

وبالفعل قد توصلنا إلى نتيجة جيدة حيث لاحظنا انخفاض نسبة تخزين الحديد بشكل كبير بفعل هذه الجزيئات مما أدى إلى تجاوب أفضل للمرض مع الدواء المستعمل.

## **Abstract**

Knowledge of the mechanisms of iron metabolism has become noticeably deeper in the last decade. Similarly new drugs have recently appeared in the therapeutic class of iron chelators. This book proposes a synthesis of the current therapeutic management of iron overload. The etiology of the overload conditions the choice of the treatment, that is why a reminder of the martial metabolism introduces this work, before giving place to a classification of the pathologies in question as well as to the organic attacks resulting from it, the methods of analysis useful to the practitioner in order to establish the diagnosis and to follow up on the treatment, are then developed, the book finally focuses on the benefits / side effects of chelating substances.

To conclude the interest of the researches in progress concerning iron overload, the chemical families having a chelating power or more specifically the effectiveness of the treatment chelator, to look for a harmful undesirable effect of these molecules which can aggravate the general state of the patient and which imposes the stopping or the modification of the chelation.

Our study, being of retrospective type, is based on the analysis of 10 cases collected in Hematology CHU TLEMEN over a period of 18 months, from 01 July 2018 to 30 June 2019. The aim of our study is to evaluate the efficacy of chelation treatment in patients with iron overload by simultaneously seeking an appearance of standard or atypical adverse effects that require the arrest or modification of (the molecule and / or the dosage).

The result was very satisfactory, since there was a clear decrease in the ferritinaemia and better reply of the pathology in question to the treatment from which the interest of this chelation.