



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale. قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

Les conséquences cliniques de la surcharge en fer au cours de la thalassémie et l'impact de la chélation du fer

Présenté et soutenu par : Nouar Aicha

Le : 27 /06/2018

Melouki Selma

Jury d'évaluation :

Président du jury : Lalaoui K (Pr- UFM Constantine).

Rapporteur : Zouaghi Y (MCA- UFM Constantine).

Examineurs : Boubekri N (MCB- UFM Constantine).

Examineurs : Dehili N (MAA- UFM Constantine).

Année universitaire
2017- 2018

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier DIEU tout puissant :

Merci de nous avoir tenues en bonne santé pour la réalisation de ce mémoire, merci de nous avoir guidées vers le chemin de la lumière et du savoir, merci de nous avoir donnée la force et le courage d'entreprendre ce travail. Que gloire et louanges vous soient consacrées pour l'éternité.

*Notre reconnaissance et nos remerciements vont en premier lieu à notre encadreur Monsieur **Zouaghí Youcef**, Maître de conférence classe 'A' à l'Université des frères Mentouri Constantine, pour ses conseils avisés, son aide, sa gentillesse et ses encouragements qui ont constitués un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port .*

*Nos vifs remerciements vont également à Monsieur **Lalaoui**, Professeur à l'Université des frères Mentouri Constantine, nous sommes très honorées de vous avoir comme président du jury.*

*Nous tenons à remercier Madame **Boubekrí**, Maître de conférences classe 'B' à l'Université des frères Mentouri Constantine et Madame **Dehíli**, Maître assistante classe 'A' à l'Université des frères Mentouri Constantine, pour avoir accepté d'examiner notre travail et avoir fait l'honneur de siéger au jury de notre soutenance.*

Enfin, on remercie toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire de Master.

Merci

Dédicace

Je dédie ce modeste mémoire

A La lumière de mes jours, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, maman « Om Elkheir » que j'adore qui dieu sa procure bonne santé et longue vie.

A l'esprit de mon père « Mohammed » la miséricorde de dieu sur lui. A l'homme de ma vie « Salime » mon mari et la source de mes efforts.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, A mes sœurs : Rima, Houria, Fatima, Naïma, Miada et Fatima Elzohra. A mes frères : Lakhdar, Ousama, Rayan, Ismaïl, Messoud, et ses maris Naïma et Salima.

A Mes nièces : Amal, Samia, lamia, Farah, Chourouk, Nour, Donia, Chahad.

Je dédie ce travail dont le grand plaisir leurs revient en première lieu pour leurs conseils, aides et encouragements.

A La fiancée de ma sœur Abderrazak, et mari de maman Abderrahmane.

A mais meilleurs amis qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés : Iman, Chaïma, Manal, Chahla, Kanza, Halima Fatima, Nora, Siham, Chaïma, Bariza, Mouna, Rahima, Nadia, Lamis, Wafa, Safa, Kouthar, et mes collègues d'étude.

A mon binôme « Selma » et toute la famille « Nouar ».

Et à tous ceux qui ont contribué de près et de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Aïcha

Dédicace

Je dédie ce modeste mémoire

A La lumière de mes jours, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, maman « Fatiha » que j'adore qui dieu sa procure bonne santé et longue vie.

À mon père Alrabia, à l'homme que j'aime, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est sacrifié toute sa vie pour me voir réussir.

Sans toi ce jour n'aurais pas existé !

Merci tout simplement d'être ...mon père.

A l'homme de ma vie « Abdeldjalil » mon mari la source de mes efforts.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, A mes sœurs Saoussen, Iman, Madjda.

A mes frères Chouaib, Houssemeddin.

Je dédie ce travail dont le grande plaisir leurs revient en première lieu pour leurs conseils, aides et encouragements.

A mais meilleurs amis qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes cotés, Malika, Lamis, Kanza, Sihem, Sara, Amina, Nihad, Hassina, et mes collègues d'étude.

A mon binôme « Aicha » et toute la famille « Melouki et Mekki ».

Et à tous ceux qui ont contribué de près et de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Selma

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction

Chapitre I : L'hémoglobine et ses anomalies

I-1 L'hémoglobine.....	3
I-1-1-Définition.....	3
I-1-2-Structure.....	3
I-1-2-1-La globine.....	3
I-1-2- 2-L'hème.....	3
I-1-3-Biosynthèse de l'hémoglobine humaine.....	4
I-1-3-1-La synthèse des chaînes de globine	4
I-1-3-2- Biosynthèse de l'hème.....	5
I-1-4-Les gènes de globine	6
I-1-4-1-Structure et famille des gènes des globines.....	6
I-1-4-2-Les gènes du locus α	7
I-1-4-3-Les gènes du locus β	8
I-1-5-Evolution ontogénique des hémoglobines humaines	9
I-1-5-1-Chez l'embryon	9
I-1-5-2-Chez le fœtus	9
I-1-5-3-A la naissance et chez l'adulte.....	10
I-1-6- Fonction de l'hémoglobine.....	10
I-1-7-Catabolisme et élimination de l'hémoglobine.....	10
I-2- Les anomalies de l'hémoglobine	11
I-2-1-Les hémoglobinopathies qualitatives	11
I-2-1-1-Hémoglobine S	12
I-2-1-2-Hémoglobine C.....	12
I-2-1-3-Hémoglobine D	12
I-2-1-4-Hémoglobine E	12
I-2-1-5-Hémoglobine O Arab.....	13
I-2-2-Les hémoglobinopathies quantitatives	14

Chapitre II : Les thalassémies

II-1-définition	15
II-2-Épidémiologie.....	15
II-3- Les différents types de thalassémie.....	16
II-3-1-Les α -thalassémies	16
II-3-1-1-Définition.....	16
II-3-1-2-Répartition géographique.....	17
II-3-1-3- Classification clinique des α thalassémies.....	17
II-3-2- Les β -thalassémies	20
II-3-2-1- définition.....	20
II-3-2-2- Répartition géographique.....	20
II-3-2-3- Classification clinique des β -thalassémies	20

Chapitre III : La surcharge en fer et stress oxydant

III-1 Aspects physiologiques de métabolisme du fer	22
III-1-1- Répartition du fer dans l'organisme.....	22
III-1-2-L'absorption intestinale du fer	22
III-1-3-Le stockage du fer en excès.....	23
III-1-4-Elimination du fer.....	24
III- 1-5-Les besoins et les apports en fer	25
III-1-6-Le recyclage du fer	25
III-1-7-Régulation du métabolisme du fer.....	26
III-1-7-1-Intervention de la protéine HFE.....	26
III-1-7-2- Intervention de l'hepcidine.....	27
III-2-La surcharge en fer.....	29
III-2-1-Définition de l'hémochromatose.....	29
III-2-2-Les mécanismes généraux favorisant l'apparition d'une surcharge en fer.....	29
III-2-3- Classification des surcharges en fer.....	30
III-2-3-1- Les surcharges en fer génétique.....	31
III-2-3-2-Les surcharges en fer acquises.....	32
III-2-4- Moyens d'évaluation de la surcharge en fer.....	33
III-2-4-1-Méthodes directes.....	34
III-2-4-2-Méthodes indirectes.....	34

III-3- Fer et stress oxydant.....	35
III-3-1-Introduction.....	35
III-3-2- La toxicité du fer.....	36
III-3-2-1- Le mécanisme de la toxicité du fer.....	36
III-3-2-2-Le rôle toxique des radicaux libres.....	38

Chapitre IV : Pathogenèse et traitement de la surcharge en fer

IV-1-Pathogenèse de la surcharge en fer dans les thalassémies.....	40
IV-1-1- La physiopathologie de la surcharge en fer.....	40
IV-1-1-1-Le mécanisme lié à la maladie.....	40
IV-1-1-2-Le mécanisme lié aux transfusions.....	40
IV-1-2-Les complications de la surcharge en fer.....	42
IV-1-2-1-Complications cardiaques.....	42
IV-1-2-2-Complications hépatiques.....	43
IV-1-2-3-Complications endocriniennes.....	44
IV-1-2-4-Complications osseuses et articulaires.....	46
IV-1-2-5-Autres manifestations.....	48
IV-1-2-6-Réversibilité des atteintes organiques.....	48
IV-2-Traitement de la surcharge en fer chez les patients thalassémique.....	49
IV-2-1-Traitement chélateur du fer.....	49
IV-2-2-Les différents chélateurs utilisables.....	50
IV-2-2-1- La Déféroxamine.....	50
IV-2-2-2-La Défériprone.....	53
IV-2-2-3-Le Déférasirox	55
IV-2-3- Traitement chélateur combiné.....	58
IV-2-3-1-Déféroxamine et Défériprone	58
IV-2-3-2-Déféroxamine et Déférasirox.....	58
IV-2-3-3-Défériprone et Déférasirox.....	59
IV- 2-4-Nouveaux pistes thérapeutiques.....	59
IV-2-4-1-Prévenir la surcharge en fer par l'induction d'hepcidine.....	59
IV-2-4-2- développement de nouvelles molécules chélateurs.....	60

Conclusion

Résumé

Liste des références

Liste des figures

N° de figure	Le titre	La page
01	schéma représentative de la structure de l'hémoglobine et de l'hème	4
02	Schéma de synthèse de l'hème	6
03	Le locus de l'alpha-globine	7
04	Le locus de la bêta-globine	8
05	Evolution ontogénique des diverses chaines de globine	10
06	Répartition de la thalassémie dans le monde	16
07	Mécanisme physiologique d'absorption du fer	23
08	Entrée et sortie du fer de l'hépatocyte	24
09	Érythrophagocytose et recyclage du fer	26
10	Modèle pour les fonctions de régulation de l'hepcidine	28
11	Régulation de l'homéostasie du fer	29
12	Principaux mécanismes de surcharge en fer	30
13	Le mécanisme de la toxicité du fer.	37
14	Mécanisme de la toxicité au niveau cellulaire de la surcharge en fer	38
15	Mécanismes physiopathologiques de la surcharge en fer au cours de la thalassémie	41
16	biopsie hépatique, avec coloration de Perls, Les fleches pointent les dépôts de fer intrahepatocytaires et cirrhose et surcharge ferrique massive, avec coloration rouille du foie	44
17	Déformation mandibulaire chez un patient β -TM de 6ans 1/2	48
18	la DFO seule et le complexe DFO-fer	52
19	Image d'une boîte de desferal avec une seringue électrique.	53
20	le DFP et le complexe DFP-fer	54
21	Image du défériprone gélule.	55
22	la molécule DFX et le complexe DFX-Fer	57
23	Image d'une boîte d'Exjade comprimé	58
24	molécule de desferrithiocine et ses analogues de synthèse	61

Liste des tableaux

N° de tableau	Le titre	La page
01	Hémoglobines normales exprimées au cours de la vie	9
02	Nomenclature des principales hémoglobines anormales par ordre alphabétique	14
03	Classification géniques et phénotypiques des principales α -thalassémies	19
04	Classification géniques et phénotypiques des principales β -thalassémies	21

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique
ADNase I : Acide Désoxyribonucléase
ALA : Acide delta- amino- lévulinique
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ARN : Acide Ribonucléique
ARNm : Acide Ribonucléique messenger
C282Y : Cytosine 282 tryosine
CD : Cluster of différenciation
CE : Concentré érythrocytaire
CP: Céruleplasmine
Dcytb: Duoden cytochrome b
DFO : Déféroxamine
DFP : Défériprone
DFX : Le Déférasirox
DMT1 : Divalent métal transporter-1
ERN : Espèces réactives de l'azote
ERO : Espèces réactives de l'oxygène
FDG-15 : Facteurs de croissance
FNLT : Fer non lié à la transferrine
FPN : Ferroportine
FPR : Fer plasmatique réactif
FSH : Hormone folliculostimulante
G6PD : Glucose 6 phosphate deshydrogénase
GLRX5 : Glutaredoxin5
GnRH : Gonadotrophine Release Hormone
GR : Globule Rouge.
Hb A : Hémoglobine Adulte
Hb F : Hémoglobine feotale
Hb : Hémoglobine
HCP1 : Heme carrier protein 1
HFE : High FE, Protéine de l'hémochromatose humaine

HG : Les hémochromatoses primitives d'origine génétique

HLA de classe I : Humain leukocyte antigen

HO : Hème oxygénase

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Kb: Kilo base.

KDa: Kilo Dalton

LCR : Locus Control Region

LH : Hormone lutéinisante

LIC : Liver iron concentration

LPI : Labile plasma iron

NTBI : Non-transferrin bound iron

pH : Potentiel d'hydrogène

PTH: Parathormone

ROS: Reactive oxygen species

RTf1 : Récepteur transferrine 1

RTF2 : Récepteur transferrine 2

SOD: Optimal level of superoxide dismutase

Tf: Transferrine

TM: Thalassémie majeure

USF2: Upstream stimulatory factor

β-TM : β-thalassémie majeure

Introduction

L'hémoglobine est une molécule abondante dans l'organisme humain. C'est un tétramère faite de l'union d'une portion protéique, la globine et d'un pigment porphyrique contenant du fer, l'hème. Les anomalies de l'hémoglobine sont des maladies génétiques. Elles sont divisées en deux groupes : le groupe des hémoglobinoses ou anomalies structurales des chaînes de globine et le groupe des thalassémies ou anomalies de synthèse (Hadjadj et Kezzoul, 2016).

Les thalassémies sont des maladies génétiques de transmission autosomique récessive. caractérisées par un défaut de synthèse des chaînes de globine qui interviennent dans la composition de l'hémoglobine. En fonction du type des chaînes de globine atteintes on parle de β ou α -thalassémie. Cliniquement, en fonction de sa sévérité, elle se répartit en thalassémie majeure (TM) correspondant à une forme nécessitant plus de huit transfusions en culots globulaires annuellement, la thalassémie intermédiaire (TI) correspondant à une forme qui a besoin de peu ou pas de transfusions, et le trait thalassémique qui se réfère aux individus hétérozygotes.

La thalassémie est une anémie hémolytique chronique. Elle représente avec la drépanocytose les anémies héréditaires les plus fréquentes au monde. Elle atteint surtout les personnes originaires du pourtour méditerranéen, du Moyen-Orient, d'Asie et d'Afrique noire. Elle présente un problème de santé publique vue sa fréquence et ses difficultés de traitement. Non prise en charge, elle entraîne le décès des malades dans l'enfance (Lahlou, 2016 ; Laouar et Saada, 2017 ; Girot et De Montalembert, 2006).

Les thalassémies sont asymptomatiques à l'état hétérozygote, elles se traduisent à l'état homozygote par une anémie plus ou moins sévère et une surcharge martiale. Cette dernière va être majorée par les multiples culots globulaires dont le patient a besoin pour assurer un bon développement staturo-pondéral. Il est en effet admis que chaque concentré de globules rouges transfusé apporte 200mg de fer dans l'organisme (littee, 2015).

La surcharge martiale dans les tissus de l'organisme, en particulier le foie, la rate, le myocarde et les organes endocriniens est associée à de nombreuses conséquences cliniques sévères. La principale cause de ces dommages d'organes est due à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par les formes potentiellement toxiques du fer circulant qui est largement basée sur les réactions chimiques de Fenton et Haber-Weiss où des quantités

catalytiques du fer sont suffisantes pour produire des radicaux hydroxyles, de superoxyde et des peroxydes d'hydrogène.

La surcharge en fer post-transfusionnelle, constante et précoce, constitue le principal facteur pronostique de mortalité et morbidité au cours de la TM. La prise en charge de cette surcharge a été notablement améliorée par le développement parallèle des chélateurs du fer actifs par voie orale et des techniques d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) permettant l'évaluation et la surveillance sous traitement du fer tissulaire hépatique et surtout myocardique. Le diagnostic précoce, l'amélioration des techniques de dépistage et de surveillance des complications et les soins de support ont permis aux patients atteints de syndromes thalassémiques sévères d'avoir une meilleure survie avec une bonne qualité de vie (Layoun, 2009 ; Hershko et al, 1998).

L'objectif de notre étude est de :

- Décrire la toxicité résultant de la surcharge en fer aux cours de la thalassémie.
- Décrire les manifestations cliniques de cette surcharge martiale chez les patientes thalassémiques.
- Et l'impact de traitement chélateur de fer.

Chapitre I : L'hémoglobine et ses anomalies

I-1-L'hémoglobine

I-1-1-Définition

L'hémoglobine est un pigment respiratoire de couleur rougeâtre, contenue à l'intérieur des hématies et représentant 33 % de la masse de la cellule, c'est un métalloprotéine globulaire de masse moléculaire voisine à 64500 KDa. C'est une molécule d'importance vitale. Elle est retrouvée pratiquement chez tous les vertébrés mais aussi dans de multiples formes du monde vivant des mollusques et des insectes, jusqu'à certaines levures et végétaux (Orsini et al, 1982 ; Bedir et Miloudi, 2006).

I-1-2-Structure

L'hémoglobine est constituée par l'association d'un groupement protéique, la globine, et d'un groupement non protéique qui est l'élément fonctionnel, l'hème (figure 1) (Orsini et al, 1982 ; Bedir et Miloudi, 2006).

I-1-2-1-La globine

La globine comporte quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux : deux chaînes α avec 141 acides aminés et deux chaînes non α (β , δ , γ) avec 146 acides aminés. Chacune est reliée à un groupement héminique par un atome de fer. La molécule complète d'hémoglobine comporte donc 4 chaînes globiniques et quatre groupements hèmes avec quatre noyaux de fer et peut fixer quatre molécules d'oxygène (Yameogo, 2009).

I-1-2-2-L'hème

L'hème est une molécule plane composée de quatre noyaux pyrrol à sommet azoté réunis par des ponts méthane (-CH-) ; huit chaînes latérales (4 méthyles, 2 vinyles, 2 acides propénoïques), un atome de fer central fixé aux 4 atomes d'azote des noyaux pyrrol avec deux valences libres (Yameogo, 2009).

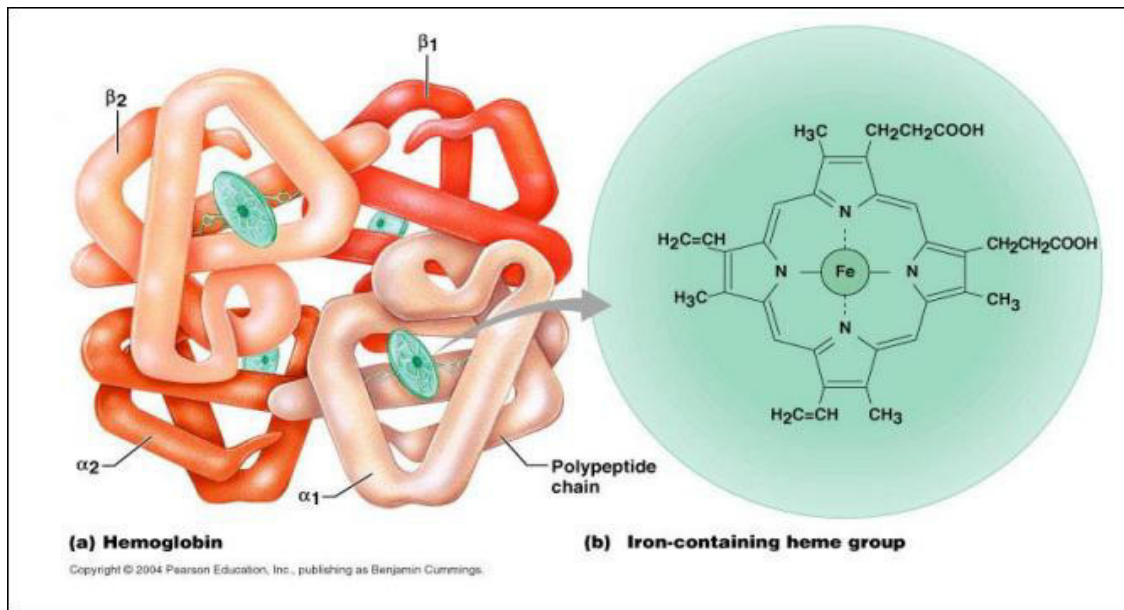


Figure 1: schéma représentative de la structure de l'hémoglobine et de l'hème (Viatte, 2006).

I-1-3-Biosynthèse de l'hémoglobine humaine

La biosynthèse de l'Hb nécessite un équipement nucléaire complet qui n'existe que dans les précurseurs des hématies. L'hématie humaine est en effet une cellule anucléée, donc dépourvue de l'équipement informationnel et enzymatique nécessaire à la synthèse des protéines. L'hémoglobine contenue dans les globules rouges a donc été synthétisée au cours des étapes de l'érythropoïèse qui ont conduit à la formation de l'hématie mature. (Zaher, 2011).

La synthèse de l'Hb commence dès la troisième semaine de la vie intra-utérine (Yameogo, 2009). Il est réalisé chez l'adulte dans les érythroblastes de la moelle osseuse et dans les réticulocytes circulants. Les précurseurs de l'hémoglobine sont :

- les chaînes polypeptidiques de la globine.
- la protoporphyrine, synthétisée dans les mitochondries cellulaires des tissus.
- Le fer, provenant essentiellement du recyclage interne. L'insertion de fer ferreux au centre de la protoporphyrine forme l'hème (Harper, 2003 ; Belhadi, 2011).

I-1-3-1-La synthèse des chaînes de globine

La synthèse des chaînes polypeptidiques de la globine s'effectue selon les mécanismes généraux de la synthèse protéique, après transcription de l'ADN en ARN messager et

maturation de ce dernier, il va subir une migration dans le cytoplasme où il sera traduit en protéines par les ribosomes. On y retrouve les trois étapes classiques, initiation, élongation et terminaison, dans lesquelles interviennent de nombreux facteurs. Elle est induite par l'hème, et donc le déficit en fer (donc en hème) entraîne l'arrêt de sa synthèse (Beaumont, 2004).

Un point important est la coordination de la biosynthèse des divers types de chaînes permettant d'obtenir une production égale de sous unités alpha et non alpha. Il s'agit là d'un mécanisme complexe encore mal élucidé. Le gène $\alpha 2$ est trois fois plus exprimé que le gène $\alpha 1$ et il y a globalement un excès de production de 40 % des ARNm alpha par rapport aux ARNm beta, mais la vitesse de traduction en protéine de l'ARNm beta étant plus rapide que celle de l'ARNm alpha, la synthèse des deux sous unités est finalement équilibrée (Zaher, 2011).

I-1-3-2- Biosynthèse de l'hème

La synthèse de l'hème s'effectue indépendamment de celle de la globine. L'hème ne vient que secondairement s'accrocher aux chaînes néo-synthétisées pour réaliser la sous unité d'Hb. L'hème est fabriqué dans les mêmes cellules que la globine, certaines étapes de sa synthèse sont localisées dans les mitochondries, d'autres dans le cytosol. La première réaction qui conduit à la formation d'acide δ -amino-lévilinique (ALA), se déroule à l'intérieur de la mitochondrie. Les réactions conduisant au porphobilinogène, à l'uroporphyrinogène et au coproporphyrinogène s'effectuent dans le cytosol. Les réactions suivantes sont à nouveau intramitochondriales, elles conduisent au protoporphyrinogène, à la protoporphyrine et, finalement après incorporation d'un atome de fer, à l'hème. Ces réactions sont schématisées dans la (figure 2).

Le fer représente 0,34 % de la masse de l'hémoglobine, c'est au total 3 grammes de fer, soit 75 % de l'ensemble du capital martial de l'organisme qui est ainsi stockés dans l'hémoglobine circulante. La régulation de la synthèse est assurée par le produit final : l'hème libre exerce une rétro inhibition de sa synthèse lorsqu'il se trouve en excès par rapport aux chaînes de globine (Annaix et Thuillier, 2000).

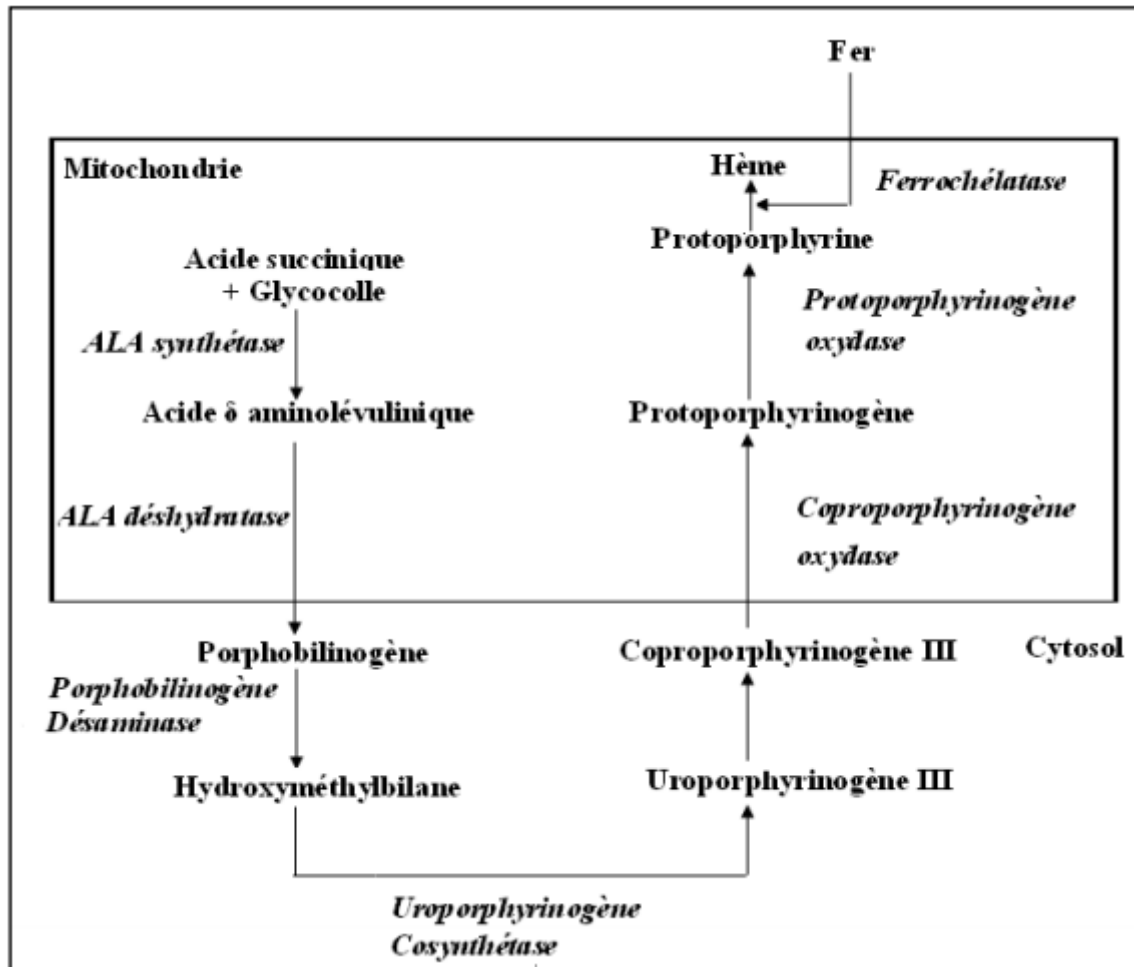


Figure 2 : Schéma de synthèse de l'hème (Zaher, 2011).

I-1-4-Les gènes de globine

I-1-4-1-Structure et famille des gènes des globines

La structure de tous les gènes de globine est similaire : chacun est formé de deux introns (région non codantes) et de trois exons (régions codantes). La région transcrite est précédée d'un promoteur (boites TATAA et CCAAT) et de séquences régulatrices en amont qui synchronisent l'expression des gènes des différentes globines en fonction des cellules érythropoïétiques (Sébahoun, 2005).

Tous les différents gènes de globines sont issus de recombinaisons et/ou de duplications du gène ancestral unique. Chaque gène a ensuite pu évoluer indépendamment par des événements de mutations ou de recombinaisons divers qui ont abouti aux variations observées entre les différents gènes (Hardison, 2012). Les gènes de la globine humaine sont regroupés en familles multigéniques (cluster : « agrégat »), le cluster α

(ζ , $\alpha 2$, $\alpha 1$) et le cluster β (ϵ , $G\gamma$, $A\gamma$, δ , β). Ces gènes sont relativement petits, respectivement de 1.8 Kb et 1.2 Kb (Belhadi, 2011 ; Greene et al, 2015 ; Laouar et Saada, 2017).

I-1-4-2-Les gènes du locus α

Les gènes de type α sont localisés sur le chromosome 16, sur la partie terminale du bras court (Figure 3). La famille α comporte 3 gènes fonctionnels : le gène ζ code pour la chaîne embryonnaire et précède les deux gènes des chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$. Les gènes $\psi\zeta$ celui-ci étant non représenté sur la figure 3), $\psi\alpha 1$ et $\psi\alpha 2$ sont, quant à eux, des pseudogènes non fonctionnels (Kaplan et Delpech, 2007 ; Belhadi, 2011 ; Chmidt, 2012).

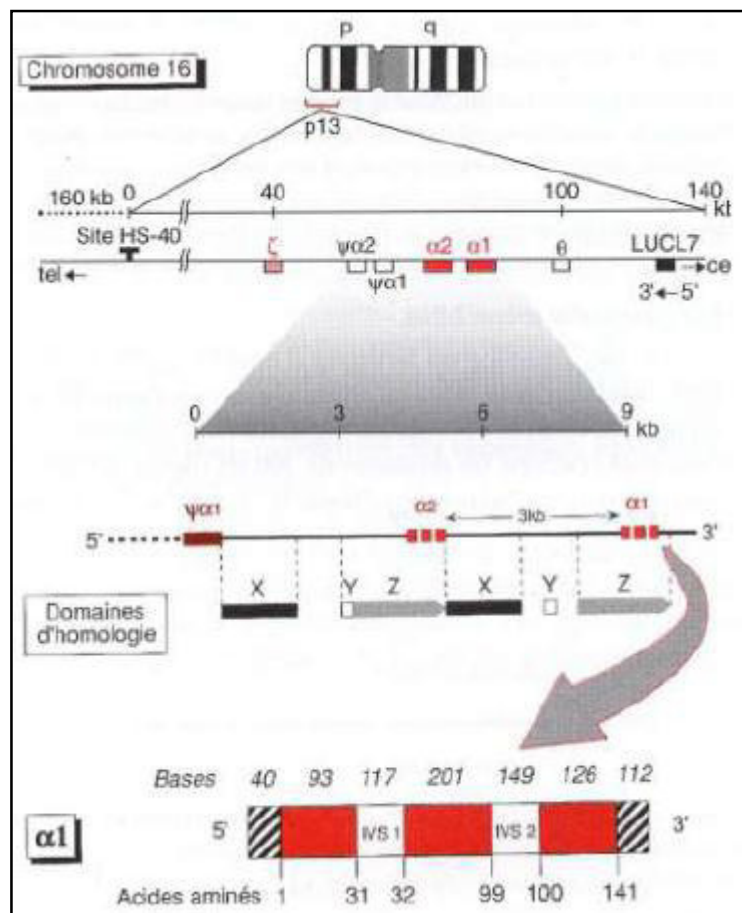


Figure3 : Le locus de l'alpha-globine (Kaplan et Delpech, 2007).

Ce domaine génomique est caractérisé par la répétition de longues séquences homologues, localisées aussi bien dans les gènes eux-mêmes ($\alpha 1$ et $\alpha 2$) que dans les séquences intergéniques. Ceci évoque une duplication ancestrale de ces séquences géniques et intergéniques, mais aussi leur évolution concertée.

Les gènes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ codent tous deux pour la même chaîne de globine, et ce de manière équivalente : en effet, l'ARNm du gène $\alpha 2$, transcrit en plus grande quantité du fait de la meilleure efficacité de son promoteur, contrebalance la traduction plus active de l'ARNm du gène $\alpha 1$ (Chmidt, 2012).

I-1-4-3-Les gènes du locus β

Les gènes de type β se trouvent à l'extrémité distale du bras court du chromosome 11 (Figure 4). La famille β compte 5 gènes fonctionnels : le gène de la chaîne embryonnaire ϵ qui est suivi par les deux gènes des chaînes fœtales γ (γA et γG), puis par les deux gènes des chaînes adultes δ et β . Le gène $\psi\beta 1$ est un pseudogène non fonctionnel. Il est localisé entre les paires $G\gamma/A\gamma$ et δ/β (Kaplan et Delpech, 2007).

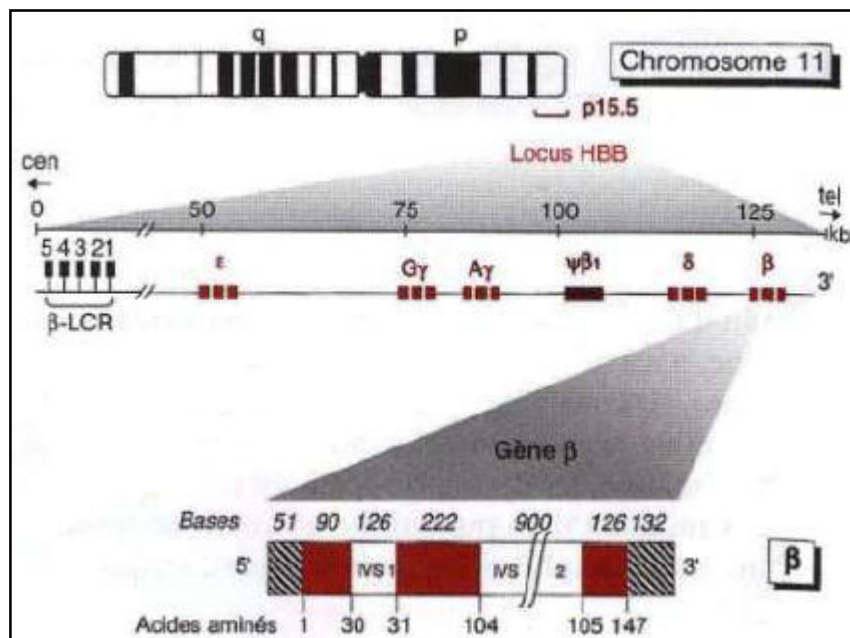


Figure 4 : Le locus de la bêta-globine (Kaplan et Delpech, 2007).

La transcription globale du cluster β -globine est régulée par une région dite LCR située à l'extrémité 5' et constituée de 5 sites hypersensibles à l'ADNase I (HS1 à HS5), dont le rôle primordial a été démontré dans l'ouverture de la chromatine et la régulation de l'expression des gènes au cours du développement (Bensimon 1999 ; Banello-Palot et Badens, 2010 ; Belhadi, 2011 ; Joly et al, 2014 ; Couque et al, 2016 ; Laouar et Saada, 2017).

I-1-5-Evolution ontogénique des hémoglobines humaines

L'assemblage des chaînes de globines est à l'origine de différents types d'Hb. Deux chaînes α (ζ ou α) s'apparient systématiquement à deux chaînes non α (ε , γ , δ , ou β) et permettent la production successive de diverses Hb présentes à chaque stade de vie (Lahlou, 2016). De même, la proportion relative des Hb évolue en fonction du changement de lieu de l'érythropoïèse au cours des étapes successives de la vie (Lahlou, 2016).

Tableau 1: Hémoglobines normales exprimées au cours de la vie (Chmidt, 2012)

Age	Types d'hémoglobines rencontrées	Proportion de différentes hémoglobines	Chaînes de globine
Embryon	Hb Gower 1		$\zeta_2 \varepsilon_2$
	Hb Gower 2		$\alpha_2 \varepsilon_2$
	Hb portland		$\zeta_2 \gamma_2$
Fœtus	Hb F	80-95%	$\alpha_2 \gamma_2$
	Hb A	5-20%	$\alpha_2 \beta_2$
Adulte	HbA	97%	$\alpha_2 \beta_2$
	Hb A2	2,2-3,2%	$\alpha_2 \delta_2$
	Hb F	<1%	$\alpha_2 \gamma_2$

I-1-5-1-Chez l'embryon

L'érythropoïèse a lieu dans le sac vitellin. Il y a coexistence de 2 chaînes de type α : dans l'ordre d'apparition la chaîne ζ puis la chaîne α retrouvée à l'âge adulte, et de 2 chaînes de type β : les chaînes ε et γ (figure 5) (Wajcman, 2005).

I-1-5-2-Chez le fœtus

Chez le fœtus, l'érythropoïèse se déroule au niveau du foie et de la rate. A partir du 37ème jour apparaît l'Hb fœtale ($\alpha_2 \gamma_2$). Dont les proportions vont atteindre 90% entre la 8ème et la 10ème semaine de grossesse puis rester constantes jusqu'à la naissance. C'est aussi à partir de ce moment que commence la synthèse d'Hb adulte A ($\alpha_2 \beta_2$) et de l'Hb A2

($\alpha 2 \delta 2$) avec des taux faibles (Wajcman, 2005; Panja et al, 2012 ; Joly et al, 2014 ; Lahlou 2016).

I-1-5-3-A la naissance et chez l'adulte

La synthèse des Hb se poursuit dans la moelle osseuse. Chez le nouveau-né, on retrouve principalement l'Hb F avec un taux avoisinant les 85%, de l'Hb A et de l'Hb A2 avoisinant 0,3 à 0,7% (Jeanne, 2010). Chez l'adulte (au-delà de 2 ans), il ne subsiste plus d'Hb F (<1%) et sa production reste limitée à une population restreinte « les cellules F ». Les globules rouges sont constitués essentiellement de l'Hb A avec un taux voisin de 97%, associée aux Hb dites minoritaires notamment l'HbA2 et l'Hb F (Lahlou, 2016).

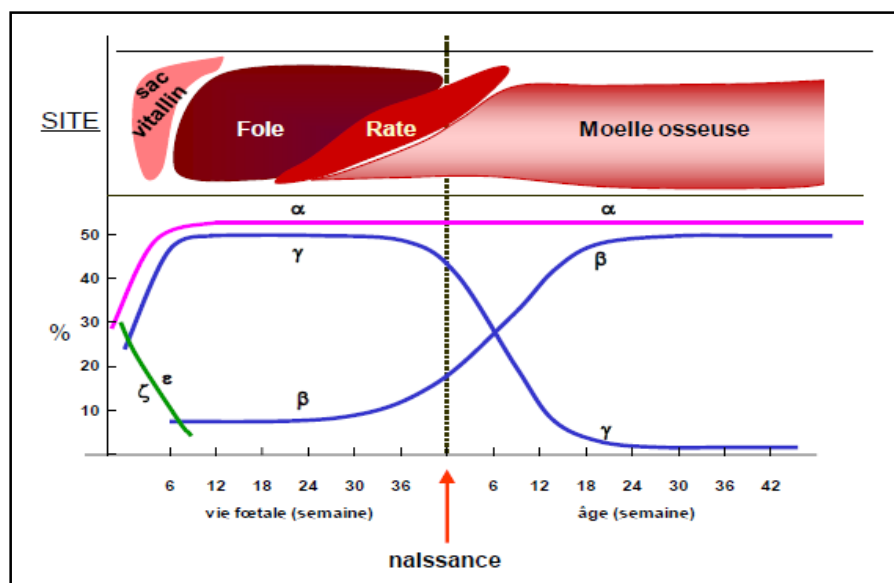


Figure 5 : Evolution ontogénique des diverses chaînes de globine (Cappellini, 2008)

I-1-6- Fonction de l'hémoglobine

L'hémoglobine a un rôle physiologique, elle permet de fixer l'O₂ au niveau des poumons pour le transporter vers les différents tissus de l'organisme (Schechter, 2008), en fixant quatre molécules d'O₂ par tétramère, une par groupement hème (Murray et al, 2010). Elle joue aussi un rôle dans le maintien du pH sanguin à 7.4 grâce à son pouvoir tampon (Horn et al, 2005 ; Laouar et Saada, 2017).

I-1-7-Catabolisme et élimination de l'hémoglobine

Après la mort du globule rouge, L'hémoglobine est dégradée dans la rate et le foie en bilirubine (porphyrine sans fer). La globine est décomposée en acides aminés ; le fer est

réutilisé pour la synthèse d'une nouvelle molécule d'Hb. Le noyau tétrapyrrolique de l'hème est transformé sous l'action d'enzymes spécifiques dans la cellule macrophagique en une série de pigment avec libération de monoxyde de carbone puis de bilirubine libre. Celle-ci subit dans l'hépatocyte une glycuco-conjugaison pour donner la bilirubine conjuguée. La bilirubine conjuguée passe dans la bile, y est éliminée en partie tandis qu'une partie est réabsorbée dans l'intestin et est éliminée dans les urines sous forme d'urobiline (Yameogo, 2009).

I-2- Les anomalies de l'hémoglobine (Les hémoglobinopathies)

Les hémoglobinopathies sont des anomalies hémoglobiniques héréditaires liées à une modification structurale des chaînes polypeptidiques de la globine. Elles sont le plus souvent responsables d'anémies hémolytiques. Elles peuvent être classées en fonction de ces mécanismes ou en fonction des conséquences phénotypique (Orsini et al, 1982 ; Galacteros et al, 1996).

Les hémoglobinopathies sont les maladies monogéniques les plus répandues dans le monde. On estime à 7% de la population mondiale le nombre de sujets porteurs hétérozygotes. Ces pathologies endémiques dans certaines populations, sont de plus en plus fréquemment observées en Europe du Nord du fait des mouvements de population. On distingue deux types d'anomalies de L'hémoglobine : les hémoglobinopathies qualitatives et les hémoglobinopathies quantitatives (Yameogo, 2009 ; Belhadi, 2011).

I-2-1-Les hémoglobinopathies qualitatives (ou structurales)

Les hémoglobinopathies qualitatives correspondent à la présence d'une Hb de structure anormale. La plupart des anomalies de structure sont dues à une mutation ponctuelle : substitution d'une base par une autre d'où changement du codon et remplacement d'un acide aminé par un autre sur une chaîne de globine. Parfois, la mutation ponctuelle est à l'origine du raccourcissement ou de l'allongement de la chaîne polypeptidique. Il existe également des mécanismes de délétion ou d'insertion entraînant un décalage du cadre de lecture et donc la formation d'une protéine de structure totalement différente de celle de l'hémoglobine. Ces anomalies peuvent aboutir à une modification de la charge de la molécule, ce qui entraîne une modification de la solubilité de l'hémoglobine et / ou à un changement des mobilités électro-phorétiques (Orsini et al, 1985 ; Bardakdjian-Michau et al, 2003 ; Yameogo, 2009). Il existe :

I-2-1-1-L'hémoglobine S (HbS)

L'hémoglobine S (de « sickle » = faucille) est un mutant de la chaîne β . Il est formé suite à la mutation du codon 6 de la chaîne (GAG devient GTG) qui entraîne le remplacement de l'acide glutamique présent dans l'hémoglobine A par une valine. L'hémoglobine S à l'état homozygote est responsable de la drépanocytose (maladie génétique à transmission autosomique récessive). La présence d'hémoglobine S se rencontre majoritairement chez les populations noires en Afrique (jusqu'à 25 %) et également retrouvé aux Antilles (10–12 %), au Maghreb, en Sicile, en Grèce, dans tout le moyen orient et aux indes (Bardakdjian-Michau et al, 2003).

I-2-1-2-Hémoglobine C (HbC)

L'hémoglobine C est, tout comme l'hémoglobine S, un variant de l'hémoglobine formé suite à la mutation du codon 6 de la chaîne β , mais cette fois l'acide glutamique est remplacé par une lysine. On peut la trouver à l'état hétérozygote (génotype A/C ou « trait » A/C), à l'état homozygote (C/C ou hémoglobinose C) ou combinée à d'autres anomalies, formant ainsi des hétérozygotes composites : génotype C/ thalassémique (+ ou 0), ou profil S/C, dont la clinique est classiquement moins sévère que celle de la drépanocytose.

L'hémoglobine C est un variant caractéristique de l'Afrique de l'Ouest (20 %), mais aussi chez les populations noires d'origine africaine vivant aux Etats Unis ou dans les Caraïbes. L'Afrique du Nord (Maroc, Algérie) et le sud de l'Europe, notamment l'Italie et la Turquie, sont également concernés (Bardakdjian-Michau et al, 2003 ; Schmidt, 2012).

I-2-1-3-Hémoglobine D (HbD-Punjab)

L'hémoglobine D est un mutant de la chaîne β où l'acide glutamique en position 121 est remplacé par une glutamine. On la rencontre principalement dans le sud de l'Asie, à savoir dans le Nord-Ouest de l'Inde (région du Punjab), au Pakistan et en Iran (Bardakdjian-Michau et al, 2003).

I-2-1-4-Hémoglobine E (HbE)

L'hémoglobine E est un mutant de la chaîne β , résultant d'une mutation du codon 26 du gène β -globine qui entraîne le remplacement d'un acide glutamique par une lysine. L'HbE est, en fréquence, la 2ème des hémoglobines anormales après l'hémoglobine S. Elle se trouve à

l'état hétérozygote (trait A/E), homozygote (hémoglobinose E) ou forme des hétérozygotes composites E/thal, ou encore S/E (Schmidt, 2012).

L'hémoglobine E concerne essentiellement les populations du Sud Est asiatique, où sa prévalence peut s'élever jusqu'à 60 % dans certaines régions. En raison d'une forte immigration des populations du Sud-est asiatique vers les pays occidentaux, on l'observe aujourd'hui partout dans le monde (Bardakdjian-Michau et al, 2003).

I-2-1-5-Hémoglobine O Arab (HbO-Arab)

L'HbO-Arab est un mutant de la chaîne β où l'acide glutamique en position 121 est remplacé par une lysine. Elle est rare, on le retrouve en Europe orientale, mais également en Afrique et dans le Moyen-Orient (Bardakdjian-Michau et al, 2003).

Il existe d'autres formes d'hémoglobinopathies qualitatives ou le tableau (2) résume les principales hémoglobines anormales et la nomenclature par ordre alphabétique dont l'origine vient de leur profil de migration en électrophorèse à pH alcalin (Godart et Riou, 2007)

Tableau 2 : Nomenclature des principales hémoglobines anormales par ordre alphabétique (Godart et Riou, 2007).

Nom de l'hémoglobine	Mutation décrite ou caractéristiques
Hb A	Hb adultes (A0, A1, A1c, A2.)
Hb C	$\beta 6\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}$
Hb D	Mutations β du groupe + 1
Hb E	$\beta 26\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}$
Hb F	Hb fœtale
Hb G	Mutations α du groupe + 1
Hb H	Tétramère β
Hb I	Mutations α du groupe - 2
Hb J	Variants $\alpha\text{et}\beta$ du groupe - 1
Hb K	Variants $\alpha\text{et}\beta$ rapides entre -1 et -2
Hb M	Variants responsables de méthémoglobinémie
Hb N	Variants β rapides du groupe -2
Hb O	O-Arab $\beta 121\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}$
Hb P	P-Nilotic Gène-fusion
Hb Q	Variants α du groupe + 1
Hb S	$\beta 6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$
Hb T	T-Cambodia

I-2-2-Les hémoglobinopathies quantitatives (ou thalassémies)

Les hémoglobinopathies quantitatives constituent un groupe d'affections caractérisées par une absence, une insuffisance ou une anomalie de synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine. Elles comprennent les thalassémies et la persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (Orsini et al. 1985 ; Yameogo, 2009).

Chapitre II :

Les thalassémies

II-1-Définition

La thalassémie est une hémoglobinopathie quantitative transmise selon le mode mendélien autosomique récessif. Elle est caractérisée par une réduction ou une absence de la synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine et désignées par la chaîne déficiente : α -thalassémie et β -thalassémie. Elle représente avec la drépanocytose les anémies héréditaires les plus fréquentes au monde (Giro et De Montalembert, 2006).

II-2-Épidémiologie

La thalassémie a été décrite pour la première fois à Detroit par Dr Cooley en 1925 comme une maladie héréditaire du sang (Giro et De Montalembert, 2006). Elle a été reconnue pour la première fois aux Etats Unis. Avant le vingtième siècle, la prévalence de la thalassémie était élevée dans les régions paludéennes (comme pour la drépanocytose). Il est probable que les mutations dans les gènes des α et β globines soient la conséquence d'une évolution de la protection de l'espèce contre le plasmodium falciparum (Clegg et Weatherall, 1999). Ainsi, la β -thalassémie était retrouvée dans le bassin méditerranéen (d'où sa dénomination, puisque « Thalassa » signifie « mer » en Grec ancien), le moyen orient, le sud et le sud-est asiatique et la chine méridionale. Cependant, la migration et l'immigration des populations a été à l'origine de changements démographiques, et actuellement, les patients thalassémiques et les porteurs hétérozygotes sont retrouvés partout dans le monde (Figure 6) (Vichinsky et al, 2005 ; Khattab, 2013) .

On estime qu'il naît chaque année dans le monde, et en majorité dans les pays à revenu faible ou moyen, plus de 300.000 enfants présentant une forme grave d'hémoglobinopathie : 83% avec une drépanocytose, 17% avec une thalassémie. Les troubles de l'hémoglobine étaient responsables d'environ 3,4 % des décès chez les moins de 5 ans. Environ 5% de la population mondiale sont des porteurs sains d'un gène drépanocytaire ou thalassémique; ce pourcentage atteint 25% dans certaines régions. Or, la fédération internationale de thalassémie n'évalue pas à plus de 200.000 le nombre de patients enregistrés et traités pour TM dans le monde, ce qui montre à quel point cette pathologie est encore sous ou mal diagnostiquée et qu'elle pose le problème de l'accès à un traitement, lourd et coûteux, sans lequel l'espérance de vie ne dépasse pas quelques années (Khattab, 2013).

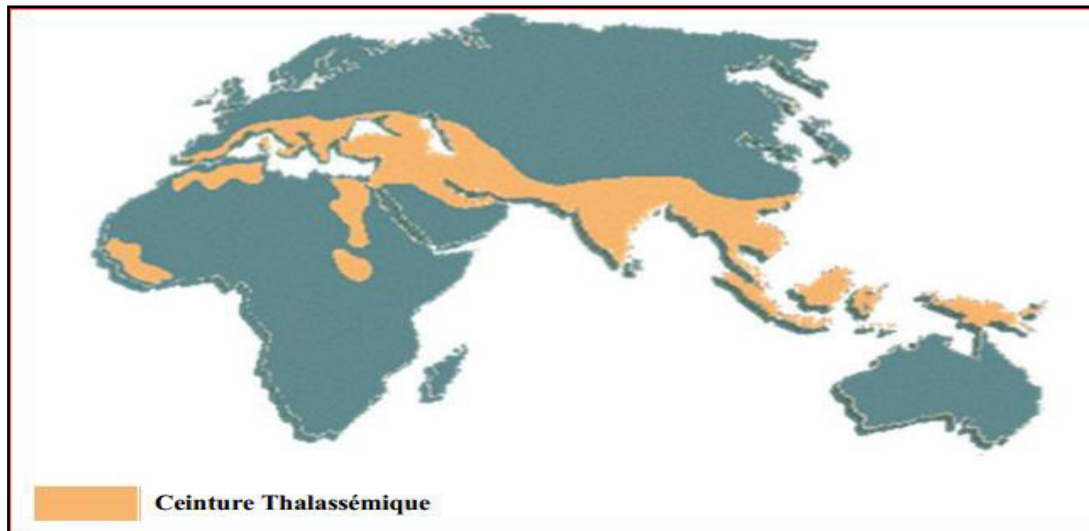


Figure 6 : Répartition de la thalassémie dans le monde (Perez Vincent 2003).

II-3- Les différents types de thalassémie

Selon la nature des chaînes dont la synthèse est inhibée, on peut distinguer plusieurs formes de thalassémie :

Les α -thalassémies

Les β -thalassémies

Les δ - et γ -thalassémies (sans effet clinique)

Les $\delta \beta$ -thalassémies quand les chaînes δ et β sont touchées. (Bardakdjian-Michau et al, 2003 ; Bedir et Miloudi, 2006).

Dans notre recherche on parlera sur les deux principaux types des thalassémies, les α -thalassémies et les β -thalassémies.

II-3-1-Les α -thalassémies

II-3-1-1-Définition

Les α -thalassémies correspondent à un défaut de synthèse des chaînes de globine α de l'hémoglobine. Elles résultent le plus souvent d'une délétion ou d'une mutation d'un ou de plusieurs gènes parmi les 4 gènes α de la globine. Elle atteint autant les femmes que les hommes (Chmidt, 2012).

II-3-1-2-Répartition géographique

Les α -thalassémies sont très répandue à travers le monde. Elles sont très fréquentes dans le Sud-est asiatique affectent surtout les populations originaires d'Asie (Cambodge, Laos, Birmanie, Thaïlande et la Chine), dans ses formes intermédiaires ou graves. Elles sont également retrouvées en Afrique (équatoriale surtout), et sur le pourtour du bassin méditerranéen dans ses formes mineures.

II-3-1-3- Classification clinique des α thalassémies

Un individu sain présente 4 gènes fonctionnels, soit un gène $\alpha 1$ et un gène $\alpha 2$ sur chaque chromosome 16. Il existe donc 4 situations géniques, phénotypiques et donc cliniques différentes selon le nombre de gènes défectueux ou absents (Tableau 3).

a-Alpha-thalassémie silencieuse (ou α -thalassémie 2)

L'alpha thalassémie silencieuse ou alpha 2 thalassémie ou α -thalassémie hétérozygote inapparente désigne la délétion d'un seul gène α -globine, laissant intact l'autre gène α -globine de ce chromosome ($\alpha^-/\alpha\alpha$). Elle se définit à la naissance par un taux d'Hb Bart's variant de 1 à 4 %. Cette hémoglobine anormale disparaît après 6 mois de naissance. L'anomalie d'un seul des quatre gènes α n'a aucune conséquence sur la santé.

Chez ces patients on estime que la synthèse de chaînes α est diminuée de 10 -15%. Ils sont asymptomatiques et présentent généralement des résultats hématologiques normaux dans le cadre de l'analyse habituelle : hémogramme normal (parfois discrète microcytose). En général, le diagnostic d' α -thalassémie à délétion d'un seul gène ne peut être prouvé que par dépistage moléculaire de l'ADN (Chmidt, 2012).

b-Alpha-thalassémie mineure (ou α -thalassémie 1)

L'alpha-thalassémie mineure ou alpha thalassémie1 ou alpha thalassémie hétérozygote apparente désigne une délétion des deux gènes α -globines. Il peut s'agir de 2 gènes α en cis sur le même chromosome, on parle alors d' α^0 -thalassémie hétérozygote($-^-/\alpha\alpha$). Soit les 2 gènes touchés peuvent également être situés chacun sur un chromosome, en trans, il s'agira alors d' α^+ -thalassémie homozygote($-/\alpha^-$). Dans les deux cas, il n'y a pas de conséquence clinique notable (Chmidt, 2012).

L'alpha-thalassémie mineure est caractérisée à la naissance par un taux d'Hb bart's variant de 5 à 10 %. Cette Hb Bart's disparaît après 6 mois faisant place à une formule

électrophorétique normale (quelque fois diminution de A2 : < 2%, et hémoglobine F normale).

c-Alpha-thalassémie intermédiaire (ou Hémoglobinoase H)

L' α -thalassémie intermédiaire correspond à la délétion de 3 gènes alpha, les manifestations sont le plus souvent modérées et, seulement dans de rares cas, sévères. Trop peu de chaînes α sont fabriquées pour assurer une production suffisante d'hémoglobine, il y a un déséquilibre entre le nombre de chaînes alpha produites (qui est très insuffisant) et le nombre de chaînes bêta (qui est normal). Ces chaînes bêta en excès s'assemblent entre elles et entraînent la formation de complexes β_4 (= Hb H) peu stables qui précipitent (Siala et al, 2008).

d-Alpha-thalassémie homozygote (Hydropsfetalis)

L'hydropsfoetalis correspond à la délétion des 4 gènes alpha. C'est une α^0 -thalassémie homozygote (--/--), dont aucun gène n'est fonctionnel, cela conduit à un déficit total en chaîne α . Cette anomalie est à l'origine d'une anémie hémolytique extrêmement sévère durant la vie fœtale, conduisant à la mort *in utero* ou très précocement après la naissance (Vanbourdolle et al, 2007 ; Belhadi, 2011).

Il se définit à la naissance par une anémie majeure avec hémoglobine = 3 – 8 g/dl et une proportion d'Hb Bart's de l'ordre de 80 à 90 %. Le fœtus ne peut produire ni Hb F ni Hb A, et l'Hb Bart γ_4 ne fixe pas l'O₂, ce qui explique l'incompatibilité avec la vie extra utérine

Tableau 3: Classification génique et phénotypique des principales α -thalassémies

(Schmidt, 2012)

Nombre de gènes α atteints	Dénomination génotypique	Dénomination phénotypique	Retentissement clinique
1	$-\alpha/\alpha$ α^+ hétérozygote	α -thalassémie de type 2	Aucun : clinique « silencieuse »
2	$--/\alpha$ α^0 –hétérozygote	α -thalassémie de type 1 hétérozygote	Mineur
	$-\alpha/-\alpha$ α^+ homozygote	α -thalassémie de type 1 homozygote	Absent ou mineur
3	$--/-\alpha$ Hémoglobinoses H délétionnelle	α -thalassémie majeure	Anémie hémolytique microcytaire Hypochrome : clinique très variable selon la nature génétique de la maladie
	Exemple $--/\alpha\alpha^{constant-spring}$ Hémoglobinoses H non délétionnelle		Atteinte clinique sévère
4	$--/--$	Hydropsfoetalis	Mort in utero ou à la période néo-natale

II-3-2- Les β -thalassémies

II-3-2-1- Définition

Les β -thalassémies sont définies par un déficit total ou partiel de synthèse de chaînes de globine β de l'hémoglobine. On peut notamment distinguer les β^0 -thalassémies où la synthèse est absente et les β^+ -thalassémies où la synthèse est présente mais diminuée (classification phénotypique et non clinique). Elle atteint autant les femmes que les hommes (Chmidt, 2012).

II-3-2-2- Répartition géographique

La bêta-thalassémie atteint surtout les personnes originaires du pourtour méditerranéen (Corse, Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce, Afrique du Nord), du Moyen-Orient, d'Asie (Chine, Inde, Viêt-Nam, Thaïlande) et d'Afrique noire.

II-3-2-3- Classification clinique des β -thalassémies

a-Bêta-thalassémie mineure (ou hétérozygote)

La β -thalassémie mineure ou hétérozygote, est due à la mutation d'un seul des deux gènes de la β -globine, l'autre gène est capable de compenser l'anomalie et produire un taux d'Hb normal ou proche de la normale. A l'état hétérozygote (β^0/β ou β^+/β), la β -thalassémie est asymptomatique, on ne retrouve aucun signe clinique d'anémie, c'est pourquoi on parle de thalassémie mineure (le volume globulaire moyen est alors diminué) ou silencieuse (aucune anomalie de l'hémogramme). (Joly et al, 2014 ; Thuret, 2014 ; Laouar et Saada, 2017).

b-Bêta-thalassémie intermédiaire

Dans la bêta-thalassémie intermédiaire, les deux gènes bêta sont altérés, soit sous la forme β^+/β^+ donc homozygote, soit sous la forme hétérozygote composite β^+/β^0 , mais ils permettent tout de même la fabrication d'hémoglobine en quantité réduite. Elle désigne une entité clinique de gravité très variable, plus sévère que la forme mineure, mais moins sévère que la thalassémie majeure (Perrimond, 2001 ; Laouar et Saada, 2017).

On retrouve pour la β -thalassémie intermédiaire un tableau clinique relativement hétérogène, mais le critère principal est l'absence de dépendance transfusionnelle. L'anémie

est plus ou moins marquée, modérée le plus souvent avec aggravation possible au décours d'une infection ou d'une grossesse, on la découvre plus tardivement que dans la β -thalassémie majeure. Les mêmes signes cliniques (complications osseuses, splénomégalie, ictère...) sont retrouvés mais la croissance staturo-pondérale s'effectue ici normalement (Schmidt, 2012).

c-Bêta-thalassémie majeure (anémie de Cooley)

La β -thalassémie majeure est la forme homozygote β^0/β^0 , également nommée anémie de Cooley. Elle représente la forme la plus grave d'entre les différents types de la thalassémie. Elle est responsable d'une anémie sévère, débutant chez le nourrisson, avec pâleur cutanéomuqueuse et ictère conjonctival. La présence d'une hépato-splénomégalie est constante. L'hyperplasie des os plats confère un faciès particulier (mongoloïde). On observe également un retard staturo-pondéral et pubertaire ainsi que des infections à répétition. L'évolution peut être marquée par la survenue d'une insuffisance cardiaque et d'une hémossidérose. Le risque thromboembolique est accru (Schmidt, 2012).

Tableau 4 : Classification clinique et génétique des β -thalassémies (Schmidt, 2012)

phénotype		Nombre de gènes atteints (un gène β de la globine sur chaque chromosome 11)		clinique
Sujet normal		Aucun gène atteint β/β		Sujet sain
β -thalassémie hétérozygote		1 gène atteint β^0/β ou β^+/β		Asymptomatique = β -thalassémie mineure ou silencieuse
Hétérozygotes composites		2 gènes atteints β^+/β^0		β -thalassémie intermédiaire
β -thalassémie homozygote	β^0 -thalassémie	2 gènes atteints	β^0/β^0	Anémie de Cooley = β -thalassémie majeure
	β^+ -thalassémie		β^+/β^+	β -thalassémie intermédiaire

Chapitre III : La surcharge en fer et stress oxydant

III-1 Aspects physiologiques de métabolisme du fer

Durant la dernière décennie, la connaissance du métabolisme du fer a rapidement progressé. Les données obtenues permettent aujourd'hui de mieux comprendre comment le stock en fer de l'organisme, sa répartition entre les organes et les différents types cellulaires, ainsi que sa distribution dans la cellule sont maîtrisés. Ces données éclairent d'un nouveau jour un grand nombre de pathologies qui sont liées, ou associées, à une altération du métabolisme du fer (Olivier et al, 2012).

Le fer est un cofacteur qui joue un rôle critique dans de nombreux processus biologiques, tels que le transport d'oxygène, le transport d'électrons ou la synthèse d'ADN. Lorsqu'il est sous forme libre, il est susceptible d'être engagé dans des réactions d'oxydoréduction conduisant à la formation de radicaux libres, pouvant générer un stress oxydatif lorsque les défenses antioxydantes de la cellule sont dépassées. Pour éviter la toxicité du fer, les organismes vivants ont développé des systèmes protéiques pour le transporter au travers des membranes cellulaires et le stocker sous une forme non toxique et facilement mobilisable en cas de besoin (Dihi, 2013).

III-1-1- Répartition du fer dans l'organisme

Chez l'adulte, l'organisme contient 3 à 5 grammes de fer repartis ainsi :

- plus de 2/3 dans l'hémoglobine (plus de 2g)
- environ 1g dans la ferritine des hépatocytes.
- 600mg dans les macrophages et les systèmes réticulo-endothélial
- 300mg au niveau des muscles dans la myoglobine
- 8mg dans d'autres protéines ou enzymes cellulaires contenant du fer

20 à 30mg de fer par jour sont nécessaires pour l'érythropoïèse (Gkouvatsos et al, 2012).

III-1-2- L'absorption intestinale du fer

L'absorption du fer a lieu au niveau du duodénum par les entérocytes situés au sommet des villosités duodénales. Le fer alimentaire est présent sous deux formes : hémique (10 %) et non hémique (90 %). L'essentiel du fer non hémique consiste en du fer ferrique (Fe^{3+}). Dans la lumière intestinale, le fer est d'abord réduit par l'enzyme ferriréductase anciennement appelée cytochrome b duodéal (Dcytb), puis transporté à travers la membrane apicale par le divalent métal transporter-1 (DMT1).

L'hème traverse le pôle apical de l'entérocyte grâce à un transporteur membranaire spécifique, récemment identifié, appelé heme carrier protein 1 (HCP1), puis l'hème oxygénase permet le relargage du Fe^{2+} qui rejoint ainsi la voie du fer non hémérique. L'hème libéré dans l'estomac est protégé de la précipitation par les produits de digestion de la globine. Il est naturellement soluble au niveau duodénal (pH alcalin) et son absorption n'est pas influencée par la nature des nutriments (Shayeghi et al, 2005).

Dans l'anthérocyte, le fer peut être stocké dans la ferritine ou transporté vers le plasma par deux types de protéines, la ferroportine et l'héphaestine. La première assure le transfert du Fe^{++} de l'anthérocyte vers le sang et la seconde consiste à réoxyder le Fe^{++} en Fe^{+++} en facilitant leur fixation sur l'apotransferrine. Dans la circulation sanguine, la transferrine permet de véhiculer le fer dans tout l'organisme (Figure 7) (Zouaghi, 2011).

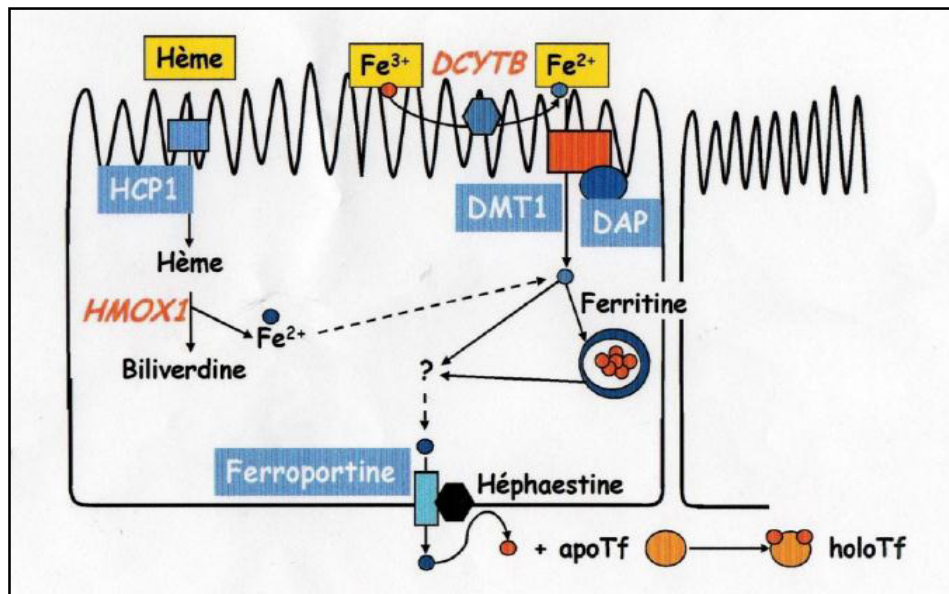


Figure 7: Mécanisme physiologique d'absorption du fer (Zouaghi, 2011)

III-1-3-Le stockage du fer en excès

Les hépatocytes et les cellules mononuclées du système des phagocytes (du foie, de la rate, de la moelle osseuse) sont les principaux lieux de stockage du fer. Qui est mis en réserve sous forme ferrique associé à la ferritine et l'hémosidérine.

La ferritine est un hétéropolymère de 24 sous-unités qui sont de deux types, une chaîne lourde (H-ferritine) et une chaîne légère (L-ferritine), formant une enveloppe sphérique avec une cavité centrale capable de stocker jusqu'à 4500 atomes de fer (Beaumont et Karim, 2013).

L'hémosidérine est un complexe fer-protéine qui dériverait d'une digestion lysosomiale des agrégats de ferritine.

La ferritine représente la forme de stockage rapidement disponible, alors que dans l'hémosidérine le fer est plus difficilement mobilisable.

Dans des états de surcharge en fer associés à une augmentation de la saturation de la transferrine (Tf), les hépatocytes deviennent le site majeur de dépôts de fer (figure 8). Du fer non lié à la Tf (non-transferrin bound iron [NTBI]) peut apparaître dans le plasma lorsque la saturation de la Tf est supérieure à 80 % et ce NTBI serait transporté dans l'hépatocyte par le transporteur de cations divalents Zip14. Les récepteurs CD163 et CD91, responsables du transport des complexes hémoglobine-haptoglobine et hème-hémopexine respectivement, contribuent à la surcharge en fer hépatocytaire, notamment dans les anémies hémolytiques (Beaumont et Karim, 2013).

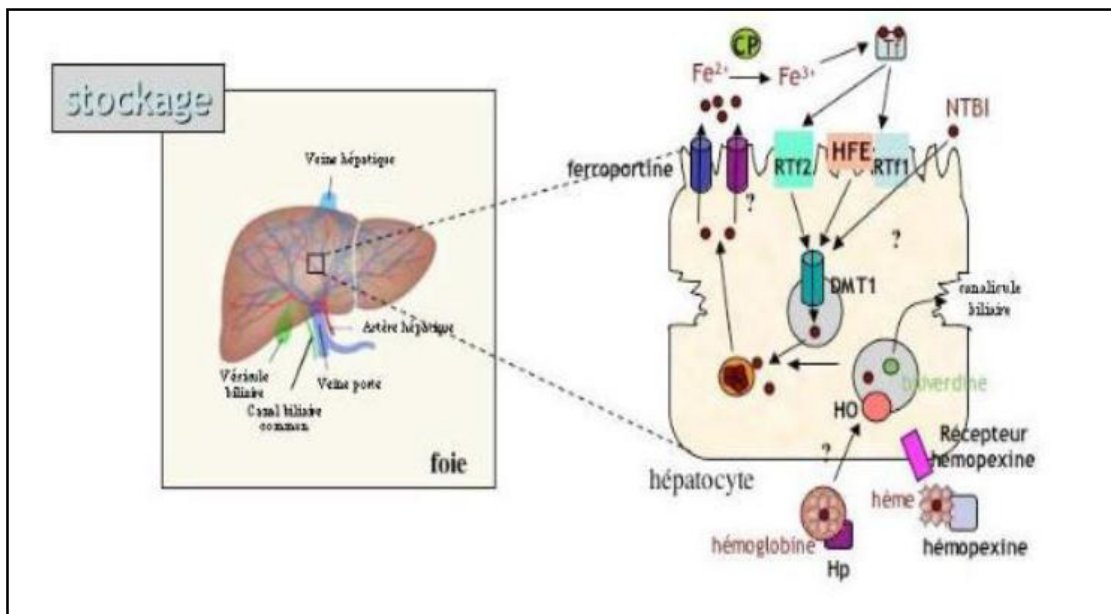


Figure 8: Entrée et sortie du fer de l'hépatocyte (Viatte, 2009).

III-1-4-Elimination du fer

La quantité du fer éliminé est de 1 à 2 mg par jour, par la desquamation de cellules intestinales, de peau ou des phanères, par perte sanguine ou par la sueur. Des variations ont lieu durant les menstruations, la grossesse, l'accouchement et l'allaitement chez la femme. Chez l'adulte, les pertes quotidiennes en fer sont compensées par un apport alimentaire équilibré. Le métabolisme du fer s'effectue donc en circuit fermé, l'équilibre

entre les apports et l'élimination est primordiale. Un excès ou un manque de fer ont d'importantes conséquences physiologiques (Beaumont et Karim, 2013).

III- 1-5-Les besoins et les apports en fer

Chez l'homme et la femme ménopausée, les besoins quotidiens en fer sont minimes (environ 1 mg). Ils doivent compenser les pertes régulières urinaires, cutanées et digestives (1 mg/j). Les besoins sont plus importants chez la femme en période d'activité génitale en rapport avec les menstruations (0,4 à 1 mg/j), chez la femme gestante (3 mg/j au dernier trimestre de la grossesse) ou allaitante (1 mg/j) et chez l'enfant en croissance (2 mg/j) (Omar et al, 2006).

Pour faire face à ses besoins en fer, l'organisme doit trouver dans son alimentation la quantité de fer nécessaire. Le fer est présent en quantité variable dans de nombreux aliments, mais seule une fraction du fer consommé est réellement absorbée donc les apports « réels » en fer dépendent de la teneur en fer de l'alimentation, mais également de la biodisponibilité de ce fer, c'est-à-dire sa capacité à être absorbé et utilisé.

Les apports alimentaires sous forme de fer héminique ou non héminique (> 10 mg/j dont 10 % sont absorbés) couvrent généralement les besoins quotidiens en fer. Une alimentation équilibrée apporte 10 à 15 mg de fer par jour (Nantel et Tontisirin, 2004).

III-1-6-Le recyclage du fer

Le macrophage, par le processus d'érythrophagocytose, peut fournir en permanence du fer au plasma. En effet, au cours de ce processus, les macrophages vont:

- phagocyter les hématies sénescents ayant atteint leur durée de vie (environ 120 jours).
- en libérer l'hémoglobine puis le fer lui-même grâce notamment à l'activité de l'hème-oxygénase (Figure 9).

À ce stade, le fer peut être orienté vers la ferritine, protéine de stockage cellulaire du fer, ou être dirigé vers le plasma. La libération plasmatique du fer est médiée par la ferroportine, protéine transmembranaire qui exporte le fer cellulaire sous forme de Fe^{2+} . Celui-ci est alors oxydé en Fe^{3+} par la céruloplasmine ce qui permet la prise en charge du fer par la transferrine et son transport dans le plasma. La céruloplasmine est une protéine plasmatique membre de la classe des « multicopper » oxydase, synthétisée par l'hépatocyte. Les atomes de cuivre qu'elle porte sont requis pour son activité ferroxidasique (Omar et al, 2006 ; Olivier et al, 2012).

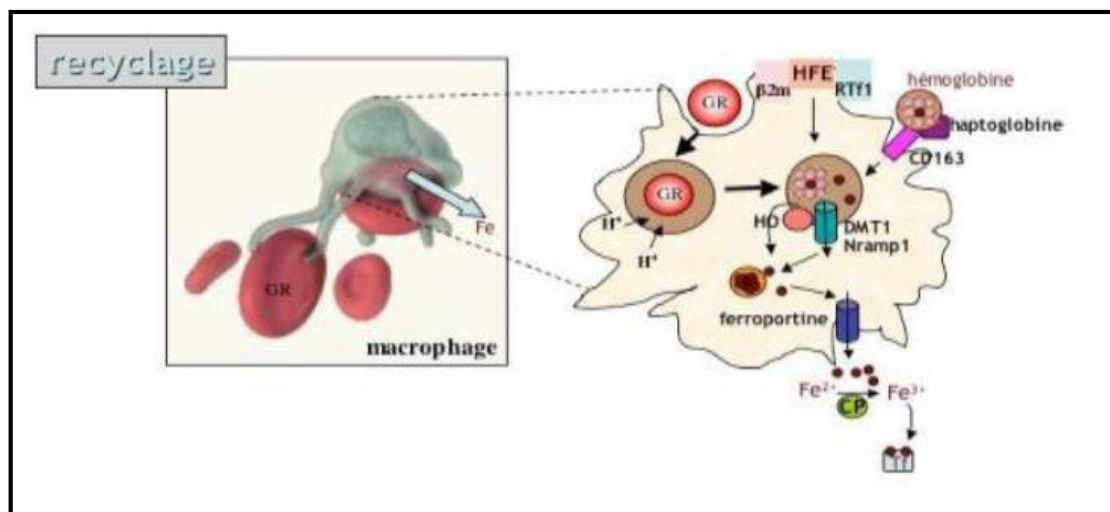


Figure 9: Érythrophagocytose et recyclage du fer (Viatte, 2009).

III-1-7-Régulation du métabolisme du fer (Homéostasie du fer)

L'homéostasie du fer repose sur un contrôle strict de son absorption intestinale, au niveau du duodénum, et de son recyclage après dégradation des globules rouges sénescents par les macrophages. L'hepcidine, un peptide synthétisé par le foie et contrôlé par le fer, ainsi que la protéine HFE, dont les mutations sont responsables de la forme prédominante d'hémochromatose héréditaire, sont impliquées dans ces régulations (Beaumont, 2004).

Il n'existe pas de moyen pour l'organisme d'éliminer le fer absorbé en excès, et la constitution d'une surcharge en fer de l'organisme ne peut être évitée que par un contrôle fin de l'absorption intestinale et du recyclage macrophagique. Les mécanismes de régulation de l'absorption intestinale du fer sont restés longtemps méconnus, mais des progrès notables ont été accomplis par l'identification du gène responsable de l'hémochromatose génétique, codant pour la protéine HFE, et dernièrement par la découverte de l'hepcidine, un peptide circulant jouant un rôle majeur dans l'homéostasie du fer (Beaumont, 2004).

III-1-7-1-Intervention de la protéine HFE

Au cours de leur migration le long la villosité duodénale, les cellules de la crypte se différencient et expriment les protéines de capture et de transfert du fer, à un niveau variable selon les besoins en fer de l'organisme. Cette programmation dépend de signaux, émis par l'organisme, dont la nature moléculaire est encore imprécise. La protéine HFE (molécule HLA de classe I), exprimée au pôle basolatéral des cellules de la crypte, s'associe avec le récepteur de la transferrine (Ramalingam et al, 2000) facilitant ainsi l'endocytose du complexe fer-transferrine et modulant la quantité de fer reçue par les cellules. Lorsque la protéine est mutée, comme c'est le cas dans l'hémochromatose génétique, le duodénum

perçoit un signal de carence en fer et continue à exprimer les protéines de l'absorption malgré des réserves en fer élevées.

Ce modèle a cependant été remis en question par la découverte récente de l'hepcidine, un régulateur majeur de l'homéostasie du fer, et par la mise en évidence du rôle de la protéine HFE dans l'expression de l'hepcidine (Beaumont, 2004).

III-1-7-2- Intervention de l'hepcidine

a- L'hepcidine

L'hepcidine est synthétisée par le foie sous forme d'un précurseur de 80 acides aminés, puis sécrétée dans le plasma sous forme d'un peptide mature de 20-25 acides aminés, très structuré par la présence de 8 cystéines formant 4 ponts disulfure. C'est un régulateur négatif de l'absorption intestinale du fer et du recyclage du fer hémérique par les macrophages (Hunter et al, 2002).

En cas de besoin en fer, la synthèse d'hepcidine est fortement réprimée, l'absorption intestinale et la mobilisation des réserves de fer provenant des macrophages sont stimulées. À l'inverse, les situations inflammatoires (arthrite, infections chroniques, certains cancers) entraînent le plus souvent une hausse de la synthèse d'hepcidine entraînant la diminution de l'absorption intestinale du fer et un blocage du recyclage du fer par les macrophages (Figure 10) (Vaulont, 2006 ; Viatt et Vaulont, 2007).

b-Mode d'action

L'hepcidine empêche 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 la ferroportine, en induisant son internalisation et sa dégradation, et inhibe ainsi le passage du fer vers le compartiment sanguin. La ferroportine, le seul exportateur de fer connu est présent à la surface des entérocytes, des macrophages et des hépatocytes. Elle contrôle la quantité de fer libérée dans le plasma. La ferroportine possède un domaine de liaison à l'hepcidine. Ce domaine permet à l'hepcidine d'interagir avec la ferroportine à la surface membranaire de manière à limiter l'incorporation de fer (Vaulont, 2006 ; Viatt et Vaulont, 2007).

c-Régulation de la synthèse d'hepcidine

La baisse de l'hepcidine peut s'observer dans 2 tableaux totalement opposés :

Un abaissement primitif est responsable d'une surcharge martiale, alors que l'anémie et l'hypoxie entraînent une diminution secondaire de l'hepcidine. L'élévation primitive (hyperexpression du gène de l'hepcidine) est responsable d'une anémie ferriprive sévère, tandis que les anémies inflammatoires et les surcharges secondaires en fer s'accompagnent d'une augmentation de l'hormone.

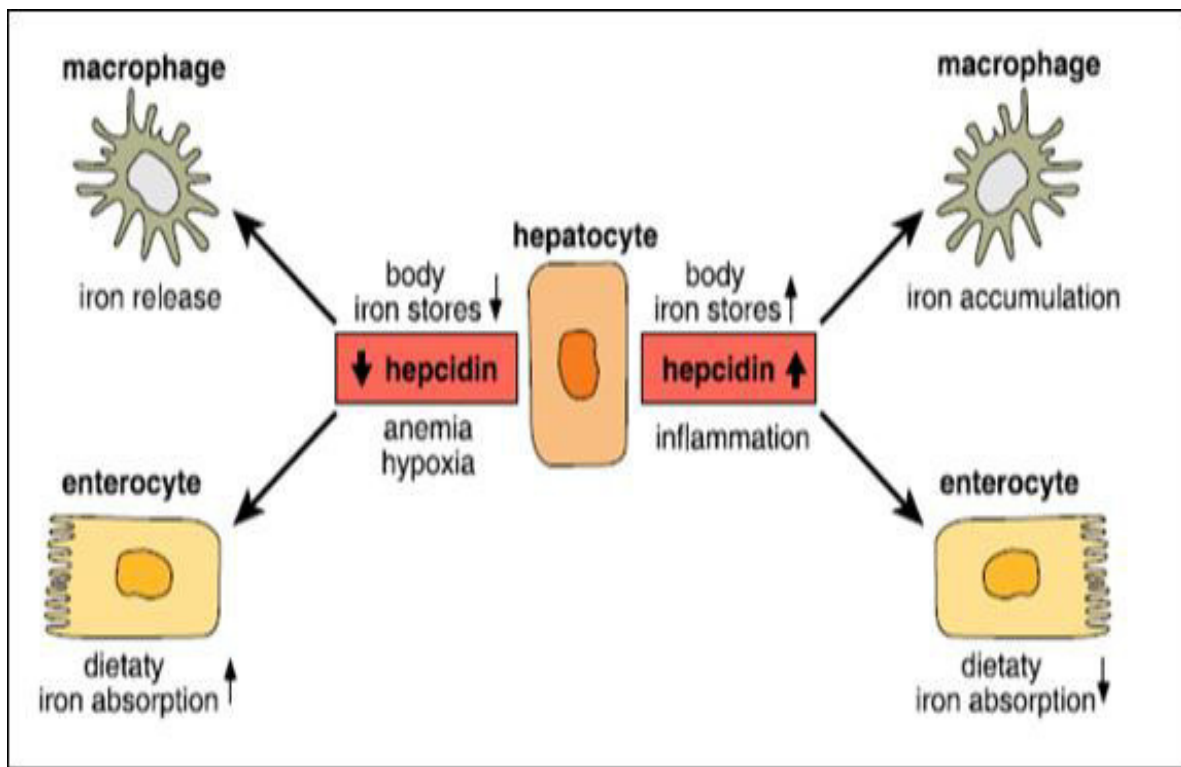


Figure 10: Modèle pour les fonctions de régulation de l'hepcidine.

(Papanikolaou et Pantopoulos, 2005)

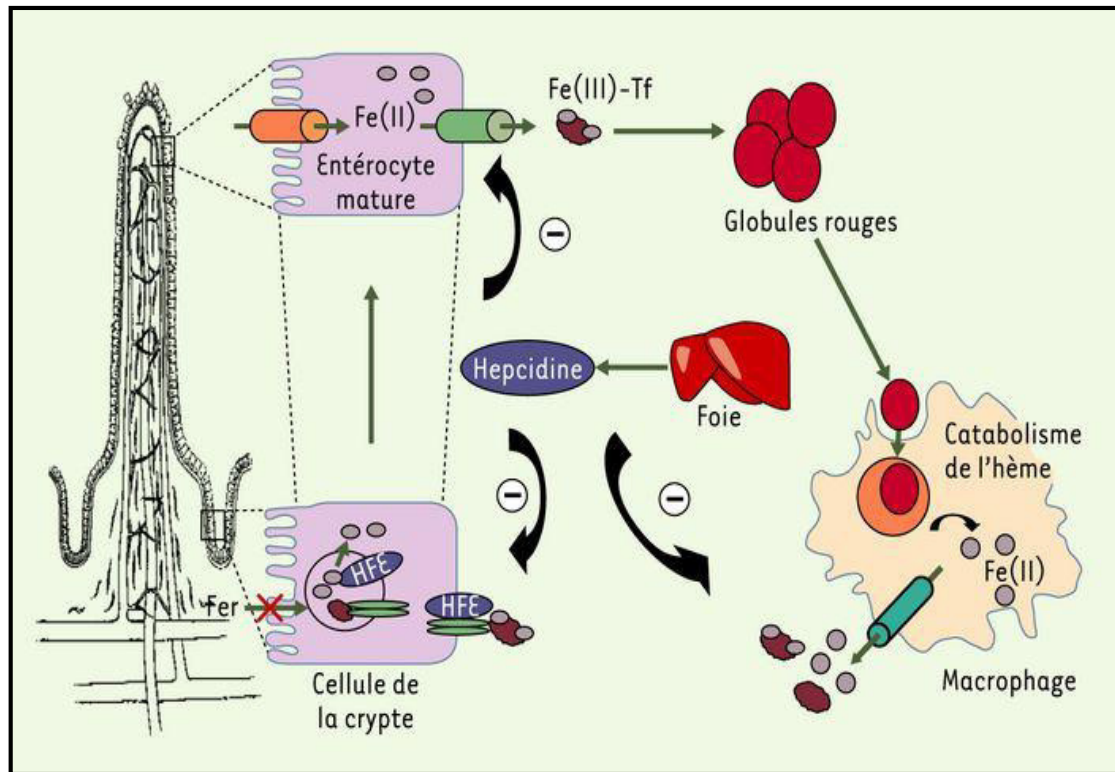


Figure 11 : Régulation de l'homéostasie du fer (Beaumont, 2004)

III-2-La surcharge en fer

III-2-1-Définition de l'hémochromatose

Les surcharges en fer représentent l'augmentation du stock en fer de l'organisme. Ces surcharges, rares mais pas exceptionnelles, sont appelées « hémochromatoses » dont la classification est maintenant assez précise (Baudin, 2015).

III-2-2-Les mécanismes généraux favorisant l'apparition d'une surcharge en fer

La surcharge en fer peut résulter en prenant de grandes quantités du fer par voie orale ou surtout parentérale, ou d'une dérégulation des mécanismes d'absorption. Cette dernière est due à une mauvaise perception par l'entérocyte du stock en fer de l'organisme ou de son propre contenu en fer, soit à l'expression anormale de la FPN. Des signaux peuvent réguler à distance l'absorption du fer, deux grands types de signaux ont été évoqués : l'un serait en lien avec le niveau d'érythropoïèse, alors que le second serait lié au stock en fer de l'organisme. L'hépcidine, est un candidat très important. D'autres signaux peptidiques, ou bien chimiques comme la quantité du fer plasmatique et sa forme moléculaire, pourraient compléter ce mécanisme de régulation (Figure 12).

Un autre mécanisme a été récemment décrit. Il concerne les troubles de la répartition cellulaire du fer, pouvant conduire à la surcharge de certaines cellules ou compartiments cellulaires, tandis que d'autres sont déplétés. Dans la maladie de Friedreich, les mutations du gène de la frataxine s'accompagnent d'une accumulation de fer dans le compartiment mitochondrial aux dépens du cytoplasme cellulaire (Loreal et al, 2005 ; Patricia, 2007).

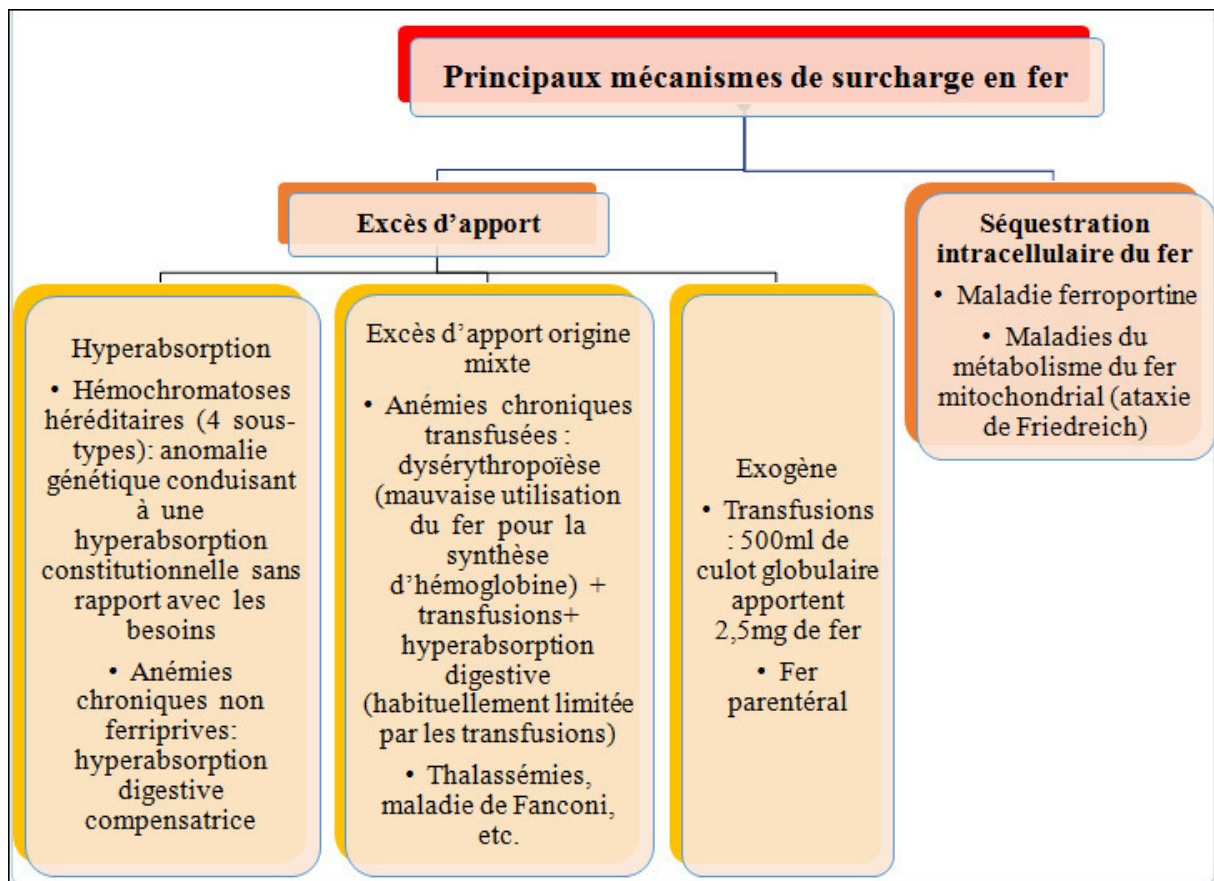


Figure 12: Principaux mécanismes de surcharge en fer (Patricia, 2007).

III-2-3- Classification des surcharges en fer

Les surcharges en fer sont rarement d'ordre nutritionnel, soit elles sont d'origine génétique (hémochromatoses primaires), soit elles sont secondaires à d'autres pathologies (dysérythropoïèses, anémies hémolytiques chroniques, maladies métaboliques ou chroniques du foie) et surtout aux transfusions, qui représentent certainement la cause la plus fréquente de surcharge en fer.

III-2-3-1- Les surcharges en fer génétique (hémochromatoses primaires)

Les hémochromatoses primitives d'origine génétique (HG) constituent une famille de surcharges en fer liée à des mutations dans des gènes impliqués dans le contrôle du métabolisme du fer. Elles sont plus rares que les carences mais non exceptionnelles, et sont divisées en plusieurs types (Chalès et al, 2010).

a. Hémochromatose «HFE» ou de type 1

Cette affection représente la forme la plus fréquente des hémochromatoses héréditaires, elle est due à une mutation majeure du gène HFE localisé sur le chromosome 6, dénommée C282Y (p.Cys282Tyr). Elle est de transmission récessive, deux mutations C282Y sont nécessaires à son expression phénotypique. Le mécanisme fondamental de l'hémochromatose génétique liée à la mutation C282Y est la production d'une protéine HFE anormale entraînant un dysfonctionnement de la captation par les cellules du fer sérique lié à la transferrine. D'autres mutations, dites mineures, du gène HFE existent mais ne peuvent à elles seules rendre compte d'un phénotype hémochromatosique clinique. En particulier, la mutation H63D (p.His63Asp) correspond à un simple polymorphisme et n'a donc pas de signification pathologique.

b. Hémochromatose de type 2

Elle correspond à l'hémochromatose juvénile qui comporte 2 entités cliniquement similaires mais génétiquement distinctes : l'hémochromatose type 2-A en rapport avec des mutations du gène de l'hémojuvéline (chromosome 1) et l'hémochromatose type 2-B en rapport avec des mutations du gène de l'hepcidine (chromosome 19). Cette affection se caractérise par une expression précoce et sévère, elle touche les adolescents ou adultes de moins de 30 ans (Brissot et al, 2010 ; Guggenbuhl et al, 2011).

c. Hémochromatose de type 3

Elle est en rapport avec des mutations du gène du récepteur de la transferrine de type 2 (RTF2) (chromosome 7). C'est une forme rare, elle survient en règle chez l'adulte, mimant une hémochromatose de type 1 mais peut aussi survenir chez le sujet jeune réalisant alors un tableau proche de l'hémochromatose juvénile (Guggenbuhl et al, 2011).

d. Hémochromatose de type 4

Cette surcharge en fer, bien que très rare, semble aujourd'hui être la plus fréquente après l'hémochromatose HFE-1. En rapport avec des mutations du gène SLC40A1

(chromosome 2) codant la ferroportine, cette entité est plus fréquente que les hémochromatoses de type 2 et 3. Encore appelée maladie de la ferroportine, elle est la seule forme d'hémochromatose à transmission dominante. Elle présente deux phénotypes bien différents, le plus fréquent (type 4 A) correspond à une hyperferritinémie avec normalité du taux de saturation de la transferrine plasmatique et surcharge en fer macrophagique, le second phénotype (type 4 B) mime l'hémochromatose de type 1 et correspond à une hyperferritinémie, élévation du taux de saturation de la transferrine et surcharge parenchymateuse (Brissot et al, 2010).

e. Acéruлоplasminémie ou hypocéruлоplasminémie héréditaire

Cette forme de surcharge en fer est due à des mutations du gène de la céruлоplasmine (chromosome 3). Elle entraîne, par le biais d'une inhibition totale de la production de la protéine (acéruлоplasminémie) et/ou de son activité ferroxidase (hypocéruлоplasminémie) (Brissot et al, 2008)

f. Les autres surcharges en fer d'origine génétique

Elles sont rarissimes et correspondent soit à des affections anciennes telle que l'atransferrinémie héréditaire soit à des affections de description récente comme les surcharges liées à des mutations du gène SLC11A2 codant divalent métal transporter 1 (DMT1) et GLRX5 codant la glutarédoxine (Brissot et al, 2010).

III-2-3-2-Les surcharges en fer acquises (Hémochromatose secondaire)

Elles sont associées soit au syndrome métabolique (asymptomatiques dans 80% des cas), soit à l'état de cirrhose, soit aux affections hématologiques, notamment la bêta-thalassémie et les anémies réfractaires.

a- Surcharges acquises d'origine hépatique

Toute cirrhose est susceptible de se compliquer d'une surcharge en fer ; l'insuffisance hépatocellulaire tiendrait une place importante dans le mécanisme de surcharge avec la diminution de synthèse de la transferrine et de l'hepcidine. Au cours des maladies hépatiques non cirrhotiques, on retrouve fréquemment des signes biologiques de surcharge en fer (hyperferritinémie, élévation du coefficient de saturation de la transferrine) et physiques (surcharge quantifiée par biopsie et/ou IRM) témoignant d'une activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie. Il a été évoqué, en tout cas pour ce qui concerne l'alcool et

l'hépatite C, l'inhibition de la synthèse de l'hepcidine par l'agent causal de la maladie hépatique (alcool, virus...) (Harrisson, 2007 ; Ganz, 2011).

b- Surcharges acquises d'origine hématologique

Elles sont surtout d'origine transfusionnelle, sinon dans les thalassémies intermédiaires, les anémies sidéroblastiques, certains déficits enzymatiques érythrocytaires (en pyruvate-kinase) et certaines dysérythropoïèses héréditaires.

Le mécanisme est toujours le même ; on retrouve une hyper-absorption digestive du fer en partie due à la répression de la synthèse de l'hepcidine sous l'effet de la dysérythropoïèse chronique. Mais la cause la plus fréquente est la transfusion de culots érythrocytaires.

Chaque concentré (CE) apporte environ 200 mg de fer selon son volume (un litre de sang total contient 500 mg de fer). Les complications induites par la surcharge martiale post-transfusionnelle apparaissent pour des apports de plus de 400 mg/kg de poids corporel. On les retrouvera surtout dans le traitement des anémies comme les thalassémies majeures, certaines formes de drépanocytose, certains déficits enzymatiques érythrocytaires (en G6PD par exemple) et certaines insuffisances médullaires comme après une transplantation médullaire allogénique ou une chimiothérapie lourde pour une maladie constitutionnelle ou acquise (Giro et al, 2006).

c-Surcharges nutritionnelles

Des apports excessifs en fer ont été notés chez des coureurs cyclistes professionnels abusivement supplémentés en fer. Une supplémentation systématique pouvait s'avérer délétère, même dans des populations à risque de carence martiale. Par ailleurs, l'alcool est susceptible d'augmenter la ferritinémie par un mécanisme direct d'induction de la synthèse de ferritine et aussi par des mécanismes indirects de cytolysse hépatique et de diminution de synthèse de l'hepcidine ; cette hyperferritinémie signale parfois une réelle surcharge en fer, mais le plus souvent elle est faible voire inexistante (Harrisson, 2007 ; Ganz, 2011).

III-2-4- Moyens d'évaluation de la surcharge en fer

L'évaluation objective du degré de la surcharge en fer, tant globale qu'au niveau d'un organe spécifique, est très importante en pratique clinique. Elle permet de prévenir les complications organiques liées à la surcharge en fer. L'évaluation de la surcharge en fer fait appel à des méthodes directes et indirectes

III-2-4-1-Méthodes directes

a-Mesure du fer hépatique

La mesure pondérale de la concentration hépatique en fer est la méthode la plus spécifique et la plus précise pour déterminer la surcharge en fer chez les malades polytransfusés. Elle nécessite une ponction-biopsie hépatique. Cet examen permet aussi d'obtenir un prélèvement pour une étude histologique du foie et préciser la nature des cellules surchargées en fer, cellules hépatocytaires ou cellules de Küpffer. Cependant, cette méthode invasive est douloureuse et non dénuée de risques. Il est recommandé de ne pas la pratiquer plus d'une fois par an (Giro et al, 2006 ; Giro, 2007).

b-Imagerie tissulaire

➤ La méthode SQUID

Les propriétés magnétiques du fer contenu dans la ferritine et l'hémosidérine sont utilisées dans le cadre de la méthode SQUID (*Superconductible Quantum Interference Device*) pour la mesure quantitative non sanglante du fer contenu dans les tissus (Giro et al, 2006). La mesure par cette méthode peut être répétée plus fréquemment que la ponction-biopsie hépatique. Cependant c'est une méthode peu utilisée car l'appareil est très coûteux et nécessite un entretien soigneux pour donner des résultats reproductibles.

c-L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Plus récemment, de nouvelles techniques d'IRM ont été mises au point dans de nombreux centres d'imagerie pour la mesure du fer dans le foie et dans le cœur, deux organes cibles de la surcharge en fer. Elles sont basées sur la mesure du signal IRM hépatique qui diminue lors d'une surcharge en fer. Cette chute de signal, qui est évaluée sur des séquences sensibles au fer dites pondérées en T2*, est proportionnelle à la concentration en fer dans l'organe. (Giro et al, 2006).

III-2-4-2-Méthodes indirectes

Le fer sérique, le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritine sérique sont les marqueurs les plus utilisés en pratique courante. Les valeurs du fer sérique et de la ferritine sérique sont augmentées dans les surcharges en fer. Le coefficient de saturation de la transferrine (rapport fer sérique sur capacité totale de fixation de la transferrine) est un marqueur intéressant pour les surcharges en fer débutantes largement utilisé pour leur dépistage.

Cependant, lorsque la surcharge est importante, on observe un plateau des valeurs du fer sérique et du coefficient de saturation qui ne permet plus de préciser le degré de la surcharge en fer. C'est dire tout l'intérêt de la ferritine sérique dont l'élévation est proportionnelle au stock en fer de l'organisme, quelle que soit l'importance de la surcharge martiale. Cependant, la ferritine sérique s'élève aussi au cours de la cytolyse hépatique, de l'inflammation, de certains cancers. Ainsi, l'utilisation de ce marqueur devrait tenir compte des autres causes de son élévation. C'est la raison pour laquelle, en pratique, on estime la surcharge en fer des patients polytransfusés à l'aide d'une moyenne de plusieurs mesures établie sur 3, 6 ou 12 mois ; pour permettre d'évaluer la tendance à l'augmentation ou à la diminution du stock martial (Giroto et al, 2006).

III-3- Fer et stress oxydant

III-3-1-Introduction

L'oxygène, composé indispensable à la vie, peut présenter dans certaines conditions une forte toxicité. En effet, lors de réactions radicalaires, il peut former des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ce métabolisme débute par la formation de l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), puis les réactions s'enchaînant, les processus oxydatifs non compensés par les défenses endogènes conduisent à un état caractérisant une situation instable et potentiellement délétère appelée le stress oxydant.

Le stress oxydant représente le résultat d'une production accrue d'espèces réactives et/ou une diminution de leur élimination. Il est le résultat d'un déséquilibre entre facteurs pro-oxydants, antioxydants directs et/ou indirects. De nombreuses démonstrations ont précisé l'implication du stress oxydant dans la pathogenèse de diverses maladies (Koskenkorva-Frank et al, 2013).

Un antioxydant est une substance qui, à l'état de trace, inhibe l'oxydation d'un substrat présent en concentration importante. Dans le plasma, les substances présentes vont orienter le milieu vers un état oxydatif ou réducteur. Les antioxydants naturels doivent être considérés comme des protecteurs indispensables et ils sont classés en fonction de leur structure chimique et de leur localisation extracellulaire ou intracellulaire.

Les radicaux libres peuvent être définis comme des molécules ou des composés qui contiennent un ou plusieurs électrons non appariés, ce qui les rend donc très réactifs. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN) sont la plus grande classe d'espèces radicalaires générées dans les systèmes vivants. Ces espèces, qui sont donc des intermédiaires

chimiques, sont produites par le métabolisme de la cellule et ont soit des effets bénéfiques ou délétères, en fonction de leur concentration dans les cellules (Vergely et al, 2003)

III-3-2- La toxicité du fer

Le fer est un métal de transition, il a la capacité de donner ou d'accepter un électron lors du passage du fer ferreux (Fe^{2+}) en fer ferrique (Fe^{3+}). Cette capacité permet au fer d'être l'un des éléments les plus importants dans l'organisme, il est utilisé dans plusieurs réactions d'oxydoréduction, mais en présence d'oxygène il est susceptible de provoquer des réactions destructrices (Ruivard, 2012).

Le fer est très toxique quand il n'est pas maintenu dans les cellules ou lié à des protéines. Un rôle clé est attribué à une forme de fer non lié à la transferrine appelée fer plasmatique réactif (FPR) ou LPI (pour « labile plasma iron »). Lorsque le taux de saturation de la transferrine dépasse 75 %, cette nouvelle forme de fer circulant tend à apparaître. Le danger du FPR est dû à sa capacité à générer des radicaux libres. Ces espèces hautement réactives de l'oxygène peuvent interagir rapidement et avec une forte affinité avec presque chaque molécule des cellules vivantes.

III-3-2-1- Le mécanisme de la toxicité du fer

La toxicité du fer est en grande partie basée sur les réactions chimiques de Fenton et Haber-Weiss, où des quantités catalytiques de fer sont suffisantes pour produire des radicaux hydroxyles (OH^\bullet), de superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), collectivement connue sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Les EROs sont des sous-produits inévitables de la respiration aérobie et émergent par la réduction incomplète du dioxygène dans les mitochondries (Tuomainen et al, 2007 ; Curvat, 2013).

La réaction de Fenton (fig. 13A) est initiée suite à la formation initiale de l'anion superoxyde qui est à l'origine du phénomène radicalaire car en donnant le peroxyde d'hydrogène il peut alors se transformer en radical hydroxyle. Quand un atome de fer est libéré en présence d'un superoxyde et son dérivé (OH^-), (OH°) le peroxyde d'hydrogène est susceptible de réagir avec le radical superoxyde en donnant également le radical hydroxyle selon la réaction de Haber-Weiss (fig. 13B) (Cherraksabri, 2017).

Le fer a un potentiel d'oxydoréduction qui catalyse non seulement la production de radicaux hydroxyles (OH°), mais aussi des espèces organiques réactives, tels que peroxyde (ROO°), alkoxy (RO°), thiyl, ou radicaux thiyl-peroxy (RS°) (Fig. 13C). Le fer hémique peut également catalyser la formation de radicaux, via la formation d'intermédiaires oxoferryl

(Fig. 13D). Enfin, le fer ferreux peut également contribuer en tant que réactif, plutôt que comme un catalyseur, à la génération de radicaux libres par une interaction directe avec l'oxygène, par l'intermédiaire du fer ferryl ou perferryl (Fig. 13E) (Tuomainen et al, 2007; Curvat, 2013).

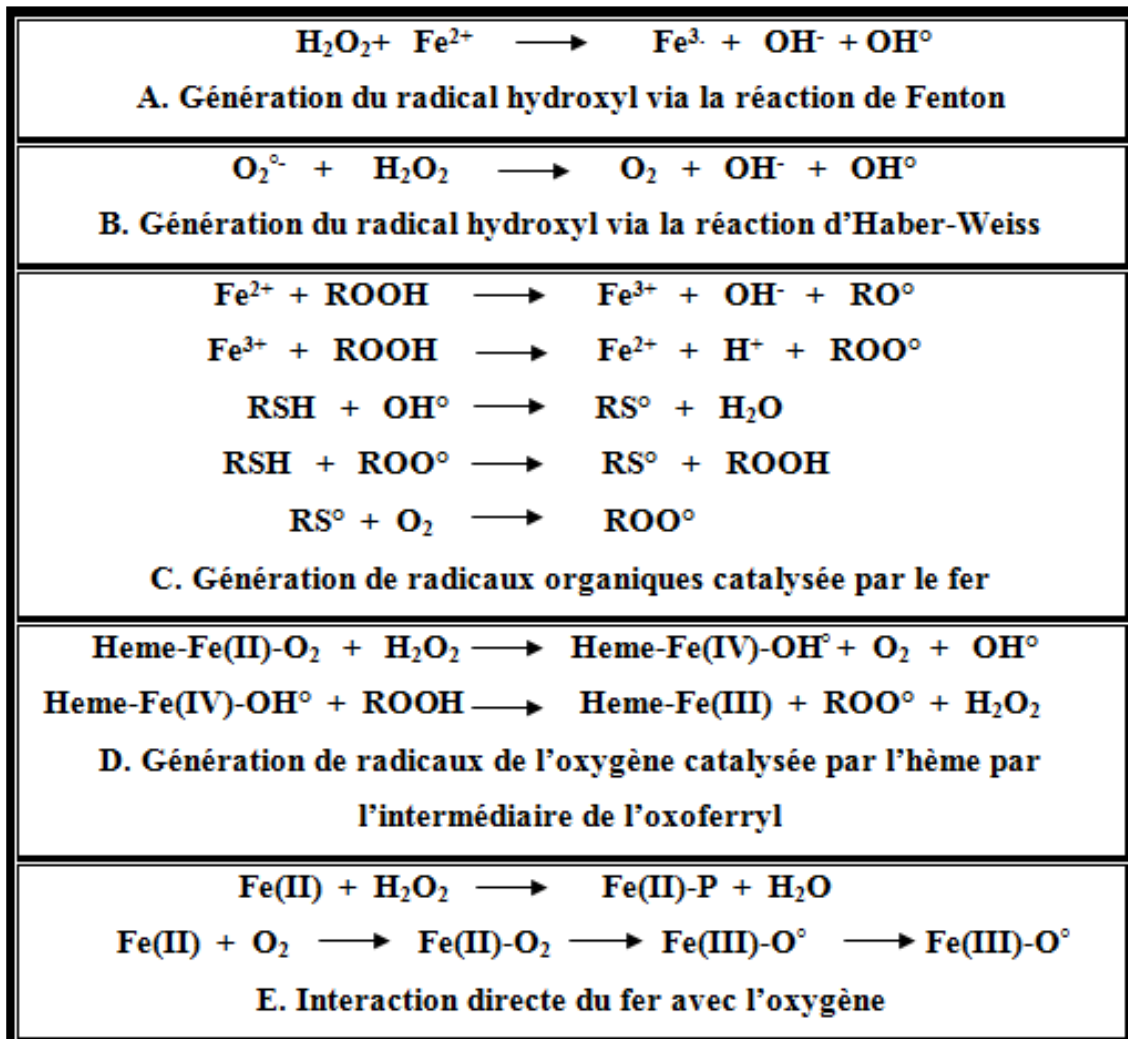


Figure 13: Le mécanisme de la toxicité du fer (Schümann et al, 2007).

Les radicaux libres sont potentiellement toxiques pour les membranes cellulaires, qu'il s'agisse des membranes plasmiques ou des membranes des différentes organelles intracytoplasmiques comme les mitochondries, le réticulum endoplasmique granulaire, et l'ADN. Cette attaque membranaire peut conduire à la destruction cellulaire puis à l'atteinte tissulaire (Figure 14) (Bekkel et al, 2013).

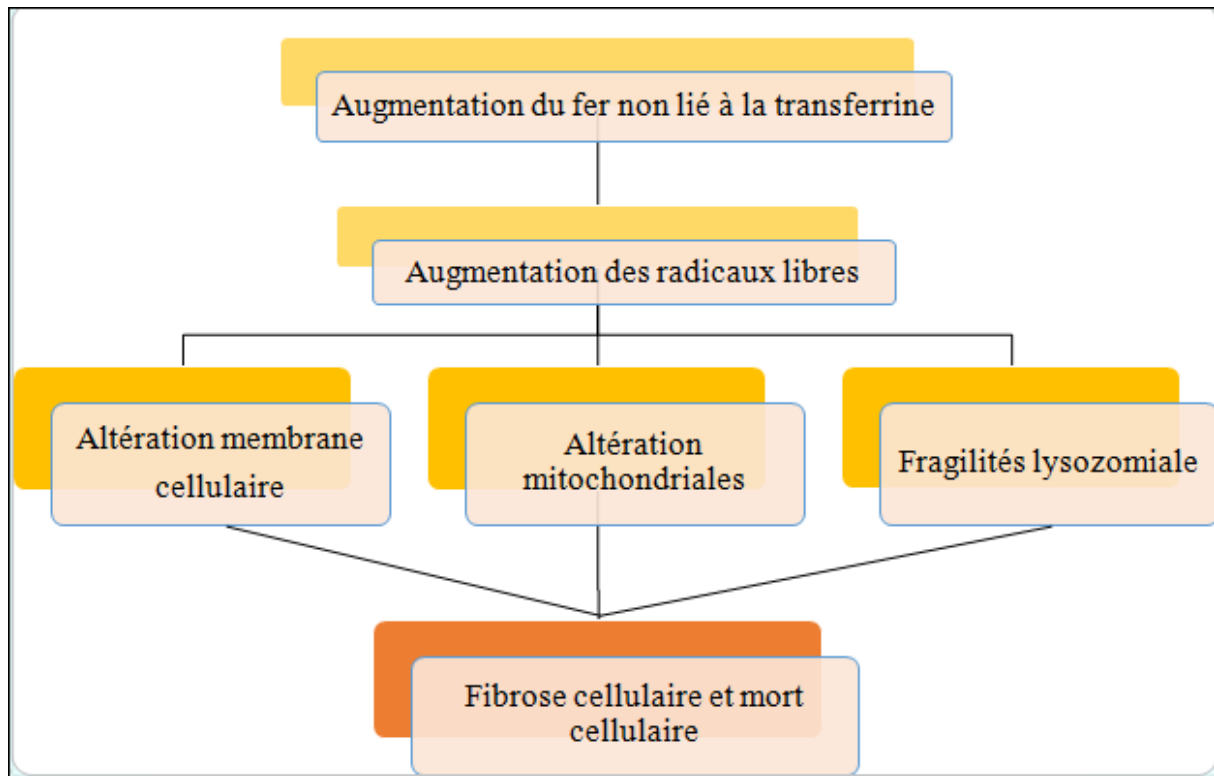


Figure 14 : Mécanisme de la toxicité au niveau cellulaire de la surcharge en fer (Bekkel, 2013).

III-3-2-2-Le rôle toxique des radicaux libres

a- La peroxydation lipidique

L'auto-oxydation des acides gras polyinsaturés se décompose en trois étapes : l'initiation, la propagation et la terminaison. Le radical hydroxyle initie la peroxydation lipidique par réaction avec les acides gras polyinsaturés des phospholipides. Le radical lipidique formé réagit avec l' O_2 pour générer un radical peroxyde (ROO°), qui assure la propagation au sein des phospholipides jusqu'à terminaison de la réaction. Associée à l'atteinte des cellules endothéliales par les espèces réactives de l'oxygène (ERO), la peroxydation des lipoprotéines est l'un des événements clé dans l'initiation de la plaque d'athérome (Bekkel, 2013).

b- Toxicité sur les protéines

Les modifications oxydatives des protéines par les EROs peuvent être de type :

- Formation de ponts disulfures intra ou intermoléculaires
- Modification de la charge électrique
- Perte de tryptophane

- Formation de di-tyrosines
- Formation de groupement carbonyles.

Les modifications sont irréversibles et peuvent ainsi désactiver de nombreuses protéines ce qui facilitera leurs fragmentation et leurs protéolyse (Bekkel, 2013).

c- Toxicité sur l'ADN

Tous les composants de l'ADN peuvent être une cible des radicaux hydroxyles. Les EROs provoquent ainsi, lorsque les mécanismes de défense de l'ADN sont débordés, de graves altérations du matériel génétique, dont des mutations qui pourraient être à l'origine de certaines pathologies tumorales (Bekkel, 2013). Ces attaques radicalaires aux molécules, expliqueraient les dommages créés par la surcharge en fer, lorsqu'elle est tout à la fois chronique et intense, au niveau des différents organes cibles de l'hémochromatose tels que le foie (en première ligne) mais aussi le pancréas, les gonades (chez l'homme) ou le cœur (Laguerre et al, 2007 ; Bekkel, 2013).

Chapitre IV : Pathogenèse et traitement de la surcharge en fer

IV-1-Pathogenèse de la surcharge en fer dans les thalassémies

IV-1-1- La physiopathologie de la surcharge en fer

La physiopathologie de la surcharge en fer au cours de la thalassémie est due à deux mécanismes associés :

- Le premier mécanisme est lié à la maladie elle-même : L'érythropoïèse fortement stimulée bien qu'inefficace, couplée à l'hémolyse, ainsi que l'absorption intestinale excessive observée chez les malades.

- Le deuxième mécanisme est en rapport avec la quantité de fer apportée par les transfusions.

IV-1-1-1-Le mécanisme lié à la maladie

Il a été démontré que plus la dysérythropoïèse était prononcée, plus l'absorption digestive était importante. Le messenger moléculaire provenant de la moelle hématopoïétique à l'origine de l'augmentation de l'absorption du fer par la villosité intestinale n'est à ce jour pas encore identifié. Il est très probable qu'il agisse par l'intermédiaire d'une répression de la production d'hepcidine, par un mécanisme inconnu.

Le rôle de certains facteurs biologiques a été évoqué, tels que des facteurs de croissance (FDG-15), ou l'interaction avec certaines protéines du microenvironnement médullaire (bon emarrowprotein). Il a été clairement démontré qu'avant même toute transfusion, une surcharge tissulaire en fer d'importance variable pouvait se rencontrer (Figure 15).

IV-1-1-2-Le mécanisme lié aux transfusions

Un concentré de globules rouges apporte environ 200 mg de fer. Une surcharge en fer apparaît au-delà de 20 concentrés transfusés (Azza, 2017). À la fin de leur durée de vie les globules rouges transfusés sont phagocytés par les réticulocytes et les macrophages dans le foie, la moelle osseuse et la rate. Leur taux d'hémoglobine est digéré, et le fer est libéré de l'hème et déversé dans le cytosol.

La plupart du fer libéré de l'hémoglobine, peut être stocké dans les macrophages réticulo-endothéliaux. Peu à peu, vue la limite de la capacité des macrophages à conserver le fer, le résultat sera la libération de l'excès de fer dans le plasma. Le fer libéré se liera à la transferrine, et il y'a une augmentation de la concentration plasmatique en fer et de la saturation de la transferrine. Comme la saturation de la transferrine augmente, des hépatocytes sont recrutés pour servir de sites de stockage pour l'excès de fer.

Avec la poursuite des transfusions, les macrophages et les hépatocytes ne peuvent plus conserver la totalité de l'excès en fer. Le fer pénètre ensuite dans le plasma par la surcharge en fer y est donc à la fois la conséquence des transfusions sanguines, mais aussi celle d'une absorption intestinale accrue par l'augmentation de l'activité érythropoïétique. Le rôle de cette augmentation de l'absorption intestinale est bien démontré par le fait que la surcharge en fer est souvent sévère chez des patients qui présentent une thalassémie intermédiaire et qui n'ont jamais été transfusés.

L'addition d'une surcharge en fer et d'un relargage accru de fer catabolique par le système réticulo-endothélial dépasse les capacités de transport de la transferrine. Il en résulte l'apparition d'une composante spéciale du FNLT, appelée fer plasmatique réactif. Ce fer plasmatique réactif représente la forme potentiellement toxique du fer circulant. Il induit la formation de radicaux hydroxyles libres et accélère la peroxydation des lipides membranaires entraînant des dysfonctionnements cellulaires, à type d'apoptose et de nécrose (Fleming et Ponka 2012 ; Hadjadj et Kezzoul, 2016).

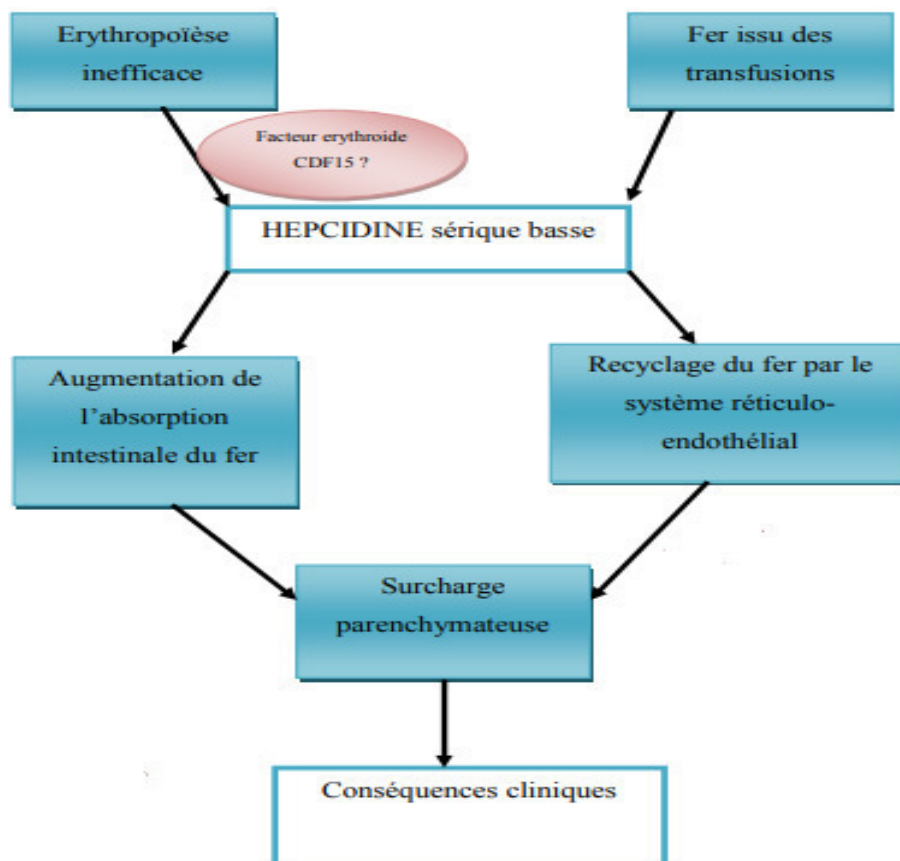


Figure 15 : Mécanismes physiopathologiques de la surcharge en fer au cours de la thalassémie (Rose, 2012).

IV-1-2-Les complications de la surcharge en fer

Chez les patients thalassémiques présentant une surcharge en fer, des lésions tissulaires sont observées à cause de l'apparition d'une fraction plasmatique de fer libre non lié à la transferrine (NTBI, *non-transferrin bound iron*). D'autre part, dans les cellules des organes cibles, l'augmentation du pool de fer libre peut entraîner les mêmes désordres que celui du NTBI. Ce fer libre est à l'origine du radical libre OH^\bullet via la réaction de Fenton ($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{++} \rightarrow \text{OH}^- + \text{OH}^\bullet + \text{Fe}^{+++}$). Ces radicaux libres altèrent les membranes et les organites cellulaires ; ils rendent compte de la souffrance de la cellule et des atteintes organiques de la surcharge en fer. Les principaux organes cibles de la surcharge en fer sont le cœur, le foie, les glandes endocrines et le tissu osseux. La gravité des lésions tissulaires est directement liée au degré de surcharge en fer (Griot et al, 2006 ; Bekkel, 2013).

IV-1-2-1-Complications cardiaques

A l'état physiologique, la présence de fer dans le muscle cardiaque est négligeable. En condition de surcharge en fer, les cardiomyocytes ont, de façon similaire aux hépatocytes, une forte affinité pour le fer non lié à la transferrine. Il va donc se constituer progressivement une surcharge en fer au niveau du muscle cardiaque. Les atteintes cardiaques peuvent être de deux types: myocardiopathies ou anomalies rythmiques. Dans les myocardiopathies, la relaxation ventriculaire gauche est le premier élément modifié avec dans la phase plus tardive l'apparition de troubles de la fonction systolique. Les anomalies de contractilité du muscle cardiaques peuvent être détectées précocement à l'échographie et s'améliorent après la mise en place du traitement. Les troubles rythmiques et de la conduction ne sont eux aussi observés qu'à la phase tardive (Edouard, 2013).

L'hémosidérose cardiaque constitue la première cause de mortalité chez les patients atteints d'hémochromatose post-transfusionnelle. Cet événement peut survenir à partir d'une dizaine d'années de transfusions mensuelles régulières. La physiopathologie de l'atteinte cardiaque n'est pas parfaitement connue en raison des difficultés à effectuer des biopsies du myocarde (Griot et al, 2006). Actuellement, les complications cardiaques rendent compte d'au moins 70 % des décès dans la thalassémie majeure. Au cours de l'hémochromatose héréditaire, le risque de mort par cardiopathie est 300 fois supérieur à celui d'une population normale (Louineau, 2015).

Le fer commence à s'accumuler dans le cœur après que les organes comme le foie et la rate deviennent saturés en fer (Shander et al, 2012). Les lésions histologiques de la surcharge

en fer sont caractérisées par des dépôts de fer dans les cellules myocardiques, notamment ventriculaires, les voies de conduction et le péricarde. La gravité du dysfonctionnement cardiaque est considérée comme dépendante de la quantité de fer présente dans les fibres myocardiques et du nombre de fibres surchargées. On observe aussi des dépôts de fer dans le péricarde. L'atteinte potentiellement la plus grave correspond à des dépôts de fer dans le ventricule et dans le système de conduction atrioventriculaire (Griot et al, 2006).

En raison de la gravité de cette complication, les patients soumis à des transfusions répétées doivent faire l'objet d'une surveillance cardiaque régulière avec les méthodes les plus précises telles que la mesure de la fraction d'éjection systolique, l'échocardiographie et notamment l'utilisation de l'IRM cardiaque qui permet de suivre l'évolution de la surcharge en fer intramyocardique (Griot et al, 2006).

IV-1-2-2-Complications hépatiques

Le foie est l'organe principal de stockage physiologique du fer. C'est le premier organe cible de la surcharge en fer. La concentration hépatique en fer donne donc un reflet accessible et fiable du stock en fer de l'organisme global. Initialement évaluée par la biopsie hépatique permettant le dosage biochimique de la concentration hépatique en fer, et l'étude histologique grâce à la coloration de Perls, la concentration hépatique en fer est maintenant déterminé de manière non invasive grâce à l'IRM (Edouard, 2013).

La toxicité hépatique du fer s'exprime sous la forme d'une fibrose. Le stress oxydant et les lésions des organites cellulaires induits, vont provoquer une nécrose hépatocytaire, une activation des cellules étoilées du foie et des cellules de Kupffer aboutissant à l'accumulation d'une matrice extra cellulaire qui constitue une fibrose hépatique pouvant précéder une cirrhose et un cancer du foie. Le degré de surcharge et le délai d'exposition sont les deux facteurs qui participent à cette évolution. Les infections virales, notamment par le virus de l'hépatite C, constituent un facteur aggravant. Des patients polytransfusés non traités, peuvent développer la fibrose dans deux ans et la cirrhose dans une décennie (Bekkel, 2013).

Chez les malades polytransfusés, il est souhaitable de maintenir le fer hépatique au-dessous d'un seuil de 7 à 10 mg par gramme de poids sec de foie. La fibrose commence à se former lorsque le fer hépatique dépasse 15 mg par gramme de poids sec de foie. Lorsqu'une fibrose est constituée, un traitement chélateur du fer bien conduit peut stabiliser une fibrose qui est constituée et éviter l'évolution vers la cirrhose (Griot et al, 2006). Après l'atteinte

cardiaque, l'atteinte hépatique est la seconde cause de mortalité chez les malades polytransfusés surchargés en fer. La mesure pondérale du fer hépatique fait appel à des méthodes d'imagerie ou à la ponction biopsie hépatique (Figure 16) (Bekkel, 2013).

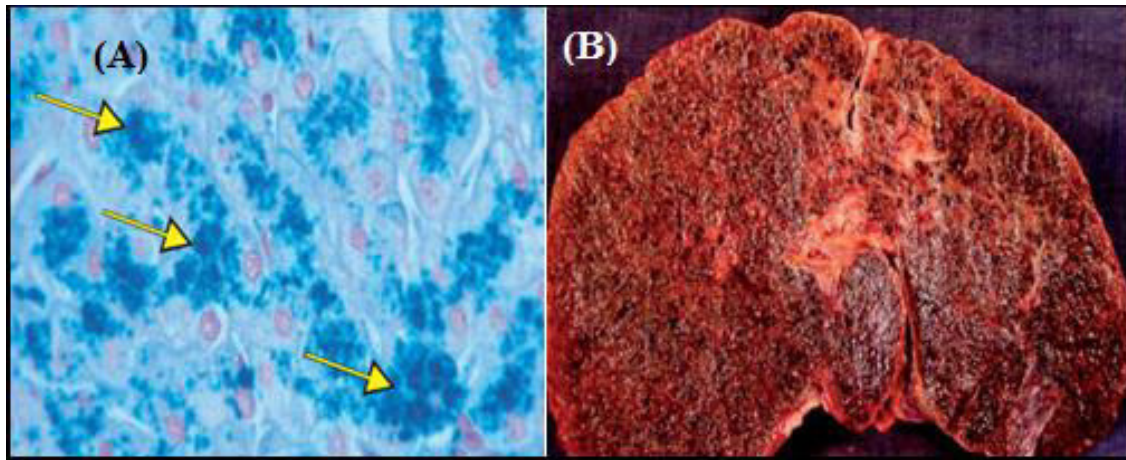


Figure 16 : (A) biopsie hépatique, avec coloration de Perl's, Les flèches pointent les dépôts de fer intrahépatocytaires. (B) cirrhose et surcharge ferrique massive, avec coloration rouille du foie (Gallois, 2013).

IV-1-2-3-Complications endocriniennes

Le retentissement endocrinien de la surcharge en fer a été particulièrement bien étudié chez les enfants et les adolescents thalassémiques. Les complications endocriniennes, fréquentes chez ces patients, sont dues soit directement à l'accumulation de fer dans les glandes endocrines, soit indirectement au dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Bekkel, 2013). Ce retentissement prend les formes suivantes :

a-Diabète

Les cellules pancréatiques étant elles aussi capables de capter le fer non lié à la transferrine est de constituer une surcharge. Cette surcharge en fer est alors associée à une insuffisance pancréatique endocrine et à une résistance accrue à l'action de l'insuline, provoquant un diabète.

Le diabète insulino-dépendant est une complication fréquente survenant chez les malades avec une surcharge en fer sévère. Ce diabète est parfois précédé d'anomalies de sécrétion d'insuline. Il participe à la morbidité et à la mortalité des malades surchargés en fer (Giro et al, 2006 ; Bekkel, 2013).

Lors d'une surcharge ferrique, une augmentation de la concentration en fer est observée dans les cellules humaines β ce qui est toxique pour ces cellules (Endo et al, 2010). Chez des

souris HFE^{-/-}, une augmentation de la concentration en fer dans les îlots de Langerhans apparaît mais aussi une diminution d'insuline et une apoptose des cellules β (Jouihan et al, 2004). Ces souris avaient une diminution de leur capacité à sécréter l'insuline et une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Les mêmes observations ont également été rapportées chez l'Homme (Louineau, 2015).

La dysfonction des îlots est probablement le résultat du stress oxydatif dans ce modèle murin car le fer contribue à la génération de radicaux libres par réaction avec le peroxyde d'hydrogène. Le fer en excès peut perturber le trafic du manganèse, indispensable pour une activité optimale de la superoxyde dismutase (SOD), métalloprotéine essentielle dans le système de défense contre les radicaux libres. En effet, chez des souris hémochromatosiques, une supplémentation en manganèse limite les troubles causés par les radicaux libres (Cobine et al, 2008).

Les données regroupées chez l'Homme et chez l'animal suggèrent que le défaut de sécrétion d'insuline apparaît en premier dans le diabète retrouvé dans l'hémochromatose. Par la suite, le développement du diabète est accéléré par différents facteurs qui aboutissent à l'insulinorésistance comme l'obésité car les patients sont incapables de pallier à la demande augmentée d'insuline résultant d'une dysfonction des cellules β (Louineau, 2015).

b-Hypogonadisme

L'hypogonadisme est la plus fréquente et la plus précoce des complications endocriniennes de la surcharge en fer chez les patients thalassémiques.

L'hémochromatose peut être responsable d'une atteinte hypophysaire provoquant un hypogonadisme hypogonadotrophique. Une diminution de la sécrétion des hormones gonadotropiques (LH, hormone lutéinisante et FSH, hormone folliculostimulante) est donc observée, sans doute causée par une perte de réponse sélective de la zone sécrétrice: elle est moins sensible à la stimulation par la GnRH (Gonadotrophine Release Hormone). Ce hypogonadisme est donc qualifié d'hypogonadotrophique. (Vogiatzi et al, 2009).

Chez les patients β -TM homozygotes, 3 cas sur 4 montrent un hypogonadisme hypogonadotrophique. Un retard de croissance est courant, dû à des faibles taux d'hormones IGF 1 et IGFB-3. La puberté est parfois arrêtée de manière précoce. Les taux de LH et FSH sont significativement abaissés, ainsi que le taux de testostérone par rapport aux taux physiologiques normaux (Reza Safarinejad, 2008). D'autre part, le sperme de ces patients est produit en quantité moins importante, et les spermatozoïdes ont une mobilité

diminuée. Le volume testiculaire est divisé par deux par rapport à la population masculine normale. De nombreux patients présentent donc des problèmes de fertilité.

Chez les femmes, la surcharge en fer se traduit également par un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire : un retard de puberté se manifeste par un retard de développement mammaire et une aménorrhée à 16 ans (27% des filles), avec des problèmes ovariens se traduisant principalement par un manque d'ovulation spontanée. Les taux de LH, FSH et œstradiol sont significativement diminués par rapport à la population normale (Tuck, 2006 ; Edouard, 2013).

c-L'Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie est courante dans la thalassémie de même que l'hypoparathyroïdie, dont la symptomatologie peut être sévère (hypocalcémie avec tétanie et décompensation cardiaque d'un cœur déjà altéré par la surcharge en fer). L'hypothyroïdie périphérique se manifeste par un taux de Thyroxine sérique diminué et une augmentation de l'hormone thyroïdienne et est provoquée par une dégradation directe du parenchyme thyroïdien par les dépôts de fer. Jusqu'à 10% des patients en sont atteints, un chiffre largement abaissé depuis la mise en place efficace des chélation.

La prévalence de l'hypoparathyroïdie varie de moins de 5% à 13% selon l'âge des patients étudiés, les critères diagnostiques de l'hypoparathyroïdie et la pratique ou non d'un dosage annuel de parathormone (PTH) de dépistage. Elle survient à partir de la seconde décennie avec un âge moyen au diagnostic de 18 ± 6 ans et est en règle générale associée à d'autres atteintes de la surcharge en fer (diabète, insuffisance cardiaque). Outre son implication secondaire dans le métabolisme osseux via les variations des concentrations de calcium et phosphore, l'hypoparathyroïdisme peut être responsable de diverses manifestations neurologiques, comme la tétanie, des sensations de paresthésies, des spasmes musculaires. Ces effets neurologiques ont encore été peu étudiés chez les patients β -Thalassémiques (Giro et al, 2006 ; Bekkel, 2013).

IV-1-2-4-Complications osseuses et articulaires

Les complications osseuses et articulaires sont classiques chez les malades surchargés en fer. Elles atteignent volontiers les zones métacarpo-phalangiennes dans l'hémochromatose génétique, et chez les malades polytransfusés, il s'agit plus volontiers d'ostéoporose à l'origine de douleurs dorsolombaires, de tassements vertébraux et de fractures pathologiques.

L'ostéoporose touche 40 à 50% des patients adultes TM et concerne les deux sexes. Elle résulte de nombreux facteurs acquis : L'expansion de la moelle osseuse successive à l'érythropoïèse inefficace cause une interruption mécanique de la formation osseuse, entraînant une fragilité osseuse et un risque de distorsion élevé (Haidar et al, 2011).

Les faibles taux d'hormones sexuelles liés à l'hypogonadisme ont également des conséquences osseuses. Les taux abaissés d'œstrogène et de progestérone diminuent l'inhibition des ostéoclastes, tandis que le faible taux de testostérone diminue la stimulation directe de la prolifération et différenciation des ostéoblastes. Les patients β -TM atteints d'ostéoporose ont un taux élevé de marqueurs de résorption osseuse (N-télopeptides de collagène type 1) dans les urines. La surcharge en fer a de nouveau un rôle prépondérant dans cette complication du système osseux. D'une part, des dépôts de fer s'effectuent à la surface des ostéoïdes, empêchant leur maturation et la minéralisation locale des os. Il en résulte un phénomène d'ostéomalacie : une décalcification osseuse (Haidar et al, 2011).

D'autre part, ce fer intoxique les ostéoblastes ce qui, au final, aboutit à un taux réduit de formation osseuse. Enfin, l'incorporation de fer dans les cristaux d'hydroxyapatite de calcium affecte la croissance de ces cristaux et réduit leur résistance. De plus, les ostéoclastes montrent également une augmentation de leur activation. Un diagnostic précoce et une prévention sont nécessaires pour cette complication progressive. La prévalence des fractures chez les patients β -TM surchargés en fer est entre 38% et 40% selon 2 études réalisées. Le risque est augmenté par la faible densité osseuse minérale ainsi que la déficience en vitamine D. Les fractures des extrémités sont les plus fréquentes (Haidar et al, 2011). Le dépistage précoce de l'hémochromatose ainsi que la prise en charge préventive de l'ostéoporose chez la personne âgée diminue le risque de perte osseuse de manière significative (Figure 17) (Bekkel, 2013).

La symptomatologie articulaire dans les surcharges en fer génétiques est très similaire aux manifestations d'arthrose et de chondrocalcinose. Dans une grande cohorte australienne, un tiers des patients ont été diagnostiqués devant des douleurs articulaires. Dans un travail prospectif italien, 36% des patients présentant une hémochromatose avaient une arthropathie (Allen et Constantine, 2008).

Les atteintes articulaires sont dominées par des signes de rhumatisme chronique d'allure mécanique ou modérément inflammatoire (Touati et al, 2012). Radiologiquement, le signe le plus fréquemment observé est la chondrocalcinose « calcification des cartilages

articulaires », souvent sur fond de déminéralisation osseuse. En effet, le rôle du fer dans l'atteinte osseuse est à la fois direct (augmentation de la concentration en pyrophosphates) et indirect (par le biais de l'atteinte parathyroïdienne).

Arthropathie est une manifestation fréquente chez les patients avec hémochromatose héréditaire. Touche principalement les grosses articulations comme les hanches. Considérée comme la conséquence d'une accumulation martiale pendant de longues années dans les cartilages articulaires.



Figure 17 : Déformation mandibulaire chez un patient β -TM de 6ans1/2

(Bahram et Nasser, 2015)

IV-1-2-5-Autres manifestations

- L'insuffisance surrénale est inconstante et objectivée par le dosage de la cortisolémie et des dérivés urinaires du cortisol (Giroit et al, 2006 ; Bekkel, 2013).
- L'asthénie est une manifestation fréquente de la surcharge en fer, qui tend à s'améliorer avec les saignées. Les mécanismes physiologiques sous-jacents ne sont cependant pas connus.
- La mélanodermie, qui consiste en un aspect grisâtre de la peau en lien indirect avec le dépôt de fer (hypermélanogénèse), est une manifestation fréquente qui fait partie de la description historique de la maladie : « diabète bronzé ».

IV-1-2-6-Réversibilité des atteintes organiques

- L'atteinte cardiaque : la réversibilité de l'atteinte est possible sous l'influence d'une intensification de la chélation du fer.
- L'atteinte hépatique : Il est aussi possible de réduire la surcharge en fer hépatocytaire avec une intensification du traitement chélateur ; cependant, si les lésions de fibrose peuvent régresser, la cirrhose constituée peut se stabiliser mais n'est pas réversible.

-Les insuffisances thyroïdiennes, parathyroïdiennes, le diabète insulino-dépendant et les complications osseuses peuvent être stabilisés par une intensification de la chélation du fer, mais ne sont pas réversibles, en règle générale (Bekkel, 2013).

IV-2-Traitement de la surcharge en fer chez les patients thalassémique

Comme présentée précédemment, la surcharge en fer est une conséquence directe des transfusions à répétition, associées à l'hyper-absorption intestinale chez les patients thalassémiques, et représente un facteur de nombreuses complications notamment hépatiques, cardiaques et endocriniennes. La mise en place de traitements limitant l'accumulation du fer est donc primordiale. Le corps humain n'ayant pas de solution physiologique pour épurer le fer, le recours aux chélateurs est le moyen d'éliminer ce fer en excès, via les urines ou les fèces.

IV-2-1-Traitement chélateur du fer

Un chélateur est une substance organique qui se lie à des minéraux ou des métaux lourds présents dans l'organisme, formant des complexes qui peuvent ensuite être facilement éliminés par les urines. Le traitement chélateur du fer consiste à utiliser des agents qui se lient au fer, le rendent chimiquement inerte, et déclenchent un mécanisme permettant de l'excréter (Brittenham, 2011). L'objectif principal est de maintenir un stock de fer proche de la normale, pour prévenir les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes.

Le chélateur idéal doit satisfaire aux critères suivants :

- Avoir une affinité haute et spécifique avec le fer sous forme Fe^{3+}
- Un haut pouvoir chélateur
- Un faible taux de métabolisation
- Une bonne pénétration cellulaire
- Pas de redistribution du fer
- une toxicité relativement faible
- et enfin une bonne biodisponibilité par voie orale (Lahlou, 2016).

Le traitement chélateur du fer dure aussi longtemps que la transfusion est maintenue. Il doit être quotidien et continu. Les traitements discontinus, souvent utilisés en pratique, ne sont pas recommandés.

- Chez l'enfant avant 10 ans, la chélation a pour objet immédiat d'éviter le décès par insuffisance cardiaque.

- Chez l'adolescent l'objectif est, en outre, d'éviter l'hypogonadisme hypogonadotrope et l'installation d'autres complications endocriniennes.
- Chez l'adulte, elle vise à éviter l'ensemble des complications mortelles et morbides de la surcharge martiale (Bekkel, 2013).

IV-2-2-Les différents chélateurs utilisables

Un chélateur de fer idéal doit pouvoir lier, porter et éliminer le fer du corps sans provoquer n'importe quelle toxicité. La dose est adaptée pour chaque patient, pour que le médicament donne une efficacité maximale et une toxicité minimale. Des chélateurs du fer pourraient en principe réduire la surcharge de fer en provoquant un équilibre négatif de fer, c'est à dire que la quantité de fer excrétée est supérieure à la quantité de fer apportée par les transfusions et par l'absorption intestinale (Bekkel, 2013).

Ce jour, il y a 3 grandes classes de chélateurs du fer :

- Hexadentate (Déféroxamine [MPO], Desferal), dans lequel 1 atome de fer est lié à 1 molécule du MPO;
- Bidenté (défériprone, L1 [DFP]), dans lequel 1 atome de fer est lié à 3 molécules DFP;
- Et tridentate (Déférasirox [DFX], Exjade), dans lequel 1 atome de fer est lié à 2 molécules de DFX

IV-2-2-1- La Déféroxamine (DFO)

a-Caractéristiques

La Déféroxamine est un siderophore d'origine naturelle dérivée de *Streptomyces pilosus* avec un poids moléculaire élevé de 657. Découvert il y a plus de 30 ans, est le premier chélateur utilisé dans la β -thalassémie (Lahlou, 2016). Il est théoriquement le plus puissant des chélateurs disponibles : en raison de sa structure (hexadentate), il peut chélater un plus grand nombre d'atomes de fer par molécule que le Défériprone (bidendate) et le Déférasirox (tridendate). La rançon de son haut poids moléculaire est une très mauvaise biodisponibilité intestinale, obligeant à une utilisation sous-cutanée ou intraveineuse, c'est la difficulté qui retentit sur la compliance de la part des malades (Bekkel, 2013).

b-La demi-vie

La demi-vie plasmatique de la Déféroxamine est de 8-10 heures (Hadjadj et Kezzoul, 2016), ce qui nécessite une utilisation en continue pour que cette propriété soit effective. Le

nombre de perfusions est de quatre à sept par semaine selon le degré de la surcharge en fer (Bekkel, 2013).

c-L'élimination

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

d-La posologie et mode d'administration

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

- 10 à 20 mg/kg/j pour une ferritine entre 500 et 1000 ng/ml,
- 20 à 35 mg/j pour une ferritine entre 1000 et 2000 ng/ml,
- 35 à 50 mg/kg/j lorsque la ferritine est supérieure à 2000 ng/ml (Bekkel, 2013).

En cas de menace du pronostic vital (cardiopathie sévère), le traitement par voie intraveineuse continue par l'intermédiaire d'une chambre à perfusion implantable est possible et très efficace. La supplémentation du patient en vitamine C (à une posologie de 150 à 200 mg/j par voie orale, chez l'adulte) permet d'augmenter l'excrétion du complexe (Lahlou, 2016). L'administration chez les enfants de moins de 3 ans est possible mais nécessite une surveillance accrue (Lahlou, 2016). La chélation commence généralement entre 2 et 4 ans, après la transfusion de 20-25 unités de CCG, avec un taux de ferritine sérique à 1000 ng / ml. Les patients qui se plaignent de douleurs à l'administration sous-cutanée du MPO peuvent recevoir quotidiennement la MPO par voie intraveineuse en utilisant des abords veineux à demeure. (Hadjadj et Kezzoul, 2016).

e-Mécanisme d'action :

La DFO est un agent chélateur des anions trivalents : ion ferrique et ion aluminium trivalent. L'affinité de la DFO pour les ions divalents tels que Fe^{++} , Cu^{++} , Zn^{++} , Ca^{++} est nettement inférieure. La chélation s'effectue sur une base molaire : 1 g de DFO peut théoriquement complexer 85 mg de fer ferrique. Une molécule de DFO forme un complexe hydrosoluble, la ferrioxamine, avec un ion Fe^{3+} par la création de 6 liaisons entre les deux entités. La DFO est donc un chélateur hexadente (Figure 18) (Fazary, 2014).

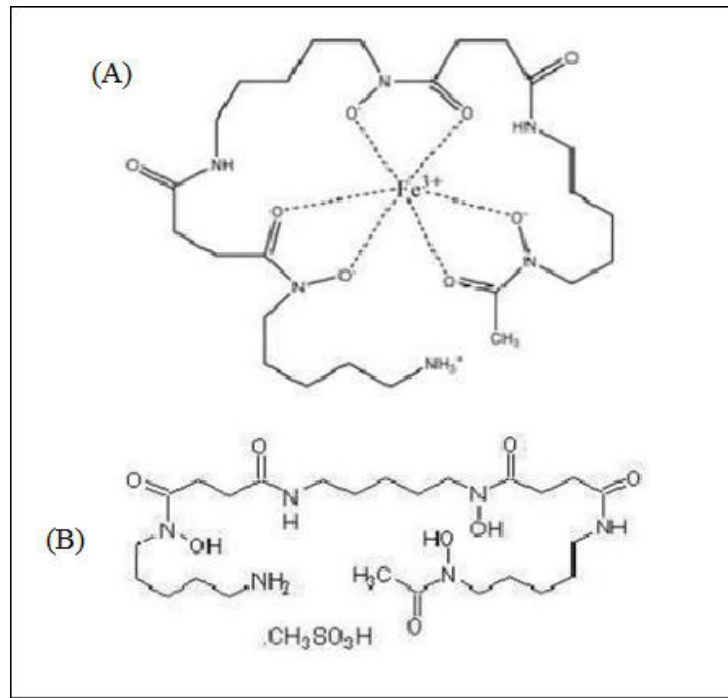


Figure 18 : (A) le complexe DFO-fer et (B) la DFO seule (Soriyarchia et Gailer, 2010)

f-Effets secondaires

Les plus courants effets secondaires sont neurosensoriels, il s'agit essentiellement :

- De troubles auditifs ou visuels (une rétinopathie). Ces complications sont réversibles à l'arrêt des perfusions de DFO.
- Des problèmes de croissance chez le jeune enfant ont été observés, avec une atteinte des cartilages vertébraux et de l'épiphyse. --Des mycoses causées par certains champignons de la famille des mucoraceae sont favorisées par la DFO. Par ses propriétés de sidérophore, elle fournit le fer directement au champignon qui peut ainsi aisément se multiplier. Ces mucomycoses, développées le plus souvent par des patients diabétiques, sont angioinvasives : dans les cas les plus graves, parfois mortels,
- Des nécroses tissulaires ont été rapportées suite à la thrombose des vaisseaux adjacents. La pompe de perfusion est par ailleurs un vecteur d'infections bactériennes multiples.
- Des réactions allergiques peuvent également survenir au niveau de cet accès veineux central, de type brûlure, érythème, ou prurit (Bausset et al, 2011 ; Cheng-Hsiu et al, 2014)



Figure 19: Image d'une boîte de Desféral avec une seringue électrique (Borgna-Pignatti et Cohen, 1997).

IV-2-2-2-La Défériprone (Ferriprox®)

a-Caractéristiques

La Défériprone (DFP) est une molécule de synthèse qui mobilise le fer après son administration. La défériprone a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la surcharge en fer des patients β -Thalassémiques en 1999 et pour lesquels un traitement par la Déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

La Défériprone est une molécule de petite taille absorbée rapidement par l'intestin qui lui permet de rentrer dans la cellule et de chélater le fer libre intracellulaire en évitant théoriquement la formation de radicaux libres. Cette propriété semble se confirmer dans les études cliniques de cohortes, avec une meilleure efficacité en monothérapie sur le fer myocardique mesuré en IRM (T2*) par rapport aux deux autres chélateurs. Cet avantage cardiaque semble décisif dans une étude contrôlée et randomisée avec un bénéfice sur la mortalité totale (Giroto et al, 2006 ; Rose, 2012).

La Défériprone est rapidement absorbée par l'intestin. Le pic plasmatique est retrouvé 45 à 60 minutes après l'administration per os (Bekkel, 2013). (Lahlou, 2016).

b- La demi-vie

En raison de sa demi-vie de 1.5 - 4 heures, il doit être administré en trois prises quotidiennes (Rose, 2012).

c-L'élimination

Le fer chélaté est éliminé par voie urinaire (Ruivard, 2012)

d-Posologie et mode d'administration

Une forme orale a pu être formulée pour cette molécule lipophile de petit poids moléculaire. Elle s'administre 3 fois par jour, à un dosage de 75 à 100 mg/kg/j. Le traitement est administré chez les enfants à partir de l'âge de 6 ans, cependant avec une surveillance renforcée pour les patients âgés de 6 à 10 ans. La molécule étant tératogène, la DFP doit être arrêté pendant une grossesse (Lahlou, 2016).

e-Mécanisme d'action

Le Défériprone est une molécule de petit poids moléculaire qui appartient à la famille des trois hydroxypyridones. Trois molécules sont nécessaires pour complexer un ion Fe^{3+} . Chaque molécule crée 2 liaisons avec le fer. Il est absorbé par le tractus gastro-intestinal. DFP pénètre les membranes cellulaires plus rapidement que le MPO, accélère la chélation des particules de fer à toxicité intracellulaires. Les premières études cliniques sur l'efficacité du DFP ont été encourageantes, indiquant que le DFP est capable d'éliminer rapidement le fer intracellulaire, et la plus récente étude suggèrent son efficacité dans l'élimination du fer cardiaque, l'amélioration de la fonction cardiaque et la prévention des maladies cardiaque induite par le fer (figure 20) (Hadjadj et Kezzoul, 2016).

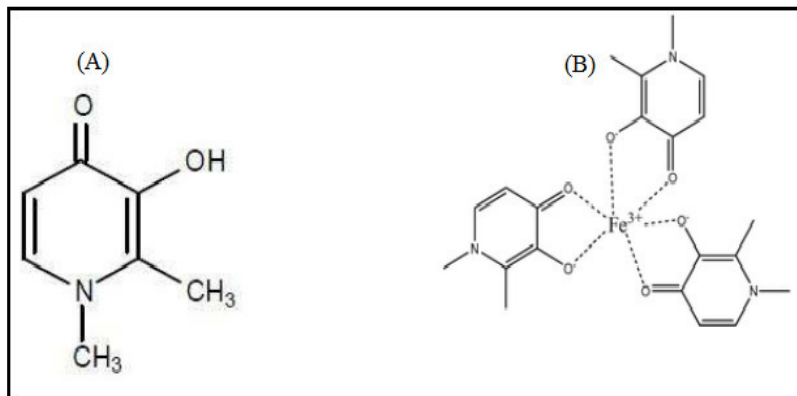


Figure 20: (A) le DFP et (B) le complexe DFP-fer (Soriyarachia et Gailer 2010).

f-Effets secondaires

Les effets les plus classiques et bénins sont les nausées, vomissements, douleurs abdominales, ainsi qu'une coloration brune des urines. Un arrêt du traitement survient dans environ 20% des cas en raison des effets secondaires qui sont principalement représentés par les douleurs articulaires et les troubles digestifs (Pennell et al, 2006).

La DFP peut entraîner une carence en zinc et une élévation le plus souvent transitoire des transaminases. Son inconvénient majeur semble être son incapacité à enrayer le

développement de la fibrose hépatique chez les malades surchargés, même lorsque la teneur hépatique en fer diminue. Toutefois des études montrent que le risque de progression de la fibrose du foie avec ce médicament n'est pas confirmé et que d'autres études sont encore nécessaires (Borgna-Pignatti et al, 2006).



Figure 21 : Image du déferiprone gélule (Cohen et al, 2003).

IV-2-2-3-Le Déférasirox (Exjade®)

a-Caractéristiques

Le Déférasirox (DFX) (Exjade®) a bénéficié de l'autorisation de mise sur le marché en première ligne depuis septembre 2006 chez les patients thalassémiques majeurs régulièrement transfusés et âgés de plus de six ans. Sa spécialité Exjade® est la seule des 3 molécules à être classée parmi les médicaments orphelins en Europe. Il est actuellement recommandé comme traitement de première intention en raison de sa commodité et sa facilité d'emploi.

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

Il semble maintenant établi que le Déférasirox aux posologies standards est moins efficace que ses concurrents (particulièrement la Déferiprone) pour chélater le fer myocardique et on recommande de ne pas l'utiliser en première intention lorsque l'IRM myocardique montre un T2* inférieur à 20 ms. Sur le fer hépatique et la ferritinémie, le Déférasirox aux posologies habituelles de 20 à 30 mg/kg a une efficacité comparable à la Déféroxamine en perfusion sous-cutanée continue. Cette efficacité se maintient à long terme au prix d'effets secondaires modérés (Giroto et al, 2006 ; Rose, 2012).

b-La demi-vie

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

c-L'élimination

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

d-Posologie et mode d'administration

En raison de sa dose-dépendante de sa demi-vie qui est de 12 à 18 heures, il peut être pris une fois par jour et son quotidienne par voie orale en prise unique à raison de 20 à 40 mg/kg /jour est recommandée. Certains patients ont une balance équilibrée avec des doses plus faibles. Un essai de phase III récemment publié a démontré que l'effet du Déférasirox sur la concentration hépatique en fer n'est pas inférieur à celui de la Déféroxamine chez les malades thalassémiques majeurs transfusés et surchargés en fer. Les malades entrés dans le protocole ont été traités pendant un an et l'effet observé a correspondu à l'effet attendu. Des rapports récents suggèrent que DFX est également efficace dans l'élimination du fer cardiaque chez les patients TM avec une anormale surcharge en fer à l'IRM T2* et des études expérimentales montrent qu'une combinaison de DFX avec MPO augmentait l'excrétion du fer (Lahlou, 2016).

Avec ce traitement une amélioration de la fonction cardiaque a été démontrée. Il est à souligner que pour les femmes enceintes qui ont besoin de chélation, il est recommandé de retarder la chélation jusqu'au deuxième trimestre et à utiliser le MPO sous cutanée vu que DFX n'est pas approuvé pour une utilisation pendant la grossesse.

e-Mécanisme d'action

Dans des modèles animaux, le DFX est quatre à cinq fois plus puissant que la DFO (à dose égale) sur l'excrétion du fer du compartiment hépatique. La molécule présente une affinité forte et spécifique pour le fer, ce ligand est de type tridenté, il forme 3 liaisons avec le fer. Pour permettre l'excrétion d'une molécule de fer, les liaisons avec deux molécules de DFX sont nécessaires. Cette molécule lie le fer à la fois des cellules hépatiques et cardiaques, avec un effet hépatique plus prononcé. Il a une faible affinité pour le zinc et le cuivre et n'altère pas les faibles taux sériques constants de ces métaux (Figure 22) (Nisbet-Brown et al, 2003).

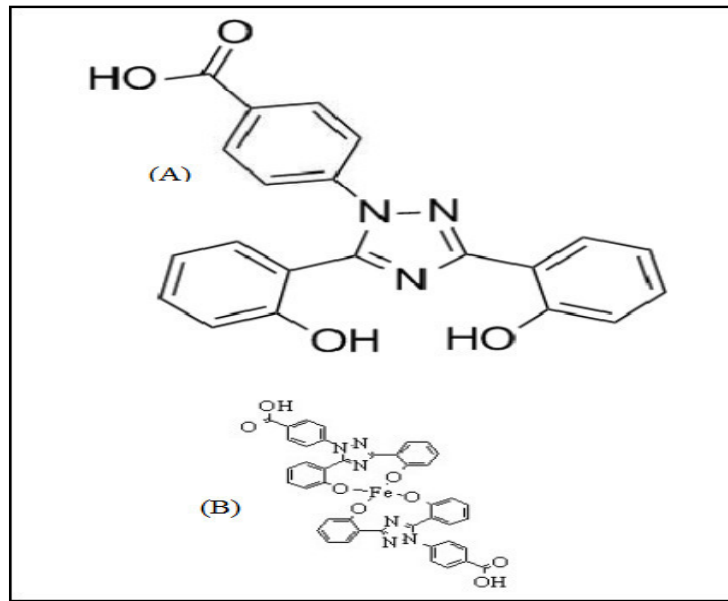


Figure 22 : (A) la molécule DFX et (B) le complexe DFX-Fer (Soriyarachia et Gailer 2010).

f-Effets secondaires

Les effets secondaires les moins graves sont des troubles gastro-intestinaux. Les patients présentent aussi parfois des rashes cutanés qui disparaissent à l'interruption du traitement. Des réactions d'hypersensibilités ont été rapportées, ainsi que des affections hématologiques de type neutropénie, thrombopénie, une aggravation de l'anémie, ou encore une pancytopénie.

Une augmentation de plus de 30% de la créatininémie a été observée pour un tiers des patients, un autre tiers a montré une augmentation inférieure à 30%. Le mécanisme de cette augmentation n'a pas été clairement élucidé mais semble être dose-dépendant. Les transaminases hépatiques peuvent également montrer une élévation progressive pour 2% des patients. Une audition diminuée et un cristallinopacifié sont également deux effets indésirables rapportés.

Des cas d'insuffisance hépatique (parfois mortels) ont été signalés depuis la commercialisation de l'Exjade®. Les données d'efficacité du traitement par DFX sur la surcharge cardiaque sont préliminaires. Les effets sur la survie ou la mortalité ne sont pas connus, étant donné le faible recul (Lahlou, 2016).



Figure 23 : Image d'une boîte d'Exjade comprimé (Nisbet-Brown et al, 2003).

IV-2-3- Traitement chélateur combiné

IV-2-3-1-Déféroxamine et Défériprone

L'association Déféroxamine et Défériprone est le traitement de référence lorsqu'il existe une atteinte myocardique clinique ou par acinique. Elle est utilisée pour prévenir l'effet rebond à l'arrêt de la perfusion de Déféroxamine. C'est l'association la plus largement étudiée et a été utilisée depuis 1998 avec un effet additif ou synergique des deux chélateurs sur l'excrétion du fer. L'effet sur la charge cardiaque en fer a été démontré dans la thalassémie en associant ces deux médicaments. L'utilisation de Déféroxamine intraveineux trois jours par semaine alternés avec quatre jours de Défériprone per os, a montré une efficacité très supérieure au traitement par voie orale par Défériprone sur la ferritinémie sans augmentation du coût bien qu'aucun effet sur la morbi-mortalité ne soit apparu significatif à cinq ans. Cette association a réalisé la chute de la surcharge du fer dans le cœur la plus rapide. La chélation intensive combinant la Déféroxamine et la défériprone peut normaliser la charge de fer du patient avec peu de toxicité et était efficace dans la réversion de complications endocriniennes comme l'hypogonadisme et l'hypothyroïdie (Bekkel, 2013).

IV-2-3-2-Déféroxamine et Déférasirox

7 patients thalassémiques ont une surcharge en fer, qui ont reçus dans la même semaine 20 à 30 mg/kg/j de Déférasirox par voie orale pendant quatre jours consécutifs, ensuite une perfusion sous-cutanée de 20 à 40 mg/kg/j de Déféroxamine pendant 8 à 12 heures les trois jours suivants. La durée de traitement moyenne était de 25 mois. Tous les patients ont montré une diminution dans la ferritine sans aucun effet secondaire. Une deuxième étude préliminaire, utilisant les doses standards des deux chélateurs, a rapporté que 14 patients ont

traité avec Déférasirox (7 jours/semaine) et Déféroxamine (3 à 7 jours/semaine). À 6 mois, la concentration de fer dans le foie est légèrement amélioré sans changements significatifs de ferritine sérique et T2* cardiaque (Bekkel, 2013).

IV-2-3-3-Défériprone et Déférasirox

Des observations sur 16 patients adultes thalassémiques qui n'ont pas toléré ou refusent la Déféroxamine. Ils ont été traités pendant 2 ans. Une amélioration significative de la ferritine sérique et de la surcharge en fer cardiaque et hépatique (Bekkel, 2013).

IV- 2-4-Nouvelles pistes thérapeutiques

De nombreuses pistes sont explorées afin de limiter la surcharge en fer, en agissant sur son absorption, ou en optimisant son élimination. La découverte de nouveaux régulateurs du métabolisme du fer permettent d'identifier de nouveaux sites d'action thérapeutiques potentiels et de multiplier les opportunités de traitement.

IV-2-4-1-Prévenir la surcharge en fer par l'induction de l'hepcidine

Les traitements de la surcharge actuellement disponibles sont lourds ou associés à des effets indésirables. Les causes de surcharge en fer dans des maladies comme l'hémochromatose génétique et la thalassémie sont des carences en hepcidine, une hormone qui régule l'absorption du fer alimentaire et la mobilisation du fer stocké. Les carences en hepcidine entraînent une absorption excessive du fer alimentaire qui est stocké dans des organes vitaux. Trouver un substitut à l'hepcidine ouvre la voie à un nouveau traitement potentiel des maladies liées à la surcharge ferrique.

a-Les agonistes de l'hepcidine (les mini-hepcidines)

Les agonistes de l'hepcidine sont des composés qui miment directement ses effets ou qui provoquent indirectement sa synthèse. Leur but est de permettre l'augmentation de la concentration en hepcidine dans la circulation sanguine des patients β -Thalassémiques afin de limiter leur surcharge en fer et de corriger leur anémie (Rochette et al, 2015). Leur poids moléculaire a été réduit par rapport à celui de l'hepcidine afin d'être absorbé oralement. Les agonistes comportent donc seulement 9 acides aminés essentiels, contre 25 pour l'hepcidine physiologique en concevant une activité hormonale (Ruchala et Nemeth, 2014).

L'utilisation de mini-hepcidines sur un modèle de souris thalassémiques présentant une anémie et une surcharge ferrique a non seulement permis de prévenir toute surcharge en fer

mais également réduit l'anémie. Les mini-hepcidines pourraient s'avérer utiles pour traiter les maladies humaines caractérisées par une surcharge en fer induite par une carence en hepcidine

b- Une potentielle cible thérapeutique: l'érythroferrone

L'érythroferrone ou l'érythroïde érythroferrone (ERFE) est une hormone qui est produite par des progéniteurs des globules rouges dans la moelle osseuse. Elle a été découverte en 2014 par une équipe américaine (Kautz et al, 2014). Elle joue un rôle majeur dans la régulation du métabolisme, mais elle serait aussi responsable de la surcharge en fer dans les thalassémies. L'érythroferrone constitue donc une cible thérapeutique de choix pour le traitement des anémies d'origines différentes.

Des études sur des souris β -TI ont prouvé que l'érythroferrone a une expression fortement augmentée dans ces conditions physiopathologiques, stimulée par l'érythropoïèse inefficace. Cette hormone est responsable de la surcharge en fer secondaire à l'hyperabsorption intestinale, via l'inhibition de l'hepcidine qu'elle induit.

La régulation négative de l'expression de l'érythroferrone permettrait une absorption intestinale du fer normale, activement régulée par l'hepcidine. Cela représenterait donc un moyen de prévention primaire de la surcharge en fer dans la β -Thalassémie, avec un intérêt d'autant plus important dans la forme intermédiaire. Des recherches sont actuellement entreprises par un laboratoire pour développer un moyen thérapeutique ciblant précisément l'érythroferrone (Azza, 2017).

IV-2-4-2- développement de nouvelles molécules chélateurs

Afin d'apporter une réelle amélioration par rapport aux traitements chélateurs existants, les nouveaux chélateurs se doivent de posséder une toxicité plus faible, d'améliorer les capacités excrétoires du fer et bien sûr de faciliter la compliance au traitement par une administration orale. La toxicité rénale, effet secondaire présentée par l'actuel déférasirox, est un grand axe d'amélioration de ces recherches.

La desferrithiocine est un chélateur isolé de la bactérie *Streptomycesantibioticus*. Les premiers essais avec la molécule avaient démontrés une forte capacité à extraire le fer, mais également une forte toxicité à faible dose. De nombreux analogues de synthèse ont été mis au point et testés à différentes échelles, en vue de conserver les mêmes capacités chélatrices, et de limiter la toxicité (Figure 24) (Arandi et al, 2015).

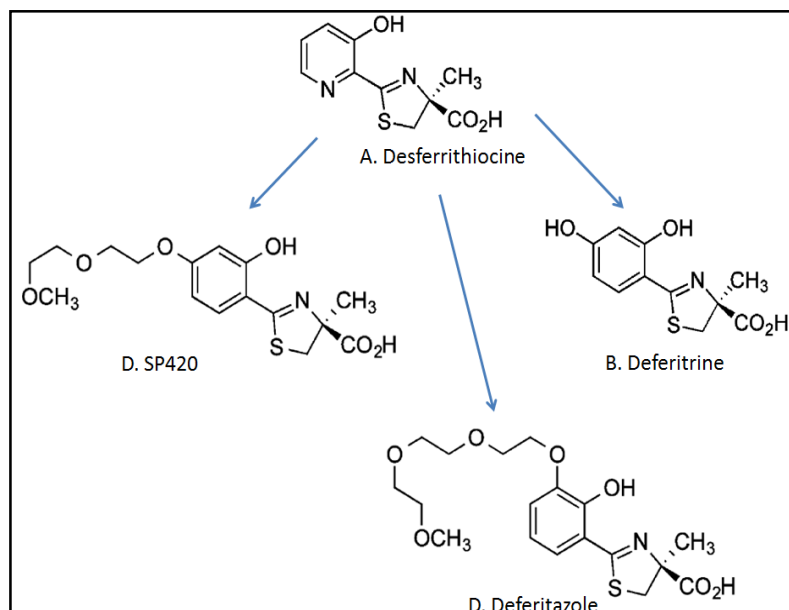


Figure 24 : La molécule de desferrithiocine et ses analogues de synthèse (Hider, 2014)

La deferitrine est le premier agoniste de la desferrithiocine à avoir été testé chez l'Homme. Les résultats de l'étude devaient permettre de comparer l'effet de ce nouveau chélateur sur l'équilibre martial des patients β -Thalassémiques transfusés et en surcharge, par rapport aux effets de la molécule de référence, la DFO.

La phase I de l'essai clinique, avec une administration orale journalière unique de 15mg/kg, avait montré des résultats très prometteurs, autant sur les plans de l'efficacité, supérieure à celle de la DFO à ce stade, que de la sécurité. Mais l'essai a été stoppé en phase I/II, lorsque la dose journalière a été doublée. Après 4 à 5 semaines de traitement à une dose de 25mg/kg/jour, certains patients présentaient des taux élevés d'azote uréique et de créatinine dans le sang, ainsi qu'une altération importante des tubules rénaux proximaux démontrant une néphrotoxicité non acceptable de la molécule. Ce premier grand échec a occasionné de nouvelles recherches pour diminuer la toxicité des molécules issues de la desferrithiocine (Hider, 2014).

Le Deferitazole, actuellement en phase II de recherche clinique, aucune toxicité rénale n'a été encore détectée pour cette molécule (la toxicité rénale du déférasirox était déjà connue à ce même stade de recherche), ni de neutropénie ou de rash. Une bonne tolérance et des propriétés pharmacocinétiques favorables ont été déterminées lors de la première phase. Le deferitazole mobilise le fer avec une efficacité similaire au déférasirox, molécule la plus employée actuellement. Par ailleurs, le complexe qu'il forme avec le fer est suffisamment

stable pour qu'il n'y ait pas de relargage de fer dans la circulation sanguine, et le complexe est éliminé ensuite par les fèces et l'urine (Hider, 2014).

SP-420, Dernière molécule mise au point, ses études précliniques sur les animaux ont démontrées une toxicité rénale indétectable chez les rats comparée à la toxicité de la deferitine. De plus, elle permet une forte excrétion du fer non seulement au niveau du foie mais également du coeur et du pancréas. Comparé au déféritazole, le SP420 montre un meilleur profil de l'efficacité en fonction de la dose, et une meilleure pénétration dans les organes cibles. Une étude de phase I est en cours de recrutement : elle aura pour but d'étudier d'une part l'efficacité du produit par l'administration de dose ascendante, et d'autre part de confirmer sa sécurité chez les patients β -Thalassémiques adultes. (Bergeron et al, 2014)

Conclusion

Les thalassémies constituent un groupe hétérogène de maladies autosomiques récessives. Elles sont caractérisées par une réduction ou une absence de production de la chaîne β ou α -globine. La β -thalassémie est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes dans le bassin méditerranéen et au Maghreb où elle constitue un problème majeur de santé publique.

Au cours de la thalassémie, la surcharge martiale est secondaire aux transfusions et à une augmentation de l'absorption intestinale du fer. Les patients atteints de β -TM nécessitent des transfusions sanguines répétées tout au long de leur vie pour survivre. Si les réserves de fer augmentent, il se produit tout d'abord une saturation complète de la transferrine et ensuite de la ferritine. Si ces mécanismes tampons sont épuisés, le fer se lie à d'autres molécules circulantes, ce qui provoque une accumulation de complexes ferriques réactifs à l'intérieur de cellules parenchymateuses. Une charge continue supérieure à 1-2 mg/jour se traduira par une surcharge en fer et provoquera des dommages aux organes comme le foie, le cœur, les glandes endocrines et le tissu osseux. La principale cause de ces dommages d'organes est due à la production d'espèces réactives de l'oxygène.

Aujourd'hui, il existe des méthodes pour la mesure de la quantité du fer dans l'organisme, ce diagnostic joue un rôle essentiel dans le choix du meilleur traitement chélateur du fer et suivre son efficacité. L'objectif principal du traitement par les chélateurs du fer est d'améliorer la survie des patients thalassémiques par la maîtrise de la surcharge cardiaque. Les trois chélateurs disponibles en thérapeutique sont efficaces soit seul ou en association. La Déféroxamine reste le médicament de référence.

De nombreuses pistes sont explorées afin de limiter la surcharge en fer, en agissant sur son absorption, ou en optimisant son élimination. La découverte de nouveaux régulateurs du métabolisme du fer permettent d'identifier de nouveaux sites d'action thérapeutiques potentiels et de multiplier les opportunités de traitement.

Résumé

Les hémoglobinopathies sont des anomalies congénitales de l'hémoglobine ; leur transmission génétique suit les lois de Mendel. On distingue deux types d'anomalies de l'hémoglobine : les hémoglobinopathies qualitatives et les hémoglobinopathies quantitatives. Les thalassémies constituent un ensemble hétérogène de maladies génétiques dues à des anomalies des gènes de l'hémoglobine. Aux cours de la thalassémie l'apport transfusionnel de fer entraîne progressivement une saturation complète de la transferrine circulante. Il en résulte l'apparition d'une fraction plasmatique de fer libre, ce fer peut entraîner la formation de radicaux libres, qui sont responsables des lésions cellulaires et l'atteinte des organes.

L'absence de régulation de l'élimination du fer, qui est une caractéristique fondamentale du métabolisme de ce métal, conduit en cas d'une entrée prolongée de fer en excès à une surcharge, et ce n'est que lorsqu'on utilise des trois médicaments dits les chélateurs du fer que l'élimination du fer peut augmenter. La déféroxamine et le déférasirox diminuent principalement le fer intra-hépatique, la défériprone est la molécule la plus efficace contre la surcharge cardiaque.

En conclusion, l'utilisation des chélateurs du fer a un effet positif sur les atteints de thalassémie qui souffrent d'une augmentation de la charge en fer, mais ces chélateurs classiques ont également des effets secondaires indésirables. Il existe de nouveaux traitements visant à prévenir la surcharge en fer, soit en stimulant la synthèse de l'hepcidine soit en produisant une nouvelle génération de molécules chélateurs qui ont des effets secondaires réduits et des modalités d'administration facile.

Les mots clé : Hémoglobinopathie, thalassémie, surcharge en fer, radicaux libre, chélateurs.

Abstract

Hemoglobinopathies are congenital anomalies of hemoglobin; their genetic inheritance follows Mendel's laws. There are two types of hemoglobin abnormalities: qualitative hemoglobinopathies and quantitative hemoglobinopathies. Thalassemias are a heterogeneous group of genetic diseases caused by abnormalities of the hemoglobin genes. During thalassemia transfusional iron intake gradually leads to complete saturation of circulating transferrin. This results in the appearance of a plasma fraction of free iron, this iron can lead to the formation of free radicals, which are responsible for cell damage and organ damage.

The lack of regulation of iron removal, which is a fundamental feature of iron metabolism, leads to prolonged iron overload in excess of overload, and only when three drugs known as iron chelators that iron removal may increase. Deferoxamine and deferasirox primarily decrease intrahepatic iron, deferiprone is the most effective molecule against cardiac overload.

In conclusion, the use of iron chelators has a positive effect on thalassemia sufferers who suffer from an increase in iron load, but these conventional chelators also have undesirable side effects. There are new treatments to prevent iron overload, either by stimulating hepcidin synthesis or by producing a new generation of chelating molecules that have reduced side effects and easy administration modalities.

Key words: Hemoglobinopathy, thalassemia, iron overload, free radicals, chelators.

ملخص

أمراض الهيموجلوبين هي عيوب خلقية، تنتقل وراثيا وفقا لقوانين مندل. هناك نوعين منها: أمراض الهيموجلوبين النوعية و أمراض الهيموجلوبين الكمية (الطلاسيما). تشكل الطلاسيما مجموعة غير متجانسة من الأمراض الوراثية التي يعود سببها إلى خلل في بنية المورثات الشافرة للهيموجلوبين. يؤدي الحديد الذي مصدره الحقن المتكرر للكريات الحمراء تدريجيا إلى التشبع التام للترونسفيرين المنتقل في الدم. ينتج عن ذلك ظهور جزء من الحديد البلازمي الحر. يمكن هذا الأخير أن يؤدي إلى تشكيل الجذور الحرة المسؤولة عن إتلاف الخلايا و إصابة الأعضاء.

غياب تنظيم إطراح الحديد، التي هي عملية أساسية في تنظيم إستقلاب هذا العنصر، تؤدي في حالة إستمرار دخوله إلى تراكمه داخل العضوية و الذي لا يمكن التخلص من كميته المفرطة إلا بإستعمال المواد المخيلية للحديد. الديفيروكسامين و الديفيرازيروكس كلاهما يقلل نسبة الحديد على مستوى الكبد، الديفيربيرون هي الجزيئة الأكثر فعالية ضد تراكم الحديد في القلب.

في الختام ، إن استخدام المواد المخيلية كان له تأثيرا إيجابيا على مرضى الطلاسيما الذين يعانون من زيادة تراكم الحديد في عضويتهم ، لكن هذه المواد المخيلية التقليدية كانت لها أيضا تأثيرات جانبية غير مرغوبة. هناك طرق علاجية جديدة تهدف إلى منع زيادة تراكم الحديد لدى الأشخاص المصابين بمرض الطلاسيما، إما طريق تحفيز تخليق الهيسيدين أو إنتاج جيل جديد من المواد المخيلية للحديد تكون ذات تأثير جانبي أقل و طريقة إستعمالها سهلة.

الكلمات المفتاحية : عيوب الهيموجلوبين، الطلاسيما، إفراط الحديد، الجذور الحرة، المواد المخيلية.

Liste des références

- Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. (2008).** Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*, 358 :221-30.
- Annaix V, Thuillier A. (2000).** Hématologie: pharmacie-biologie- préparation de l'internat-enseignement post-universitaire. Tome 3. 2e édition.
- Arandi N, Haghpanah S, Safaei S, et al. (Mars 2015).** Combination therapy - deferasirox and deferoxamine - in thalassemia majorpatients in emerging countries with limited resources. *Official journal of the british blood transfusion society*, vol. 25, n°11, p. 8-12.
- Azza H. (2017).** La surcharge en fernee : thèse . Université Mohamed V -Rabat –
- Bahram J, Nasser S. (Janv2015).** Craniofacial manifestations of Beta-thalassemia major, Oral Surgery, Oral Medecine, Oral Pathologyand Oral Radiology, vol 119, n°11, p. 33-40.
- Bardakdjian-Michau J, Dhondt JI, Ducrocq R, Galactéros F, Guyard A, Huchet Fx, et al. (2003).** Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. *Ann biolclin*, 61: 401-409.
- Baudin B. (2015).** Fer, ferritine et récepteur soluble de la transferrine. *Encyl Med Chir. Biologie médicale*, [Article 90-10-0445-A]. 10(4): p.1-11.
- Bausset O, Darles C, Morvan J-B. (Avril 2011).** Mucormycose rhino-cérébral à *Rhizopus oryzae* : à propos d'un cas, *Immuno-analyse et Biologie spécialisée*, 26(12) : 82-86.
- Beaumont C, Karim Z. (2013).** Actualité du métabolisme du fer. *La Revue De Médecine Interne*, Vol 34 ; N°.1 ; p : 17-25.
- Beaumont C. (2004).** Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer. Paris : s.n. *Med sci*, vol 20, Pp. 68-72.
- Beaumont C. (2004).** Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer. *Erudit/Jouirinals/M/S médecine sciences*, volume 20, number1. pp, 3-125
- Bedir L, Miloudi R. (2006).** Prévalence de thalassémie dans la wilaya d'eloued mémoire université ouargla.
- Bekkel A. (2013).** Les chélateurs du fer : données actuelles pour l'obtention du doctorat en pharmacie rabat.
- Bekkel A. (2013).** Les chélateurs du fer : Données actuelles. Thèse . Université Mohamed V -Rabat –
- Belhadi K. (2011).** Etude des hémoglobinopathie dans la population de la région de batna. Thèse université Batna.

- Bensimon D. (1999).** Les gènes des globines humaines : que nous apprend leur polymorphisme?. *Bulletin de la société de pathologie exotique*, 4 : 242-248.
- Bergeron R, Wiegand J, McManis J, et al. (Sept 2014).** Desferrithiocin: A search for clinically effective iron chelators. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 55, n°122, p. 9259-9291.
- Bonello-Palot N, Badens C. (2010).** Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la beta-thalassémie. *Revue méditerranéenne de génétique humaine*, 1 : 1-10.
- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. (2006).** Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or défériprone treated patients with thalassemia major. *Blood*, 3733-7; 107.
- Brissot P, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Ropert-Bouchet M, Island M L, Loréal O, & Jouanolle A M. (2010).** Surcharges héréditaires en fer. *Pathologie Biologie*, 58 (5), 316-323.
- Brissot P, Bardou-Jacquet E, Troadec MB, Le Lan C, Jouanolle AM, Loréal O, Deugnier Y, et al. (2008).** Current Approach to Hemochromatosis. *Blood Reviews*. in press.
- Cappellini M. (2008).** Guidelines for the clinical management of thalassemia.
- Chalès G, Guggenbuhl P, Jouanelle AM, Loréal. (2010).** Les gènes des hémochromatoses. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 77 (4): p. 335-340.
- Cheng-Hsiu W, Chao-Ping Y, L. Chi-Chun L, W.Wei W, C.Yi-Hsing C. (Juin 2014).** Deferoxamine retinopathy: spectral domain-optical coherence tomography findings. *BMC Ophthalmology*.
- Cherraksabri A. (2017).** Etude in vitro de l'effet antioxydant des complexes Flavonoïdes – Métaux : Relation structure activité. Thèse. Université de Tlemcen.
- Chmidt M. (2012).** Complémentarité des techniques d'électrophorèse capillaire et de clhp dans le diagnostic des hémoglobinopathies. Thèse de l'université lille2
- Christian R. (2006).** Surcharges en fer et maladies hématologiques. *La revue du praticien*, 56 (19) : 2141-2145
- Clegg JB, Weatherall DJ. (1999)** Thalassemia and malaria: new insights into an old problem. *Proc assoc am physicians*, 111(4):278–82.
- Cobine HA, Cooksey PA, Hoagland RC, Boudina EA, Abel S, Winge ED, McClain DR, Jouihan DR. (Mar-Apr 2008).** Iron-mediated inhibition of mitochondrial manganese uptake mediates mitochondrial dysfunction in a mouse model of hemochromatosis. *Mol Med*, 14(3-4):98-108.

- Couque N, Trawinski E, Elion J. (2016).** Génétique des maladies de l'hémoglobine. *Revue francophones des laboratoires*, 481 : 49-60.
- Curvat D. (2013).** Impact d'une carence martiale sans anémie sur la performance sportive, intérêt d'une supplémentation?, thèse. Université Joseph Fourier. Faculté de pharmacie de grenoble.
- Desrosiers P. (2003).** La thalassémies mineure. *Le médecin du québec*. 10 (38) : 59.
- Dihi M. (2013).** Métabolisme du fer implication de l'hépcidine dans des pathologies. Thèse du doctorat en pharmacie Rabat.
- Edouard B. (le 16 décembre 2013).** Surcharges en fer rares d'origine génétique : caractérisation clinique, fonctionnelle, étiologique. Thèse /université de rennes 1
- Endo M, Hagiwara H, Miwa S, Noda A, Kishimoto M. (2010).** Immunohistochemical findings in the pancreatic islets of a patient with transfusional iron overload and diabetes : case report. *J Med Invest*, 57:345-9.
- Fazary A. (Nov2014).** Deferoxamine B from *Streptomyces pilosus*; Bioproduction, Characterization, Complexation, and Biodegradation Studies. *Bioengineering Conference Proceeding*, vol. 95, n°15, p. 87-93.
- Fleming RE, Ponka P. (2012).** Iron overload in human disease. *N Engl J Med*, 366 (4) ; 348-59.
- Galacteros F, Bardakdjian-Michau J, Briard MI, Et Al. (1996).** Détection néonatale de la drépanocytose en france métropolitaine. *Archpédiatr*, 3 : 1026-31.
- Galanello R, Origa R. (2010).** Beta-thalassaemia. *Orphanet journal of rare diseases*, 5 :11
- Gallois C. (2013).**Prise en charge del'hémochromatose HFE1.Haute Autorité de Santé.France.26p.
- Ganz T. (2011).** Hcpidin and iron regulation, ten years later. *Blood*, 117 :4425-33.
- Girot R, De Montalembert M. (2006).** Thalassémies chez l'enfant. *EMC Pédiatrie*, 4-080-A-30.
- Girot R, De Montalembert M. (2006).**Thalassémies chez l'enfant. *Emc pédiatrie*, 4-080-A 30.
- Girot R, Hagège I, Deux JF, & Lionnet F. (2006).** Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques (hémochromatoseshéréditaires exclues). *Hématologie*, 12 (3), 181-193.
- Girot R, Hagège I, Deux JF, Lionnet F. (2006).** Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques (hémochromatoses héréditaires exclues).*Hématologie*, 12:181-92.

- Girot R, Hagège I, Jean-François D, Lionnet F. (2006).** Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques (hémochromatoses héréditaires exclues). *Hématologie*, 12 (3) : 181-93.
- Girot, R. (2007).** La surcharge en fer et ses complications. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 20 (1), 45-51.
- Gkouvatsos k, Papanikolaou G, Pantopoulos k. (2012).** Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim biophys acta*, 1820 (3): 188-202.
- Godart C, Riou J. (2007).** Place de l'hplc dans le diagnostic des hémoglobinopathies, *Bio-rad*.
- Greene D, Vaugn C, Crews B, Agarwal A. (2015).** Advances in detection of hémoglobinopathies. *Clinica chimica acta*, 439: 50-57.
- Guggenbuhl P, Coiffier G, Chalès G, Brissot P, & Loréal O. (2011).** Hémochromatose génétique: le rhumatologue en première ligne. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 78 (4), 216-223.
- Hadjadj T, Kezzoul N. (2016).** Stratégie de prise en charge des enfants beta thalassémiques au niveau du CHU de Béjaia. Thèse . Université Abderrahmane Mira Béjaia.
- Haidar R, Musallam K, Taher A, et al. (2011).** Bone disease and skeletal complications in patients with beta thalassemia major. *Bone*, vol. 48, n°13, p. 425-432.
- Hardison Rc. (2012).** Evolution of hemoglobin and its genes. *Cold spring harpor perspectives in medicin*, 1-18.
- Harper. ;(2003).** Précis de biochimie, presses de l'université laval, québec ; de boeck université paris –bruxelles , Traduction de la 25^e édition américaine .
- Harrison-Findik DD. (2007).** Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. *World J Gastroenterol*, 13 :4925-30
- Hershko C, Link G, Cabantchik I. (1998).** Pathophysiology of iron overload. *Ann NY Acad Sci*, 850:191–201
- Hider RC, Kong X, Abbate V, et al. (Fev 2015).** Deferitazole, a new orally active iron chelator. *The Royal Society of Chemistry*, vol. 44, p. 5197-5204.
- Hider R. (Mars 2014).** Recent developments centered on orally active iron chelators. *Thalassemia reports*, vol. 4, n°12, p. 19-27.
- Horn F, Lindenneher G, Grilhosl C, Moc I, Berghold S, Schneider N, Munster B. (2005).** Biochimie humaine. *Medecine science –flammarion*, p 484.

- Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ. (2002).** The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem*, 277: 37597-603.
- Joly P, Pondarre C, Badnes C. (2014).** Les beta-thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Annales de biologie clinique*, 72 (6) : 641-664.
- Joly P, Pondarre C, Badens C. (2014).** Les bêta-thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Ann biol clin*, 72(6):639- 68.
- Jouihan RC, Ajioka HA, Hazel RS, Jones MW, Kushmer DL, McClain JP, Cooksey DA. (Nov 2004).** Oxidative stress, beta-cells apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology*, 145(11):5305-12.
- Kaplan J.C., Delpech M. (2007),** Le Modèle des maladies de l'hémoglobine. Biologie moléculaire et médecine 3ème édition, P. 379 - 393.
- Kautz L, et al. (2014).** Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nature Genetics*, (DOI 10.1038/ng.2996, lire en ligne [archive]).
- Khattab M. (2013).** La thalassémie: une maladie génétique évitable. Docti-news, N° 55.
- Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S. (2013).** The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radic Biol Med* 65: 1174- 94.
- Laguerre M, Lecomte J, & Villeneuve P. (2007).** Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: Existing methods, new trends and challenges. *Progress in Lipid Research*, 46 (5), 244-282.
- Lahlou S. (2016).** Profil épidémiologique, biologique, thérapeutique et évolutif de la thalassémie chez l'enfant. Thèse Université Sidi Mohammed ben Ali- Fes-
- Laouar R, Saada M. (2017).** Profils génétique et hématologique des β -thalassémies dans l'est algérien. Mémoire de master. Université des frères mentouri constantine.
- Layoun A. (2009).** La régulation de l'hepcidine à travers les récepteurs Toll-like dans les macrophages. Thèse. Université de Montréal.
- Littee K. (2015).** Analyse descriptive de quatre patients bêta-thalassemiques majeurs avec un diagnostic neonatal : apport de la greffe de moelle osseuse allogénique intrafamiliale. Thèse. Université bordeaux.
- Loreal O, Troadec M, Detivaud L, & Brissot P. (2005).** Actualités sur la physiopathologie des surcharges en fer. *La Lettre De L'hépto-Gastroentérologue*, 8 (2), 54-57.

Louineau S. (2015). L'hémochromatose : retour sur l'évaluation thérapeutique officinale. Thèse de l'université de Poitiers.

Murray, Bender, Botham, Kennelly, Rodwell, Weil. (2010). Biochimie de harper. De boeck université. p 45.

Nantel G, Tontisirin K. (2004). Iron requirements and needs. FAO expert consultation on human vitamin and mineral requirements. 2^{ème} edition. (Geneva).195-199.

Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Sechaud R, et al. (2003). Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial, 361: 1597-602.

Olivier L et al. (2012). Métabolisme du fer. *Revue Francophone Des Laboratoires*, Vol 42 ; N°.442 ; p : 31-37.

Omar S, Feki M, Kaabachi N. (2006). Iron metabolism, overview and recent insights. *Ann Biol Clin*, 64 (6) : 523-34

Orsini A, Orsini –Robin J. (1985). Classification et mécanismes physiopathologiques et génétiques des hémoglobinoses. *Annales de pédiatrie*, 32 (9): 755-765.

Orsini A, Perrimond H, Vovan L, Mattei M. (1982). Hématologie pédiatrique. Ed. Flammarion, Paris, Pp442.

Panja A, Ghosh T, Basu A. (2012). Genetics of thalassemia in india population. *Journal Of Community Nutrition And Health*, 1(1) ; 39- 46.

Papanikolaou G, Pantopoulos K. (2005). Iron metabolism and toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 202(2):199-211

Patricia A. (2007). Surcharges en fer héréditaires non liées au gène HFE. *Presse Med*, 36: 1279–91.

Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. (2006). Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*, 3738-44; 107.

Perrimond H. (2001). B-thalassémie- manifestations cliniques. *Bulletin de la société de pathologie exotique*, 94 (2) : 92-94.

Ramalingam TS, West AP Jr, Lebron JA, et al. (2000). Binding to the transferrin receptor is required for endocytosis of HFE and regulation of iron homeostasis. *Nat Cell Biol*, 2: 953-7.

RezaSafarinejad M. (Juin 2008). Evaluation of Semen Quality, Endocrine profile and hypothalamus-pituitary-testis axis in male patients with homozygous β -thalassemia major. *The journal of urology*, vol. 179, n°16, p. 2327-2332.

- Rochette L, Gudjoncik A, Guenancian C, et al. (2015).**The iron-regulatory hormone hepcidin: a possible therapeutic target. *Pharmacology&Therapeutics*, vol. 146, n°14, p. 35-52.
- Rose C. (2012).** Surcharge en fer d'origine hématologique. *La revue de médecine interne* 33S;S15-S18.
- Ruchala P, Nemeth E. (Mars 2014).** The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends in Pharmacological Sciences*, vol.35, n°13, p. 155-161.
- Ruivard M. (2012).** Les chélateurs du fer: quand et comment les utiliser chez l'adulte?. *La Revue de médecine interne* 33S;S15-S18.
- Schechter An. (2008).** Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood*, 112 : 3927-3938.
- Sébahoun G. ;(2005).** Hématologieclinique, 2e Ed . Paris, *Arnette*, 1-578.
- Shander A, Berth U, Betta J, Javidroozi M. (2012).** Iron overload and toxicity: implications for anesthesiologists. *Journal of Clinical Anesthesia*.
- Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, et al. (2005).**Identification of an intestinal heme transporter. 122 : 789-801
- Sooriyaarachchia M, Gailer J. (Mai 2010).** Removal of Fe³⁺and Zn²⁺ from plasma metalloproteins by iron chelating therapeutics depicted with SEC-ICPAES. *Dalton transaction*, vol. 32, n° 139, p. 7466-7473.
- Thuert I. (2014).** Prise en charge des béta-thalassémies. *La revue du praticien*, 64 : 1132-1137.
- Touati M, Bordessoule D, Rose C. (2012).** Les surcharges en fer dans les hémopathies. Réseau HEMATOLIM (Réseau d'Hématologie du Limousine). 7p.
- Tuck S. (Janv 2006).** Fertility and pregnancy in Thalassemia Major. *Annals of the New-York Academy of of sciences*, vol. 1054, p. 300-307.
- Tuomainen T -P, Loft S, Nyssönen K, Punnonen K, Salonen JT, Poulsen HE. (mars 2007).** Body iron is a contributor to oxidative damage of DNA. *Free Radic. Res.*41(3): 324-328.
- Vanbourdolle M Et Collaborateurs. (2007).** Biochimie hématologie 6-1116 Pages.
- Vaulont S. (2006).** L'hepcidine, la grande dame du fer. Actual. Néphrologiques Jean Hambg, 223-227.
- Vergely C, Maupoil V, Clermont G, Bril A, Rochette L. (2003).**Identification and quantification of free radicals during myocardial ischemia and reperfusion using electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Arch Biochem Biophys*, 420: 209–16.

Viatt L, Vaulont S. (2007). L'hepcidine, une histoire de fer au cœur du foie. *Hématologie*, 13 (3) :165-176.

Viatte L. (2006). Mode d'action de l'hepcidine, nouvelle hormone du métabolisme du fer, et son implication dans l'hémochromatose. Thèse .Université paris 7.

Viatte L. (2009). Mode d'action de l'hepcidine, nouvelle hormone du métabolisme du fer, et son implication dans l'hémochromatose. Université paris 7-denis diderot- ; *Ufr Biologie Et Sciences De La Nature*, Version 1 ; p : 24.

Vichinsky EP, Macklin EA, Waye JS, Et Al. (2005). Changes in the epidemiology of thalassemia in north america: a new minority disease. *Pediatrics*, 116 (6): E818–25.

Vichinsky EP. (2005). Changing patterns of thalassemia worldwide. *Ann N Y Acad Sci*, 1054: 18–24.

Vogiatzi M, Macklin E, Trachtenber F, et al. (Juil 2009). Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *British Journal of Haematology*, vol. 146, n°15, p. 546-556.

Wajcman H. (2005). L'hémoglobine : structure et fonction. *Emc Hématologie*, 2:145- 57

Yameogo P. (2009). Contribution a l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'une alpha thalassémie au centre médical saint Camille de ouacadougou. Thèse.

Zaher Y. (2011). Hémoglobines instables : de la physiopathologie à la thérapie. Thèse. Université casablanca

Zouaghi Y. (2010). Effet de la supplémentation en fer chez les rattes gestantes de la souche Wistar : Intérêt de la supplémentation en zinc. Thèse. Université de Constantine.

Les conséquences cliniques de la surcharge en fer au cours de la thalassémie et l'impact de la chélation du fer

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie

Résumé

Les hémoglobinopathies sont des anomalies congénitales de l'hémoglobine ; leur transmission génétique suit les lois de Mendel. On distingue deux types d'anomalies de l'hémoglobine : les hémoglobinopathies qualitatives et les hémoglobinopathies quantitatives. Les thalassémies constituent un ensemble hétérogène de maladies génétiques dues à des anomalies des gènes de l'hémoglobine. Au cours de la thalassémie l'apport transfusionnel de fer entraîne progressivement une saturation complète de la transferrine circulante. Il en résulte l'apparition d'une fraction plasmatique de fer libre, ce fer peut entraîner la formation de radicaux libres, qui sont responsables des lésions cellulaires et l'atteinte des organes.

L'absence de régulation de l'élimination du fer, qui est une caractéristique fondamentale du métabolisme de ce métal, conduit en cas d'une entrée prolongée de fer en excès à une surcharge, et ce n'est que lorsqu'on utilise des trois médicaments dits les chélateurs du fer que l'élimination du fer peut augmenter. La déféroxamine et le déférasirox diminuent principalement le fer intra-hépatique, la défériprone est la molécule la plus efficace contre la surcharge cardiaque.

En conclusion, l'utilisation des chélateurs du fer a un effet positif sur les atteints de thalassémie qui souffrent d'une augmentation de la charge en fer, mais ces chélateurs classiques ont également des effets secondaires indésirables. Il existe de nouveaux traitements visant à prévenir la surcharge en fer, soit en stimulant la synthèse de l'hepcidine soit en produisant une nouvelle génération de molécules chélateurs qui ont des effets secondaires réduits et des modalités d'administration facile.

Mots clés : hémoglobinopathie, thalassémie, surcharge en fer, radicaux libre, chélateurs.**Laboratoire de recherche** : Un travail sans pratique

Jury d'évaluation :

Président du jury : Lalaoui K (Pr - UFM Constantine).
Rapporteur : Zouaghi Y (MCA - UFM Constantine).
Examineur : Boubekri N (MCB - UFM Constantine).
Examineur : Dehili N (MAA- UFM Constantine).

Date de soutenance : 27/06/2018