

# *ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>6-MP</b>	: 6-Mercatopurine
<b>ACD</b>	: Anemia of chronic diseases
<b>AZA</b>	: Azathioprine
<b>BFU-E</b>	: Burst Forming Unit Erythroïd
<b>CDAI</b>	: Crohn's Disease Activity Index
<b>CFU-E</b>	: Colony Forming Unit Erythroïd
<b>CRP</b>	: C réactive Protéine
<b>CST</b>	: Coefficient de Saturation de la Transferrine
<b>CTF</b>	: Capacité totale de fixation du fer
<b>DAI</b>	: Dernière anse iléale
<b>ECCO</b>	: European Crohn's and Colitis Organisation
<b>EPO</b>	: Érythropoïétine
<b>EPOrh</b>	: Erythropoïétine recombinante humaine
<b>FCM</b>	: Ferric Carboxymaltose
<b>Fe II</b>	: Fer héminique ou ferreux
<b>Fe III</b>	: Fer non héminique ou ferrique
<b>FI</b>	: Facteur Intrinsèque
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
<b>g/dl</b>	: Gramme par Décilitre
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>ID</b>	: Iron deficiency
<b>IDA</b>	Iron deficiency anemia
<b>IFN</b>	: Interféron
<b>IL1</b>	: Interleukine 1
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>IV</b>	: Intraveineux

<b>KDa</b>	: Kilodalton
<b>LPS</b>	: Lipopolysaccharide
<b>MC</b>	: Maladie de Crohn
<b>mg/kg</b>	: Milligramme par kilogramme
<b>MICI</b>	: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
<b>Mol</b>	: Mole
<b>NA</b>	: Non anémique
<b>Nramp/DMT1</b>	: Natural Resistance Associated Macrophage Protein/Divalent Metal Transporter 1
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>p-ANCA</b>	: Perinuclear Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies
<b>pmol</b>	: Picomole
<b>PO</b>	: Per Os
<b>RCH</b>	: Recto-colite Hémorragique
<b>RST</b>	: Récepteur Soluble de la Transferrine
<b>sTFR-F</b>	: Index récepteur soluble de la transferrine / log ferritine
<b>TRF</b>	: Transferrine
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TNF <math>\square</math></b>	: Tumor necrosis factor $\square$
<b>TRF</b>	: Transferrine
<b>VGM</b>	: Volume Globulaire Moyen

# *PLAN*



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>4</b>
I. Type de l'étude .....	<b>5</b>
II. Population cible .....	<b>5</b>
III. Variables à l'étude .....	<b>6</b>
IV. Collecte des données .....	<b>7</b>
V. Considérations éthiques .....	<b>7</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>8</b>
I. Fréquence de l'anémie au cours des MICI .....	<b>9</b>
II. Age moyen .....	<b>10</b>
III. Sexe ratio.....	<b>10</b>
IV. Niveau socio économique .....	<b>11</b>
V. Antécédents .....	<b>12</b>
VI. L'évaluation de la maladie.....	<b>13</b>
1. Le profil de la maladie de crohn .....	<b>13</b>
2. L'étendue de la RCH .....	<b>14</b>
3. Sévérité de la maladie .....	<b>15</b>
4. Manifestations extra-digestives .....	<b>15</b>
VII. Donnés biologiques .....	<b>16</b>
1. Numération formule sanguine .....	<b>16</b>
2. Protéine C réactive .....	<b>17</b>
3. Ferritinémie .....	<b>17</b>
VIII. Mécanismes de l'anémie .....	<b>18</b>
IX. Traitement .....	<b>19</b>
1. Traitement médical .....	<b>19</b>
2. Traitement chirurgical .....	<b>20</b>
X. Evolution .....	<b>21</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>22</b>
I. EPIDEMIOLOGIE .....	<b>23</b>
II. MECANISMES DE L'ANEMIE AU COURS DES MICI .....	<b>24</b>
1. L'anémie ferriprive .....	<b>25</b>
2. Anémie inflammatoire .....	<b>33</b>
3. Anémie par carence en vitamine B12 et acide folique .....	<b>40</b>
4. Anémie médicamenteuse .....	<b>42</b>
5. Anémie hémolytique auto-immune .....	<b>42</b>
6. Anémie dans le cadre d'un syndrome myélodysplasique .....	<b>42</b>
III. DIAGNOSTIC .....	<b>43</b>
1. La mesure de l'hémoglobine .....	<b>43</b>
2. VGM/TCMH/CCMH .....	<b>44</b>
3. Ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine .....	<b>45</b>
4. Les récepteurs solubles de la transferrine .....	<b>45</b>

IV. Corrélation entre l'activité de la MICI et la profondeur de l'anémie.....	46
V. Impact de l'anémie sur la qualité de vie au cours des MICI.....	47
VI. TRAITEMENT .....	49
1. Objectifs thérapeutiques .....	49
2. Moyens thérapeutiques .....	50
3. Contrôle de l'efficacité du traitement .....	62
4. Algorithme thérapeutique .....	63
CONCLUSION.....	64
ANNEXES.....	66
RESUMES.....	72
BIBLIOGRAPHIE.....	78

# *INTRODUCTION*



L'anémie est une complication systémique fréquente au cours de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (1-4).

Ces maladies incluent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH), qui sont un groupe d'affections inflammatoires affectant principalement une partie ou la totalité du tube digestif et évoluant par poussées entrecoupées de rémissions, mais ils sont souvent associés à des manifestations extra-intestinales avec des taux de prévalence rapportés de 6,2 à 38,1% (5), comme les arthropathies, ainsi que les maladies hépatobiliaires, oculaires ou cutanées. L'anémie, principal symptôme hématologique, pourrait être perçue comme une manifestation ou une complication de la MICI.

La prévalence rapportée de l'anémie chez les patients atteints de MICI varie de 6% à 74%, selon la définition de l'anémie utilisée, le moment de l'évaluation et la population étudiée (28). L'anémie est plus fréquente chez les patients atteints de la maladie de Crohn (MC) que dans la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH) (6), et chez les patients hospitalisés par rapport aux patients externes (7).

Plusieurs facteurs sous-tendent les variations inter-études de la prévalence de l'anémie, notamment l'absence de définitions normalisées de l'anémie, les populations d'étude spécifiques considérées, le sexe des patients (8), le moment de l'évaluation au cours de la maladie (9) et l'activité de la maladie (10). Ensemble, ces facteurs indiquent que la prévalence de l'anémie varie tout au long de l'histoire naturelle des MICI.

D'après l'OMS, l'anémie était définie comme suit : l'hémoglobine <13 g/dL chez l'homme, l'hémoglobine <12 g/dL chez la femme. L'anémie est considérée sévère si l'hémoglobine <8 g/dl (ces valeurs varient selon les pays, les régions et les laboratoires) (11).

Chez les patients atteints de MICI, les principales causes de l'anémie sont les carences en fer et une inflammation chronique, et mixte (12,13). Il y a aussi d'autres causes d'anémie comme une anémie hémolytique, anémie induite par les médicaments (sulfasalazin, thiopurines, méthotrexate) et une carence en vitamine B12 et en acide folique.



L'anémie est un facteur de comorbidité qui influence fortement la qualité de vie des patients (14) et leur capacité à travailler (15) et augmente le taux d'hospitalisation (16,17) et les coûts médicaux dans les MICI (5,4,18,19).

Les patients présentent une variété de symptômes et de signes, tels que fatigue, faiblesse, pâleur, céphalées, dyspnée, tachycardie, réduit les fonctionnalités de l'appareil locomoteur et troubles des fonctions cognitives.

Ces symptômes peuvent se manifester avant la mise en place de l'anémie et les cliniciens doivent détecter et traiter tôt, afin d'éviter l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation du patient.

L'objectif des recommandations actuelles est de réduire l'incidence de l'anémie, sa sévérité et le besoin de transfusions sanguines afin d'améliorer la qualité de vie et de réduire la comorbidité chez les patients atteints de MICI.

Notre travail a pour objectif de déterminer la fréquence de l'anémie chez les patients suivis pour MICI, d'étudier le mécanisme et les facteurs associés à cette complication, afin de proposer une prise en charge adéquate par la suite.

*MATÉRIELS*  
&  
*METHODES*



## **I. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive conduite au service d'hépto-gastro-entérologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.



## **II. Population cible :**

La population cible est constituée de patients présentant une anémie survenant au cours d'une maladie inflammatoire chronique intestinale, hospitalisés et pris en charge au service d'hépto-gastro-entérologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, sur une durée de 5 ans allant du 01 janvier 2010 au 31 décembre 2015, portant sur 266 patients suivis pour MICI chez qui on a étudié la prévalence de l'anémie et sa prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Nous avons inclus tous les cas d'anémie dont le diagnostic a été retenu sur des critères clinico-biologiques : (Le diagnostic d'anémie était fondé sur les critères de l'Organisation mondiale de la santé).

L'anémie était définie selon la définition de l'OMS par un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl pour les femmes et inférieur à 13 g/dl pour les hommes.

Le diagnostic de l'anémie par carence martiale était retenu en cas de taux bas de ferritinémie (inférieur à 20 µg/l chez l'homme et 10 µg/l chez la femme) associé à un taux bas de saturation de la transferrine (CST) (<20%).

En revanche, l'origine inflammatoire de l'anémie était retenue en cas de ferritinémie élevée associée à un taux bas de CST.

Un taux normal ou bas de ferritinémie associé à un taux bas de CST faisait retenir l'origine mixte (par carence martiale et inflammatoire) de l'anémie.

L'anémie mégaloblastique est définie par un volume corpusculaire moyen supérieur à 97 fl associé à un taux sérique bas en vitamine B12 (inférieur à 180 ng/l) et/ou en acide folique (inférieur à 4 µg/l).

Le diagnostic de la poussée sévère a été retenu sur des critères clinico-biologiques :

- Critères de Truelove et Witts modifiés (Annexe II tableau I)
- Crohn Disease Activity Index (Annexe II tableau II)

### **III. Variables à l'étude :**

Pour aborder notre étude, nous avons utilisé une fiche d'exploitation comportant les variables suivantes :

- Données épidémiologiques :
  - Date d'admission
  - Identité, âge, sexe, origine géographique, niveau socioéconomique
  - Antécédents
- Type de la MICI.
- Données biologiques :
  - Hémoglobine
  - VS, CRP
  - VGM.
  - Statut martial : fer sérique, ferritine et coefficient de saturation de la transferrine.
- Mécanisme de l'anémie : anémie ferriprive, anémie inflammatoire, anémie mixte.
- Sévérité de l'anémie.
- Corrélation entre l'activité de la MICI et profondeur de l'anémie.
- Données radiologiques.
- Données endoscopiques.
- Données histologiques.
- Thérapeutiques mises en route chez nos patients.
- L'évolution de l'anémie.

#### **IV. Collecte des données :**

Notre source de données était :

- Les registres d'hospitalisation.
- Les dossiers médicaux du service de gastro-entérologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Notre fiche d'exploitation nous a permis de recueillir les données sur les variables à l'étude (Annexe I).

#### **V. Considérations éthiques :**

L'anonymat et la confidentialité des données ont été respectés.

# *RÉSULTATS*



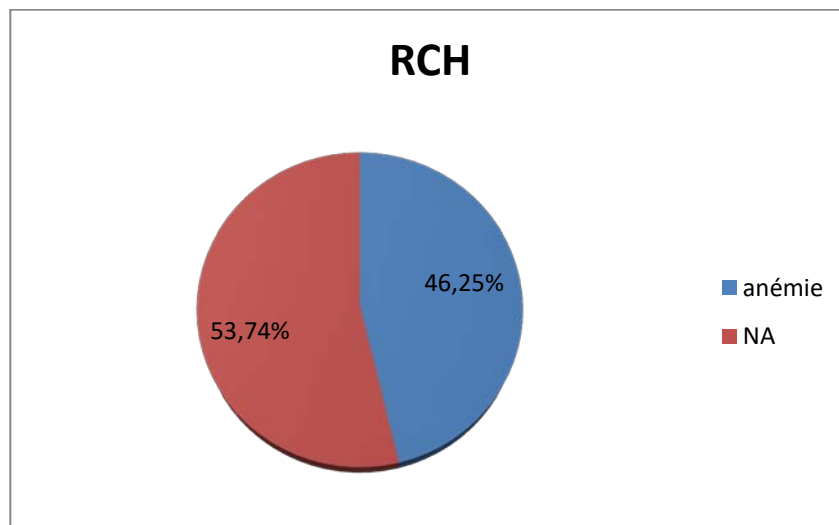
## I. Fréquence de l'anémie au cours des MICI :

Sur un total de 266 cas de MICI (119 cas de maladie de Crohn, 147 cas de RCH) 133 patients présentaient une anémie, soit une fréquence de 50 %.

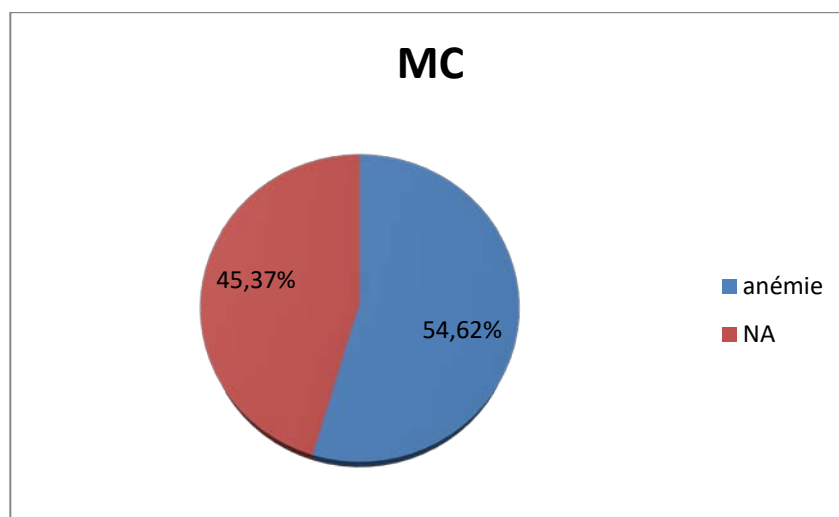
Parmi les 266 cas de MICI il y'avait :

119 cas de MC dont 65 étaient anémiques soit 54,62%.

147 cas de RCH dont 68 étaient anémiques soit 46,25%.



**Figure 1 :** Fréquence de l'anémie au cours de la RCH.

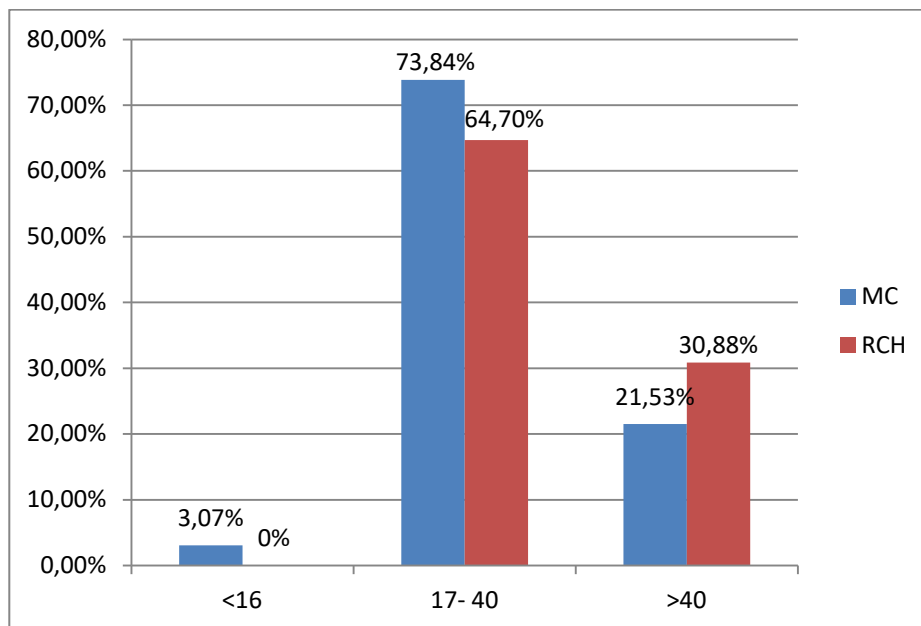


**Figure 2 :** Fréquence de l'anémie au cours de la MC.

## II. Age moyen :

L'âge moyen chez les patients anémiques atteints de MICI était de 34,5 ans (MC=32,7 ans; RCH=36,3ans) avec des extrêmes allant de 15 ans à 70 ans, tandis que l'âge moyen chez les patients non anémiques était de 24 ans.

Le diagramme ci-dessous montre la répartition des cas selon des tranches d'âge avec un pic de fréquence entre 17 et 40 ans :

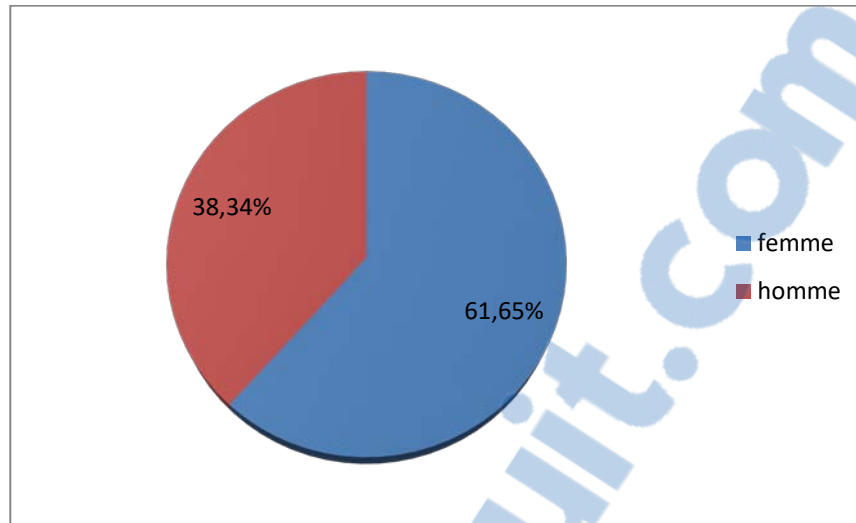


**Figure 3 :** Répartition des cas selon les tranches d'âge.

## III. Sexe ratio:

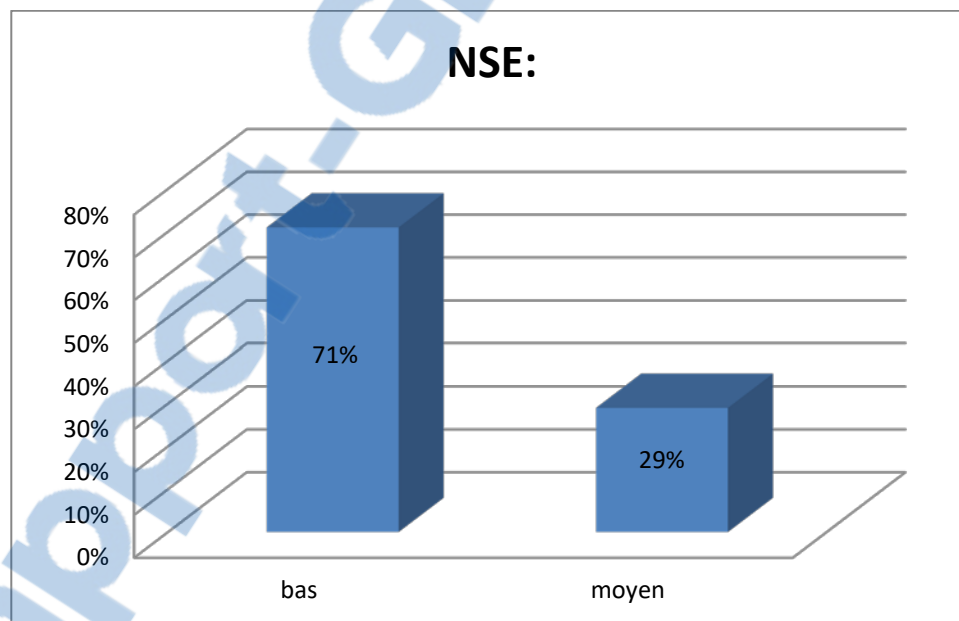
Une prédominance féminine a été notée avec un pourcentage 61,65%. Le sexe ratio F/H était de 1,64 (82 femmes et 51 hommes).





**Figure 4 :** Répartition des patients selon le sexe.

#### **IV. Niveau socio économique :**



**Figure 5 :** Diagramme montrant le niveau socio économique de nos malades.

61% des malades étaient ramédistes versus 9% mutualistes, tandis que 30% n'avaient aucune couverture médicale.

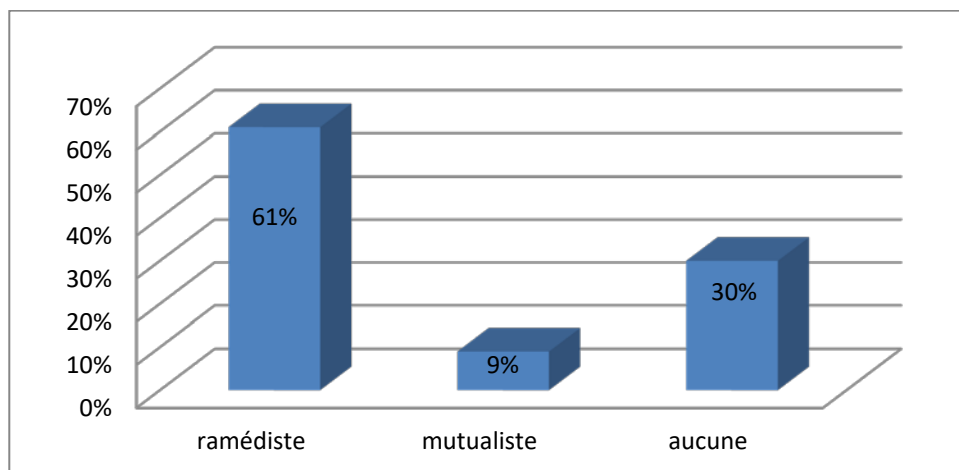


Figure 6 : Répartition des malades en fonction de la couverture sociale.

## V. Antécédents :

Tableau 1 : Les antécédents de nos malades.

ATCD	MC	RCH
Tabagisme actif	9 (13,84%)	9 (13,23%)
Tabagisme passif	5 (7,69%)	2 (2,94%)
Appendicectomie	8 (12,30%)	0%
ATCD familiaux MICI	2 (3,07%)	2 (2,94%)
Autres ATCD Chirurgicaux	11 (16,92%)	13 (19,11%)
RAS	30 (46,15%)	43 (63,23%)

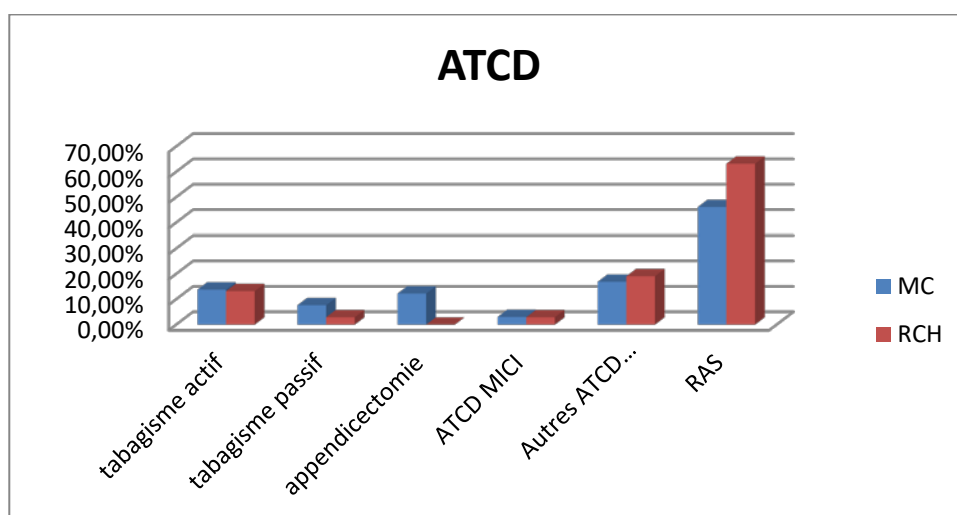


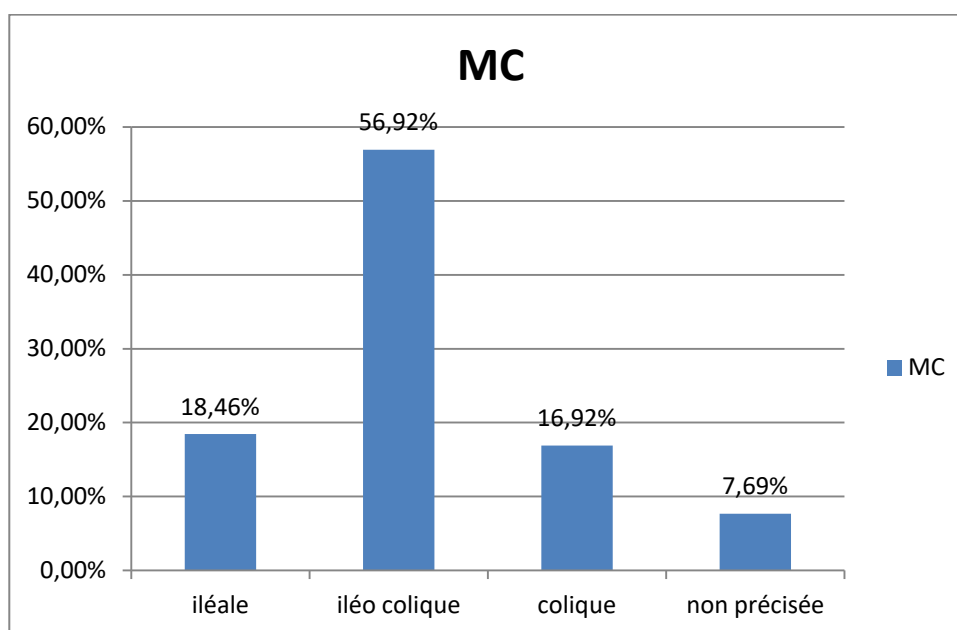
Figure 7 : Diagramme montrant les antécédents de nos malades.

## VI. L'évaluation de la maladie:

### 1. Le profil de la maladie de crohn :

#### 1.1. L'étendue de la MC :

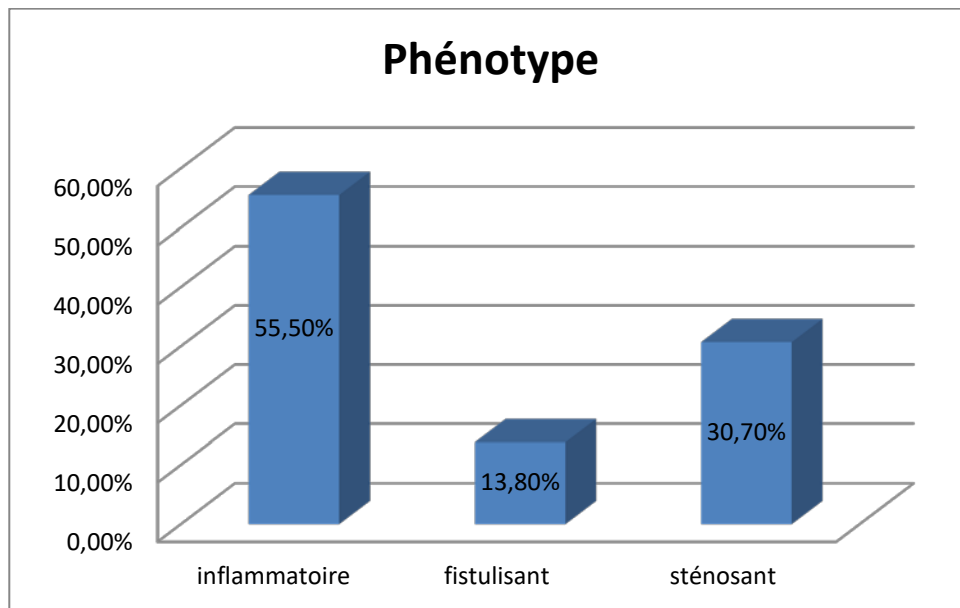
Concernant l'étendue de la MC: 56% des patients avec une localisation iléo-colique, 18% iléale, 16% colique, et 7% étendue non précisée.



**Figure 8 :** L'étendue de la MC chez les patients anémiques.

#### 1.2. Phénotype :

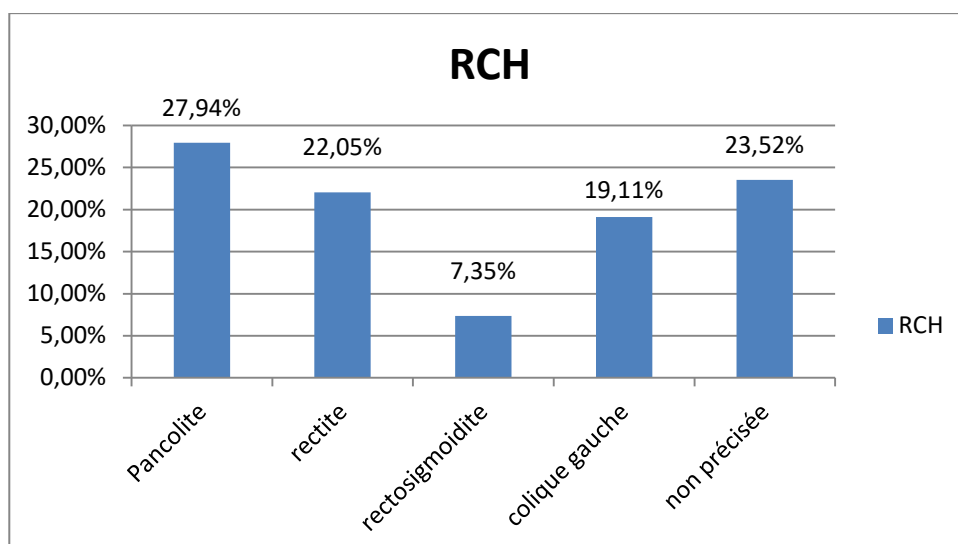
Les phénotypes inflammatoires, fistulisants, et sténosants représentent respectivement 55,5 %, 13,8 %, et 30,7% % des cas.



**Figure 9 :** Phénotype de la MC chez les patients anémiques.

## 2. L'étendue de la RCH :

Concernant l'étendue de la RCH: 27% des patients présentaient une pancolite, 22% des patients avaient une rectite, 7% une recto-sigmoïdite, 19% de RCH colique gauche, et 23% étendue non précisée.



**Figure 10 :** L'étendue de la RCH chez les patients anémiques.

### 3. Sévérité de la maladie :

L'anémie était plus fréquente chez les malades en poussée par rapport à ceux en rémission : 101 patients anémiques en poussée (76%) vs 32 patients anémiques en rémission (24%).

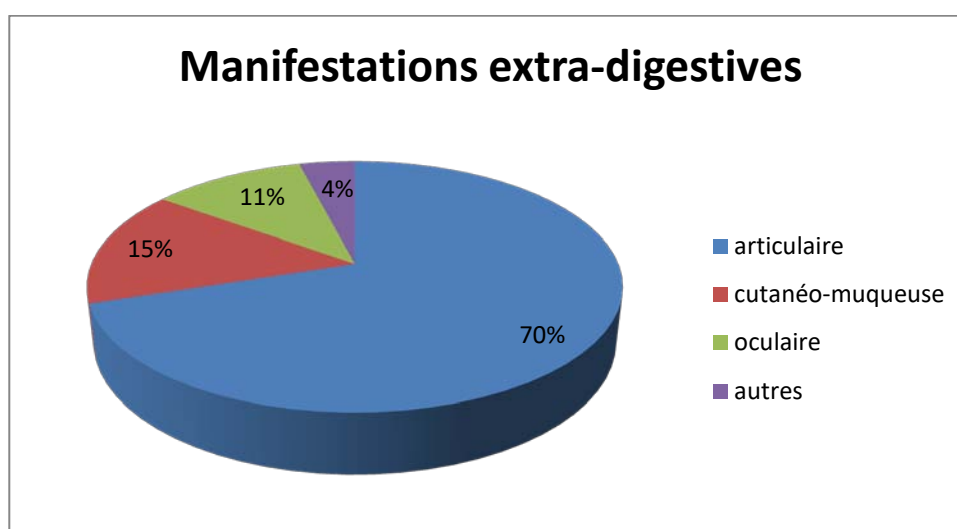
La fréquence d'anémie au cours de la RCH active était légèrement supérieure que dans la MC active. Alors qu'en rémission, la fréquence de l'anémie était supérieure au cours de la MC en rémission qu'au cours de la RCH.

**Tableau 2 :** Prévalence de l'anémie en fonction de la sévérité de la MICI.

Sévérité de la maladie	MC		RCH
Rémission	30%		17%
Poussée minime	CDAI entre 150 et 220	10%	12%
Poussée modérée	CDAI entre 220 et 450	15%	21%
Poussée sévère	CDAI > 450	45%	50%

### 4. Manifestations extra-digestives :

59% des malades avaient d'autres manifestations extradigestives, dominées par les signes articulaires périphériques et axiaux avec un pourcentage de 70%, suivies des manifestations cutané-muqueuses dans 15%.



**Figure 11 :** Répartition des manifestations extradigestives dans notre série.

## VII. Donnés biologiques :

### 1. Numération formule sanguine :

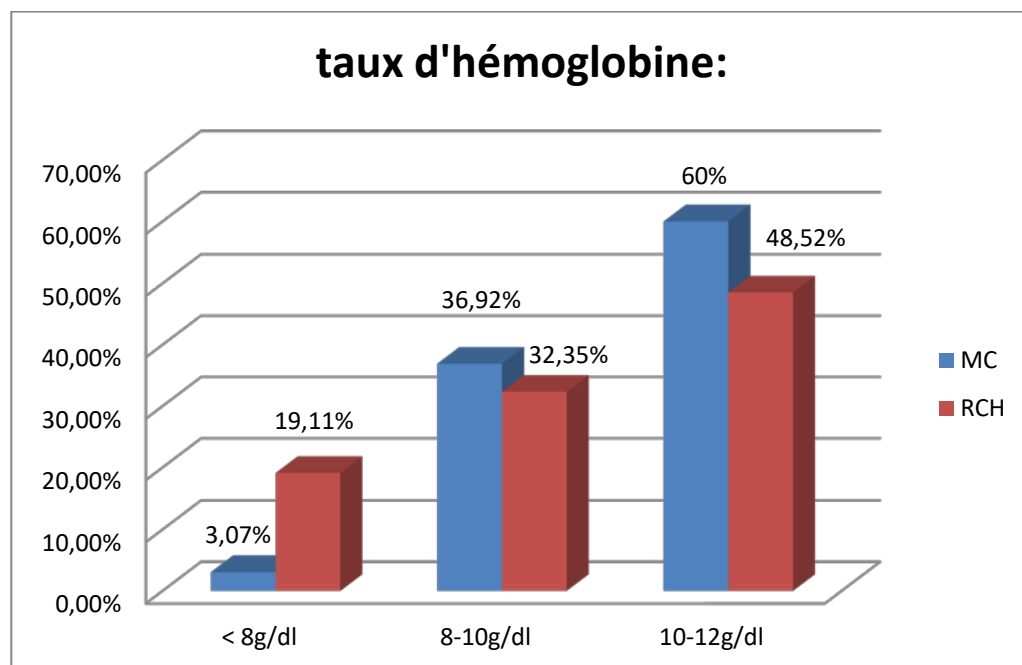
Le taux moyen de l'hémoglobine était de 10,16g/dl avec des extrêmes allant de 6g/dl à 12,6g/dl dans la MC, et 9,51g/dl avec des extrêmes allant de 5,1g/dl à 12,8g/dl dans la RCH .

L'analyse du taux d'hémoglobine au cours de la MC montrait que :

- 3,07% des patients avaient un taux d'hémoglobine <8g/dl,
- 36,92% avaient un taux d'hémoglobine entre 8 et10 g/dl et
- 60% avaient un taux entre 10 et 12 g/dl.

L'analyse du taux d'hémoglobine au cours de la RCH montrait que :

- 19,11% des patients avaient un taux d'hémoglobine <8g/dl,
- 32,35% avaient un taux d'hémoglobine entre 8 et10 g/dl et
- 48,52% avaient un taux entre 10 et 12 g/dl.

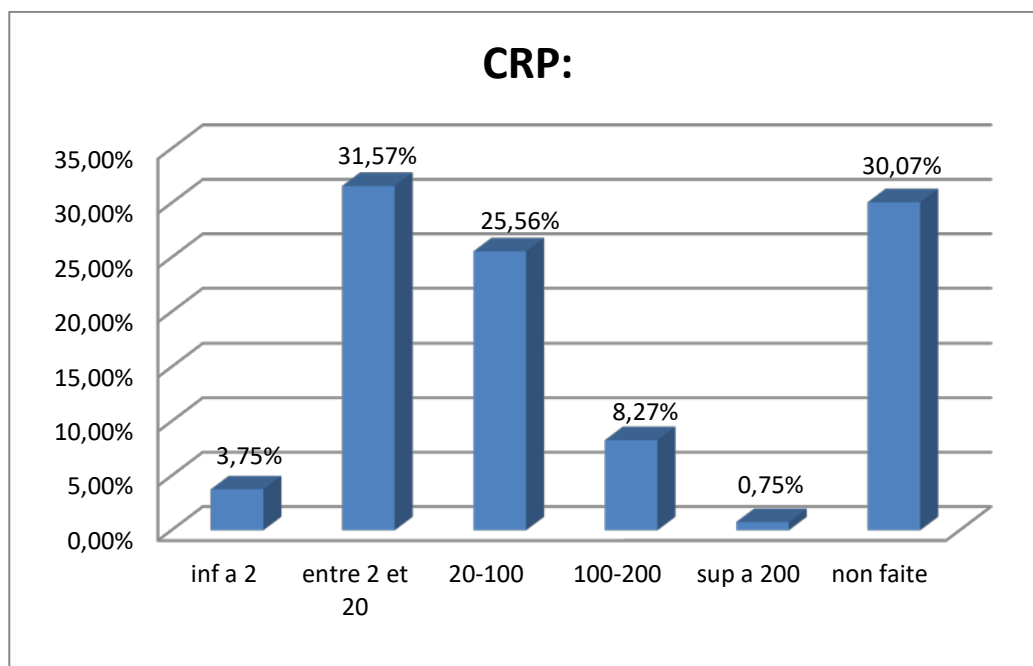


**Figure 12 : Analyse du taux d'hémoglobine.**

## 2. Protéine C réactive :

La CRP était normale chez 5 malades soit 3,75%, anormale chez 88 malades soit 66%, et non faite chez 40 malades soit 30,07%.

Le taux moyen de la CRP était de 38,23mg/l avec des extrêmes allant de 1mg/l à 300mg/l.



**Figure 13 :** Le taux de la CRP de nos malades.

## 3. Ferritinémie :

Le taux moyen de la ferritinémie était de 125,47ng/ml avec des extrêmes allant de 1ng/ml à 1124ng/ml dans la MC, et 83,02ng/ml avec des extrêmes allant de 0,58ng/ml à 1109ng/ml dans la RCH.

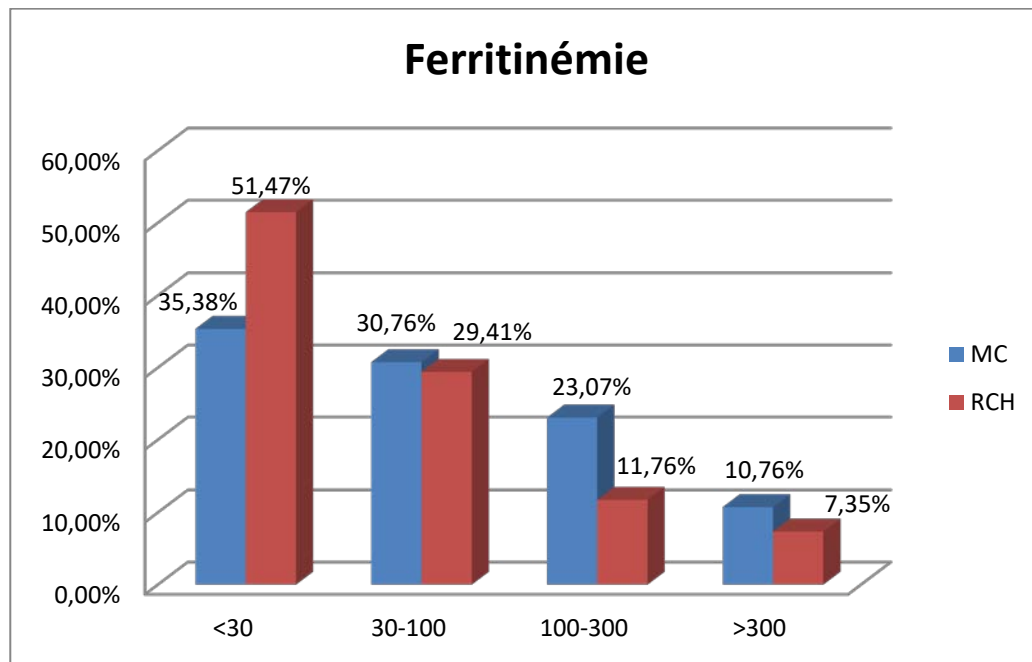


Figure 14 : Le taux de la ferritinémie.

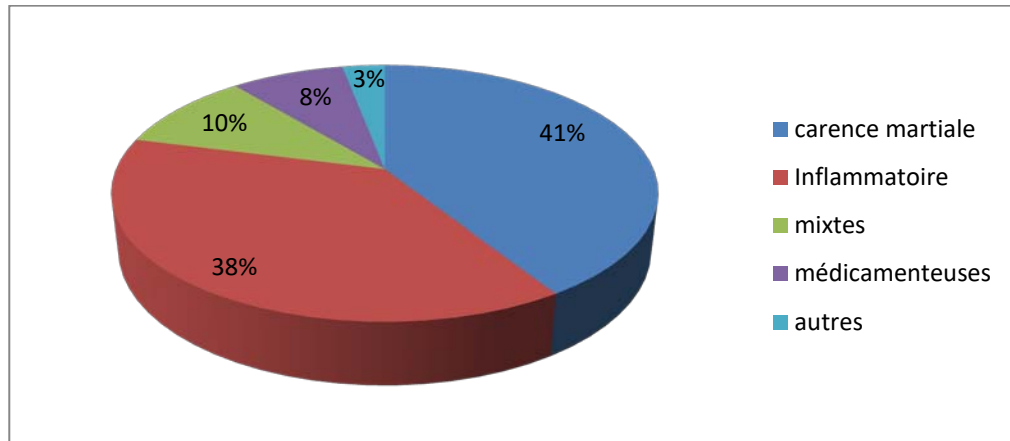
## VIII. Mécanismes de l'anémie :

81 patients (46 MC vs 35 RCH) présentaient une anémie hypochromes microcytaire soit un pourcentage de 60,90%, 51 patients (19 MC vs 32 RCH) avaient une anémie normochrome normocytaire soit un pourcentage de 38,34 %, et 1 patient avaient une anémie macrocytaire soit un pourcentage de 0,75%.

Causes de l'anémie :

- 41% des patients avaient une anémie par carence martiale
- 38% des patients avaient une anémie d'origine inflammatoire
- 10% des patients : une anémie d'origine mixte (carence martiale et inflammatoire)
- Médicamenteuse (sous azathioprine : Imurel® et sulfasalazine : salazopyrine®) dans 8%





**Figure 15 : Causes de l'anémie.**

## **IX. Traitement :**

- **Fer oral** : 50 patients (37,59%) ont été mis sous sulfates ferreux par voie orale pendant 3 mois
- **Fer IV** : 7 patients (5,26%) ont reçu une perfusion de saccharose de fer suite à une intolérance du fer oral ou à la sévérité de l'anémie.
- **Aucune supplémentation en fer** : 14 patients (10,52%)
- **VIT B12** : 1 patient (0,75%) ayant présenté une anémie macrocytaire a reçu des cures de vitamine B12.
- **Transfusion sanguine** : 14 patients (10%) avec anémie aiguë (Hb<8 g/dl), ont été transfusés (environ 3 culots en moyenne) en respectant les règles générales de la transfusion
- **Traitement de la MICI:**

(Le traitement des anémies inflammatoires était celui de la MICI)

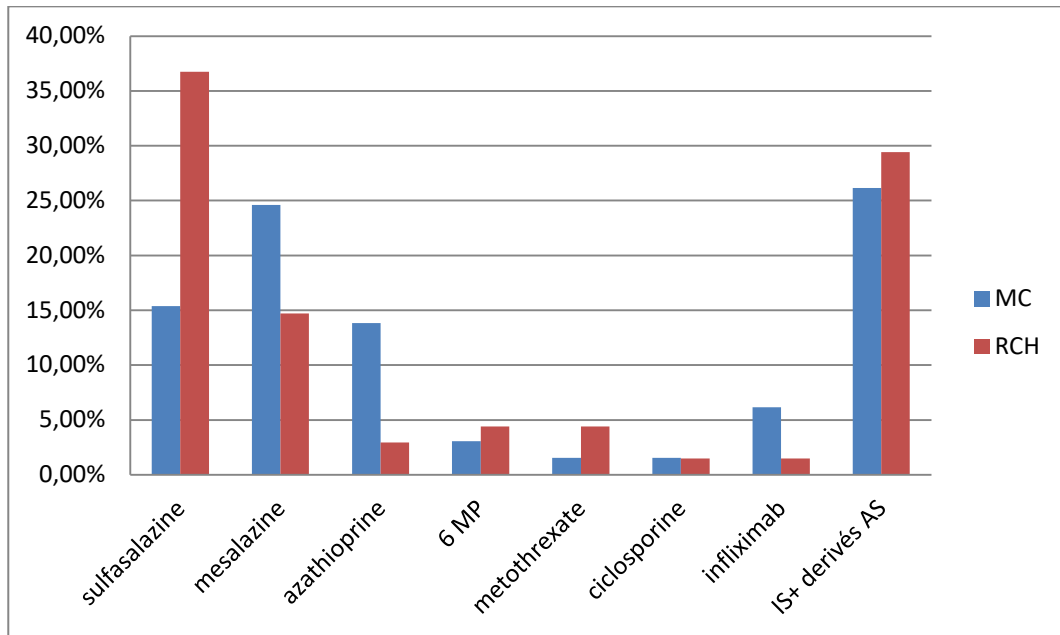
### **1. Traitement médical :**

La prise en charge avait consisté la mise sous corticothérapie dans 52% dans la MC et 69% dans la RCH

Et la mise sous traitement d'entretien :

98 malades ont été mis sous dérivés aminosalicylés (43 MC et 55 RCH) dont 37 en association avec les IS (17 MC et 20 RCH)

59 malades ont été mis sous immunosuppresseurs (30 MC et 29 RCH)



**Figure 16 : Traitement d'entretien dans notre série.**

## **2. Traitement chirurgical :**

1 seul cas de RCH a été opéré pour échec du traitement médical

28 cas de MC ont été opérés (43,07%) pour: sténoses dans 18 cas, fistules dans 7 cas, abcès dans 3 cas

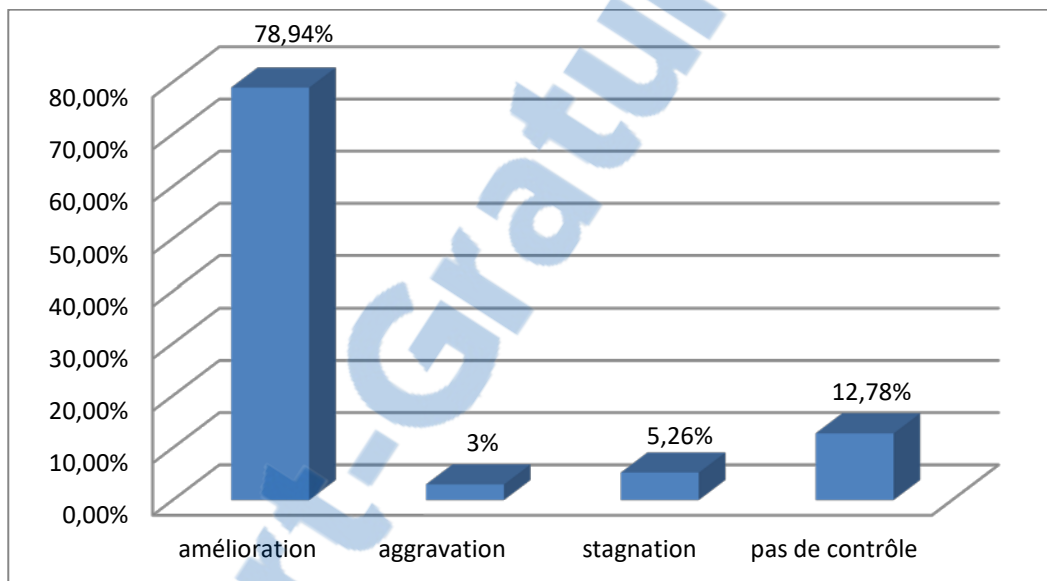
Le geste chirurgical a consisté chez ces malades en :

- ◆ Une héli colectomie droite dans 9 cas
- ◆ Une résection iléo-caecale avec anastomose iléo-colique dans 16 cas
- ◆ Une résection iléale dans 3 cas
- ◆ Drainage d'abcès + traitement spécifique des fistules

## X. Evolution :

Amélioration de l'anémie chez 105 patients (78,94%) :

- 45 (42,85%) avec supplémentation en fer ou TS VS 60 (57,14%)
- Aggravation de l'anémie chez 4 patients (3%)
- 7 patients (5,26%) ont gardé l'anémie
- Chez 17 patients (12,78%) pas de contrôle



**Figure 17:** Diagramme montrant l'évolution de l'anémie.

# *DISCUSSION*



## I. EPIDEMOLOGIE :

Les MICI incluent la MC, la RCH et les MICI inclassées, ce sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin qui résulteraient d'une réponse immunitaire anormale lors de l'exposition à certains facteurs environnementaux chez des patients génétiquement prédisposés.

Les MICI présentent plusieurs manifestations cliniques, intestinales et extra-intestinales. L'anémie est le signe extra-digestif le plus fréquent dans les MICI (3,4). Sa prévalence est élevée mais est souvent considérée comme banale et inévitable dans un contexte d'inflammation chronique.

L'anémie est plus fréquente chez les patients atteints de la MC que dans la RCH, et chez les patients hospitalisés par rapport aux patients externes, avec une prédominance féminine.

Une revue systématique de la littérature a montré que la prévalence globale de l'anémie varie de 8,8% à 73,7% (14,20).

Sa fréquence varie en fonction des études :

- Dans une étude qui a été faite dans notre service de gastroentérologie en 2016, l'anémie était présente chez 27,77% des patients atteints de la RCH, avec une prédominance féminine (sexe ratio 0,61) et un âge moyen de 36,5 ans (21).
- Dans une étude qui a été faite au service gastro-entérologie Sahloul, Tunisie en 2016, l'anémie était présente chez 34,7% des patients atteints de MICI, avec une prédominance féminine et un âge moyen de 37,7 ans (22).
- Dans une étude qui a été faite à l'Hôpital Général de Tomelloso, Espagne en 2016, L'anémie était présente chez 41,2% des patients au moment du diagnostic (respectivement 47% et 33,8% des patients MC et RCH) (1).
- Dans une étude prospective qui a été réalisée au Centre de gastroentérologie et d'hépatologie de Lasi (Roumanie), L'anémie était présente chez 40,27% des patients atteints de MICI (4).

- Dans une étude prospective multicentrique plus récente faite aussi en Roumanie en 2015, L'anémie était présente chez 31,27% des patients, et un âge moyen de 41ans (23).
- Dans une étude qui a été faite à l'université de São Paulo, Brésil en 2014, l'anémie a été observée chez 20,5% des patients atteints de la MC et chez 23,6% pour la RCH (24).
- Dans une étude qui a été faite en suisse, l'anémie a été observée chez 21,2% des patients atteints de MICI (25).
- Dans notre étude la fréquence était de 50%.

**Tableau 3: Aspect épidémiologique : fréquence, âge et sexe.**

Auteur	Fréquence de l'anémie			Moyenne d'âge	Sexe féminin	Sexe masculin	Effectif
	MICI	MC	RCH				
<b>K. Krati</b>			27,77%	36,5 ans	Sex ratio = 0,61		180
<b>S. Mrabet</b>	39,6%	46,29%	31,9%	37,7 ans	63,4%	36,6%	101
<b>AJ. Lucendo</b>	41,2%	47%	33,8%	38,8 ans	65,5%	34,5%	1287
<b>A.Lupu</b>	31,27%	35,65%	28,41%	41 ans			291
<b>RA. Alves</b>	22%	20,5%	23,6%	42,7 ans	63%	37%	99
<b>Notre série</b>	50%	54,62%	46,25%	34,5 ans	61,65%	38,34%	266

Donc, on peut conclure que l'anémie est la complication systémique la plus fréquente dans les MICI.

## **II. MECANISMES DE L'ANEMIE AU COURS DES MICI :**

Les mécanismes aboutissant à l'anémie au cours des MICI sont multiples, le déficit en fer est la cause la plus fréquente, le second mécanisme d'anémie est celui de l'inflammation (3,4,27,28).

D'autres mécanismes d'anémie peuvent se rencontrer de façon plus rare au cours des MICI: anémie hémolytique auto-immune (3,29,30), syndrome myélodysplasique (3,14,31) ou anémie médicamenteuse (3,14,28,32).

Le tableau ci-dessous regroupe les mécanismes de l'anémie au cours des MICI :

**Tableau 4: Etiologies d'anémie au cours des MICI (31,32).**

Etiologies fréquentes	Etiologies occasionnelles	Etiologies exceptionnelles
<b>Carence en fer</b> (défaut d'apport alimentaire, hémorragie digestive chronique, malabsorption) <b>Syndrome inflammatoire</b> (anémie des maladies chroniques)	<b>Carence vitamine B9</b> <b>Carence vitamine B12</b> <b>Médicamenteuses</b> (dérivés salicylés, immunosuppresseurs)	<b>Hémolyses</b> <b>Syndrome myélodysplasique</b> <b>Aplasie</b> (souvent médicamenteuse) <b>Hémoglobinopathies congénitales</b>

### 1. L'anémie ferriprive :

La carence martiale, bien que longtemps sous-estimée, est la principale cause d'anémie chez les patients atteints de MICI.

La prévalence de la carence martiale au cours des MICI varie selon les études : en fonction des cohortes de patients et de la définition de la carence martiale (33). Elle peut aller de 36% pour une étude de 254 patients atteints de MC (34) (critères de carence martiale non précisé) à 90% pour une étude avec 33 patients non anémiés atteint de MC (35) (CST < 20%). La prévalence moyenne de la carence martiale, calculée à partir des différentes études disponibles dans la littérature est de 45% (36), ce qui en fait donc un problème récurrent au cours des MICI qu'il est important de prendre en considération.

- Dans une étude qui a été faite dans notre service de gastroentérologie en 2016, l'anémie était ferriprive dans 32% des cas chez les patients atteint de la RCH (21).
- Dans une étude faite en Tunisie en 2016, l'anémie était ferriprive dans 51% des cas (22).
- Dans notre étude, la prévalence de carence en fer est de 41%.

Ce qui prouve que la carence en fer cause en grande partie cette anémie aux cours des MICI, particulièrement dans les cas graves.

### **1.1. Métabolisme du fer :**

L'apport de fer exogène est fourni par notre alimentation (1–2mg /j) (37). Il est absorbé par les entérocytes de l'intestin grêle. Le fer héminique ou ferreux (Fe II) que l'on retrouve dans la viande a une bonne biodisponibilité (20–30%) tandis que le fer non héminique ou ferrique (Fe III) issu des fruits et légumes n'est absorbés qu'à 5%.

Le fer endogène quant à lui, est fourni grâce à la phagocytose des globules rouges sénescents via les macrophages, ce qui génère 22mg de fer biodisponible (38).

Ces apports endogènes et exogènes permettent de compenser les besoins quotidiens en fer pour l'érythropoïèse (37).

Le fer, principalement présent sous forme Fe III est d'abord réduit en Fe II grâce à des réductases. Ensuite Fe II pénètre par le pôle apical d'un entérocyte de l'intestin grêle via un transporteur membranaire : Nramp/DMT1 (*Natural Resistance Associated Macrophage Protein/Divalent Metal Transporter 1*) (co-transporteur de protons et Fe II).

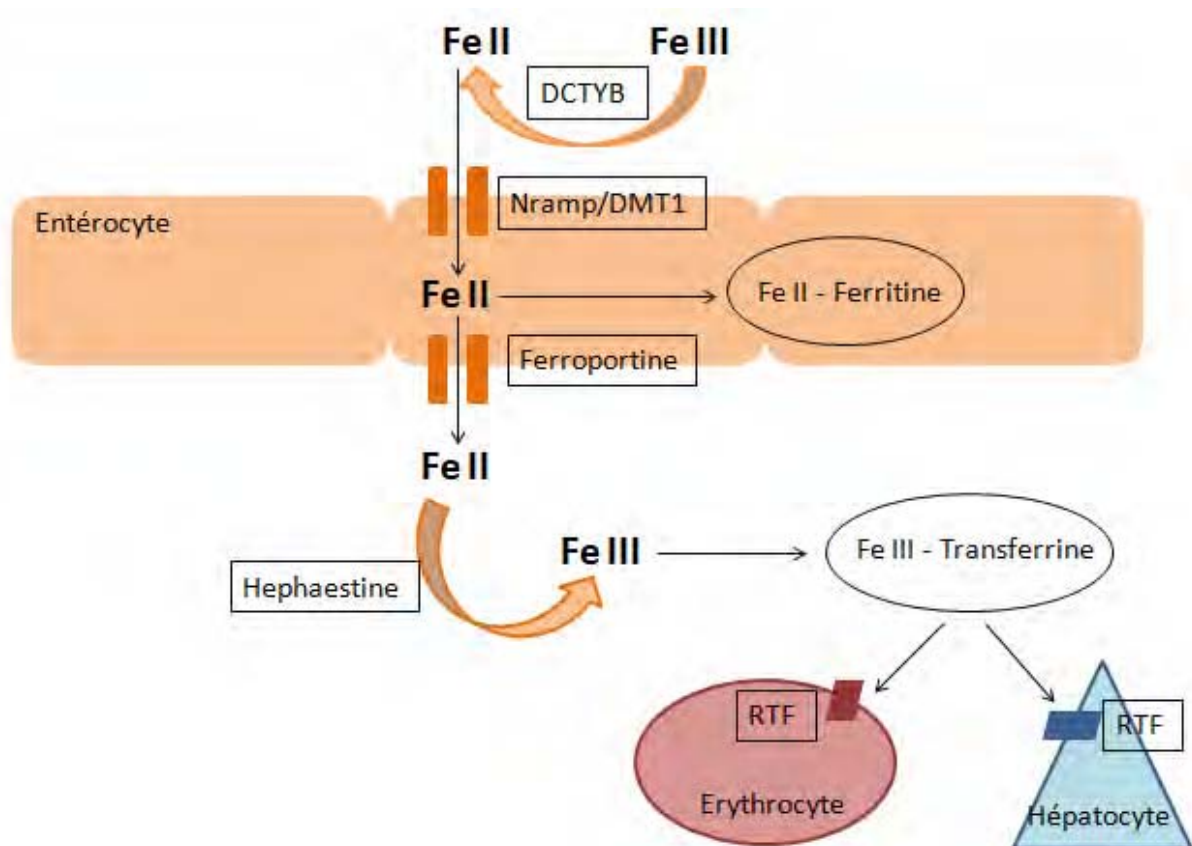
Une fois absorbé, le fer peut être stocké grâce à la ferritine, ou alors transféré au pôle basal de l'entérocyte, où il sera pris en charge par un second transporteur membranaire, la ferroportine permettant au fer de quitter la cellule.

Il est ensuite immédiatement oxydé en Fe III grâce à l'héphaestine (37). A l'état ferrique, il va se fixer à la transferrine. Afin de permettre l'importation du fer lié à la transferrine, les cellules expriment à leur surface des récepteurs à la transferrine (TRF) qui permettent l'internalisation de ce complexe dans nos cellules (érythroblastes, hépatocytes...) (38).

Une fois internalisé, le fer peut alors participer à l'érythropoïèse, entre autre, et il sera recyclé au moment de la phagocytose des globules rouges sénescents par les macrophages de la rate et de la moelle osseuse.

Là, le fer libéré peut : soit être stocké dans la ferritine (foie et rate), soit être externalisé par la ferroportine, pour à nouveau se lier à la transferrine et participer à un nouveau cycle d'érythropoïèse (37) (voir figure 18).





**Figure 18:** métabolisme du fer.

## 1.2. Les marqueurs biologiques de l'anémie ferriprive :

### a. Fer sérique :

Le fer est un élément essentiel employant par presque tous les types de cellules comme cofacteur pour des réactions biochimiques fondamentales ou comme une partie de nombreuses enzymes participant au transport d'oxygène, au métabolisme énergétique et à la synthèse d'ADN.

Les concentrations sériques du fer reflètent l'équilibre entre le flux du fer dans et hors du plasma. Le fer sérique tourne très rapidement et les niveaux de fer plasmatique sont soumis à des changements importants et rapides. Les réserves de fer montrent de vastes fluctuations dépendantes de facteurs tels que : le rythme cardiaque, le pourcentage du fer dans les grands compartiments et l'absorption (39,40). La mesure de la concentration en fer sérique est soumise à plusieurs variables qui peuvent introduire des erreurs importantes dans les résultats, comme la contamination des réactifs avec de petites quantités de fer, de la turbidité, et le piégeage de fer

en protéines plasmatiques au cours de leur précipitation (41). En outre, de nombreux facteurs, tels que les saignements menstruels chez les femmes (42,43), les processus inflammatoires aigus ou chroniques (MICI) (44-46), la chimiothérapie et l'infarctus du myocarde (47,48) peuvent influencer sur les valeurs mesurées.

En conclusion, la concentration sérique de fer est un indice peu fiable pour l'évaluation de l'IDA chez les patients atteints de MICI.

**b. Ferritine :**

La ferritine est une protéine oligomère caractérisée par une enveloppe de protéine creuse capable de stocker des quantités importantes de fer sous une forme non toxique, soluble et biodisponible. Il sert de réservoir de fer pour les besoins cellulaires de presque toutes les cellules humaines. Les principaux sites de stockage de la ferritine sont le foie, la rate et le muscle squelettique (49).

La mesure de la ferritine fournit une estimation indirecte utile des réserves de fer corporelles. De petites quantités de ferritine sécrétée dans la circulation peuvent être mesurées par immunodosage.

Chez les individus sains, les taux de ferritine sérique sont corrélés aux réserves de fer corporel. La concentration maximale possible de ferritine sérique (sous forme glycosylée) dérivée de la synthèse active de ferritine est estimée à environ 4000 µg / L. On pense que des concentrations plus élevées sont dues à la libération de ferritine intracellulaire à partir de cellules endommagées (50).

Dans la population saine, les concentrations élevées de ferritine indiquent habituellement une augmentation des réserves de fer, mais un certain nombre de troubles peuvent également augmenter les taux sériques de ferritine indépendamment du fer telles que la fièvre, infections aiguës, troubles inflammatoires chroniques (MICI), les lésions aigus et chroniques au foie, ainsi que les dommages à d'autres tissus, ou par libération de ferritine tissulaire (non glycosylée) à partir de cellules parenchymateuses endommagées, les maladies malignes et la chimiothérapie (50).

Ces facteurs peuvent entraîner une élévation des taux sériques de ferritine, ce qui peut masquer la carence en fer et compliquer la détection de la surcharge en fer.

D'autre part, les conditions qui abaissent les taux sériques de ferritine sans carence en fer sont l'hypothyroïdie et la carence en vitamine C (50).

**c. Transferrine (TRF):**

La transferrine sert de médiateur à l'échange de fer entre les tissus corporels, en prenant le fer des sites donneurs, tels que l'intestin et les macrophages, vers des cellules acceptrices comme les érythroblastes. Dans des conditions normales de fer, la TRF sérique est saturée à environ un tiers de sa capacité de liaison au fer.

La TRF est principalement synthétisée dans les hépatocytes hépatiques et en petites quantités dans le cerveau, les ganglions lymphatiques, le tissu testiculaire et les glandes mammaires (51).

La TRF sérique est un indicateur de carence en fer mais n'est pas aussi utile que le niveau de ferritine sérique. Les concentrations de TRF augmentent lorsque les réserves de fer sont épuisées et diminuent avec la surcharge en fer.

Cependant, le niveau de la TRF n'est pas un indice de fiabilité constante, puisqu'il est influencé par des facteurs autres que les variations de l'équilibre du fer. L'inflammation, l'infection, la malignité, la maladie du foie, le syndrome néphrotique et la malnutrition peuvent tous réduire la concentration sérique de TRF, tandis que la grossesse et les contraceptifs oraux l'augmenteront (50).

**d. La capacité totale de fixation du fer (CTF) :**

La capacité totale de fixation du fer indique la quantité maximale de fer nécessaire pour saturer la transferrine plasmatique.

La corrélation entre CTF et TRF est généralement considérée comme bonne, mais elle présente également des différences importantes. Bien que CTF soit moins cher, il existe plusieurs avantages de la TRF sérique. En raison de la liaison du fer aux autres protéines plasmatiques

(principalement l'albumine), Les méthodes de mesures de CTF surestiment généralement la capacité de transfert du fer et aucune valeur de référence générique n'est disponible. En revanche, plusieurs références internationalement acceptées sont disponibles pour le TRF sérique.

Compte tenu de ces observations, il est recommandé de déterminer la concentration du TRF plutôt que le CTF (52).

**e. Coefficient de saturation de la transferrine (CST):**

Coefficient de saturation de la transferrine est un indice exprimé en pourcentage et est le quotient des concentrations de fer ( $\mu\text{mol} / \text{L}$ ) / TRF ( $\text{mg} / \text{dl}$ ) dans le sérum ou le plasma multiplié par 70.9 (échantillon de sang à jeun) (28).

CST est une mesure de la teneur en fer de la TRF circulante. Normalement, il ya suffisamment de TRF dans 100 ml de sérum pour lier 250 à 450  $\mu\text{g}$  (4,4 à 8,0  $\mu\text{mol}$ ) de fer. Puisque les niveaux normaux de fer sont d'environ 1,8  $\mu\text{mol} / \text{dl}$  (100  $\mu\text{g} / \text{dl}$ ), la TRF est environ un tiers saturée en fer.

La détermination du CST ne donne qu'une indication indirecte de l'étendue de l'utilisation du fer dans la moelle osseuse et ne fournit aucune information sur l'état des réserves de fer. CST a également une certaine réactivité de phase aigue que la TRF peut être élevée dans le cadre de l'inflammation, ce qui abaisserait le CST, si le fer circulant est constant.

Dans les lignes directrices pour le diagnostic de l'anémie dans les MICI, CST est inclus dans le bilan minimal de l'anémie, ainsi que la ferritine et la CRP. Il est utilisé, en combinaison avec la ferritine, dans les critères de diagnostic de l'anémie ferriprive ou inflammatoire (32).

**f. Les récepteurs solubles de la transferrine (RST):**

Le fer sérique est délivré aux cellules via le cycle TRF-cellule, qui implique le récepteur de transferrine, un homodimère lié par des disulfures composé de deux sous-unités glycosylées identiques. Chacune des sous-unités peut lier une molécule TRF diferrique. Le nombre de Récepteurs de transferrine reflète les besoins cellulaires pour le fer, et varie à la fois en fonction du type de cellule, et aussi avec le développement morphologique de la cellule (49).

En cas de carence en fer, le nombre de RST augmente significativement. Une partie du RST est excrétée dans le plasma, la concentration peut être mesurée par un dosage immunologique et utilisé comme un indicateur de carence en fer.

Ce dosage semble particulièrement utile pour le diagnostic de l'anémie ferriprive chez les patients atteints d'une infection, d'une inflammation ou d'une tumeur maligne où la ferritine sérique n'est pas un bon indicateur de l'IDA (50). La concentration de RST dans le sérum est un indicateur de l'apport en fer disponible pour l'érythropoïèse; le RST reflète l'érythropoïèse et inversement la quantité de fer disponible pour l'érythropoïèse (28,53-55).

Contrairement à la ferritine et à la TRF, l'inflammation chronique et les lésions hépatiques n'ont pas d'effet sur les RST, ce qui devrait en faire un paramètre plus fiable que la ferritine sérique pour diagnostiquer la carence en fer chez les patients atteints de MICI (28,56).

Des concentrations accrues de RST sont rapportées dans d'autres affections de l'érythropoïèse telles que l'anémie hémolytique, la thalassémie et la polyglobulie, alors qu'elles sont réduites en anémie aplasique et dans d'autres affections associées à une érythropoïèse hypoproliférative comme l'anémie rénale (28).

En conclusion, RST représente un dosage quantitatif précieux de l'activité érythropoïétique de la moelle ainsi qu'un marqueur de la carence en fer, avec la restriction que le test n'est pas largement disponible et non standardisé, ce qui empêche son application clinique.

### **1.3. Les causes de l'anémie ferriprive :**

Les raisons de cette carence en fer sont plurifactorielles : hémorragie par l'intestin grêle, défaut d'absorption du fer, réduction de la quantité de fer apportée par l'alimentation [3,32].

#### **a. Due au régime alimentaire :**

Le régime alimentaire des patients atteints de MICI est souvent altéré afin de réduire les symptômes digestifs de la maladie. Ces modifications peuvent avoir pour conséquence une diminution d'apport en fer ou de sa biodisponibilité par rapport à une population contrôle. Une étude réalisée en 2004 s'est consacrée aux habitudes alimentaires de 91 patients atteints de

MICI et 91 personnes saines (population contrôle) sur une semaine entière (57). Cette étude a montré que l'apport en fer est plus faible chez les patients atteints de MICI que chez les personnes saines (9,3 mg/j vs 11,6 mg/j). Ils ont montré que peu de patients consomment la quantité de fer recommandé dans les apports nutritionnels de référence qui sont 14,8 mg/j pour les femmes de moins de 50ans et 8,7 mg/j pour les femmes de plus de 50ans et pour les hommes. Seuls 32% des patients atteignent cette valeur, contre 42% dans la population contrôle.

En regardant de plus près leur alimentation, ils n'ont retrouvés aucune différence significative entre les 2 groupes concernant l'apport énergétique journalier, ou encore l'apport de protéines, lipides et glucides. En revanche les céréales, moins consommées par les patients contribuent à un apport amoindri en fer.

Ils se sont ensuite intéressés spécifiquement au fer héminique puis non héminique, le fer héminique, qui représente environ 15% du fer biodisponible dans notre organisme, est retrouvé en quantité équivalente dans les 2 groupes. En revanche le fer non héminique est moins retrouvé chez les patients (8,4 mg/j vs 10,8 mg/j). Cela peut se comprendre car le fer non héminique est principalement retrouvé dans les aliments riches en fibre, qui sont justement les aliments évités par les patients par crainte d'une exacerbation des symptômes digestifs.

**b. Par malabsorption intestinale :**

Les MICI s'accompagnent fréquemment d'une malabsorption intestinale : il s'agit d'une malabsorption d'un ou plusieurs nutriments, notamment le fer, à travers la barrière intestinale.

Une étude sur 19 patients atteint de MC dont certains sont en poussées et d'autres en rémission, s'est intéressé à la concentration en fer après ingestion de celui-ci par voie orale (58). Dans le cas de forme inactive de la maladie : la concentration en fer accroît fortement puis se stabilise jusqu'à H4, alors que dans les formes actives de la MC : la concentration augmente légèrement à H1 puis décroît rapidement. Dans cette étude, les chercheurs ont corrélés cette malabsorption intestinale du fer au caractère inflammatoire de la maladie.

La deuxième hypothèse envisagée pour justifier la mauvaise absorption intestinale du fer en cas de MICI concerne le microbiote intestinal : en effet les bactéries de la flore digestive

semblent avoir un impact sur l'absorption du fer par notre organisme. La pullulation microbienne fréquemment retrouvée lors des maladies inflammatoires intestinales, est en faveur d'une mauvaise absorption des nutriments (59) et notamment du fer.

Autre hypothèse qui pourrait justifier une malabsorption en fer : le syndrome du grêle court (60). Ce syndrome fait suite à une résection intestinale d'une partie de l'intestin grêle. On parle de syndrome du grêle court quand il reste moins de 1m50 à 2m d'intestin grêle post-duodénal, ce qui peut être le cas après une résection chirurgicale dans le cas de MICI. Suite à de telles résections, l'intestin doit s'adapter et ce raccourcissement a bien sûr un impact sur le fonctionnement intestinal tout entier, avec notamment une malabsorption fonctionnelle de nombreux nutriments (dont le fer) suite à la chirurgie.

**c. Par saignements intestinaux :**

Les hémorragies digestives sont la première cause d'anémie par carence martiale. Chez la femme en âge de procréer, les saignements menstruels sont la première cause de carence martiale (61). Toutefois ces pertes sanguines ne s'intéressent qu'à une certaine catégorie de la population (femme en âge de procréer) et ne sont pas pertinentes d'une MICI. De façon plus générale, et c'est ce qui va nous intéresser ici, la perte excessive de fer s'explique par la présence de saignements digestifs (31). Dans le cas des MICI, il n'est pas rare d'observer des pertes sanguines digestives, que ce soit à l'intestin grêle, au côlon, au rectum ou encore à l'anus. Ces saignements sont la cause des différents symptômes de la pathologie : abcès, perforation, fissure, hémorroïdes, fistules, etc. S'ils sont conséquents ils peuvent être la cause de carence martiale chez ces patients.

## **2. Anémie inflammatoire :**

Sa prévalence dans une étude qui a été faite en Italie est estimée à 31% pour les patients atteints de la maladie de Crohn, et 24 % pour ceux atteints par RCH (62).

- Dans l'étude qui a été faite dans notre service de gastroentérologie en 2016, l'anémie était inflammatoire dans 26% des patients atteints de la RCH (21).
- Dans l'étude faite en Tunisie en 2016, l'anémie était inflammatoire dans 40% des cas (22).
- Dans notre étude, la fréquence de l'anémie inflammatoire est de 38%.

L'anémie inflammatoire qualifiée par les anglo-saxons d'anémie des maladies chroniques (*anemia of chronic disease* [ACD]) se rencontre dans de nombreuses situations cliniques (Tableau 4) dont le point commun est l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique.

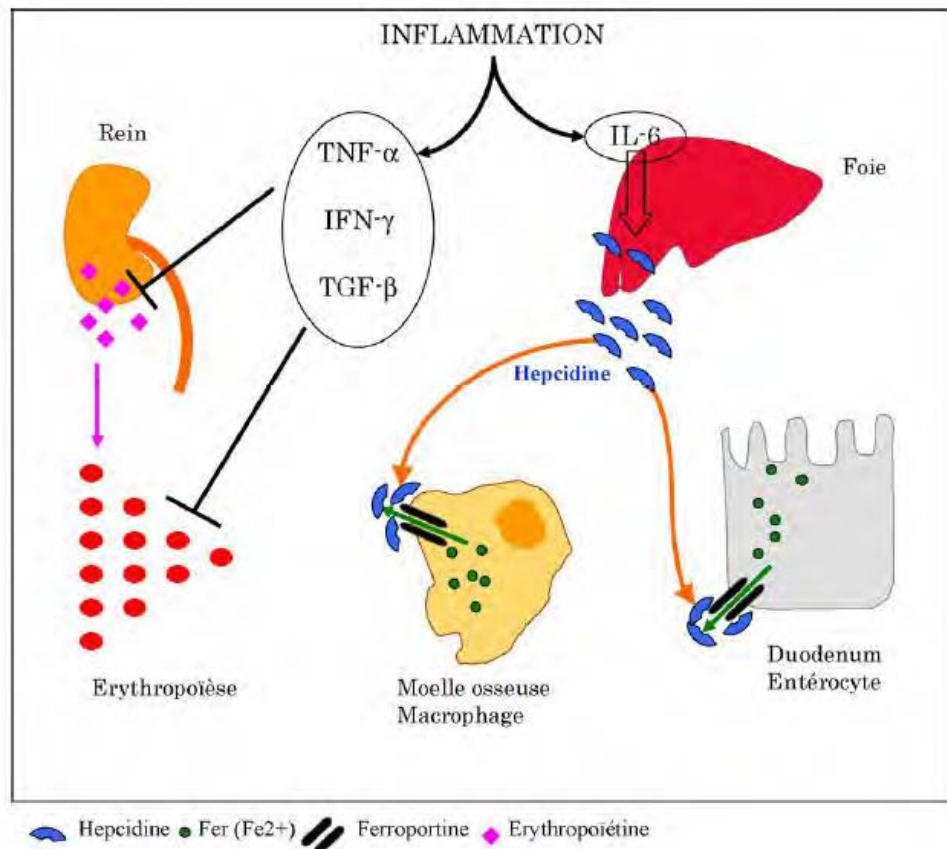
L'inflammation représente ainsi chez l'adulte la seconde cause d'anémie après la carence en fer. Les cytokines inflammatoires, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , IL-1 and IL- 6, ont un impact sur l'érythropoïèse à trois niveaux (Figure 19) :

- o une toxicité directe sur les phases précoces de l'érythropoïèse ;
- o une production insuffisante d'érythropoïétine ;
- o un déficit en fer disponible pour l'érythropoïèse. La découverte de l'hepcidine a permis de relier inflammation et perturbation du métabolisme du fer et offre ainsi de nouvelles pistes thérapeutiques.

**Tableau 5: Situations cliniques associées à l'anémie inflammatoire (63).**

Situations cliniques	Fréquence estimée (%)
Infections aiguës et chroniques	18-95 (64-66)
Cancers et hémopathies	30-77 (65,67-69)
Maladies auto-immunes Polyarthrite rhumatoïde Lupus érythémateux disséminé et connectivites Vascularites Sarcoïdose Maladies inflammatoires du tube digestif	8-71 (65,70-72)
Chronic rejection after solid-organ transplantation	8-70 (63,73,74)
Insuffisance rénale chronique	23-50 (75-77)





**Figure 19:** Anémie inflammatoire: principales caractéristiques physiopathologiques.

### 2.1. Dysrégulation de l'homéostasie du fer :

Une caractéristique de l'anémie inflammatoire est le développement de troubles de l'homéostasie du fer, avec une augmentation de l'absorption et la rétention de fer dans les cellules du système réticuloendothélial. Ceci conduit à un détournement du fer de la circulation vers des sites de stockage du système réticulo-endothélial, une limitation subséquente de la disponibilité du fer pour les cellules progénitrices érythroïdes et une érythropoïèse limitée en fer.

Pour mettre en évidence ce phénomène, une étude s'est intéressée à des souris auxquelles on injecte les cytokines pro-inflammatoires IL-1 et TNF-α. Elles développent alors rapidement une carence martiale et une anémie (78), imputable à la synthèse de ferritine (principale protéine de stockage du fer) stimulée par les cytokines (79).

Dans l'inflammation chronique, c'est la phagocytose des érythrocytes et le transporteur DMT1 qui participent au stockage du fer dans les macrophages (80,81). INF-γ, TNF-α et

lipopolysaccharides (LPS) augmentent l'expression de DMT1, et donc en conséquence, augmentent l'absorption du fer par les macrophages (82).

Les cytokines pro-inflammatoires participent également à la rétention du fer dans les macrophages en diminuant l'expression de ferroportine (protéine exportatrice de fer) et empêchant ainsi au fer de quitter les cellules (83).

De plus, les cytokines anti-inflammatoires comme IL-10 peuvent aussi induire une anémie. Une étude s'est intéressée à l'impact de l'IL-10 dans l'anémie inflammatoire, qui a montré alors une diminution significative du taux d'hémoglobine dans les groupes ayant reçu une forte dose d'IL-10 (3 groupes sur 4) contrairement au groupe placebo, suggérant ainsi l'induction d'une anémie par l'IL-10. Au cours de cette thérapie, ils ont également mis en avant une augmentation significative du taux de ferritine (à J15), ainsi que du taux de TRF plus tardivement (à J30). L'anémie dans ce cas peut s'expliquer par la stimulation de synthèse de ferritine qui va donc induire le stockage du fer, avec pour conséquence, moins de fer biodisponible pour les érythrocytes et leurs progéniteurs pour l'érythropoïèse, et donc induction d'une anémie. En conséquence, les tissus vont augmenter leur taux de TRF, ce qui en fait donc un bon indicateur de carence en fer dans les tissus (84) (figure 20).

## **2.2. Rôle de l'hepcidine :**

L'homéostasie du fer est régulée par l'hepcidine (voir figure 21).

L'hepcidine, oligopeptide anti-infectieux extrêmement conservé au cours de l'évolution, est une hormone hyposidérémiant agissant par inhibition de la ferroportine transporteur membranaire du fer soluble. L'hepcidine inhibe par cela à la fois l'absorption digestive du fer au niveau des entérocytes mais aussi la libération du fer intra-macrophagique et hépatocytaire. La surexpression d'hepcidine sera responsable d'une anémie avec carence martiale et au contraire, son absence conduit à une surcharge en fer.

Sa synthèse par les hépatocytes est augmentée par l'augmentation de la concentration plasmatique en fer, et les cytokines pro-inflammatoires : IL-6 en particulier; à l'inverse, la synthèse d'hepcidine est diminuée par l'hypoxie érythrocytaire, l'anémie, l'EPO (85).

Donc lors d'une poussée de MICI, l'IL-6 synthétisée va stimuler la synthèse d'hepcidine et ainsi piéger le fer aux entérocytes et macrophages, conduisant à une anémie inflammatoire ferriprive.

De récentes études ont permis de suggérer qu'une thérapie anti-hepcidine pourrait prévenir l'apparition d'une carence martiale, ce qui semble efficace. En revanche cela soulève également un problème : l'hepcidine est un peptide anti-infectieux, car il prive les pathogènes du fer dont ils ont besoin donc une thérapie anti-hepcidine bien qu'efficace contre l'anémie ferriprive sur un modèle murin, n'apporte aucun intérêt en terme de survie (86-90).

### **2.3. Altération de la prolifération de la lignée érythrocytaire :**

Chez les patients atteints d'anémie inflammatoire la prolifération et la différenciation des précurseurs érythroïdes : *erythroid burst-forming units* (BFU-E) et *erythroid colony-forming units* (CFU-E) sont altérées, du à l'effet inhibiteur des cytokines INF- $\alpha$ , INF- $\beta$ , INF- $\gamma$  TNF-  $\alpha$  et IL-1 (91). L'interféron- $\gamma$  semble être l'inhibiteur le plus puissant (92) comme en témoigne sa corrélation inverse avec les concentrations d'hémoglobine et les comptes de réticulocytes (93).

Différents mécanismes peuvent expliquer l'impact des différentes cytokines (INF- $\gamma$  TNF- $\alpha$  et IL-1) sur l'érythropoïèse.

En premier lieu, les cytokines pro-inflammatoires peuvent induire l'apoptose des progéniteurs érythropoïétiques de façon directe, en stimulant la formation de céramide, molécule connue pour agir dans le mécanisme d'apoptose.

La deuxième explication est une diminution d'expression des récepteurs à l'érythropoïétine (EPO) sur les progéniteurs cellulaires, avec donc pour conséquence une érythropoïèse plus lente et moins performante.

De la même façon les cytokines peuvent aussi interférer dans le mécanisme de formation de l'EPO en diminuant sa synthèse finale ou son activité.

Un autre mécanisme qui met en cause les cytokines est le fait qu'elles diminuent également l'expression d'autres facteurs hématopoïétiques que l'EPO, comme par exemple le stem-cell factor (SCF) qui est un facteur de croissance hématopoïétique se liant à un récepteur de tyrosine kinase (91,92,94).

Enfin les cytokines peuvent exercer leur toxicité sur la lignée érythrocytaire de façon directe, en facilitant la formation de radicaux libres, tels que NO (l'oxyde nitrique) ou anion superoxyde, capable d'induire l'apoptose (45).



#### **2.4. Réponse directe de l'EPO :**

L'érythropoïétine régule centralement la prolifération des cellules érythroïdes. L'expression de l'érythropoïétine est inversement proportionnelle aux taux d'hémoglobine et au niveau d'oxygénation tissulaire.

Cependant dans le cas des anémies inflammatoires, la réponse de l'EPO n'est pas proportionnelle au degré de l'anémie, due notamment à l'expression des cytokines IL-1 et TNF- $\alpha$  qui inhibent directement l'expression de l'EPO, en participant à la formation d'espèces réactives de l'oxygène, qui vont affecter l'affinité de l'EPO pour son récepteur (96-98).

La réponse des progéniteurs érythroïdes à l'EPO semble être inversement liée à la gravité de la maladie chronique sous-jacente et à la quantité de cytokines circulantes, car en présence de concentrations élevées de TNF- $\alpha$  ou INF- $\gamma$ , des quantités beaucoup plus élevées d'érythropoïétine sont nécessaires pour restaurer la formation d'unités formant des CFU-E (99).

Les cytokines pro-inflammatoires interfèrent également dans le processus du signal de transduction que transmet l'EPO après liaison à ses récepteurs (98,100).

La réponse à l'EPO est encore réduite par les effets inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires vis-à-vis de la prolifération des cellules progénitrices érythroïdes, de la diminution parallèle des récepteurs de l'érythropoïétine et de la disponibilité limitée du fer pour contribuer à la prolifération cellulaire et à la synthèse de l'hémoglobine.

Enfin, l'augmentation de la phagocytose des érythrocytes au cours de l'inflammation entraîne une diminution de la demi-vie des érythrocytes, grâce à l'action des cytokines et radicaux libres, responsables de lésions irréversibles (101,102).

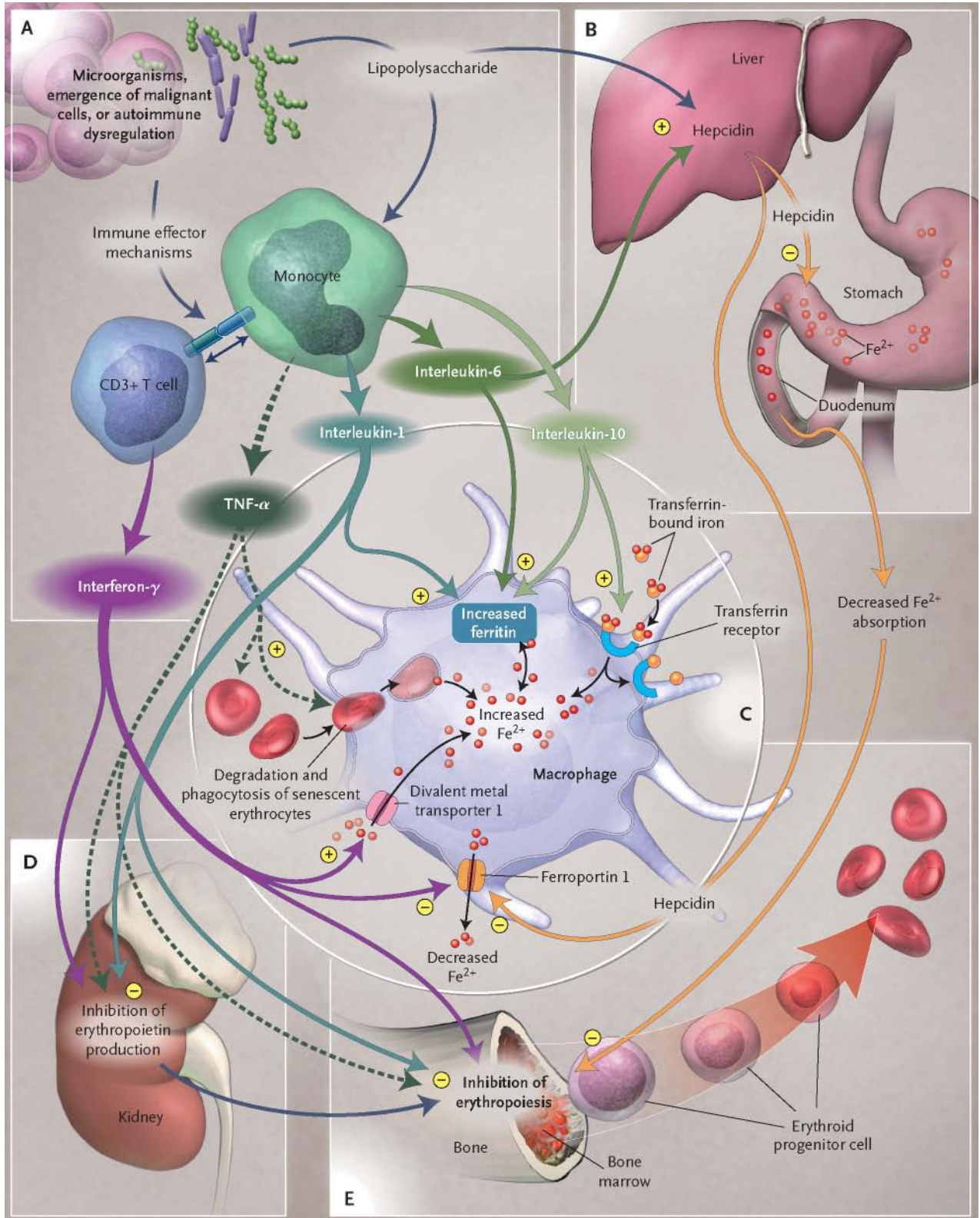
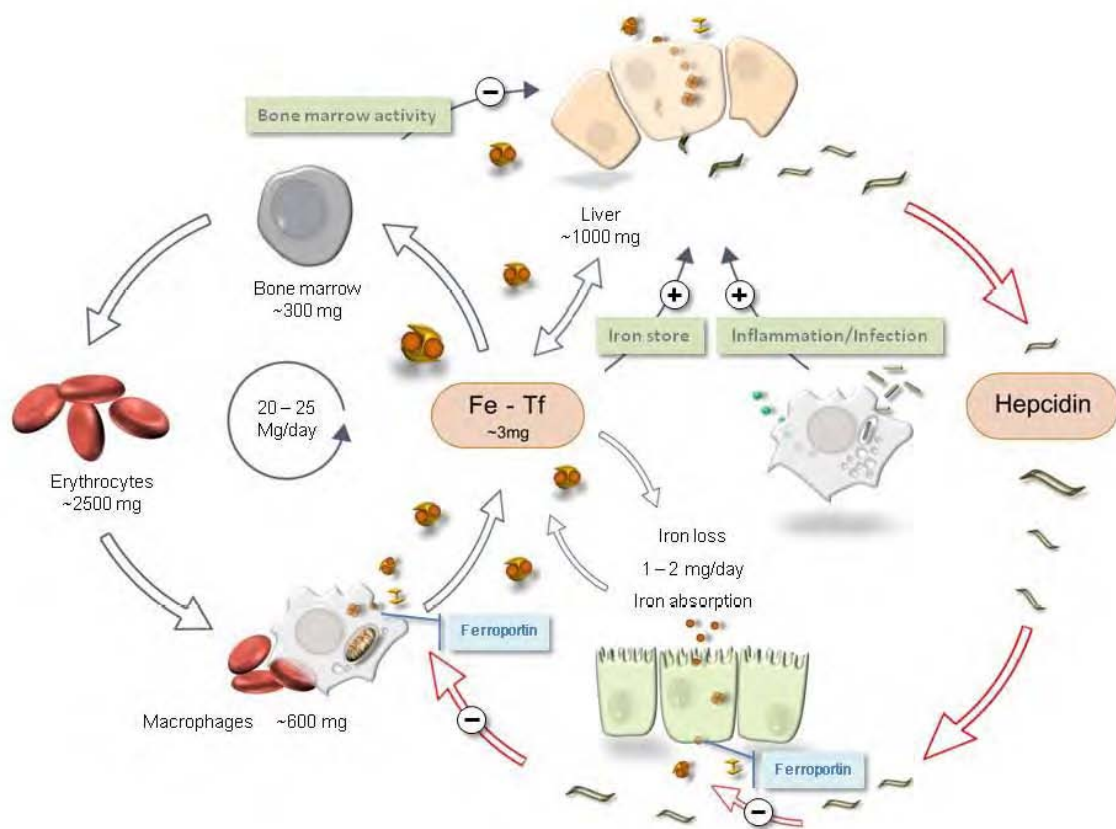


Figure 20: Mécanismes physiopathologiques de l'anémie inflammatoire (174).



**Figure 21:** Régulation de l'hepcidine (103).

### **3. Anémie par carence en vitamine B12 et acide folique :**

La carence en vitamine B12 (cobalamine) est une cause courante d'anémie macrocytaire.

La cobalamine alimentaire est clivée de sa protéine de liaison par l'acide et la pepsine dans l'estomac et se lie au facteur R, qui est produit dans la salive et l'estomac. Ce complexe se déplace vers le duodénum où la cobalamine est clivée du facteur R par les protéases pancréatiques et se lie au facteur intrinsèque (FI), qui est également produit dans l'estomac. Le composé FI-cobalamine se déplace ensuite vers l'iléon où il se lie à un récepteur spécifique, la cobalamine, puis est absorbé par la muqueuse iléale. Elle est ensuite libérée du FI et traverse la muqueuse pour arriver dans la circulation portale. Dans le plasma, elle est prise en charge par les transcobalamines qui l'amène aux organes de réserves et aux cellules utilisatrices. Les réserves totales sont importantes (2 à 4 mg) et suffisantes pour couvrir les besoins pendant 3-4 ans (104,105).

La carence en Cobalamine (vitamine B12) est particulièrement fréquente chez les personnes âgées. Toute anomalie le long de la voie peut entraîner une malabsorption B12, qui à son tour peut conduire à une carence en B12 (106–110).

La maladie de Crohn (MC) implique fréquemment l'iléon, qui est le site de l'absorption de B12. Il existe plusieurs mécanismes potentiels par lesquels la MC peut conduire à une carence en B12. Ceux-ci incluent l'inflammation de l'iléon distal, le développement des fistules, la prolifération bactérienne de l'intestin grêle et la résection de l'iléon distal (111,114).

Des études antérieures ont signalé une variation marquée de la prévalence de la carence en B12 chez les patients MC (intervalle: 0% à 60%). Des études récentes qui ont été effectuées par Headstrom et al. Évalué 201 patients MC. Cette étude indique que le taux de carence en B12 est de 18,4%. (111–113).

La rectocolite ulcéro-nécrosante (RCH) est également une maladie inflammatoire limitée au côlon, avec peu ou pas d'atteinte iléale, et la prévalence de la carence en B12 chez les patients atteints de RCH est similaire à la population générale (109,115).

La prévalence de la carence en folate chez les patients MC était de 0% à 81%. Chez les patients MC, la carence en folate semble plus fréquente que la carence en vitamine B12, en particulier chez les patients sous sulfasalazine (109).

Dans une étude menée par Erzin et al, Il a été démontré que les patients atteints de MICI avaient des niveaux de folate, de cobalamine significativement plus faibles que les témoins sains (116). Ils ont également signalé que les patients atteints de MICI active avaient des niveaux significativement plus faibles de folate, de cobalamine comparativement à ceux avec une maladie inactive.

Dans l'étude réalisée au Tunisie en 2016, 6% avaient une anémie par carence en vitamine B12 (22).

Dans notre étude, 1 patient a présenté une anémie macrocytaire secondaire à un déficit en vitamine B12, soit un taux de prévalence de 0,75%.

#### **4. Anémie médicamenteuse :**

Les dérivés salicylés (sulfasalazine et mésalazine) peuvent entraîner un trouble de l'absorption des folates donc une carence en folate, avec une hémolyse voire une aplasie (3,31).

Les immunosuppresseurs (l'azathioprine et 6 mercaptopurine) ont un effet myélosuppressif direct, et interfèrent avec l'érythropoïèse et peuvent induire également une macrocytose isolée non considérée comme pathologique (3,31).

Il est souvent admis que contrôler l'activité de la maladie est suffisant pour corriger une anémie bien tolérée mais certaines anémies persistent même après contrôle de l'inflammation (117).

Dans l'étude réalisée au Maroc, 4 patients avaient présenté une anémie sévère sous amino-salicylés. Il s'agit d'anémie microcytaire chez 01 patient et d'anémie hémolytique chez 03 patients (26).

Dans notre étude, l'anémie médicamenteuse est présente dans 8% des cas.

#### **5. Anémie hémolytique auto-immune :**

L'anémie hémolytique auto-immune est une manifestation rare et peu documentée au cours de la RCH dont le mécanisme reste mal connu. et accompagne habituellement les poussées. Le contrôle de la maladie intestinale est essentiel à la régression des signes d'AHAI (3,29,30).

#### **6. Anémie dans le cadre d'un syndrome myélodysplasique :**

Les syndromes myélodysplasiques sont rares et sont développés chez les sujets de plus de 60 ans (33). Leur survenue est exceptionnelle au cours d'une MICI.

En résumé, l'anémie dans les MICI est souvent complexe et représente généralement un exemple particulier de la combinaison, d'au moins : anémie ferriprives et anémie de maladie chronique (31,118).

Cette combinaison est retrouvée chez 48 % des patients de l'étude réalisée au Maroc (26).

Dans notre série, sa prévalence était de 10 %.



### III. DIAGNOSTIC :

Tous les patients atteints de MICI doivent être régulièrement évalués pour la présence d'anémie en raison de sa prévalence élevée, de son impact sur la qualité de vie et de la comorbidité (20), et réaliser une biologie complète afin d'identifier le mécanisme de l'anémie chronique.

Le bilan minimal selon l'ECCO (*European Crohn's and colitis organisation*) regroupe (13,119) :

- Le taux d'hémoglobine
- Le volume globulaire moyen (VGM)
- Réticulocytes
- La ferritinémie
- Le coefficient de saturation de la transferrine
- CRP (ou autres marqueurs de l'inflammation afin d'évaluer la composante inflammatoire potentielle de cette anémie).

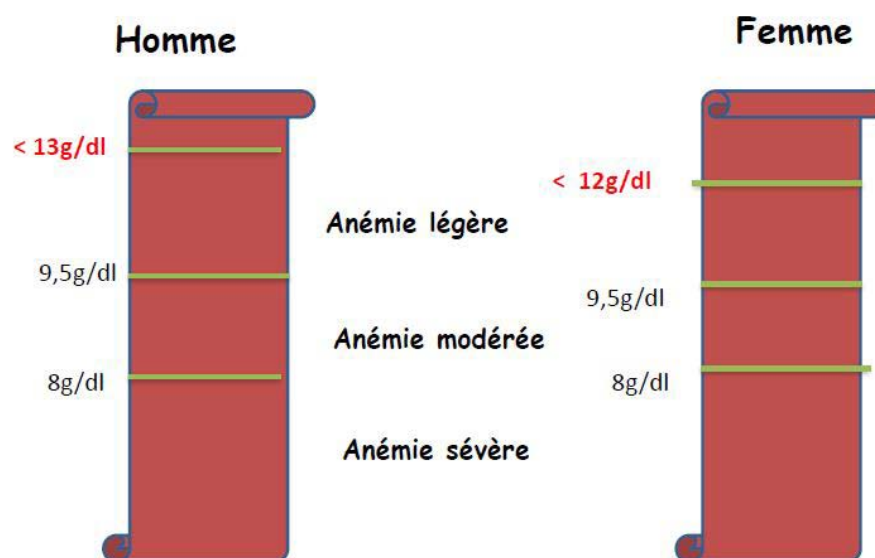
Les délais recommandés sont basés sur l'opinion des experts et reflètent la pratique clinique commune, mais ne s'appliquent pas aux patients hospitalisés. Pour les patients en rémission ou une maladie légère, les mesures doivent être effectuées tous les 6 à 12 mois. Dans les patients externes avec la maladie active de telles mesures devraient être effectuées au moins tous les 3 mois. Les patients à risque de vitamine B12 ou de carence en acide folique [par exemple, une maladie de l'intestin grêle ou une résection] ont besoin d'une surveillance adéquate. Les taux sériques de vitamine B12 et d'acide folique doivent être mesurés au moins une fois par an ou si la macrocytose est présente en l'absence de thiopurine (120).

#### 1. La mesure de l'hémoglobine :

La définition actuellement utilisée par l'OMS de l'anémie taux d'Hémoglobine inférieur à 13 g/dl chez l'homme et inférieur à 12 g/dl chez la femme, s'applique également aux patients atteints de MICI (Tableau 5) (121).

**Tableau 6: Valeur minimale de l'hémoglobine et l'hématocrite pour définir l'anémie.**

Groupe d'âge / de sexe	Hémoglobine [g/dl]	Hématocrite [%]
Enfants de 6mois à 5ans	11,0	33
Enfants de 5 à 11ans	11,5	34
Enfants de 12 à 13ans	12,0	36
Femmes non enceintes	12,0	36
Femmes enceintes	11,0	33
Hommes	13,0	39



**Figure 22: Définition de l'anémie selon l'OMS [32,28].**

Dans notre étude, 133 patients ont une hémoglobine < 12 g/dl soit un pourcentage de 50%, dont 11,09% avec une hémoglobine <8 g/dl.

## 2. VGM/TCMH/CCMH :

L'anémie hypochrome (TCMH < 28 pg/GR) et microcytaire (VGM < 80 fl) peut faire évoquer une carence martiale, toutefois leur évolution trop tardive n'est que peu utile à l'évaluation du fer fonctionnel. On peut l'observer aussi dans une inflammation chronique, une thalassémie.

Dans notre série, 81 patients présentaient une anémie hypochromes microcytaire soit un pourcentage de 60,90%, 51 patients avaient une anémie normochrome normocytaire soit un taux de prévalence de 38,34 %, et une anémie macrocytaire chez 1 patient soit 0,75%.

### 3. Ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine (CST) :

La ferritine est l'examen de première intention pour rechercher une carence en fer.

La ferritine, principale protéine de stockage du fer est le marqueur qui reflète le mieux les réserves en fer. Les valeurs physiologiques varient de 20 à 200 µg/L pour la femme et de 30 à 300 µg/L pour l'homme (37).

Une ferritinémie inférieure à 30 µg/L est un critère diagnostique pour une carence martiale, à condition que le patient ne soit pas en période de poussée inflammatoire de la maladie, car le processus inflammatoire peut augmenter le taux de ferritine. Dans ce cas, on peut considérer qu'il y a une carence même si le taux de ferritinémie est supérieur à 100 µg/L.

Le coefficient de saturation de la Transferrine (CST), 2ème marqueur essentiel pour évoquer une carence martiale, devra quant à lui être inférieur à 20 % pour définir une carence martiale d'après les dernières recommandations européennes (13).

En conditions physiologiques, il varie de 20 à 40 % chez l'homme et de 15 à 35 % chez la femme (37). Il reflète bien le transport du fer, et en cas de diminution, il faut s'attendre à une diminution de livraison du fer pour l'érythropoïèse et donc à une anémie.

**Tableau 7: critères biologiques d'une carence martiale.**

	Ferritinémie	Coefficient de saturation de la transferrine
Carence martiale en phase active	> 100 µg/L	< 20 %
Carence martiale en rémission	< 30 µg/L	< 20 %

### 4. Les récepteurs solubles de la transferrine (RST):

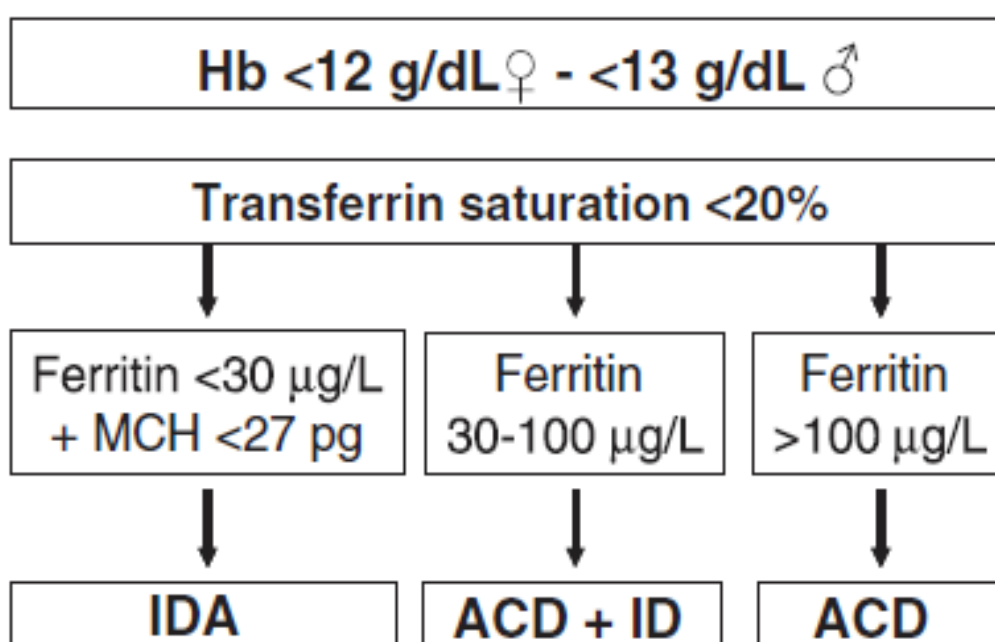
Le récepteur à la transferrine est le troisième marqueur intéressant pour définir une carence martiale, et qui permet de distinguer une anémie par carence martiale pure d'une anémie inflammatoire.

En effet, celui-ci sera augmenté en cas de carence martiale, mais à contrario, son taux n'augmentera pas en cas d'inflammation. Il s'agit donc d'un témoin plus sensible et précoce que la ferritinémie de la carence en fer dans les anémies des MICI en présence d'un syndrome inflammatoire.

En pratique courante, il n'y a pas d'indication au dosage des récepteurs solubles de la transferrine.

**Tableau 8: Comparaison entre anémie ferriprive, anémie inflammatoire, et mixte (32).**

	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte
Hémoglobine	Diminuée	Diminuée	Diminuée
VGM	Diminué	Diminué ou normal	Diminué ou normal
Ferritinémie	Diminuée	Augmentée	Normale ou Diminuée
CST	Diminué	Diminué	Diminué
RST	Augmenté	Normal	Augmenté



**Figure 23: Algorithme du diagnostic de l'anémie au cours des MICI (15).**

#### **IV. Corrélation entre l'activité de la MICI et la profondeur de l'anémie:**

Une corrélation générale existe entre l'activité de la maladie tant dans la MC que dans la RCH et la sévérité de l'anémie (15).

Une étude sur 19 patients atteints de MC dont certains sont en poussées et d'autres en rémission, s'est intéressée à la concentration en fer après ingestion de celui-ci par voie orale (58).

Dans le cas de forme inactive de la maladie : la concentration en fer accroît fortement puis se stabilise jusqu'à H4, alors que dans les formes actives de la MC : la concentration augmente légèrement à H1 puis décroît rapidement. Dans cette étude, les chercheurs ont corrélés cette malabsorption intestinale du fer au caractère inflammatoire de la maladie; avec une élévation du taux d'IL-6 et de la CRP.

Dans l'étude faite dans notre service de gastroentérologie en 2016 chez les patients atteints de la RCH, La poussée était sévère dans 50% des cas, modérée dans 18% des cas et minime dans 12% des cas alors que 20% des patients étaient en rémission (21).

Dans l'étude qui a été faite en Tunisie en 2016, 20% des patients étaient en rémission. La poussée était légère dans 5% des cas, modérée dans 27% et sévère dans 6% (22).

Dans notre série, L'anémie était plus fréquente chez les malades en poussée par rapport à ceux en rémission (76% vs 24%). Elle était légèrement supérieure au cours de la RCH active que dans la MC active (83% vs 60%). Alors qu'en rémission, la prévalence de l'anémie était supérieure au cours de la MC en rémission qu'au cours de la RCH (30 vs 17%).

Donc, il est impératif de traiter la maladie sous-jacente pour avoir un bon contrôle de l'anémie (15).

## **V. Impact de l'anémie sur la qualité de vie au cours des MICI:**

L'anémie dans les MICI réduit une qualité de vie déjà altérée, comparable à celle d'un patient atteint d'un cancer dans un stade avancé (19,122,123); Cependant, une gestion réussie de l'anémie s'est révélée améliorer la qualité de vie (124).

Les signes et symptômes de la carence en fer dépendent de la gravité et de la chronicité de l'anémie, en plus des signes habituels d'anémie, y compris la fatigue, la pâleur et une capacité d'exercice réduite. Cheilosis et koilonychia sont des signes de carence en fer tissulaire avancée.

Les principaux symptômes de l'anémie, tels que la dyspnée et la tachycardie, sont dus à une diminution des niveaux d'oxygène dans le sang et une hypoxie périphérique. Le transfert de

sang compensatoire des artères mésentériques peut aggraver la perfusion de la muqueuse intestinale (125). Le trouble de la motilité, les nausées, l'anorexie et même la malabsorption ont été attribués à l'anémie. Réduction du métabolisme et de l'efficacité énergétique pendant l'activité physique contribuent également à la perte de poids dans l'anémie (126).

L'hypoxie centrale peut entraîner des symptômes tels que des maux de tête, des étourdissements, des vertiges ou des acouphènes. Plusieurs études ont confirmé que le traitement de l'anémie améliore la fonction cognitive (127). Le fer est un composant de la myoglobine de l'hémoglobine, des cytochromes et de nombreuses autres enzymes. Ainsi, l'anémie affecte négativement presque tous les aspects de la vie quotidienne chez les patients atteints de MICI. Les hommes souffrant d'anémie ferriprive peuvent souffrir d'impuissance. La perte de libido contribue à la qualité de vie altérée dans les deux sexes (128). En outre, une carence en fer latente peut être responsable de symptômes «non hématologiques» tels que la perte de cheveux, la paresthésie des mains et des pieds et une fonction cognitive réduite, et peut également être significativement associé au syndrome des jambes sans repos.

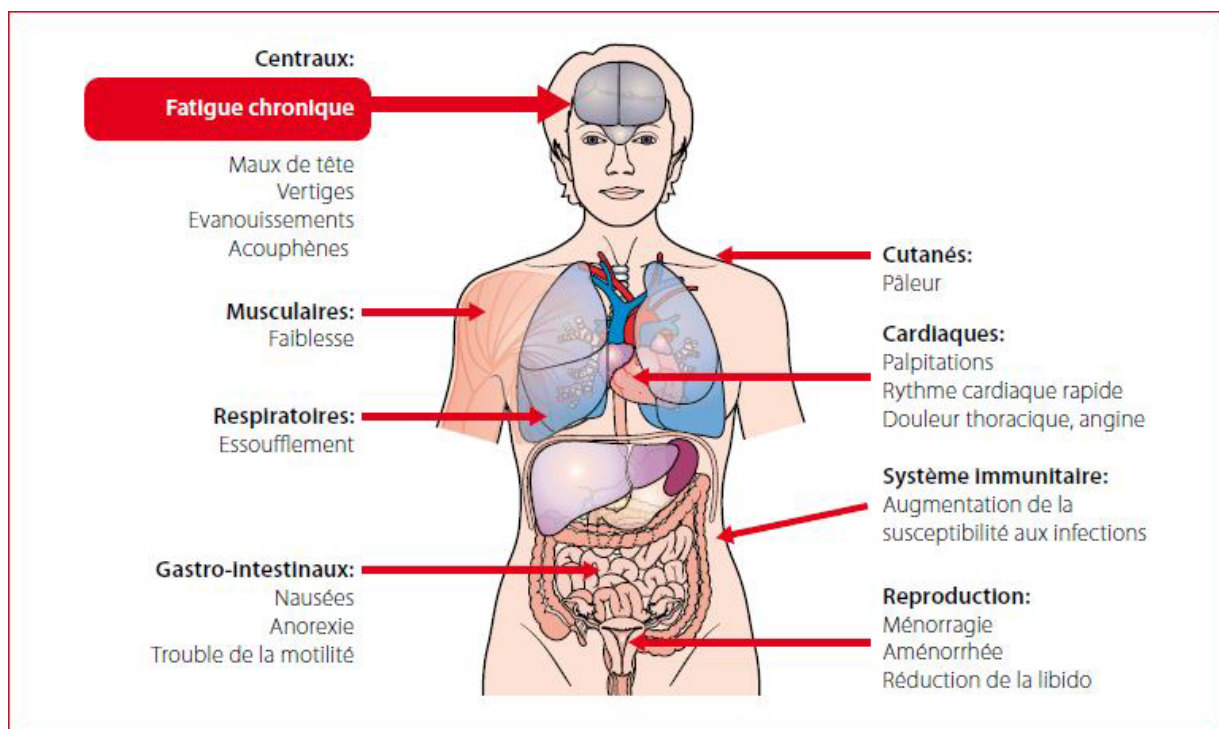


Figure 24: Symptômes de l'anémie (31,129,130)

L'anémie réduit la capacité à effectuer des activités quotidiennes normales (31). La fatigue est un symptôme fréquent de l'anémie (131). Elle est associée à des conséquences physiques, émotionnelles, psychologiques et sociales, affectant pratiquement tous les aspects de la vie quotidienne (131). La fatigue associée à l'anémie peut avoir un impact négatif sur les personnes atteintes de MICI, autant que les douleurs abdominales ou la diarrhée.

En outre, l'anémie peut détériorer la qualité de la vie, y compris en l'absence de symptômes spécifiques (132).

Depuis plusieurs décennies, il a été remarqué que les patients arrivés à s'adapter aux baisses du taux d'hémoglobine si l'anémie se développe de façon progressive, et que les signes cliniques d'anémie tels que fatigue, mal de tête, vertige, essoufflement ou tachycardie n'apparaissent que lorsqu'il y a une baisse brutale du taux d'hémoglobine (31, 133). Ceci a mené au concept « d'anémie asymptomatique ».

En vérité, le terme "asymptomatique" semble refléter le fait que les détériorations dans l'état physique, la qualité de vie et la fonction cognitive peuvent être méconnues par le médecin et le malade lui-même.

Cette adaptation à l'anémie chronique serait en fait l'adaptation à une qualité de vie inférieure (31,133).

Une étude a été faite chez les patients anémiques atteints de la maladie de Crohn qui ont été traités avec du saccharose de fer et de l'EPO (118). On a remarqué qu'il y a eu une nette amélioration de la qualité de vie, un sentiment de bien-être, une amélioration de la capacité physique et des activités sociales.

## **VI. TRAITEMENT :**

### **1. Objectifs thérapeutiques :**

La conférence de consensus européen recommande de corriger l'anémie (symptomatique) dans les MICI quand elle est décelée (13).

La vitesse de correction acceptable de l'anémie est une augmentation du taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl ou être dans des valeurs normales en 4 semaines (Grade C) (13), qui doit être considéré comme le marqueur reflétant l'efficacité thérapeutique.

Faire disparaître les symptômes liés à l'anémie et améliorer la qualité de vie.

Le traitement de la MICI est une mesure importante pour la correction de l'anémie.

## **2. Moyens thérapeutiques :**

### **2.1. Fer per os :**

Le traitement oral est plus économique mais d'efficacité retardée et souvent mal toléré. 25% des patients atteints de MICI ne tolèrent pas le traitement oral et aggravent leur CDAI (134,135). Il peut être prescrit en cas de carence sans anémie, en cas de maladie quiescente et chez les patients supportant le traitement oral.

Le traitement actuel de la carence en fer repose sur divers suppléments oraux à base de fer. Le fumarate ferreux, le sulfate ferreux et le gluconate ferreux, qui contiennent respectivement du fer ferreux (33%, 20% et 12% du fer élémentaire), sont les préparations orales les plus fréquemment utilisées.

Le fer oral est populaire parmi les médecins en raison du coût inférieur, d'une méthode non invasive, facile d'administration et d'un profil de sécurité établi.

En raison de l'augmentation de la biodisponibilité du fer dans un environnement acide, la combinaison avec la vitamine C est utilisée pour optimiser le traitement.

La dose de fer élémentaire recommandée par les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies est de 30 mg / jour pour la prophylaxie de la carence en fer dans les MICI et de 50 à 60 mg / jour pour le traitement (136).

La réponse la plus précoce au traitement est observée après 4 jours de la première dose lorsque le taux de réticulocytes dans le sang commence à augmenter (avec un taux maximum à 7-10 jours après le début du traitement).



Parallèlement, le taux d'hémoglobine augmente de 1-2 g / dL toutes les 2 semaines (137,138).

Il est à noter qu'un niveau approprié de fer n'est pas réalisable brièvement; Le traitement recommandé doit durer jusqu'à 5 mois ou pendant au moins 3 mois après la reconstitution complète des réserves de fer (28,139).

Il faut aussi souligner que la supplémentation orale en fer est utilisée dans les carences en fer légers à modérés (Hb > 10 g / dL, ferritine < 100 ng / mL, saturation en transferrine < 20% et déficit en fer total: 1300-1800 mg) (140).

Bien que le fer oral soit une option très courante pour l'anémie et la carence en fer chez les patients atteints de MICI, plusieurs études suggèrent que ce n'est pas la forme la plus appropriée dans le traitement de base.

Lugg et al (141) ont rapporté que 2 des 3 patients atteints de MICI avaient subi une thérapie orale inefficace et que les effets indésirables avaient accompagné 51% des cas. La plupart des patients sont insatisfaits de leur traitement au fer par voie orale principalement en raison de problèmes de tolérabilité. Les suppléments oraux de fer peuvent causer un certain nombre d'effets indésirables, en particulier dans le système digestif, tels que la douleur épigastrique, la nausée, la flatulence et la diarrhée chez jusqu'à 20% des patients.

En conséquence, les effets indésirables peuvent conduire à une interruption du traitement chez jusqu'à 21% des patients atteints de MICI.

De plus, le fer administré par voie orale n'est absorbé que partiellement et les sels de fer non absorbés peuvent être toxiques pour la muqueuse intestinale, probablement par la réaction de Fenton (142). Des doses élevées peuvent également aggraver l'inflammation car les sels non adsorbés semblent présenter une action pro-inflammatoire (143).

Enfin, une des dernières études a démontré que la réponse à la thérapie par le fer par voie orale dépend du niveau de la protéine C réactive (CRP) chez les patients atteints de MICI et que la CRP de base élevée est liée à une réponse plus faible de l'hémoglobine chez ces patients (144).

Par conséquent, le fer doit être administré par voie orale aux patients atteints de MICI seulement avec une maladie inactive ou légère.

Pour contourner le problème mentionné ci-dessus, de nouvelles préparations orales de fer sont conçus. Par exemple, le maltol ferrique, une combinaison de fer et de maltol (3-hydroxy-2-méthyl-4-pyrone), est actuellement en phase 3 du programme d'essais cliniques, et les résultats sont encourageants.

Le maltol ferrique présente un profil de sécurité satisfaisant et normalise rapidement les taux d'hémoglobine, ce qui en fait un médicament idéal pour traiter la carence en fer légère à modérée chez les adultes atteints de MICI, qui sont intolérants aux préparations orales de fer actuellement disponibles avant la mise en œuvre Fer parentérale (145).

Dans notre série, 37,59 % des patients ont été mis sous fer oral (TARDYFERON® 80 mg). On leur a proposé de prendre le comprimé au moment du repas afin d'augmenter sa tolérance et diminuer l'incidence des effets indésirables.

## **2.2. Fer intraveineux :**

Bien que plus des deux tiers des patients atteints de MICI reçoivent encore une supplémentation orale en fer (146). La plupart des patients se contentent d'un traitement par voie intraveineuse (IV) (18), ce qui semble une bonne alternative.

Pour la première fois, le fer IV a été utilisé avec succès pour traiter la carence en fer dans les maladies chroniques dans la première moitié du vingtième siècle (147). Cependant, cette approche est devenue plus populaire lorsque de nouvelles préparations ont été conçues (148-151) en raison de leur plus grande efficacité, de leur innocuité et de la diminution de la réaction de type anaphylactique (152).

En général, la thérapie au fer IV est mieux tolérée par les patients qui ont dû interrompre la supplémentation orale en fer en raison d'un effet indésirable lourd; Le fer IV doit donc être utilisé lorsqu'il y a intolérance aux préparations orales. En outre, les patients présentant une réponse insuffisante (augmentation Hb inférieure à 2 g / dL dans les 4 semaines) devraient être considérées pour recevoir une thérapie IV de fer au lieu de suppléments oraux (32).

De plus, le fer IV semble plus efficace pour améliorer le niveau d'hémoglobine et s'est avéré plus efficace pour augmenter le taux de ferritine (153,154).

Le traitement IV de fer devrait être ainsi une forme primaire de la thérapie en cas d'anémie sévère (hémoglobine, 10 g / dL), la maladie active (CRP 0,5 mg / L), la nécessité d'une reprise Hb rapide et tout en traitant avec des agents d'érythropoïétine (32,155).

Notamment, la thérapie de remplacement du fer par voie parentérale améliore la qualité de vie plus efficacement que la supplémentation orale au fer (32).

Fait intéressant, Çekic et coll (156) ont observé une augmentation plus importante de la qualité de vie chez les patients atteints de la RCH que la MC.

Les premières préparations de fer IV ont porté du fer sous forme d'oxyhydroxyde, ce qui implique sa toxicité.

Le fer dextran de poids moléculaire élevé a été introduit en 1954 et a permis la mise en œuvre de doses plus élevées à la thérapie, mais le risque d'anaphylaxie a également été augmenté. Les effets secondaires sévères ont diminué en 1991, lorsque des préparations de fer dextran de faible poids moléculaire ont été développées. Par conséquent, des études portant sur l'efficacité et la sécurité du fer dextran de faible poids moléculaire chez les patients atteints de MICI ont été réalisées chez les adultes et chez les enfants (157–159). En ce qui concerne les patients adultes, les réactions anaphylactiques ont été observées dans 2% à 6% de tous les cas étudiés.

Des préparations de fer sans dextran sont disponibles en 1999 et 2000, où le gluconate de fer et le saccharose de fer ont été découverts, respectivement.

Les études réalisées au cours des 10 dernières années ont montré une efficacité, un profil de sécurité élevé et une grande disponibilité de saccharose de fer, et depuis, le saccharose de fer est devenu un traitement standard de la carence en fer dans les MICI (118,135,160–164).

Au cours des dernières années, de nouvelles formulations de fer IV, du carboxymaltose ferrique, du ferro ferumoxytol et de l'isomaltoside de fer ont été signalées.

Ces nouvelles préparations ne nécessitent pas de dosage avant le début du traitement en raison du risque réduit de libération de quantités de fer libres dans le sang et de l'absence de toxicité aiguë (165).

De nouvelles préparations parentérales de fer peuvent être administrées à des doses plus élevées car elles sont plus sûres que les formulations traditionnelles de fer (faible poids moléculaire en fer dextran, gluconate de fer et saccharose de fer) et la durée du traitement est raccourcie.

Actuellement, la plupart de ces nouvelles formulations de fer IV sont encore en essais cliniques chez les patients atteints de MICI.

Le carboxymaltose ferrique est la seule nouvelle préparation de fer IV, déjà approuvée pour traiter les patients atteints de MICI en Europe (166,167).

A savoir, Kulnigg et al (167) dans une étude randomisée ont démontré l'efficacité et la bonne tolérance de l'incomparaison de carboxymaltose avec les préparations orales de fer.

Évidemment, Evstatiev et al ont comparé le carboxymaltose ferrique et le saccharose de fer dans une étude multinationale randomisée et ont démontré la supériorité de cette nouvelle formulation dans le traitement de l'anémie dans les MICI par rapport au saccharose de fer.

En outre, un plus grand nombre de patients qui ont été traités par carboxymaltose ferrique ont atteint soit une augmentation de 20 g / L du taux d'hémoglobine, soit une normalisation du taux d'hémoglobine par rapport au groupe de saccharose de fer (166).

Actuellement au Maroc, le saccharose de fer (Venofer®) est le produit dont nous disposons, et tous nos patients ayant eu besoin de fer injectable avaient reçu le Venofer® à raison de 3 perfusions par semaine suivies en cas de disponibilité d'une perfusion par semaine.

**Tableau 9: Spécialités de fer intraveineux.**

	Fer dextran	Fer saccharose	Carboxymaltose ferrique
<b>Nom de spécialité</b>	Ferrisat®	Venofer®	Ferinject®
<b>Dose par injection</b>	Max 20mg/kg	100-300mg	500-1000mg (max 20mg/kg)
<b>Délai de perfusion</b>	4 - 6h	30 - 90min	15min
<b>Dose cumulée</b>	Formule de Ganzoni	Formule de Ganzoni	Formule simplifiée fonction du poids et du taux d'Hb
<b>Effets indésirables</b>	Risque anaphylactique +++	Troubles cardiovasculaires et digestifs Perturbations du goût Risque anaphylactique	Nausées, céphalées, HTA, troubles cutanés, hypophosphatémie, Risque anaphylactique

**Tableau 10: Schéma posologique simplifié du carboxymaltose ferrique (166).**

	Poids du patient < 70 kg	Poids du patient > 70 kg
<b>Hb ≥ 10 g/dL</b>	1000 mg	1500 mg
<b>Hb entre 7 et 10 g/dL</b>	1500 mg	2000 mg

La formule de Ganzoni est une formule utilisée pour calculer le déficit en fer, valable pour le Ferrisat® et le Venofer® est la suivante: Besoin en fer (mg) = poids corporel (kg) x (Hb cible - Hb mesurée) (g/dl) x 2,4+500 mg de réserves en fer.

Selon Guidelines ECCO 2014 (119) le fer injectable est plus efficace et mieux toléré, et précise ses indications absolues :

- Intolérance ou réponse insuffisante au fer oral après 2 semaines de traitement
- Anémie sévère
- Activité prononcée de la maladie
- Traitement par EPO (pour optimise EPO ou si action rapide est souhaitée)

Dans l'étude réalisée au Maroc, 39 patients (7.5%) ont bénéficié du fer IV à raison d'une à deux cures maximum, avec un retentissement rapide et positif sur la qualité de vie des patients (26).

Dans notre étude, 7 patients qui présentaient une anémie sévère par carence martiale ont bénéficié du traitement par fer IV, soit un taux de prévalence de 5,26%.

### **2.3. Les agents stimulants de l'érythropoïèse :**

Les agents stimulants de l'érythropoïèse sont utilisés depuis longtemps pour traiter l'anémie chez l'insuffisant rénal aigu, et leur utilisation s'étend maintenant à l'anémie dans le cas de cancer, polyarthrite rhumatoïde et MICI. Ils sont indiqués en cas d'échec ou de résistance au traitement par fer intraveineux (168).

L'érythropoïétine (EPO) est le principal agent stimulant de l'érythropoïèse, il stimule la synthèse des cellules souches des hématies : c'est une hormone naturelle synthétisée principalement au rein, et au foie pour une petite partie.

L'EPO humaine recombinante a été la première génération d'agents stimulants de l'érythropoïèse avec l'EPO  $\alpha$  et  $\beta$ .

Plus récemment de nouvelles molécules ont été synthétisées et présentent l'avantage d'une demi-vie plus longue et donc d'une administration moins fréquente (168).

C'est notamment le cas de darbepoïétin $\alpha$  (Aranesp<sup>®</sup>) qui présente la même efficacité que l'EPO mais avec une demi vie 3 fois supérieure (25h au lieu de 9h) ce qui permet d'envisager une administration hebdomadaire voir même une semaine sur 2 au lieu d'une à 3 fois par semaine avec l'EPO.

Une autre molécule a également vu le jour : CERA= Continuous Erythropietin Receptor Activator, il s'agit d'un agent stimulant de l'érythropoïèse qui active le récepteur à l'EPO et présente l'avantage d'une longue demi vie (130h) ce qui permet une administration mensuelle. Le deuxième avantage de cette nouvelle molécule est que, contrairement aux autres, elle n'a pas besoin d'être conservée au réfrigérateur (168).

Une supplémentation en fer couplée à un agent stimulant de l'érythropoïèse permet une meilleure absorption du fer, et le rend plus disponible pour l'érythropoïèse (169).

Des taux élevés de transferrine, de RTf et d'EPO témoignent d'une réponse favorable à la supplémentation martiale tandis que de faibles taux suggèrent une mauvaise réponse et la nécessité d'une supplémentation en agents stimulants de l'érythropoïèse.

L'utilisation de l'EPO dans le traitement de l'anémie au cours des MICI doit être réservée aux patients atteints d'anémie sévère et symptomatique, réfractaires à une supplémentation IV en fer, qui auraient besoin de transfusions sanguines et pour lesquelles une thérapie agressive à l'encontre de la maladie (immunosuppresseurs, anti-TNF, etc.) n'a pas permis de réduire l'inflammation de la muqueuse (169).

Les effets indésirables relatifs au traitement par un agent stimulant de l'érythropoïèse les plus fréquemment retrouvés sont les suivants (168) : l'hypertension artérielle, survient dans 5 à 24% des cas, le risque de troubles cardiovasculaires avec des cas de thromboses ou d'embolies pulmonaires qui surviennent majoritairement lorsque le taux d'Hb augmente trop rapidement (plus d'1g/dl toutes les 2 semaines).

Les doses habituellement utilisées de l'EPO sont de 150UI/kg en sous cutané trois fois par semaine. Le darbepoïetine peut être administré à la dose de 0,45 toutes les 2 semaines ; et le CERA à 0,6 µg/kg toutes les 2 semaines. Une fois que le patient est stabilisé, la dose peut être doublée.

Donc, l'efficacité thérapeutique de l'EPO est limitée par le déficit en fer concomitant. Par ailleurs, son coût est élevé : le traitement par fer IV coûte seulement 0,8% de celui par EPO.

Dans notre étude, aucun de nos patients n'a été mis sous EPO.

#### **2.4. Transfusions sanguines :**

Le recours à la transfusion dans cette situation doit être limitée et réserver à des situations spéciales:

- Anémie aigue avec instabilité hémodynamique
- anémie sévère (fatigue importante)
- Echech des autres traitements.

De plus, la transfusion garde un risque infectieux, thrombose artério-veineuse, accidents et incidents transfusionnels, transfusion-induced immunomodulation.

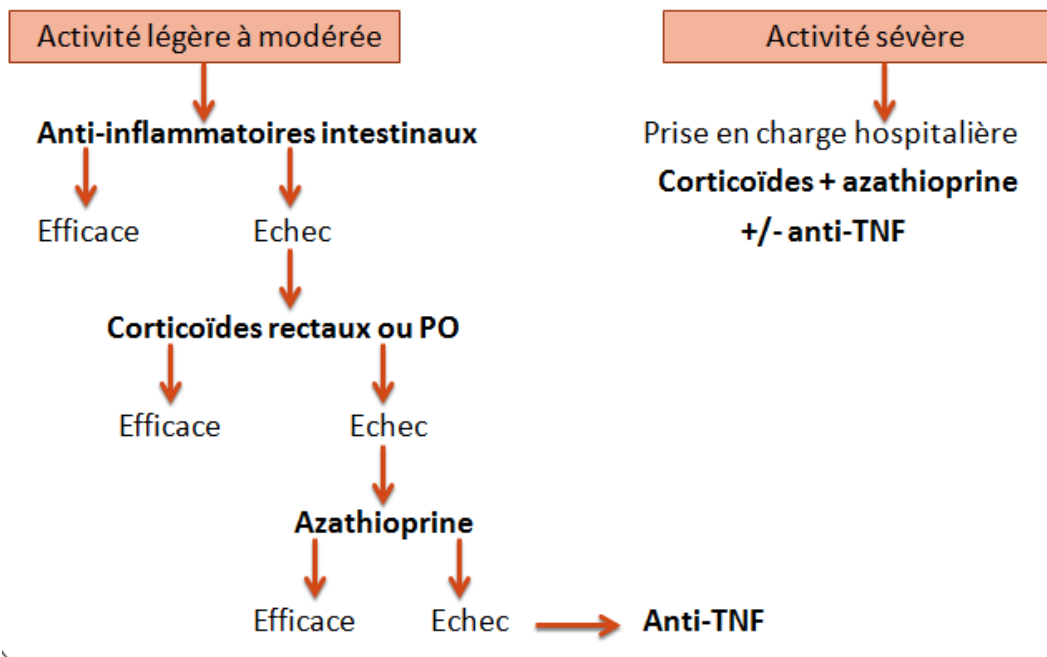
Dans l'étude réalisée au Maroc, 20% des patients avec anémie aigue (hg <10g/dl) ont été transfusés (26).

Dans notre étude, 14 patients avec une Hb < 8 g/dl ont été transfusés, en respectant les règles générales de transfusion, soit un taux de prévalence de 10%.

### 2.5. Contrôle de l'inflammation :

Le traitement médical des MICI dépend essentiellement de la sévérité de la maladie, de sa localisation, des complications et de la réponse aux précédentes thérapeutiques. Le but est de contrôler l'inflammation, de corriger les déficiences nutritives, et de palier aux symptômes tels que douleurs abdominales, diarrhées et rectorragies (33,170).

La stratégie thérapeutique dans les MICI est fondée sur une escalade thérapeutique en fonction de l'évolution clinique (figure 25)



**Figure 25:** Stratégie thérapeutique médicamenteuse des MICI.

Les médicaments utilisés en première intention d'une poussée légère ou modérée sont les amino-salicylés qui vont inhiber la synthèse des prostaglandines. Parmi ces médicaments on peut citer la mésalazine (Pentasa®) ou la sulfasalazine (= Salazopyrine®) (171).



Dans notre étude, 61 patients sont traités par les amino-salicylés soit un taux de prévalence de 45%.

Dans les formes sévères, l'inflammation peut être contrôlée par des corticostéroïdes. En raison d'apparition d'effets secondaires et de corticodépendance, les corticostéroïdes sont prescrits pour une période courte et pas en traitement d'entretien.

Dans notre étude, 82 patients sont traités par corticoïdes seul ou en association avec d'autres thérapeutiques, soit un taux de prévalence de 61%.

En cas d'échec ou d'intolérance aux corticoïdes, un traitement immunosuppresseur pourra être initié avec l'azathioprine (=Imurel®) ou ciclosporine.

Dans notre étude, 59 patients sont traités par des immunosuppresseurs, soit un taux de prévalence de 44%.

Et enfin dans les formes non contrôlées/mal tolérées par un traitement corticoïde ou immunosuppresseur et lors de poussées sévères, on peut proposer un traitement par biothérapie, (103) telles que l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®).

Dans notre série, 5 patients sont traités par Remicade®, soit un taux de prévalence de 3,81%.

Dans certains cas les traitements médicamenteux sont inefficaces et il faudra avoir recours à la chirurgie : dans le cas de la MC il s'agira de résections limitées qui ne guérissent pas la maladie, et la récurrence apparaîtra alors le plus souvent sur le siège de la précédente intervention. Dans le cas de la RCH c'est une colectomie totale à visée curative qui sera proposée (36).

Dans notre étude, 29 patients ont été opérés dont 1 seul patient atteint d'une RCH, soit un pourcentage de 21%.

#### **2.6. Conseils et adaptation diététique:**

L'augmentation de la quantité d'aliments riches en fer peut aider à maintenir les réserves de fer à un niveau approprié.

Cette adaptation peut s'avérer difficile pour les personnes atteintes de RCH ou de la MC, car elles doivent souvent suivre un régime alimentaire strict afin de soulager les symptômes gastro-intestinaux.

Certains aliments peuvent aggraver les douleurs abdominales et les diarrhées, en particulier pendant les poussées. Ces restrictions alimentaires comprennent souvent des aliments riches en fer (131).

**a. Quantité de fer nécessaire:**

La quantité de fer nécessaire dépend de l'âge, du sexe et de la quantité stockée dans l'organisme.

Un individu en bonne santé perd environ 1 à 2 mg de fer par jour (61), notre apport en fer issu de l'alimentation doit donc être d'environ 1 à 2 mg afin de compenser cette perte quotidienne.

Toutefois, le corps n'absorbe qu'environ 5 à 15% du fer des aliments qui traversent le tractus gastro-intestinal (131).

Pour la population en général, l'apport recommandé en fer s'élève à 8 à 10 mg par jour (131).

Pour les personnes atteintes de RCH ou de la MC, ce niveau est très difficile à atteindre, car les aliments riches en fer sont parfois déconseillés pendant les poussées, et la nature de la maladie peut réduire la capacité du corps à absorber le fer consommé. En outre, le fer perdu par hémorragie gastro-intestinale peut aggraver le problème (131).

**b. Les aliments qui contiennent du fer :**

Le fer alimentaire est disponible sous deux formes (131) :

- Le fer héminique, qui se trouve dans l'hémoglobine et la myoglobine de la viande, de la volaille et du poisson.
- Le fer non héminique, qui se trouve principalement dans les plantes, céréales, légumineuses, légumes et fèves.

Les viandes, notamment rouges représentent les principales sources de fer, car le fer héminique qu'elles contiennent est plus facilement absorbé par l'organisme et maintient les réserves de fer à un niveau acceptable (172). Les céréales enrichies représentent une excellente source de fer non héminique (172).

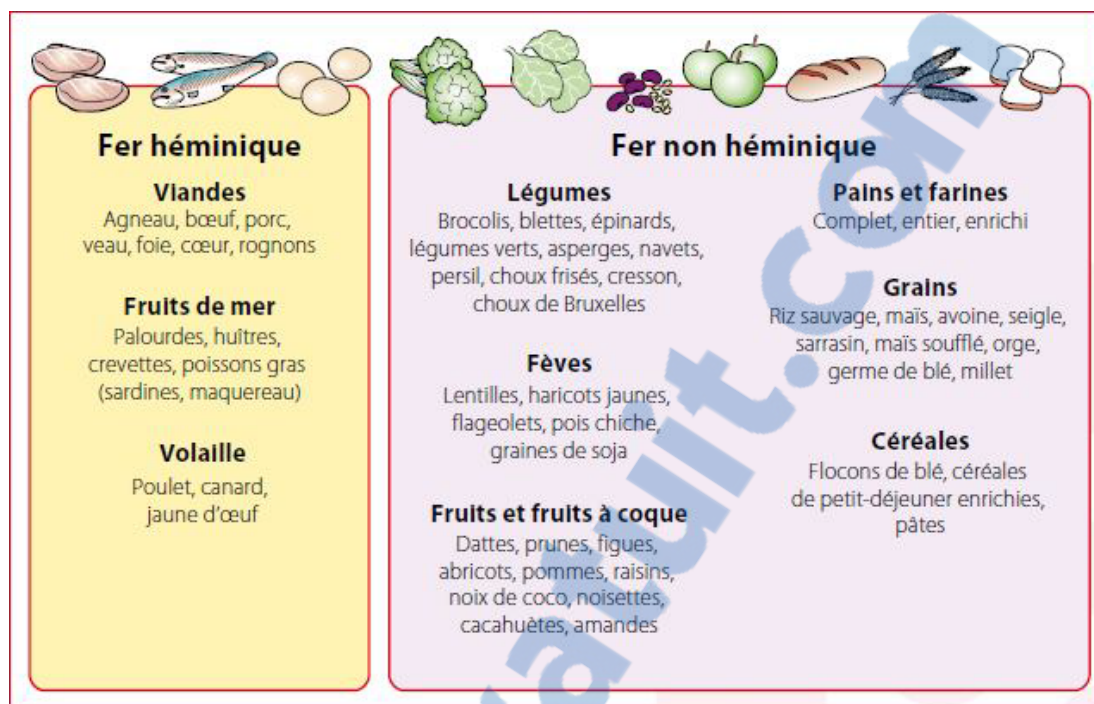


Figure 26: Sources diététiques de fer (131,173).

Lors du calcul de la consommation quotidienne d'aliments riches en fer, il est important de prendre en compte le fait que l'organisme n'absorbe pas l'intégralité du fer présent dans les aliments (131).

La consommation d'aliments riches en vitamine C favorise l'absorption du fer de votre alimentation, en particulier des aliments contenant du fer non héminique (131).

Bien que les sources diététiques aident à conserver suffisamment de fer dans votre organisme, il est important de noter que le type d'anémie des patients atteints de RCH ou de la MC ne sera probablement pas corrigé par le régime alimentaire seul. L'introduction d'un traitement par suppléments de fer par voie orale, ou intraveineuse peut s'avérer nécessaire si le régime alimentaire ne suffit pas à maintenir des réserves ferriques suffisantes en raison, par exemple, d'une hémorragie continue.

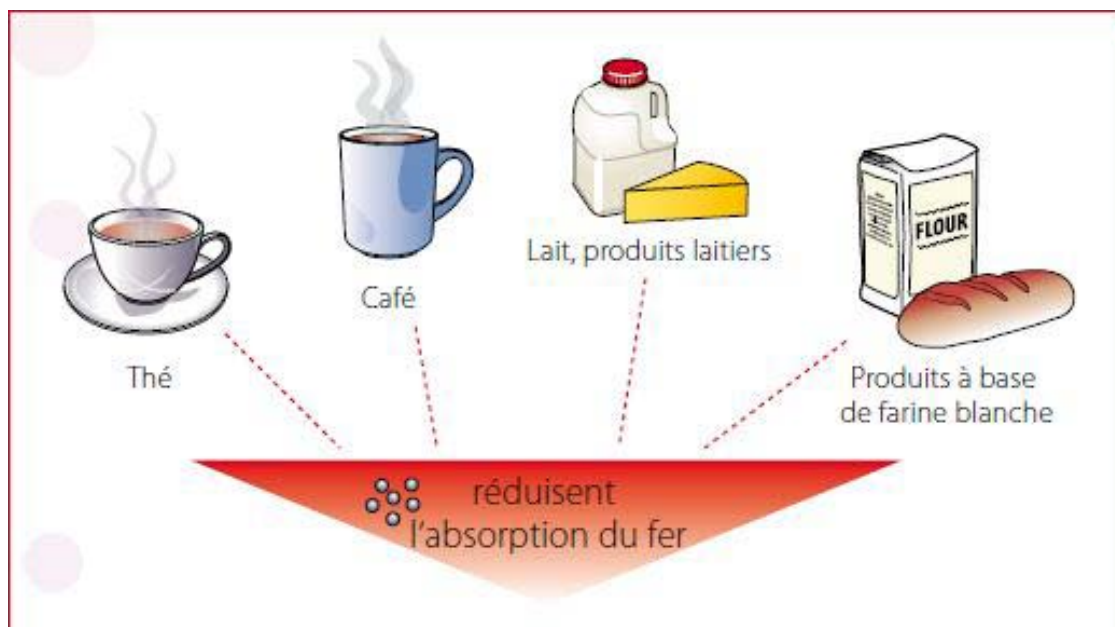
#### c. Les aliments à éviter :

Au cours d'une poussée, certains aliments riches en fibres, comme le pain complet et les céréales de petit-déjeuner peuvent aggraver certains symptômes, tels que la diarrhée. Lorsque

les symptômes s'améliorent, les fibres peuvent être progressivement réintroduites dans le régime alimentaire.

Au cours d'une rémission, les patients atteints de RCH ou de la MC peuvent suivre un régime alimentaire très varié, y compris des aliments riches en fer, qui aide à maintenir les réserves ferriques.

Certains aliments peuvent réduire la quantité de fer disponible dans l'organisme et inhiber son absorption. Il est, par exemple, déconseillé de boire du thé dans les 30 à 60 minutes avant et après les repas à base d'aliments contenant du fer non hémunique, car les composants du thé réduisent la quantité de fer absorbé (131). Des exemples d'aliments pouvant réduire l'absorption du fer par l'appareil digestif sont illustrés dans la figure 27.



**Figure 27:** Aliments pouvant réduire l'absorption du fer (131,173).

### **3. Contrôle de l'efficacité du traitement :**

Chez le patient asymptomatique, l'hémoglobine doit être évaluée au bout de 4 semaines, et plus tôt chez le patient symptomatique afin de modifier la thérapeutique mise en route.

Sous fer per os, une ferritinémie > 100 ng/ml, témoin d'une réserve en fer correcte.

Sous fer injectable, la ferritinémie est souvent faussement élevée; il faut attendre 8 à 12 semaines après la dernière perfusion pour en faire le dosage.

#### 4. Algorithme thérapeutique :

Plusieurs protocoles concernant l'exploration et le traitement de la carence martiale au cours des MICI ont déjà été élaborés par le passé.

Fin 2012 les Docteurs Faure et Moreau publient pour le Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépto-gastro-entérologie (CREGG) un algorithme mettant en lumière les critères de diagnostic d'une carence martiale ainsi que les possibilités de traitements (figure 28).

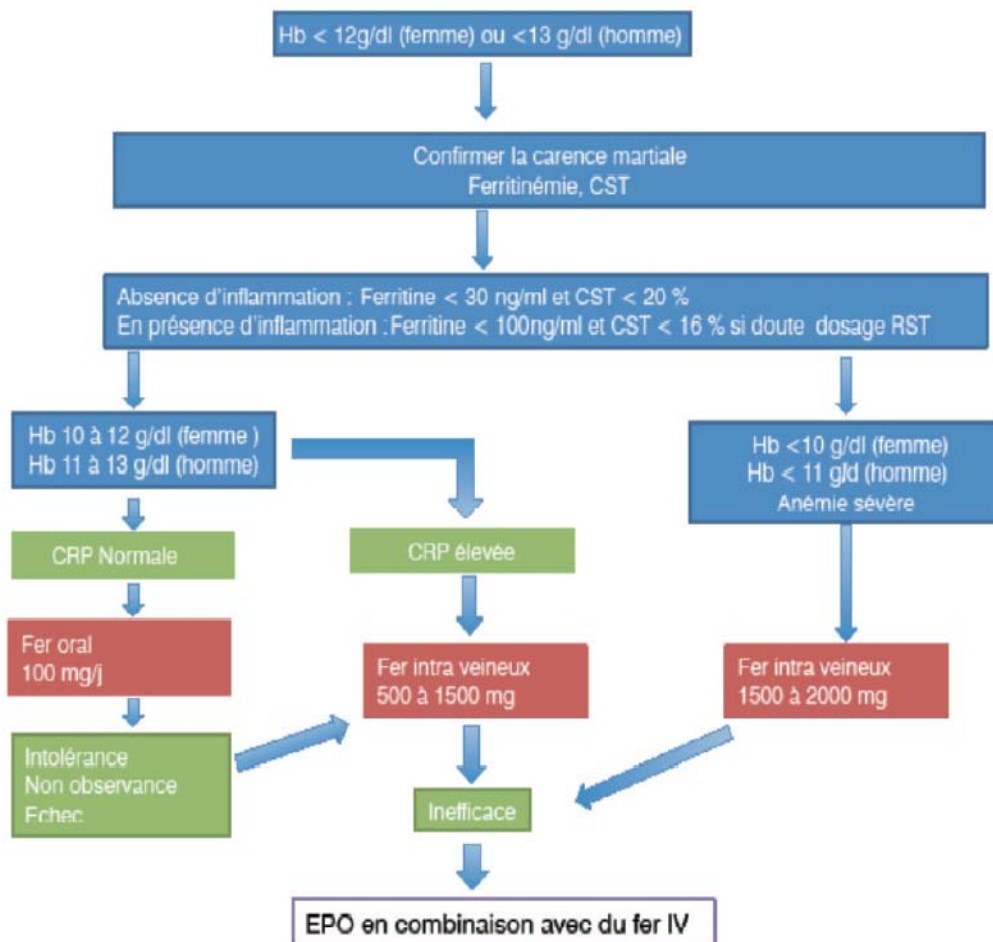


Figure 28: Proposition de conduite à tenir en pratique devant une anémie ferriprive des MICI (32).



## *CONCLUSION*



En conclusion, les maladies inflammatoires chroniques intestinales sont des maladies chroniques dont le caractère invalidant n'est pas simplement lié à la symptomatologie digestive. Il ne faut pas sous-estimer le rôle des manifestations extra-digestives dont l'anémie représente la manifestation la plus fréquente.

L'anémie est une complication invalidante qui affecte la qualité de vie du patient et augmente la mortalité, il est donc essentiel de la diagnostiquer et de la corriger rapidement.

L'anémie pose un problème clinique étant donné qu'elle peut être causée par plusieurs mécanismes. A savoir une carence en fer, en vitamine B12 et/ou des défauts en acides foliques, la malabsorption, la malnutrition, l'inflammation, la résection intestinale et effets des médicaments. Ces mécanismes peuvent être rencontrés au même temps et contribuer à un problème multifactoriel et complexe.

La confirmation du diagnostic à l'aide d'indices laboratoires adéquats est importante pour différencier les divers types d'anémies, et de nouveaux indices qui pourraient faciliter le processus dans des cas ambigus sont particulièrement précieux.

Le contrôle de l'inflammation est la mesure la plus importante dans le traitement de l'anémie. Cela dit il n'est toujours pas suffisant. D'où l'intérêt de la supplémentation en fer (oral ou intraveineux) et de l'EPO.

Enfin, il est donc essentiel d'instaurer une surveillance régulière des patients après leur traitement afin de prévenir tout risque de rechute.

Pour conclure, ce travail nous a permis de mettre en avant la nécessité de dépistage précoce de l'anémie chez tout patient atteint de MICI, vu sa fréquence élevée et son impact important sur la qualité de vie, ainsi que ses étiologies multiples dont la connaissance permettra d'établir une prise en charge adéquate, qui ne s'accomplira qu'avec l'accessibilité du patient au fer intraveineux dans nos structures hospitalières et le traitement ciblé de la maladie inflammatoire elle-même, sans oublier d'incorporer une éducation diététique adaptée.

# *ANNEXES*





## ANNEXE I :

### Fiche d'exploitation

Nom : Prénom : Sexe :  masculine  
Age : NE :  féminine  
Date d'hospitalisation: ...../...../.....

#### Antécédents :

Tabagisme :  actif  passif  
 Prise médicamenteuses : .....  
 Appendicectomie  
 Résection intestinale  
 ATCD de maladie inflammatoire intestinale familiale.  
Autres :.....  
 RAS

Type de MICI :  Crohn  RCH

Localisation :  ante gastrique  iléale  iléocæcale  
 colique gauche  pan colite

Bilan fait :  En rémission  En poussée

#### Biologie :

Hémoglobine en g/dl : hématocrite en % :  
VGM : CCHM : TCMH :  
Plaquettes : leucocytes :  
fer sérique : ferritinémie :  
Vit B12 : Acide folique : albumine :  
CRP : VS :  
ASAT : ALAT : GGT : PAL :

Anémie :  oui  non  
Type :  normocytaire  microcytaire  macrocytaire  
 normochrome  hypochrome

Sévérité :  légère  modérée  sévère

**Imagerie :**

• ASP :

Non faite

Faite

Normale

Colectasie

Pneumopéritoine

Autres : .....

• Echographie :

Non faite

Faite

Normale

Epanchement

Autres : .....

.....

• TDM :

Non faite

Faite

Résultats : .....

**Endoscopie :**

Non faite

Faite

Délai de réalisation / début des symptômes : .....

Rectoscopie

Rectosigmoidoscopie

Coloscopie

Iléocoloscopie

Signes de gravité endoscopiques

Aspects endoscopiques :

Érythème

Érosions

Muqueuse friable

Ulcérations superficielles

Ulcérations profondes

Ulcérations en puits

Décollement muqueux

Mise à nue de la musculature

Saignement au contact

Pseudo polypes

Fistules

Étendue des lésions:

Biopsie :

Exsufflation endoscopique :

**Traitement de l'anémie:**

Oral :

durée : .....

Intraveineux :

PEC adéquate :  Transfusion :  
 EPO rh :  
 oui  non

**Traitement de la MICI :**

• Traitement médical :

Dérivés salicylés :  
 Corticothérapie:  Per os  Parentérale  
Dose :..... Durée:.....  
 Immunosuppresseurs :  
 Per os  IV  
Dose :..... Durée :.....  
 Infliximab: Dose:.....  
Bilan pré-thérapeutique :  Fait  
 Non fait  
 ATB :  
 Traitement local :

• Traitement chirurgical :

Indications:  Oui  Non  
 Echec du ttt médical  sténose  fistule  
 Hémorragie massive  Perforation  Colectasie  
Geste opératoire :  résection intestinales + anastomose  
Autres : .....

**Evolution :**

Disparition de l'anémie  amélioration  
 Stagnation  aggravation

## ANNEXE II :

**Tableau I : Score de Truelove et Witts modifié**

<b>Critères</b>	<b>score</b>
Nombre d'évacuations par 24H	>6
Rectorragies	importantes
Température (en °C)	≥37.5
Fréquence cardiaque (bat/min)	≥90
Taux d'hémoglobine (en g/dl)	≤10
VS (en mm à la première heure)	≥30
Albuminémie (en g/l)	≤35

Tableau II : Crohn Disease Activity Index

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs abdominales : • absente = 0 • légères = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3									2	
Bien-être général • bon = 0 • moyen = 2 • médiocre = 3 • mauvais = 4 • très mauvais = 5									2	
Autres manifestations										
arthrites ou arthralgies									20	
iritis ou uvéite									20	
érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
autre fistule intestinale									20	
fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement antidiarrhéique (loperamine ou opiacés) • non = 0 • oui = 1									30	
Masse abdominale : • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 5									10	
Hématocrite* : • homme : 47 – Hématocrite • femme : 42 – Hématocrite									6	
Poids* : 100 x (1 – Poids actuel / Poids théorique)										

# *RESUMES*



## Résumé

L'anémie est la complication extra digestive la plus fréquente chez les patients atteints de MICI. Sa fréquence varie selon les études et ses étiologies sont multiples. Le but de ce travail est de déterminer sa fréquence, ses étiologies et sa prise en charge.

Ce travail concerne une étude rétrospective et descriptive sur une durée de cinq ans de janvier 2010 à décembre 2015, au sein du service de gastro-hépto-entérologie au CHU Mohamed VI de Marrakech.

L'anémie était définie selon l'OMS (Hb<12g/dL pour les femmes et Hb<13g/dL pour les hommes). Les données démographiques, type de MICI, CRP, VGM, statut martial et traitements en cours ont été recensés.

Les informations ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Il s'agit de 266 patients atteints de MICI (119 cas de Crohn, 147 cas d'RCH), dont 133 patients (50%) présentaient une anémie 65 cas de Crohn et 68 cas de RCH.

L'âge moyen des patients est de 34,5 ans  $\pm$  14.

L'anémie était plus fréquente chez les femmes (sexe ratio F/H était de 1,64) et chez les malades en poussée que ceux en rémission (75,93% vs 24%). La fréquence d'anémie était légèrement supérieure au cours de la RCH active que dans la MC active.

Concernant les mécanismes de l'anémie, 41% avaient une anémie carencielle, 38% d'anémie inflammatoire et 10% d'anémie mixte, et médicamenteuse dans 8% des cas. 1 patient (0,75 %) présentait une anémie macrocytaire.

10% des patients ont été transfusés, 5% ont reçu des perfusions intraveineuses du fer et 37% ont pris du fer oral.

Ces résultats rejoignent ceux de la littérature, il a été aussi noté que l'anémie est une complication invalidante des MICI ayant un impact sur la qualité de vie. Le meilleur contrôle de l'inflammation est la mesure la plus importante dans le traitement de l'anémie. Cela dit il n'est toujours pas suffisant, d'où l'intérêt de la supplémentation en fer.

Notre travail confirme la fréquence élevée de l'anémie au cours des MICI ainsi que ses étiologies multiples dont la connaissance permettra d'établir une prise en charge adéquate.



## Abstract

Anemia is the most common extra digestive complication in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Its frequency varies depending on studies and its etiologies are multiple. The purpose of this study was to determine the prevalence of anemia in IBD, etiologies and its therapeutic management.

This work concerns a retrospective and descriptive study over a period of five years from January 2010 to December 2015, within the service of gastro-hepato-enterology at the university hospital Mohamed VI of Marrakesh.

Anemia was defined according to the World Health Organization definition (Hb<12g/dL for women and Hb<13g/dL for men). Demographics data, type of IBD, CRP, MCV, iron status and current treatments have been identified.

The informations were gathered from medical records. It is about 266 patients with IBD (119 cases of Crohn's disease, 147 cases of ulcerative colitis). 133 patients (50%) had anemia, 65 cases of Crohn's disease, 68 cases of ulcerative colitis.

The average age of patients was 34.5 years  $\pm$ 14.

Women were more affected than men (sex ratio W/M was 1,64) and patients in relapse were more affected than patients in remission (75,93% vs 24%). The prevalence of anemia was slightly higher in the active UC in active CD.

Concerning the mechanisms of anemia, 41% of patients had iron deficiency anemia, 38% had inflammatory anemia and 1à% had anemia of mixed origin, 1 patient (0,75%) showed a macrocytic anemia.

10% of patients were transfused, 5% received intravenous infusions of iron and 37% took oral iron.

These findings are consistent with those reported in the literature. Also, anemia is a disabling complication of IBD with an impact on quality of life. Control of inflammation is the most important measure in the treatment of anemia. It is still not enough, hence the importance of iron supplementation.

Our study confirms the high prevalence of anemia in IBD and the presence of multiple etiologies that we must know to establish an appropriate management of treatment.

## ملخص

يعتبر فقر الدم أكثر المضاعفات الخارجة عن الجهاز الهضمي شيوعا عند المصابين بأمراض الأمعاء الالتهابي. يختلف ترددها بحسب الدراسات، ولها أسباب متعددة. كان الغرض من هذه الدراسة تحديد انتشار فقر الدم، بيان أسبابها وكيفية علاجها.

ويتعلق هذا العمل بدراسة رجعية و وصفية لمدة خمسة سنوات من يناير 2010 إلى دجنبر 2015 بجناح

طب الجهاز الهضمي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش.

ثم تعريف فقر الدم وفقا لتعريف منظمة الصحة العالمية (الهيموغلوبين أقل من 12 غرام / ديسيلتر بالنسبة

للنساء والهيموغلوبين أقل من 13 غرام / ديسيلتو بالنسبة للرجال). ثم جرد المعطيات الديموغرافية، نوع أمراض الأمعاء الالتهابية، البروتين المتفاعل (س)، حجم الكريات الحمراء، وضع الحديد في الجسم والعلاج المستعمل.

ثم دراسة 266 مريض مصاب بأمراض الأمعاء الالتهابي (119 حالة من مرض كرون، 147 حالة التهاب

القولون التقرحي). 133 مريض (50%) يعاني من فقر الدم، 65 حالة من مرض كرون، 68 حالة التهاب القولون التقرحي.

كان متوسط عمر المرضى 34.5 سنة  $\pm$  14.

لاحظنا ان المرأة أكثر تعرضا لفقر الدم (نسبة الجنس النساء/الذكور هي 1.64) وان فقر الدم يظهر أكثر

خلال الهجمات المرضية (75,93% مقابل 24%).

وبشأن اسباب فقر الدم، لدى 41% من مرضى عوز من الحديد، 38% فقر دم الامراض الالتهابية و 10%

فقر الدم الناجم عنهما معا. ومريض وحيد (0,75%) فقر دم كبير.

تم نقل الدم ل10% من المرضى، حقن 5% بالحديد في الوريد وإعطاء 37% حبوب من الحديد عبر الفم.

هذه النتائج تطابق الدراسات الأخرى، لوحظ أيضا أن فقر الدم أحد المضاعفات المنهكة عند المصابين

بأمراض الأمعاء الالتهابي التي تؤثر على نوعية الحياة. السيطرة على الالتهاب هو المقياس الأكثر أهمية في علاج فقر الدم. انها لا تزال غير كافية، ومن هنا تأتي أهمية مكملات الحديد.

ان دراستنا تؤكد ان فقر الدم يصاب به عدد كبير من الاشخاص المصابين بأمراض الامعاء الالتهابية. وان

اسبابها متعددة يجب معرفتها للتمكن من وضع اسس لعلاجها.

# *BIBLIOGRAPHIE*



1. **Lucendo AJ, Arias Á, Roncero Ó, Hervías D, Verdejo C, Naveas-Polo C, et al.**  
Anemia at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease: Prevalence and associated factors in adolescent and adult patients. *Dig Liver Dis.* 2016;(January 2017).
2. **Guagnozzi D, Lucendo AJ.**  
Anemia in inflammatory bowel disease: a neglected issue with relevant effects. *World J Gastroenterol* 2014;20:3542-51.
3. **Faure P, Moreau J (2012)**  
Carence martiale et anémies dans les MICI. *MICI mémo-CREGG* 13: 1-4
4. **Dumitrescu G, Dranga M, Pintilie IA, et al (2012)**  
The prevalence of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases in North-Eastern Romania. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 116: 968-74
5. **Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R.**  
Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2005;8:629-38.
6. **Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, et al.**  
Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2014;1-10.f
7. **Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, et al.**  
Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica* 2010;95:199-205.
8. **Dotson JL, Bricker JB, Kappelman MD, et al.**  
Assessment of Sex Differences for Treatment, Procedures, Complications, and Associated Conditions Among Adolescents Hospitalized with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2619-24.
9. **Gerasimidis K, Barclay A, Papangelou A, et al.**  
The epidemiology of anemia in pediatric inflammatory bowel disease: prevalence and associated factors at diagnosis and follow-up and the impact of exclusive enteral nutrition. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2411-22.
10. **Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Regueiro M, et al.**  
Five-Year Period Prevalence and Characteristics of Anemia in a Large US Inflammatory Bowel Disease Cohort. *J Clin Gastroenterol* 2015: published online Oct 17. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000417

11. **World Health Organization.**  
Iron deficiency anemia assessment, prevention and control a guide for programme managers. Report. WHO/NHP/01.3; 2011.
12. **Murawska N, Fabisiak A, Fichna J.**  
Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1198-208.
13. **Axel U Dignass, Christoph Gasche, et al,**  
on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 1-12.
14. **Giannini S, Martes C (2006)**  
Anemia in inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 52: 275-91
15. **Walter Reinisch, Micheal Staun, Stnil Bhandari, Manuel Munoz.**  
State of the iron: How to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013 ;7 :429-440
16. **Gajendran M, Umapathy C, Loganathan P, et al.**  
Analysis of Hospital-Based Emergency Department Visits for Inflammatory Bowel Disease in the USA. *Dig Dis Sci* 2016;61:389-99.
17. **Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, et al.**  
Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:848-54.
18. **Danese S, Hoffman C, Vel S, et al.**  
Anaemia from a patient perspective in inflammatory bowel disease: results from the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Association's online survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:1385-1391.
19. **Pizzi LT, Weston CM, Goldfarb NI, et al.**  
Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:47-52.
20. **Wilson A, Reyes E, Ofman J (2004)**  
Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 116 Suppl 7A:44S-49S

21. **Krati K, Eddoukani I, Oubaha S, Samlani Z.**  
Particularités des anémies au cours de la rectocolite ulcéro-hémorragique. J Africain d'Hépatogastroentérologie [Internet]. 2016;10(2):70-2. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12157-015-0642-4>
22. **S. Mrabet, N. Elleuch, M. Ksaa, H. Jaziri, M.I. Ben AB, S. Ajmi, A. Benslama AJ.**  
Anémie au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La Rev Médecine Interne. 2016;37:A156.
23. **Lupu A, Diculescu M, Diaconescu R, Tantau M, Tantau A, Visovan I, et al.**  
Prevalence of anemia and iron deficiency in Romanian patients with inflammatory bowel disease: a prospective multicenter study. J Gastrointest Liver Dis. 2015;24(1):15-20.
24. **Alves RA, Miszputen SJ, Figueiredo MS.**  
Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. Sao Paulo Med J. 2014;132(3):140-6.
25. **Voegtlin M, Vavricka SR, Schoepfer AM, et al (2010)**  
Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. J Crohns Colitis 4: 642-88
26. **Boubbou Med A, Errabih I, Ouazzani H.**  
Anémie et maladies inflammatoires chroniques intestinales: Mémoire de fin de spécialité; service de Médecine B, CHU IbnSina de Rabat, 2013 :17- 41
27. **De la Morena Lo'pez F, Gisbert JP (2009)**  
Prevalencia y características de la anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol 32: 591-9
28. **Stein J, Hartmann F, Dignass AU (2010)**  
Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patient with IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 7: 599-610
29. **Martis N, Pradelli J, Rossignol B (2012)**  
Une anémie hémolytique révélant une poussée de rectocolite hémorragique. Revmed 33S Suppl 1: 172
30. **Rabhi S, Tahiri L, Baybay H, et al (2011)**  
Manifestations extradiagnostiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Espérance médicale 18: 165-70

31. **Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, et al (2004)**  
Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 53: 1190-1197
32. **Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al (2007).**  
Guidelines on diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 13: 1545-53
33. **Kulnigg S, Gasche C.**  
Systematic review: Managing anaemia in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006 ; 24 : 1507-1523.
34. **Lakatos L, Pandur T, David G, et al.**  
Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2300-7.
35. **Gasche C, Reinisch W, Lochs H, et al.**  
Anemia in Crohn's disease. Importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1930-4.
36. **Gisbert et al.**  
Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2008 ; 103 : 1299-1307.
37. **C.Beaumont.**  
Rôle de l'hepcidine dans l'anémie des états inflammatoires. *Stratégie médicale* 2008 ; XI
38. **B.Canaud, C.Beaumont, N.Casadevall.**  
Le fer intraveineux en pratique. 2005.
39. **Hamilton LD, Gubler CJ, Cartwright GE, Wintrobe MM.**  
Diurnal variation in the plasma iron level of man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;61:44.
40. **Speck B.**  
Diurnal variation of serum iron and the latent iron binding capacity in normal adults. *Helv Med Acta* 1968;34:231.
41. **Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, editors.**  
*Williams Hematology*. 5th edn. USA: McGraw-Hill; 1995. p. 498.



42. **Zilva JF, Patston VJ.**  
Variations in serum-iron in healthy women. *Lancet* 1966;1:459-62.
43. **Fujino M, Dawson EB, Holeman T, McGanity WJ.**  
Interrelationships between estrogenic activity, serum iron and ascorbic acid levels during the menstrual cycle. *Am J Clin Nutr* 1966;18:256-60.
44. **Cartwright GE.**  
The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966;3:351-75.
45. **Bainton DF, Finch CA.**  
The diagnosis of iron deficiency anemia. *Am J Med* 1964;37:62-70.
46. **Banerjee RN, Narang RM.**  
Haematological changes in malignancy. *Br J Haematol* 1967;13:829-43.
47. **Handjani AM, Banihashemi A, Rafiee R, Tolou H.**  
Serum iron in acute myocardial infarction. *Blut* 1971;23:363-6.
48. **Syrkis I, Machtley I.**  
Hypoferremia in acute myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc* 1973;21:28-30.
49. **Iron metabolism: biologic and molecular aspects. In: Crichton RR, Danielson BG, Geisser P, editors.**  
*Iron Therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration*. 2nd edn. Bremen: UNIMED; 2005. p. 16-7.
50. **Laboratory evaluation of iron status. In: Crichton RR, Danielson BG, Geisser P, editors.**  
*Iron Therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration*. 2nd edn. Bremen: UNI-MED; 2005. p. 26-7.
51. **Iron metabolism: biologic and molecular aspects. In: Crichton RR, Danielson BG, Geisser P, editors.**  
*Iron Therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration*. 2nd edn. Bremen: UNIMED; 2005. p. 15-6.
52. **Kasvosve I, Delanghe J.**  
Total iron binding capacity and transferrin concentration in the assessment of iron status. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1014-8.

53. **Clark SF.**  
Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:122-8.
54. **Beguin Y.**  
Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003;329:9-22.
55. **Thomas L, Thomas C.**  
Anemia in iron deficiency and disorders of iron metabolism. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:1591-4.
56. **Wish JB.**  
Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:S4-8.
57. **Lomer MC, Kodjabashia K, Hutchinson C, et al.**  
Intake of dietary iron is low in patients with Crohn's disease: a case-control study. *Br J Nutr.* 2004;91:141-148.
58. **Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, et al.**  
Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:1101-1106.
59. **G. Schmutz, S. Aubry, H.M. Loi, H. Knecht, R. Kotb, B. Sawan.**  
Étude radiologique des malabsorptions et des jéjuno-iléopathies diffuses. *EMC – radiologie et imagerie médicale : Abdominale – Digestive* 2010:1-26 [Article 33-340-B-10].
60. **Nuzzo A, Corcos O, Joly F.**  
9Syndrome de grêle court: de la nutrition à la greffe intestinale. *Post'u.* 2014 : 1-9.
61. **Bouhnik Y, Nahon S, Landi B.**  
Diagnostic et traitement des saignements digestifs occultes. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:317-323
62. **Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R et al.**  
Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-a treatment..(2010);p199-205
63. **Frost AE, Keller CA.**  
Anemia and erythropoietin levels in recipients of solid organ transplants. *Transplantation* 1993;56:1008- 11.

64. **Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW.**  
Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998;91:301-8.
65. **Nissenson AR, Goodnough LT, Dubois RW.**  
Anemia: not just an innocent bystander? *Arch Intern Med* 2003;163:1400-4. [Erratum, *Arch Intern Med* 2003;163:1820.]
66. **van Iperen CE, van de Wiel A, Marx JJ.**  
Acute event-related anaemia. *Br J Haematol* 2001;115:739-43.
67. **Harrison L, Shasha D, Shiao L, White C, Ramdeen B, Portenoy R.**  
Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol* 2001;28:54-9.
68. **Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J.**  
Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994;84: 1056-63.
69. **Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al.**  
Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20:4083-107.
70. **Maury CP, Liljestrom M, Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, Hurme M.**  
Tumor necrosis factor alpha, its soluble receptor I, and -308 gene promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis with or without amyloidosis: implications for the pathogenesis of nephropathy and anemia of chronic disease in reactive amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3068-76.
71. **Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, et al.**  
Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 2382-7.
72. **Wilson A, Reyes E, Ofman J.**  
Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116:Suppl 7A:44S- 49S.
73. **Muller HM, Horina JH, Kniepeiss D, et al.**  
Characteristics and clinical relevance of chronic anemia in adult heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2001;15:343-8.

74. **Maheshwari A, Mishra R, Thuluvath PJ.**  
Post-liver-transplant anemia: etiology and management. *Liver Transpl* 2004;10:165–73.
75. **Collins AJ, Li S, St Peter W, et al.**  
Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2465–73.
76. **Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al.**  
Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:121–32. [Erratum, *Nephron Dial Transplant* 2004; 19:1666.]
77. **Stenvinkel P.**  
The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:Suppl 7: 36–40.
78. **Alvarez-Hernandez X, Liceaga J, McKay IC, Brock JH.**  
Induction of hypoferrremia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor. *Lab Invest* 1989;61:319–22.
79. **Torti FM, Torti SV.**  
Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505–16.
80. **Moura E, Noordermeer MA, Verhoeven N, Verheul AF, Marx JJ.**  
Iron release from human monocytes after erythrophagocytosis in vitro: an investigation in normal subjects and hereditary hemochromatosis patients. *Blood* 1998;92:2511–9.
81. **Andrews NC.**  
The iron transporter DMT1. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:991–4.
82. **Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G.**  
Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood* 2003;101:4148–54.
83. **Pietrangelo A.**  
Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282: G403–G414.
84. **Tilg H, Ulmer H, Kaser A, Weiss G.**  
Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *J Immunol* 2002;169:2204–9

85. **Meynard D, Babitt JL, Lin HY.**  
The liver: conductor of systemic iron balance. *Blood* 2014;123:168-76.
86. **Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al.**  
IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271-6.
87. **Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, et al.**  
Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:4596-601.
88. **Laftah AH, Ramesh B, Simpson RJ, et al.**  
Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood* 2004;103:3940-4
89. **Andrews NC.**  
Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004;113:1251-3.
90. **A. Bourgarit-Durand.**  
Anémies ferriprives et/ou inflammatoires. *Revue de médecine interne* 35S. 2014. A22-A23
91. **Means RT Jr.**  
Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003;2:116-21.
92. **Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA.**  
Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *J Cell Physiol* 1995;162:134-8.
93. **Denz H, Huber P, Landmann R, Orth B, Wachter H, Fuchs D.**  
Association between the activation of macrophages, changes of iron metabolism and the degree of anaemia in patients with malignant disorders. *Eur J Haematol* 1992;48:244-8.
94. **Taniguchi S, Dai CH, Price JO, Krantz SB.**  
Interferon gamma downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells. *Blood* 1997;90:2244-52.
95. **Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, et al.**  
Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro: contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1995;96:1085-92.

96. **Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL.**  
Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1689–92.
97. **Cazzola M, Ponchio L, de Benedetti F, et al.**  
Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood* 1996;87:4824–30.
98. **Jelkmann W.**  
Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:555–9.
99. **Means RT Jr, Krantz SB.**  
Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. *Blood* 1991;78:2564–7.
100. **Minoo P, Zadeh MM, Rottapel R, Lebrun JJ, Ali S.**  
A novel SHP-1/Grb2-dependent mechanism of negative regulation of cytokine-receptor signaling: contribution of SHP-1 C-terminal tyrosines in cytokine signaling. *Blood* 2004;103:1398–407.
101. **Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al.**  
Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989;3:1637–43.
102. **Spivak JL.**  
Iron and the anemia of chronic disease. *Oncology (Huntingt)* 2002;16: Suppl 10:25–33.
103. **Dr. EHJM Kemna.**  
Régulation de l'hépcidine. 2009.
104. **Seetharam B.**  
Gastrointestinal absorption and transport of cobalamin. 1994 p : 1997–2012
105. **Seetharam B.**  
Gastrointestinal absorption and transport of cobalamin (Vitamine B12). (1994);p.2014–2026.
106. **Oh R, Brown DL.**  
Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003;67:979–86.

107. **Fyfe JC, Madsen M, Højrup P, Christensen EI, Tanner SM, de la Chapelle A, et al.**  
The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood* 2004;103:1573-9
108. **Dali-Youcef N, Andres E.**  
An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009;102:17-28.
109. **Kulnigg S, Gashe C.**  
Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1507-23.
110. **Alpers D, Taylor B, Klein S.**  
Nutritional supplementation. In: Yamada T, editor. *Textbook of gastroenterology*. West Sussex, UK: Blackwell Publishing; 2009. p. 2525-60.
111. **Headstrom PD, Rulyak SJ, Lee SD.**  
Prevalence and risk factors for vitamin B12 deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:217-23.
112. **Fernandez-Banares F, Abad-Lacruz A, Xiol X, Gine JJ, Dolz C, Cabre E, et al.**  
Vitamin status in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1989;84:744-8.
113. **Kuroki F, Iida M, Tominaga M, Matsumoto T, Hirakawa K, Sugiyama S, et al.**  
*Dig Dis Sci* 1993;38:1614-8.
114. **Loew D, Wanitschke R, Schroedter A.**  
Studies on vitamin B12 status in the elderly: prophylactic and therapeutic consequences. *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69:228-33.
115. **Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJ.**  
Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:514-21.
116. **Erzin Y, Uzun H, Celik AF, Aydin S, Dirican A, Uzunismail H.**  
Hyperhomocysteinemia in inflammatory bowel disease patients without past intestinal resections: correlations with cobalamin, pyridoxine, folate concentrations, acute phase reactants, disease activity, and prior thromboembolic complications. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:481-6

117. **Debeir L, Savoye G, Billoud E, et al (2009)**  
Facteurs prédictifs d'anémie persistante chez des patients recevant un traitement d'induction par infliximab pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 33: 99-161
118. **Gasche C, Dejaco, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF and all.**  
Intravenous iron and erythropoietine for anemia associated with crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:782-787
119. **Blumenstein, S. Vollmer, W. Klemm et al.**  
Current practice in the diagnosis and management of IBD-associated anemia and iron deficiency. Congress of ECCO 2014.
120. **Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN.**  
Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition* 2006;22:1210-3.
121. **WHO, UNICEF, UNU.**  
Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva:World Health Organization; 1998.
122. **Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S.**  
Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 123-130
123. **Leitgeb C, Pecherstorfer M, Fritz E, Ludwig H.**  
Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin. *Cancer* 1994; 73: 2535-2542
124. **Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, et al.**  
Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1485-1491
125. **Vatner SF.**  
Effects of hemorrhage on regional blood flow distribution in dogs and primates. *J Clin Invest*. 1974;54:225-235.
126. **Daneryd P, Svanberg E, Körner U, Lindholm E, Sandström R, Brevinge H, Pettersson C, Bosaeus I, Lundholm K.**  
Protection of metabolic and exercise capacity in unselected weight-losing cancer patients following treatment with recombinant erythropoietin: a randomized prospective study. *Cancer Res*. 1998;58:5374-5379.



127. **Pickett JL, Theberge DC, Brown WS, Schweitzer SU, Nissenson AR.**  
Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:1122-1130
128. **Ludwig H, Strasser K.**  
Symptomatology of anemia. *Semin Oncol.* 2001;28:7-14
129. **GASCHE C.**  
Anemia in inflammatory bowel diseases., 2008;p10-12
130. **Bruner AB, Joffe A, Duggan AK et al.**  
Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in nonanaemic. iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996; 348: 992-996.
131. **Gasche C.**  
Anemia in inflammatory bowel diseases. Bremen: uNI-MED Verlag, 2008.
132. **Gisbert JP, Gomollón F.**  
Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4659-4665.
133. **Gasche C.**  
Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 142-150; discussion 151
134. **Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, et al (2005)**  
Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 40:1058-65
135. **Schroder O, Mickisch O, Seidler U, et al (2005)**  
Intravenous iron sucrose vs. oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease—a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 100:2503-9
136. **Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States.**  
Centers for disease control and prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1998;47:1-29.
137. **Umbreit J.**  
Iron deficiency: a concise review. *Am J Hematol.* 2005;78: 225-231
138. **Clark SF.**  
Iron deficiency anemia. *Nutr Clin Pract.* 2008;23:128-141

139. **Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al.**  
Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60:1309–1316.
140. **Alleyne M, Horne MK, Miller JL.**  
Individualized treatment for iron deficiency anemia in adults. *Am J Med*. 2008;121:943–948
141. **Lugg S, Beal F, Nightingale P, et al.**  
Iron treatment and inflammatory bowel disease: what happens in real practice? *J Crohns Colitis*. 2014;8: 876–880
142. **Winterbourn CC.**  
Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicol Lett*. 1995;82–83:969–974
143. **Kaye P, Abdulla K, Wood J, et al.**  
Iron-induced mucosal pathology of the upper gastrointestinal tract: a common finding in patients on oral iron therapy. *Histopathology*. 2008;53:311–317.
144. **Iqbal T, Stein J, Sharma N, et al.**  
Clinical significance of C-reactive protein levels in predicting responsiveness to iron therapy in patients with inflammatory bowel disease and iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1375–1381
145. **Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, et al.**  
Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:579–588
146. **Stein J, Bager P, Befrits R, et al.**  
Anaemia management in patients with inflammatory bowel disease: routine practice across nine European countries. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:1456–1463
147. **Ross DN.**  
Oral and intravenous iron therapy in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1950;9:358–362.
148. **Danielson BG.**  
Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(suppl 2):S93–S98.
149. **Gozzard D.**  
When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:51–60.

150. **Auerbach M, Coyne D, Ballard H.**  
Intravenous iron: from anathema to standard of care. *Am J Hematol.* 2008;83:580-588
151. **Auerbach M, Ballard H.**  
Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2010; 2010:338-347
152. **Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, et al.**  
Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:378-382
153. **Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, et al.**  
Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2012;6:267-275
154. **Mearin F, Balboa A, Castells A, et al.**  
Iron deficiency anemia and use of intravenous iron in digestive disease [in Spanish]. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:605-613
155. **Gomollon F, Gisbert JP.**  
Intravenous iron in inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29:201-207
156. **Çekic, C, Ipek S, Aslan F, et al.**  
The effect of intravenous iron treatment on quality of life in inflammatory bowel disease patients with nonanemic iron deficiency. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:582163
157. **Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Karakoidas C, et al.**  
Safety and efficacy of total-dose infusion of low molecular weight iron dextran for iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2327-2331
158. **Mamula P, Piccoli DA, Peck SN, et al.**  
Total dose intravenous infusion of iron dextran for iron-deficiency anemia in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:286-290
159. **Khalil A, Goodhand JR, Wahed M, et al.**  
Efficacy and tolerability of intravenous iron dextran and oral iron in inflammatory bowel disease: a case-matched study in clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:1029-1035

160. **Bodemar G, Kechagias S, Almer S, et al.**  
Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:454-458
161. **Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, et al.**  
Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion.* 1999;60:262-267
162. **Katsanos K, Cavalier E, Ferrante M, et al.**  
Intravenous iron therapy restores functional iron deficiency induced by infliximab. *J Crohns Colitis.* 2007;1:97-105
163. **Schroder O, Schrott M, Blumenstein I, et al.**  
A study for the evaluation of safety and tolerability of intravenous high-dose iron sucrose in patients with iron deficiency anemia due to gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol.* 2004;42:663-667
164. **Lindgren S, Wikman O, Befrits R, et al.**  
Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: a randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:838-845
165. **Jahn MR, Andreasen HB, Futterer S, et al.**  
A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78:480-491
166. **Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al.**  
FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141:846-853
167. **Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, et al.**  
A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1182-1192
168. **Rosario Moreno López, Beatriz Sicilia Aladrén, and Fernando Gomollón García.**  
Use of agents stimulating erythropoiesis in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(37): 4675-4685.

169. **Tsiolakidou G, Koutroubakis IE.**  
Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J Gastroenterol.* 2007;13(36):4798–806.
170. **Yates P, Macht M, Williams NA et al.**  
Red blood cell autoantibody production by colonic mononuclear cells from patient with ulcerative colitis and autoimmune haemolytic anemia. *Br J Haematol*, 1992;82:753–756
171. **Vidal recos.**  
Stratégie thérapeutique de maladie de Crohn et RCH
172. **Johnston J, Prynne CJ, stephen AM et al.**  
haem and non-haem iron intake through 17 years of adult life of a British birth cohort. *Br J Nutr* 2007; 98: 1021–1028
173. **huch R, schaefer R.**  
Iron deficiency and iron deficiency anemia: pocket atlas special. stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006
174. **Weiss G, Goodnough LT.**  
Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011–1023

# قسم الطبيب

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأْفَةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بَاذِلَةً وَسَعِي فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَاذِلَةً رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، وَأَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ

الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا

# فقر الدم في مرض التهاب الأمعاء: انتشار ورعاية

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 12 / 06 / 2017

من طرف

**السيدة رباب بلّقة**

المزداة في 25 أكتوبر 1991 بسلا

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية:

فقر الدم – مرض التهاب الأمعاء – انتشار – علاج

## اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

**م. صمكاوي**

أستاذ في الانعاش التخدير

**ز. سملاني**

أستاذة مبرزة في طب الجهاز الهضمي

**ي. نرجس**

أستاذ مبرز في الجراحة العامة

**إ. تازي**

أستاذ مبرز في أمراض الدم

**ص. أوباها**

أستاذة مبرزة في علم وظائف الأعضاء

السيد

السيدة

السيد

السيد

السيدة