

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

**LA PREVALENCE DE L'ANEMIE AU COURS DES MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN
EN PERIODE DE COVID19.**

EXPÉRIENCE DU SERVICE DE GASTRO-ENTÉROLOGIE DE L'HÔPITAL
MILITAIRE MOULAY ISMAIL-MEKNÈS

(A PROPOS DE 70 CAS).

Par

Mr Raymond Niouma TONGUINO

Né le 19 Mars 1983 à Guéckedou (Guinée)

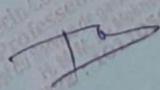
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE
MEDICALE

OPTION : GASTRO-ENTEROLOGIE

Sous la direction du : Professeur Taoufik Lamsiah

Session : 2023

Mohamed Taoufik T. LAMSIAH
Professeur Agrégé
Gastro-entérologie
19/03/2023



SOMMAIRE

Introduction	4
Matériel et méthode	7
I- Type de l'étude	8
II- Population cible	8
III- Variables d'étude	9
Résultats	10
I- Prévalence de l'anémie au cours des MICI	11
II- L'âge	13
III- Le sexe	16
IV- La clinique	16
V- Les antécédents	17
VI- L'étendue des MICI	18
1- Localisation de la MC	18
2- L'étendue de la RCH	19
VII- Données biologiques	20
1- La numération formule sanguine	20
2- La ferritinémie	22
3- Bilan inflammatoire	23
VIII- Mécanisme de l'anémie	24
IX- Activité des M.ICI	25
X- Traitement	25
XI- Evolution	27
Discussion	28
I- Epidémiologie	29

II- Les mécanismes de l'anémie	32
1- Anémie ferriprive	32
2- Anémie inflammatoire	41
3- Anémie par carence en vitamine B12	43
4- Anémie médicamenteuse	44
5- Anémie hémolytique et auto-immune	44
6- Anémie dans le cadre d'un syndrome myélodysplasique	45
III- Diagnostic	46
1- Mesure de l'hémoglobine	49
2- VGM/CCMH	50
3- Ferritine et coefficient de saturation de la transferrine	51
4- Récepteurs solubles de la transferrine et l'indice du récepteur de la transferrine	52
IV- Corrélation de la MICI et de la profondeur de l'anémie	55
V- Impact de l'anémie sur la qualité de vie au cours des MICI	56
VI- Traitement	56
1- Objectifs thérapeutiques	57
2- Moyens thérapeutiques	58
3- Evaluation du traitement et surveillance	72
Conclusion	75
Résumé	77
Références	80

INTRODUCTION

Introduction :

L'anémie est l'une des complications la plus fréquente dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ^(1, 2, 3, 4, 5). L'anémie est définie selon l'OMS par une Hémoglobine inférieure à 13 g/dl chez l'homme, une Hémoglobine inférieure à 12 g/dl chez la femme et inférieure à 11g/dl pour la femme enceinte ^(1, 6) ; l'anémie est sévère lorsque l'hémoglobine inférieure à 8 g/dl. ⁽¹⁾ En fonction du taux d'hémoglobine, l'anémie est classée légère, modérée ou sévère ^(7, 8).

Ces maladies inflammatoires chroniques de l'intestin incluent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Elles se caractérisent par une inflammation chronique de l'intestin évoluant par poussée-rémission, une absence d'étiologie connue et d'un traitement médical curatif. La MC peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif et ano-périnéal alors que la RCH touche préférentiellement le rectum et le colon avec une incidence et une prévalence mondiales croissantes. Les signes cliniques sont variables selon la localisation, le type de MICI et les complications.

Les manifestations intestinales, telles que la diarrhée, les douleurs abdominales et les saignements, sont importants dans la prise en charge et le traitement des MICI. Ce pendant ces maladies sont souvent compliquées par des manifestations qui peuvent être apparentes pour le malade telles que la malnutrition et l'anémie dont le médecin doit y penser.

Environ 2/3 des patients MICI ont une anémie au moment du diagnostic de leur maladie. Chez 1/3 de ces patients, cette anémie est persistante ou récurrente, quel que soit le statut inflammatoire. La prévalence rapportée de l'anémie chez les patients atteints de MICI varie de 6% à 74% ^(9,10, 11, 12, 13), selon la définition de l'anémie utilisée, le moment de l'évaluation au cours de la

maladie, le sexe, l'activité de la maladie et la population étudiée. L'ensemble de ces facteurs indiquent que la prévalence de l'anémie varie tout au long de l'histoire naturelle des MICI.

L'anémie présente un spectre clinique large : asthénie, céphalées, vertiges, dyspnée d'effort, troubles de l'attention avec un retentissement négatif sur la qualité de vie et de travail, il est donc essentiel de la diagnostiquer et de la corriger.

L'anémie, principal symptôme hématologique, pourrait être perçue comme une manifestation ou une complication de la MICI. Bien que les causes d'anémie dans les MICI soient multifactorielles, l'anémie ferriprive reste la plus courante ⁽⁶⁾, souvent sous-estimée et mal traitée. La carence martiale peut être absolue (baisse des réserves en fer) ou fonctionnelle (suite à un syndrome inflammatoire). La recherche d'une carence martiale constitue une étape essentielle dans l'exploration étiologique des anémies, en particulier les anémies microcytaires pour lesquelles une anémie par carence martiale et/ou inflammatoire est suspectée ⁽⁶⁾.

Le but du travail est de faire le point sur la prévalence et le traitement de l'anémie chronique au cours des MICI, en période de covid19 dans notre structure.

MATERIEL ET METHODES

I- Type de l'étude

Une étude analytique prospective de douze (12) mois allant du 1^{er} juillet 2020 au 30 juin 2021 a été menée au Service d'Hépatogastro-Entérologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

II- Population cible

La population cible est constituée de patients présentant une anémie survenue au cours d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, hospitalisés et pris en charge au Service d'Hépatogastro-Entérologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès durant la période d'étude portant sur 70 patients.

Ont été inclus dans l'étude, les patients admis pour MICI et ayant une anémie biologique pendant la période d'étude.

L'anémie a été définie selon les critères de l'OMS, chez les patients dont le taux d'hémoglobine (Hb) est inférieur 13g/dl chez l'homme, inférieur à 12g/dl chez la femme et inférieur 11g/dl chez la femme enceinte.

L'anémie était sévère pour l'hémoglobine (Hb) inférieure à 8 g/dl, modérée pour Hb entre 8 et 10,9 g/dl et légère (Hb entre 11 à 11,9 g/dl chez la femme et 11 à 12,9 g/dl chez l'homme).

L'anémie ferriprive était définie par une anémie associée à la ferritinémie basse (inférieure à 30 µg/l chez l'homme) et le coefficient de saturation de la transferrine inférieur à 20% ; L'anémie inflammatoire était retenue pour une anémie associée à une ferritinémie élevée ; Une anémie associée à une ferritinémie normale ou diminuée et le coefficient de saturation de la transferrine diminué définissaient l'origine mixte (ferriprive et inflammatoire).

Le volume globulaire moyen (VGM) a permis de classer l'anémie microcytaire (VGM inférieur à 82 fl), normocytaire (VGM entre 82-98 fl) et macrocytaire (VGM supérieur à 98 fl) ; la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) pour distinguer l'anémie normochrome (CCMH entre 320-360 g/l) et hypochrome (CCMH inférieure à 320g/l).

L'anémie mégaloblastique était définie par une anémie macrocytaire associée à une carence en vitamine B12 (inférieur à 180pg/ml).

L'activité de la MICI était jugée sur les arguments cliniques, biologiques, activité endoscopique, histologique et/ou l'imagerie.

La prise en charge de l'anémie était jugée comme efficace devant la disparition des signes cliniques, la normalisation du taux d'hémoglobine et la ferritinémie. Ont été inclus dans l'étude, les patients admis pour MICI et ayant une anémie biologique pendant la période d'étude.

III- Variables de l'étude :

Pour réaliser le travail, nous avons utilisé les dossiers des malades, le registre d'endoscopie et une fiche de collecte de données démographiques, le type de MICI, les antécédents, les signes cliniques, le bilan biologique de carence martiale et inflammatoire, le traitement en cours et l'efficacité de la prise en charge de l'anémie après 3 à 6 mois.

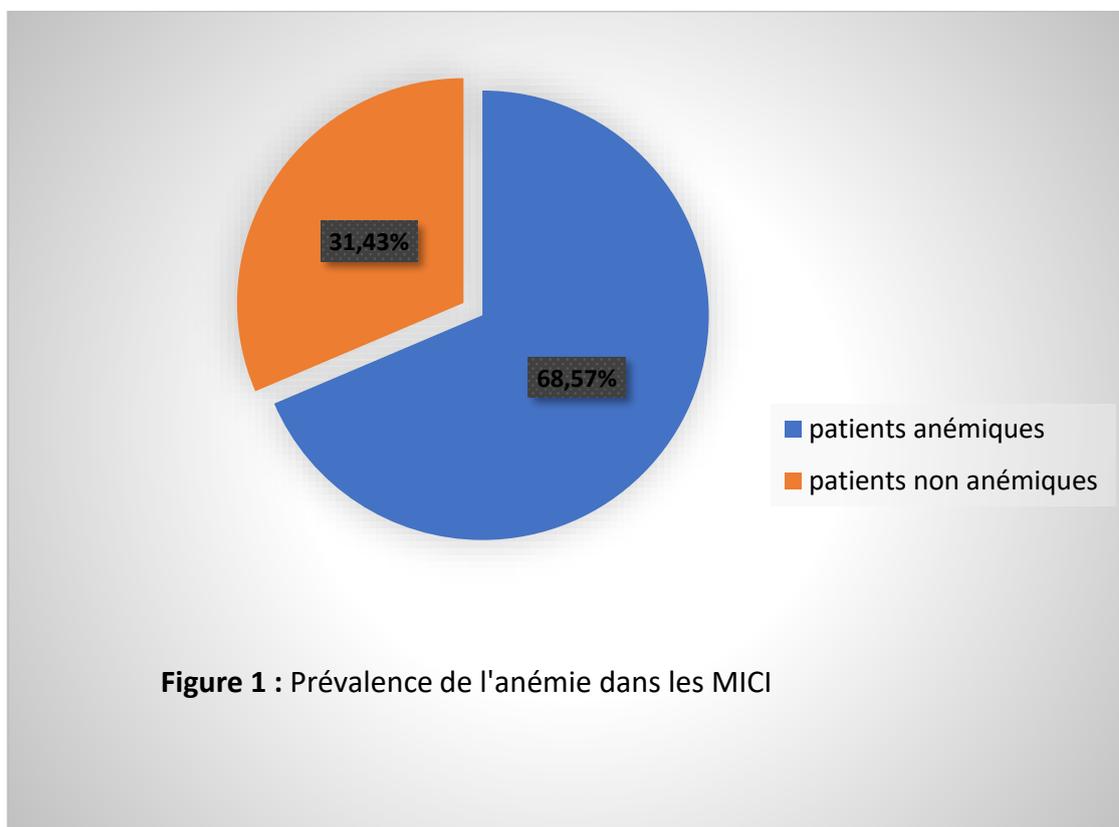
RESULTATS

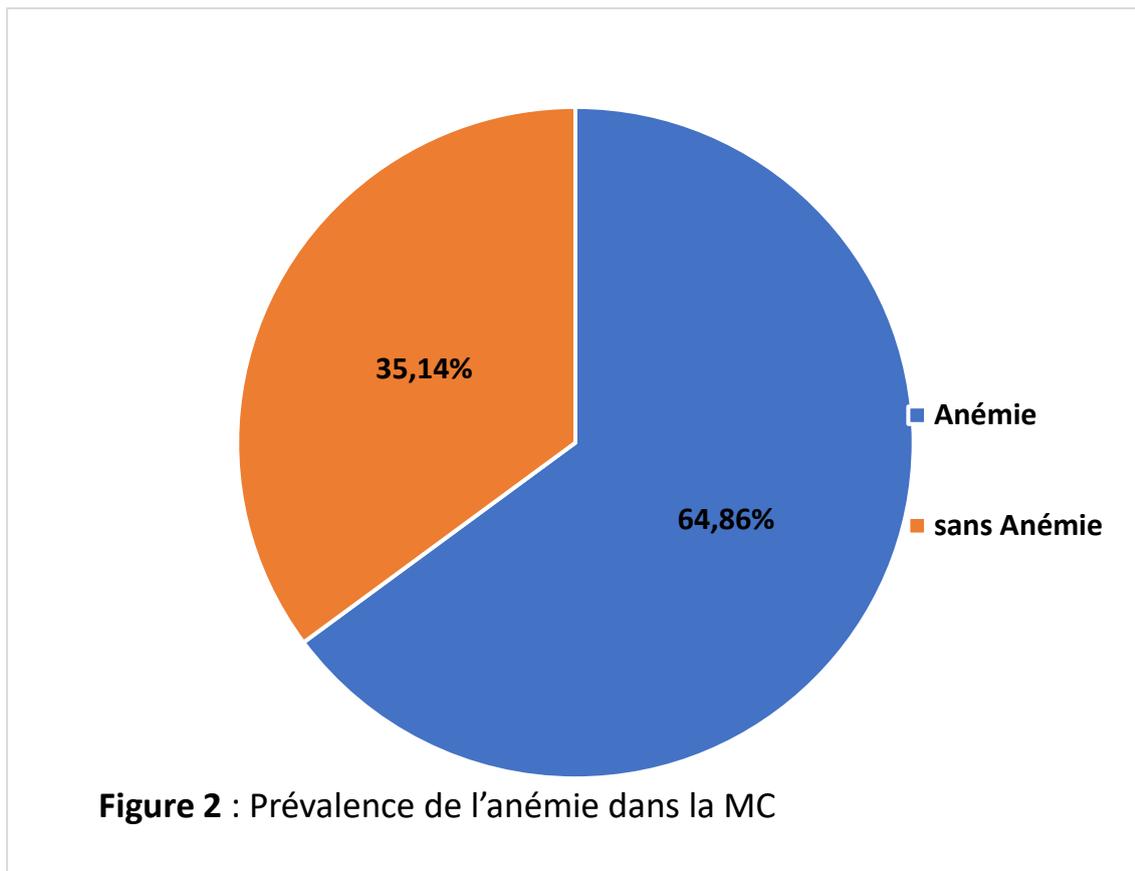
I- Prévalence de l'anémie au cours des MICI :

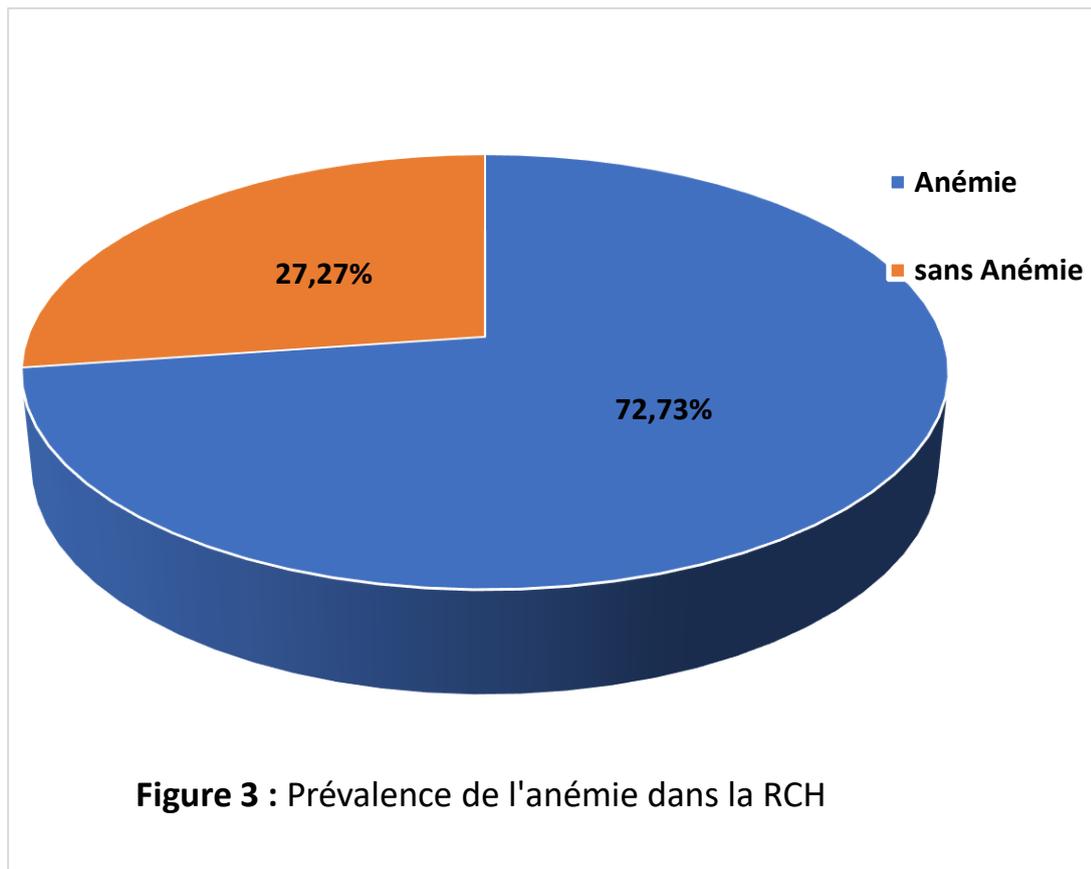
➤ Sur un total de 70 patients hospitalisés pour MICI (37 cas de maladie de Crohn, 33 cas de RCH) 48 patients présentaient une anémie, soit une prévalence de 68,57 % (figure 1).

➤ Parmi les 37 patients admis pour MC, 24 avaient une anémie soit une prévalence 64,86% d'anémie dans la MC (figure 2).

➤ Et sur 33 patients de RCH, 24 avaient une anémie soit une prévalence de 72,73% d'anémie figure 3).







II- L'âge :

➤ L'âge moyen des patients anémiques au cours des MICI est de 41,8 ans avec des extrêmes de 17 ans et 64 ans.

➤ La tranche d'âge 20-40 ans était la plus touchée dont 22 patients avec 45,83 % suivie de la tranche d'âge >40 ans chez 20 patients avec 41,67% et 6 patients étaient âgés de moins de 20 ans soit 12,50% (figure 4).

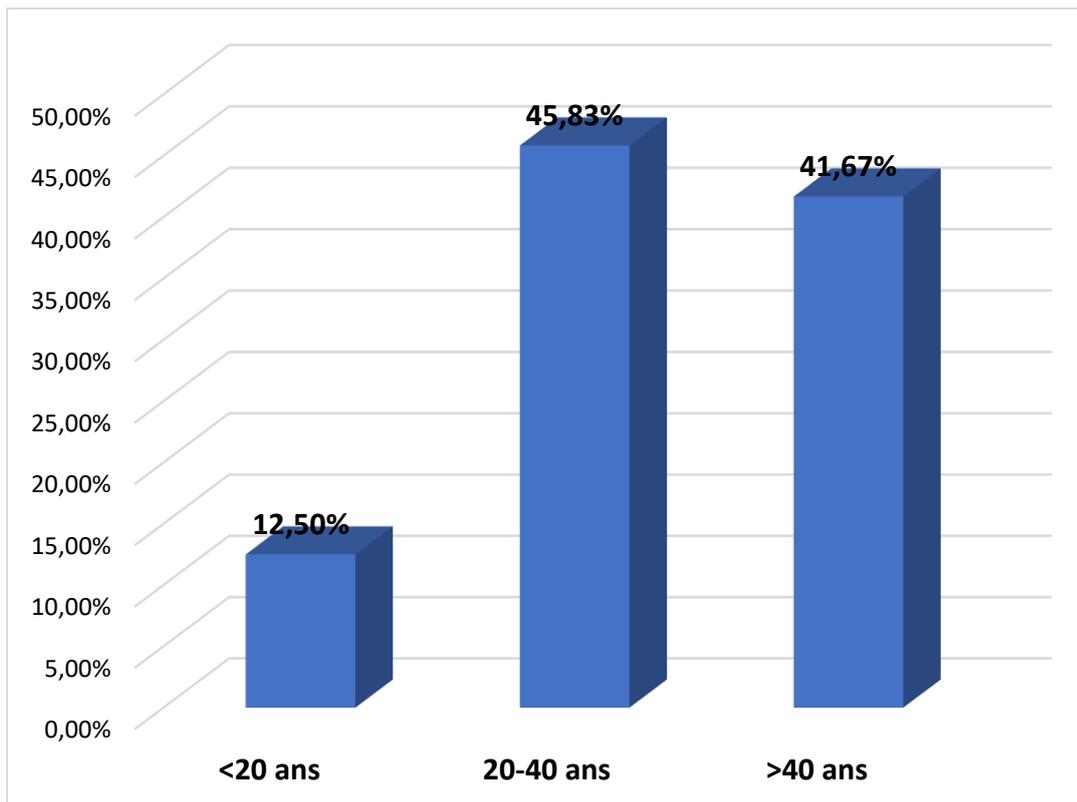
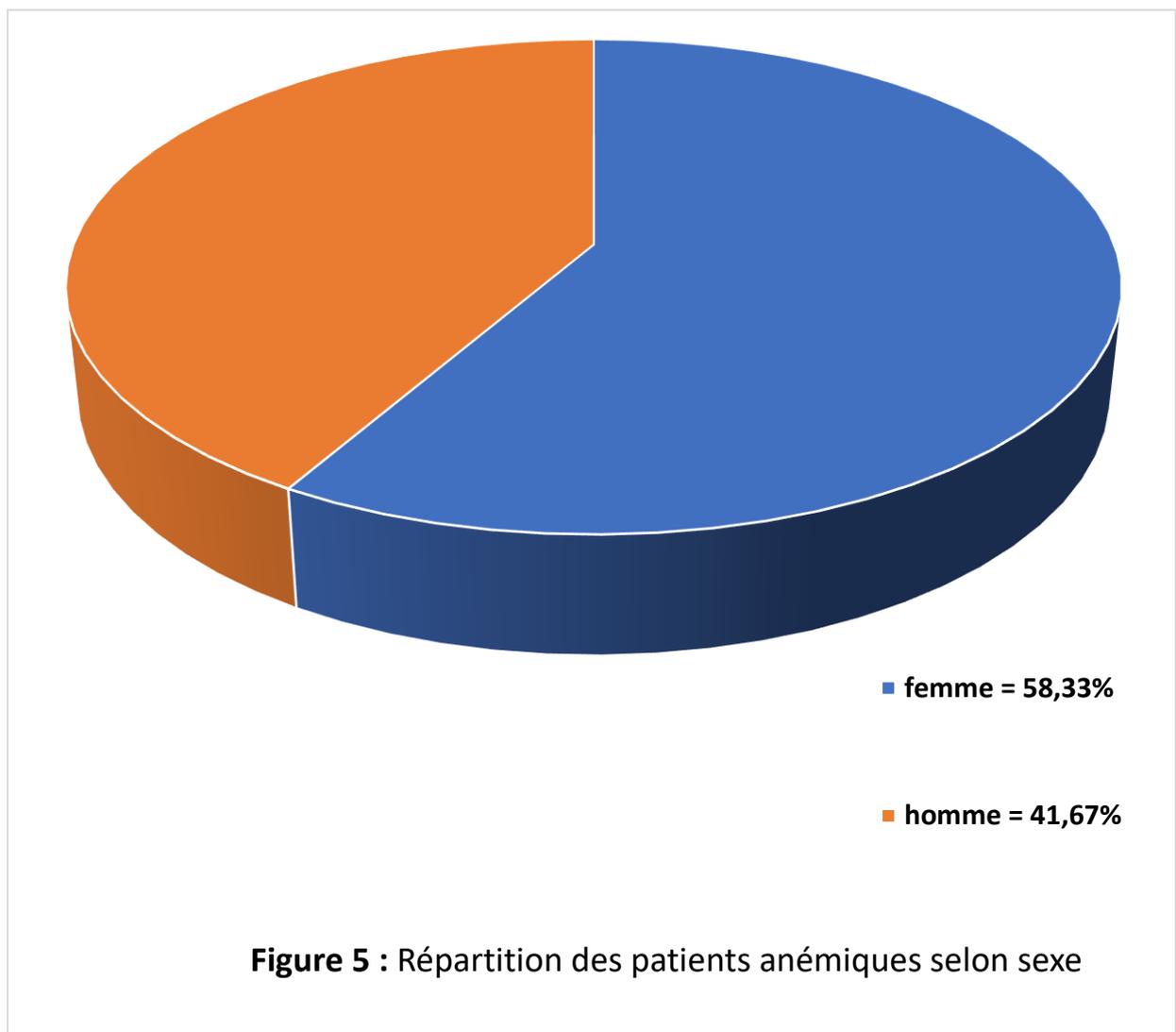


Figure 4 : Répartition des cas selon les tranches d'âge

III- Le sexe :

Selon la répartition des MICI par rapport au sexe, nous avons observé une prédominance féminine (28 femmes pour 20 hommes) soit 58,33% contre 41,67% avec un sexratio de 1,4 (figure 5).



IV- Clinique :

➤ 79,17% des patients anémiques étaient symptomatiques et 20,83% asymptomatiques (figure 6).

➤ L'asthénie physique chez 62,50%, la dyspnée d'effort, les céphalées chez 31,25%, les vertiges chez 20,83%.

➤ Dans la MC les signes digestifs étaient dominés par les douleurs abdominales chez 13 patients (54,17%), la diarrhée 8 patients (33,33%), de rectorragies 4 patients (16,67%) et 4 patients (16,67%) étaient asymptomatiques ;

➤ Dans la RCH le syndrome rectal était présent chez 15 patients (62,5%), suivi des rectorragies chez 9 patients (37,5%), les douleurs abdominales chez 7 patients (29,17%) et 6 patients (25%) asymptomatiques.

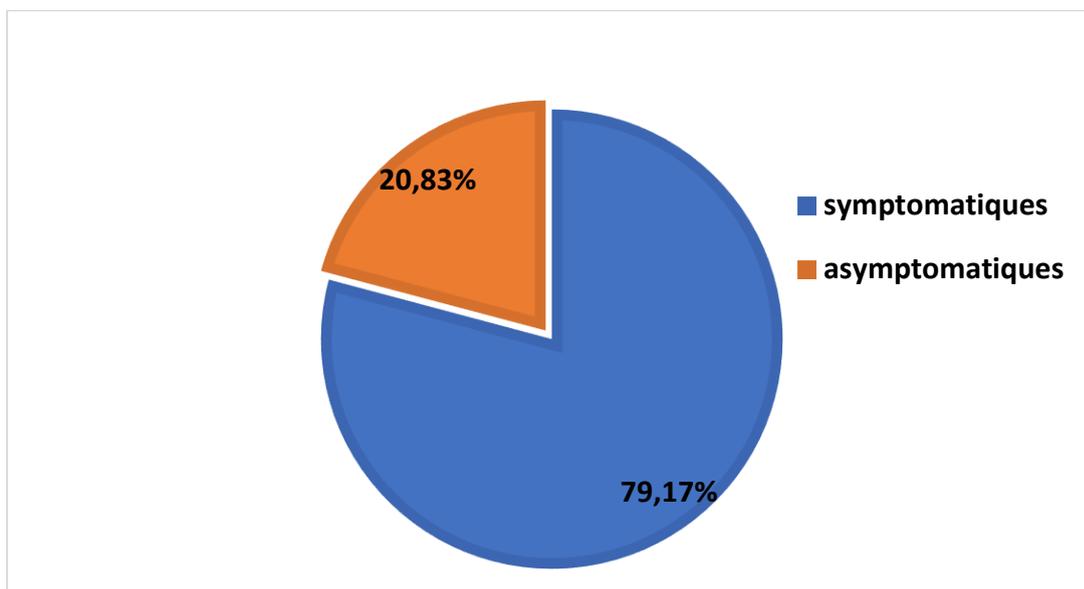


Figure 6 : Répartition des cas selon les symptomatiques et asymptomatiques

V- Les antécédents :

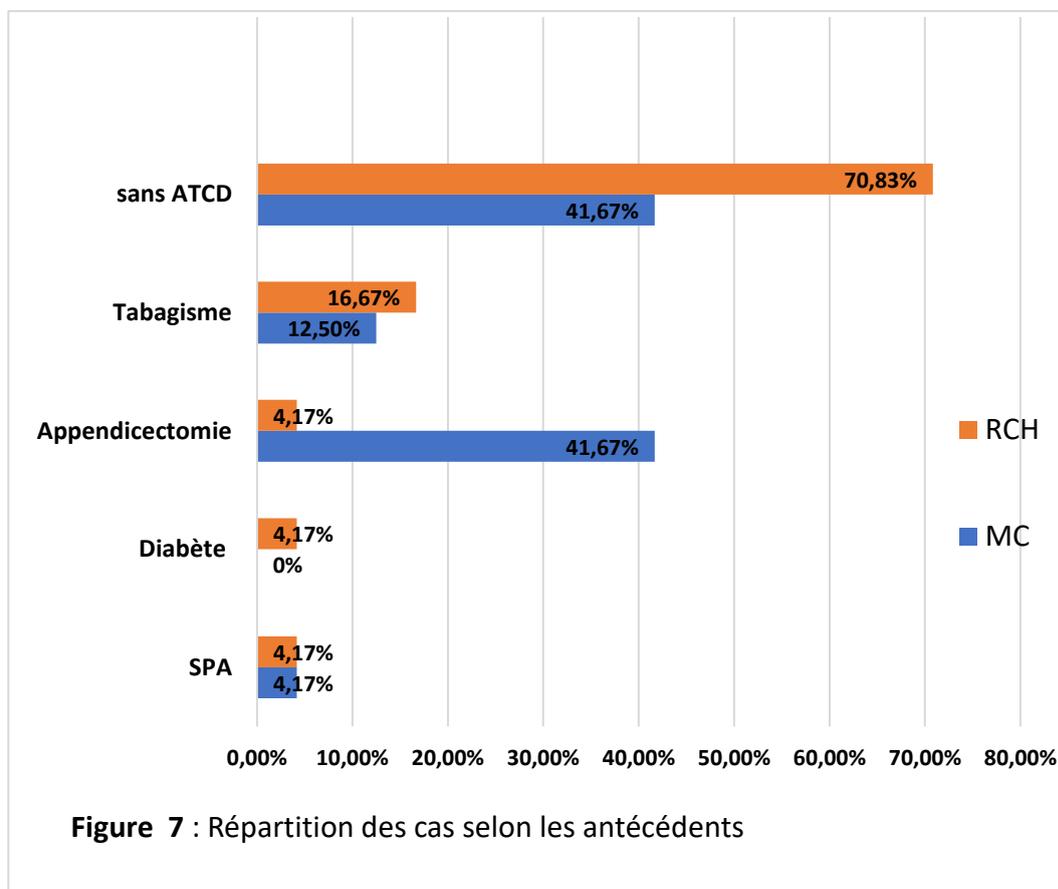
➤ Les patients sans antécédents étaient dominant parmi les 48 cas de MICI avec anémie : 27 patients sans ATCD (10 MC et 17 RCH) 56,25% et 21 patients avec ATCD (14 MC et 7 RCH) 43,75%.

➤ Les patients sans ATCD représentaient 70,89 % dans la RCH et 41,67% dans la MC.

➤ Chez les patients avec ATCD, l'appendicectomie était la plus dominante dans la MC 41,67% puis le tabagisme 12,50%.

➤ Dans la RCH le tabagisme 16,67% puis l'appendicectomie et le diabète 4,17%

➤ La SPA représentait 4,17% dans la RCH et dans la MC, (figure 7).

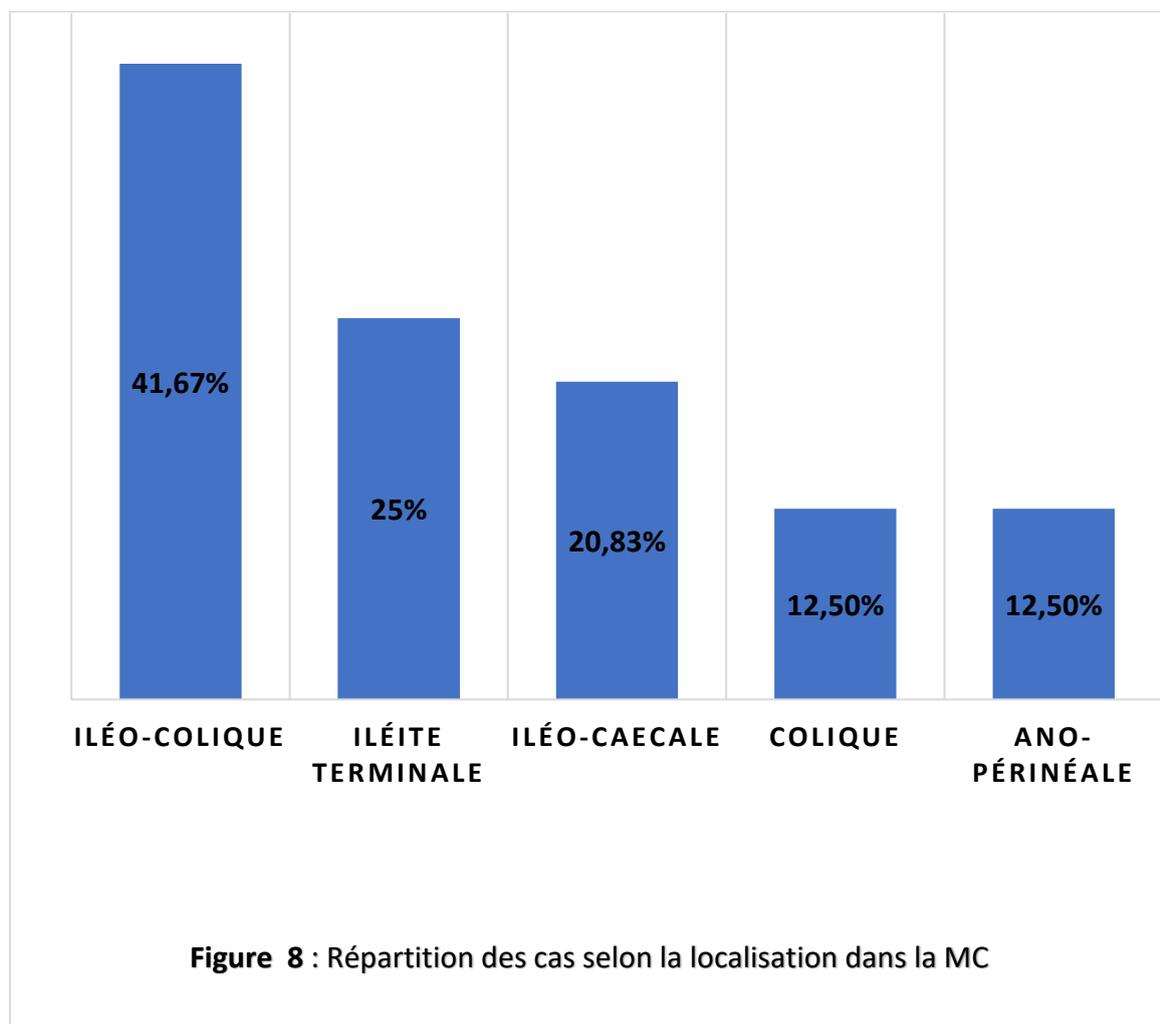


VI- L'étendu des MICI

1- Localisation de la MC :

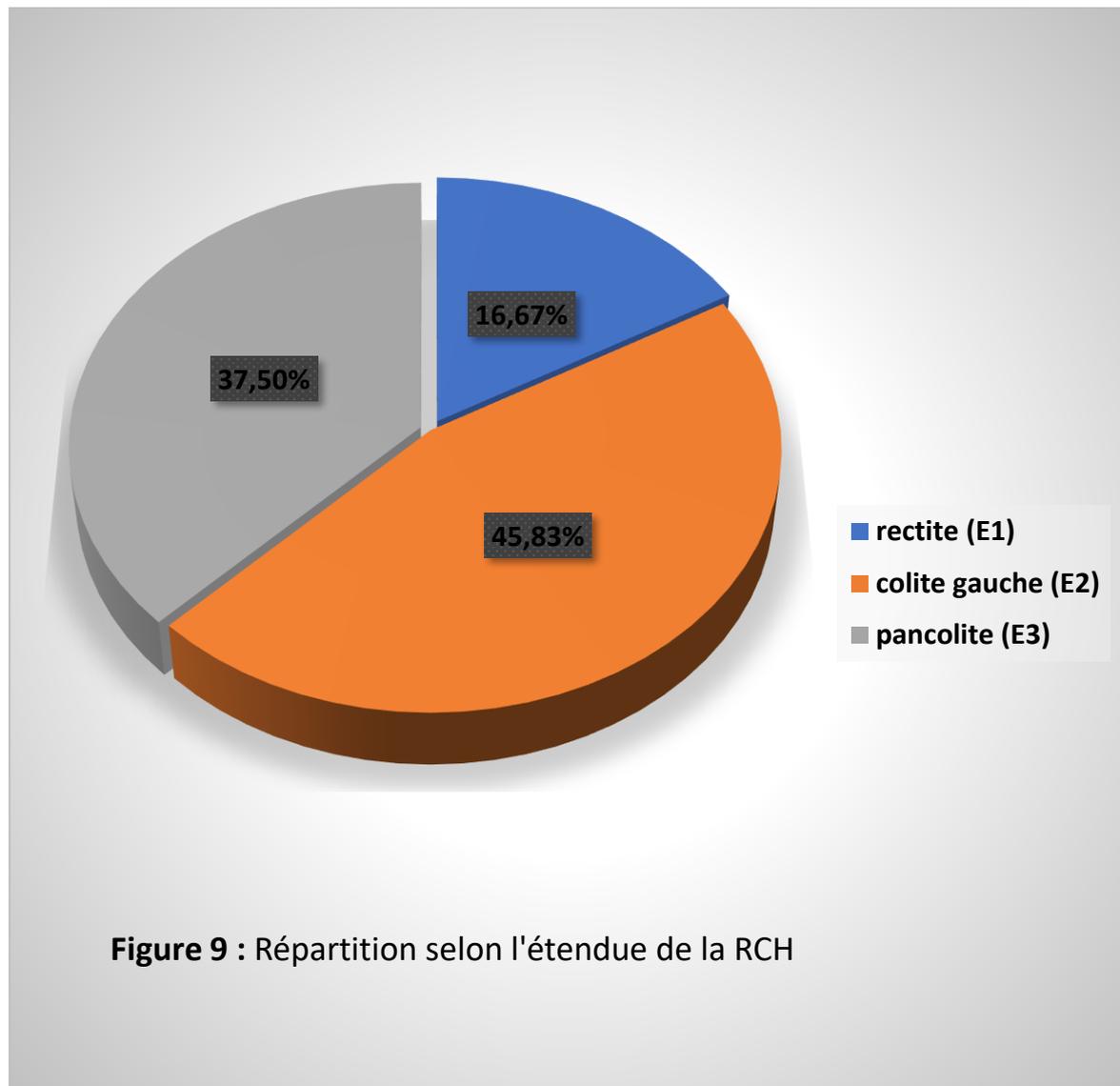
➤ Selon la localisation de la MC chez des patients anémiques, la forme iléo-colique était la plus fréquente 41,67%, puis iléite terminale 25%, iléo-caecale 20,83%, colique 12,50% et ano-périnéale 12,50% (figure 8).

➤ Le phénotype fistulisant était plus fréquent chez 45,83%, sténosant 33,33% et inflammatoire 20,83%.



2- L'étendue de la RCH :

Concernant l'étendue de la RCH chez les patients anémiques, 45,83 % de colique gauche (E2) suivi de 37,50% pancolite (E3) et 16,67% rectite ou E1 (figure 9).



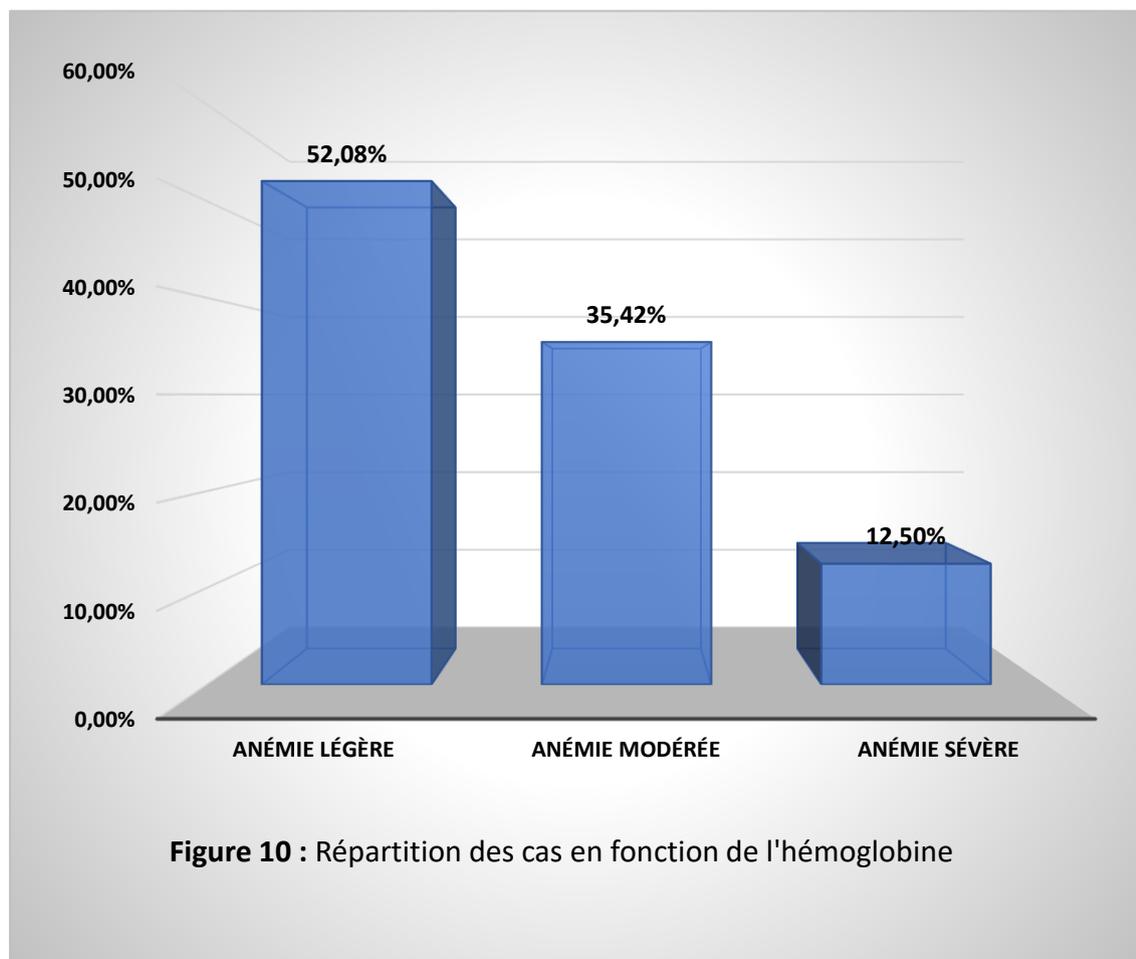
VII- Données biologiques :

1- La numération formule sanguine :

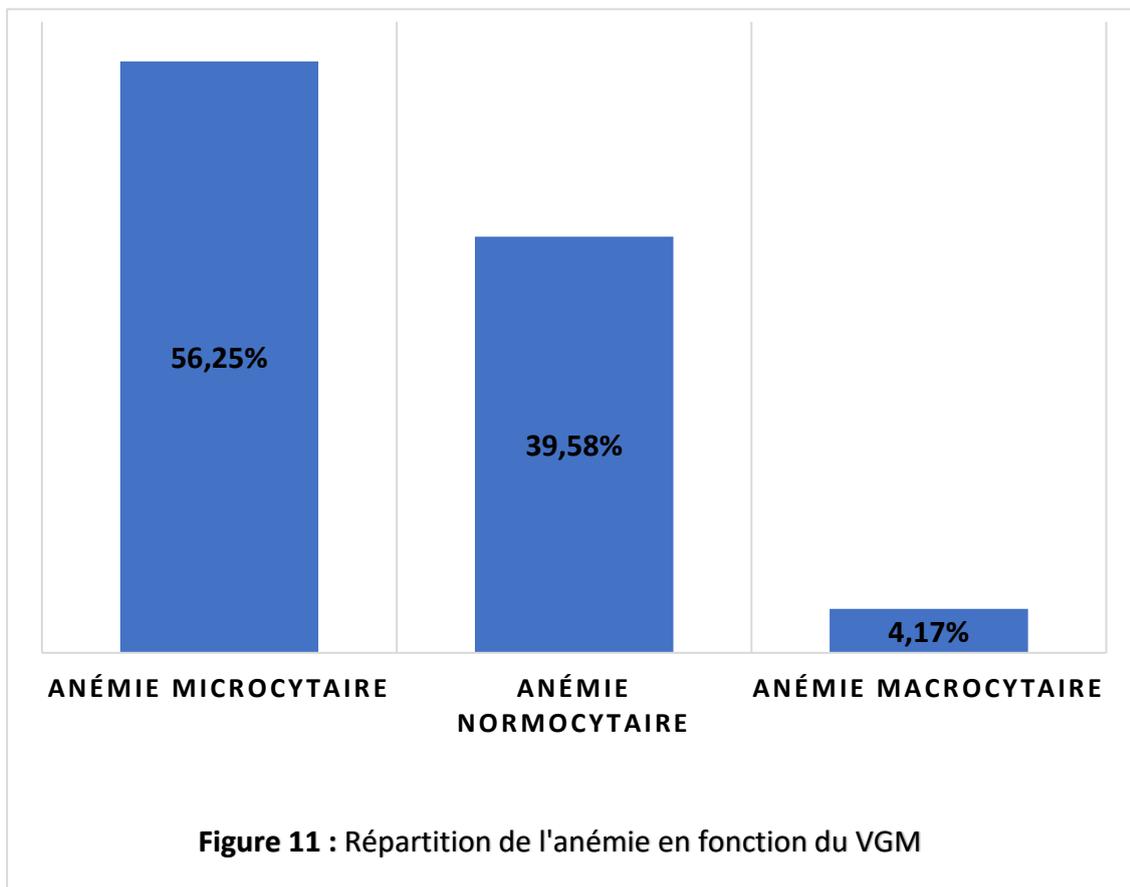
Elle a permis le diagnostic de l'anémie :

- ❖ En fonction de l'hémoglobine l'anémie est classée en :
 - Anémie sévère chez 6 patients (12,50%) avec Hb inférieure à 8 g/dl.
 - Anémie modérée chez 17 patients (35,42%) avec Hb entre 8 et 10 g/dl
 - Anémie légère chez 25 patients (52,08%) avec Hb supérieure à 10g/dl

(figure 10).

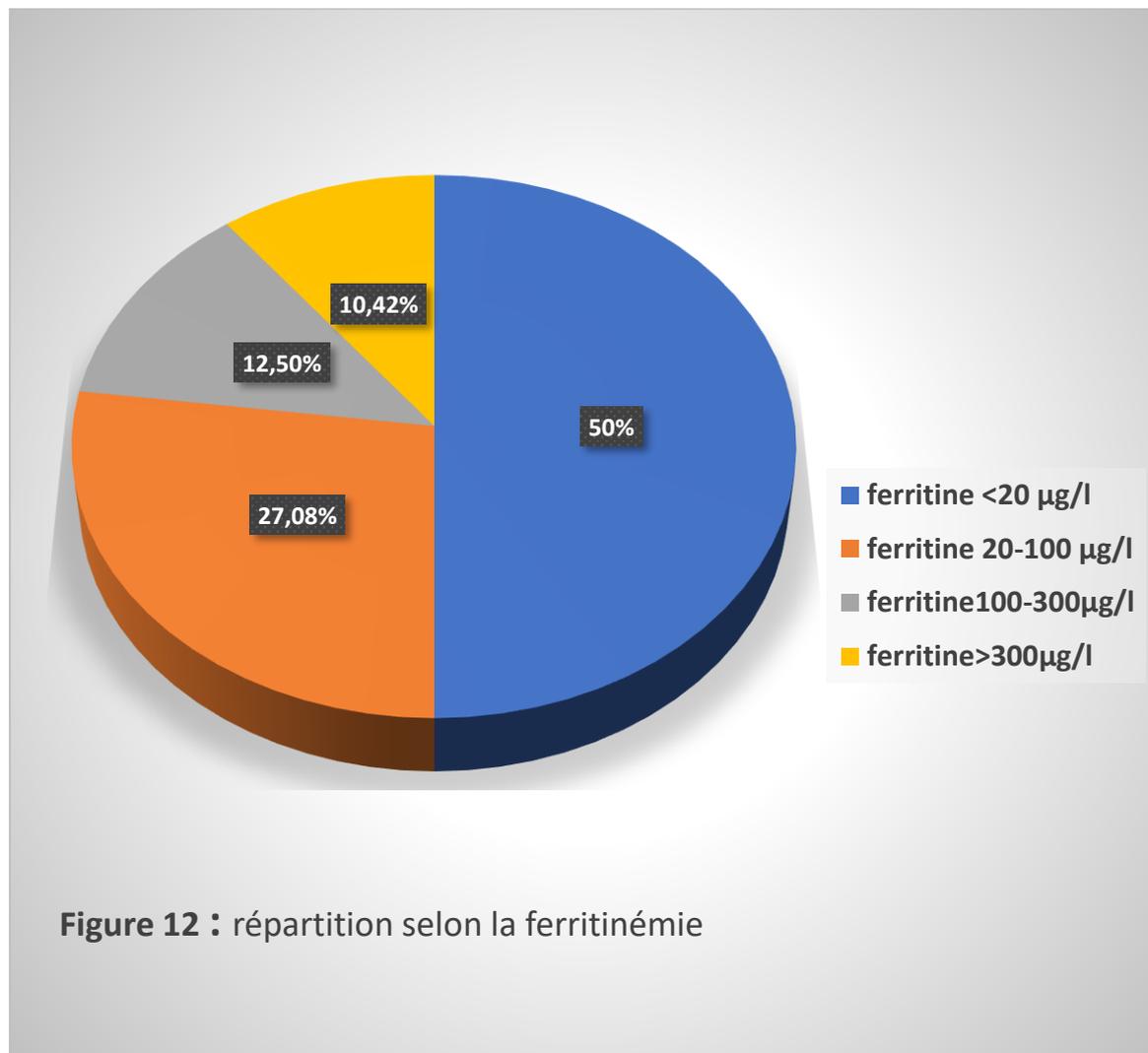


- ❖ Le volume globulaire moyen (VGM) a permis de classer l'anémie en :
 - Microcytaire chez 56,25% des patients
 - Normocytaire 39,58%
 - Macrocytaire 4,17% (figure 11).
- ❖ La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine a permis de distinguer l'anémie normochrome normocytaire chez 39,58% et hypochrome microcytaire 56,25%.



2- Ferritinémie

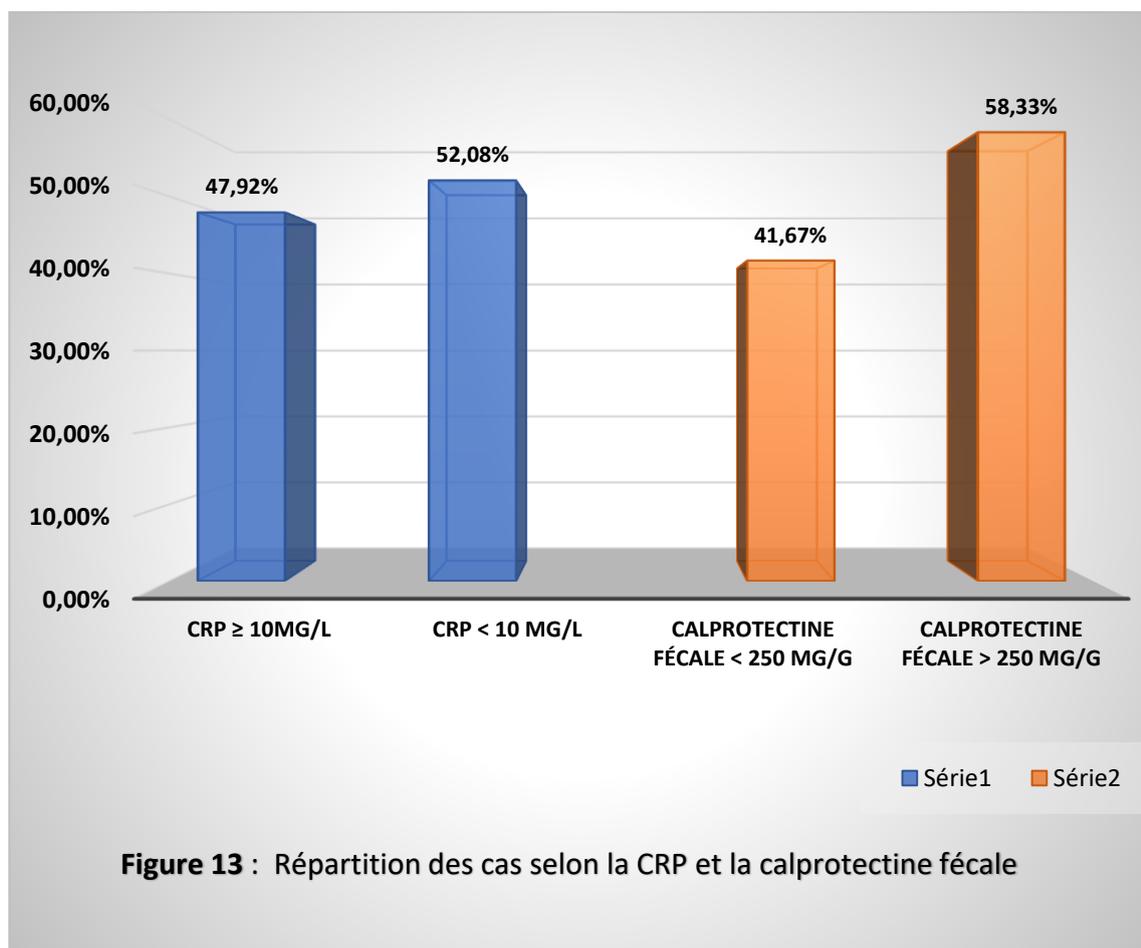
50% des cas avaient une ferritinémie basse $< 20 \mu\text{g/l}$ chez l'homme, 20- $100 \mu\text{g/l}$ chez 27,08 % ; de 100-300 $\mu\text{g/l}$ 12,50%, et 10,42% une ferritinémie supérieure à 300 $\mu\text{g/l}$ (figure 12).



3- Bilan inflammatoire :

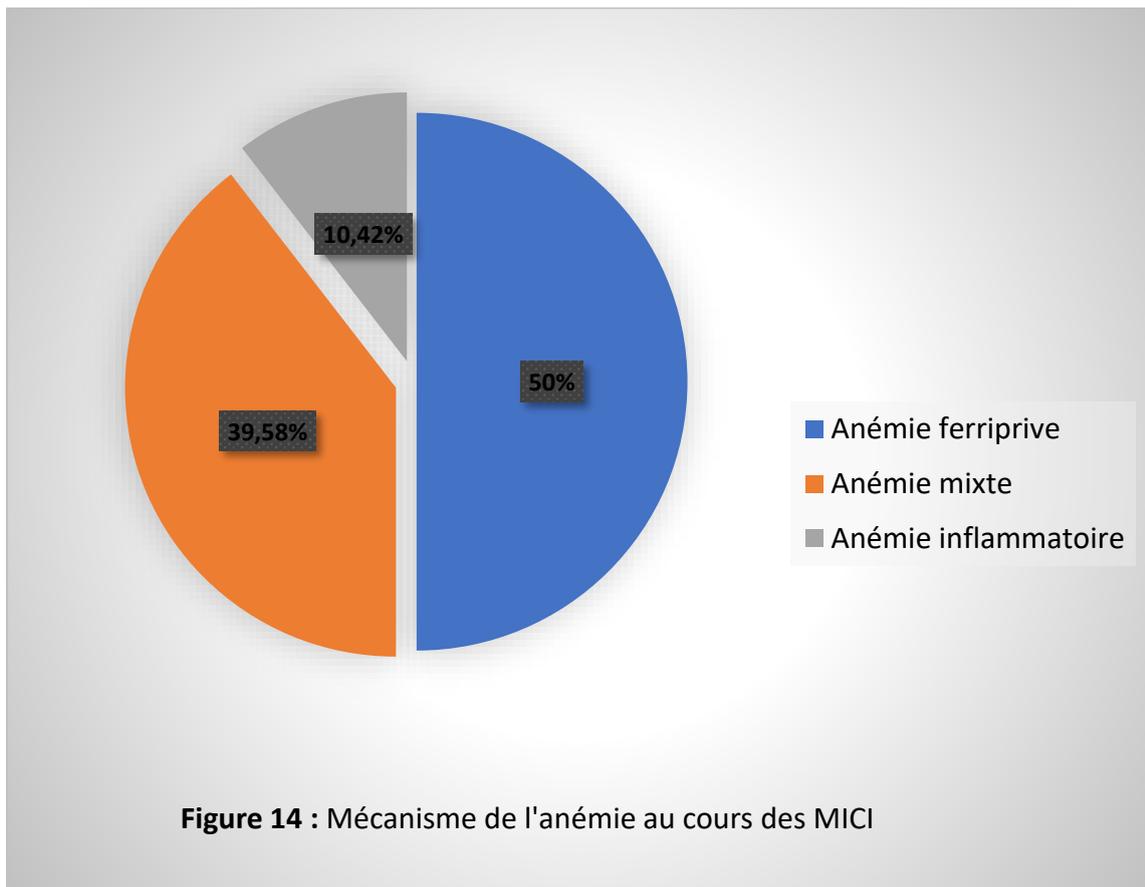
➤ 66,67 % avaient une CRP ≥ 5 (47,92% une CRP >10 mg/l) contre 33,33% une CRP < 5 (52,08% CRP < 10 mg/l).

➤ La calprotectine fécale était élevée (supérieur ou égale à $250\mu\text{g/g}$) chez 58,33 % contre 41,67% de calprotectine inférieur à $250\mu\text{g/g}$ (figure 1).



VIII- Mécanisme de l'anémie

- 24 patients soit 50% avaient une carence martiale
- L'anémie mixte chez 39,58%
- 10,42% d'origine inflammatoire (figure 14).



IX- Activité des MICI :

- La MICI était active chez 28 patients soit 58,33%.
- Dans la RCH 16 patients (66,67 %) étaient actifs.
- Dans la MC 12 patients (50%) étaient actifs.

X- Traitement

❖ Prise en charge de l'anémie :

➤ 16 patients (33,33%) avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl et symptomatique ont été transfusés, et tous les patients transfusés ont également bénéficié du fer injectable.

➤ 26 patients (54,17%) du fer injectable,

➤ 15 patients (31,25%) avec anémie légère ferriprive du fer oral,

➤ 2 patients (4,16%) ayant présenté une anémie macrocytaire avec carence en vitamine B12 ont reçu de la vitamine B12.

➤ 5 patients (10,42 %) avec anémie légère inflammatoire, l'optimisation du traitement de la MICI avait permis de corriger l'anémie.

Tableau I : prise en charge de l'anémie

	N	%
Transfusion sanguine	16	33,33%
Fer injectable	26	54,17%
Fer oral	15	31,25%
Vitamine B12	2	4,16%
Optimisation traitement MICI	5	10,42%

❖ **Selon le traitement de la MICI en cours** : tous les patients ont bénéficié la corticothérapie lors des poussées.

➤ Le traitement de fond encours des MICI chez les patients anémiques :

➤ La biothérapie chez 25 patients (52,08%) dont 8 patients (16,67%) de RCH et 17 patients (35,41%) de MC.

➤ Les immunosuppresseurs chez 9 patients (18,75%) dont 2 patients (4,17%) de RCH et 7 patients (14,58%) de MC.

➤ Les 5ASA étaient utilisés dans la RCH chez 14 patients (29,17%) (figure 15).

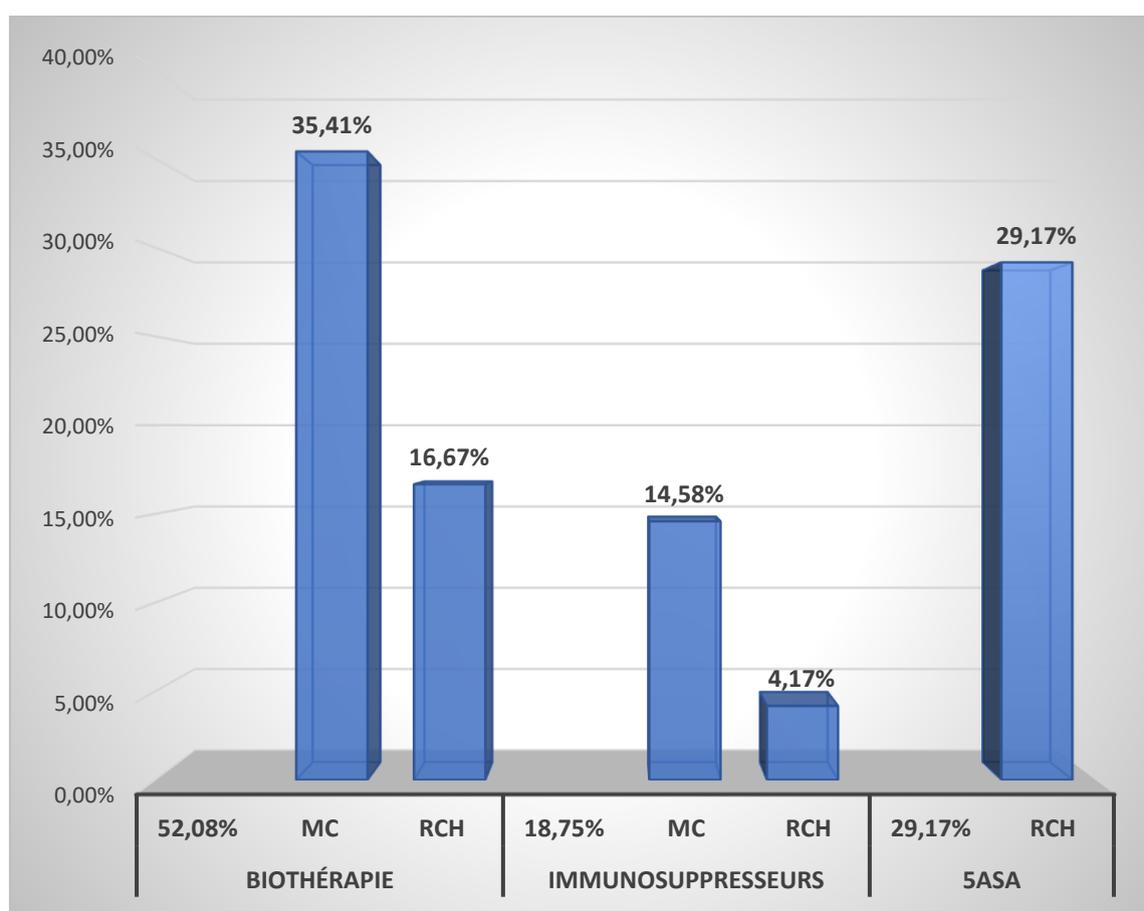


Figure 15 : répartition des patients en fonction du traitement de fond

❖ **Arrêt du traitement des patients suite à la Covid19 :**

Parmi les patients anémiques 81,25% ont arrêté le traitement de leur maladie chronique suite à la covid19 sur une période de plus de deux mois alors qu'ils n'étaient pas en rémission.

XI- Evolution :

- Correction de l'anémie chez 45 patients soit un taux de 93,75%
- L'anémie non contrôlée chez 3 patients (6,25%) dont :
 - 2 cas de maladie de Crohn (1 cas de localisation iléo-colique fistulisant opéré et 1 cas de localisation iléo-colique plus ano-périnéale).
 - 1 cas de RCH pancolite (E3).

DISCUSSION

I- Epidémiologie

L'anémie est la manifestation extra-intestinale la plus fréquente des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Elle est en corrélation avec l'activité de la maladie et ayant pour tendance à rechuter même après un traitement réussi. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin incluent la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC), elles se caractérisent par une inflammation intestinale chronique évoluant selon un mode de poussée-rémission. Les signes cliniques digestifs liés aux MICI et l'asthénie sont les plus dominants.

L'anémie principal symptôme hématologique pourrait être perçu comme une manifestation ou comme une complication de MICI. Environ 2/3 des patients MICI ont une anémie au moment du diagnostic de leur maladie. Chez 1/3 de ces patients, cette anémie est persistante ou récurrente, et ce quel que soit leur statut inflammatoire ⁽¹⁴⁾. Selon les études la prévalence de l'anémie au cours des MICI varie de 6% à 74% ^(9, 10, 11, 12, 13).

Pour Gabriela D et al. ⁽¹⁵⁾, l'anémie était présente dans série chez 40,27 % des patients de MICI.

Selon Roberto Loveikyte et al., un patient sur cinq atteint de MICI souffre d'anémie ⁽¹⁶⁾.

Dans notre étude, la prévalence globale de l'anémie dans les MICI était de 68,57 %. Dans la MC l'anémie était de 64,86% et de 72,73% dans la RCH. L'âge moyen des patients était de 41,8 ans avec des extrêmes de 17 ans et 64 ans. La tranche d'âge 20-40 ans était la plus touchée 45,83 % suivi de la tranche d'âge supérieure à 40 ans 41,67% alors que les moins de 20 ans étaient les moins touchés 12,50%.

On a noté une prédominance féminine de 58,33% (28 femmes pour 20 hommes) avec un sexratio de 1,4.

Dans l'étude de Rodrigo réalisée à Sao paulo en 2014 au Brésil, sur un effectif de 99 patients (44 MC et 55 RCH), une anémie a été observée chez 20,5 % des patients atteints de la maladie de Crohn et chez 23,6 % des patients atteints de rectocolite hémorragique ⁽¹⁷⁾.

Dans une étude transversale incluant 429 patients atteints de MICI de six centres au Danemark, en Norvège et en Suède. La prévalence globale de l'anémie était de 19 % et elle était plus élevée chez les patients atteints de la maladie de Crohn que chez les patients atteints de colite ulcéreuse ($p = 0,01$) ⁽¹⁸⁾.

Dans une étude qui a été réalisée au département de gastro-entérologie, Hôpital universitaire d'Oslo, Norvège, un total de 756 patients (519 RCH et 237 MC), la prévalence de l'anémie chez les patients atteints de la MC était de 48,8 % et 20,2 % des patients de RCH au moment du diagnostic ⁽¹⁰⁾.

Dans une étude menée en Europe sur 2192 patients principalement traités dans des centres de référence tertiaires, la prévalence globale de l'anémie dans les MICI était de 24%, pour la MC l'anémie était présente chez 27% et 21% pour la RCH ⁽¹⁹⁾.

En sommes, plusieurs séries ont noté la prévalence élevée de l'anémie dans les MICI ainsi que la prédominance féminine dans cette situation. La prévalence de l'anémie dans la RCH ou la MC est très variable selon les études, dans plusieurs séries la prévalence de l'anémie était plus élevée dans la MC que la RCH ^(10, 18, 19, 20, 21) par contre celle de Rodrigo et al. ⁽¹⁷⁾ et notre série avons trouvé une prévalence plus élevée dans la RCH que la MC.

Tableau II : épidémiologie (prévalence, âge et sexe)

Auteurs	Prévalence de l'anémie			Age Moyen	Sexe Féminin	Sexe Masculin	Effectif (N)
	MICI	RCH	MC				
Alves R.	22%	23,60%	20,50%	42,6 ans	62,63%	37,37%	99
Filmann N.	51,70%	39%	59%	42,8 ans	54,80%	45,20%	244
Bager P.	45,90%	38,70%	52,80%	40,1ans	60,10%	39,90%	429
Hoivik M.	38,50%	20,20%	48,80%	39,7ans	58,20%	41,80%	756
Mrabet S.	39,6%	31,9%	46,2%	37,7 ans	63,4%	36,6%	101
Notre cohorte	68,57%	72,73%	64,86%	41,8 ans	58,33%	41,67%	70

Malgré que la prévalence de l'anémie dans notre série se situe dans la fourchette des données de la littérature, comparativement à plusieurs données récentes, la prévalence de l'anémie est plus élevée dans notre cohorte, ce qui rejoint d'une part la prévalence élevée de l'anémie dans les MICI selon la littérature ; et d'autres part, elle serait liée probablement à la période de covid19 car 81,25% de nos patients anémiques (dont la majorité traitée par l'infliximab nécessitant les soins hospitaliers) avaient accusé un retard au traitement de leurs MICI pendant plusieurs mois, pour cause de confinement ou de l'infection au covid19. La plupart de ces patients nécessitant les soins hospitaliers étaient empêchés soit par les mesures de confinement, soit par l'infection au covid19 ou par peur de se rendre à l'hôpital.

II- Les mécanismes de l'anémie au cours des MICI

L'anémie par carence en fer est la cause la plus fréquente de l'anémie dans les MICI, cependant elle se manifeste souvent en association avec une anémie inflammation qui représente le second mécanisme sur le plan de la fréquence.

D'autres mécanismes de l'anémie peuvent se rencontrer de façon moins fréquente au cours des MICI tels que l'anémie par carence en vitamine B12 et folate, hémolytique, médicamenteuse (la sulfazalazine et la mesalazine peuvent être responsables de trouble de l'absorption des folates, Hémolyse et aplasie ; l'azathioprine et la mercaptopurine interfèrent avec l'érythropoïèse et peuvent induire également une macrocytose isolée non considérée comme pathologique), myélodysplasique ⁽¹⁾.

1- Anémie ferriprive :

La carence martiale (CM) est la première cause de l'anémie dans les MICI.

La recherche d'une carence martiale (CM) constitue une étape essentielle dans l'exploration étiologique des anémies, en particulier les anémies microcytaires pour lesquelles une anémie ferriprive et/ou inflammatoire est suspectée ⁽²²⁾.

Cependant les tests biologiques standard sont parfois insuffisants pour déterminer le stock en fer chez les patients avec une maladie inflammatoire comme les MICI, alors que la microcytose et l'hypochromie suggèrent une carence en fer sans être spécifiques ⁽¹⁾.

Une enquête menée chez 334 gastroentérologues de 9 pays d'Europe et évaluant leurs 5 derniers patients vus en consultation pour une MICI montre que la carence martiale est probablement sous-estimée dans cette population ⁽²³⁾.

L'anémie dans les MICI est multifactorielle, une perte sanguine intestinale chronique, une altération de l'absorption du fer principalement en raison de l'inflammation, les cytokines et les protéines de phase aiguë induites lors de l'inflammation altèrent la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse, tous ces facteurs contribuent à la carence martiale et à l'anémie ⁽²⁴⁾.

Dans une revue systématique ⁽¹¹⁾, la prévalence de la carence martiale variait de 36 à 90 % selon la définition de celle-ci et le type de cohorte évaluée ^(11, 25).

Dans l'étude de J.P. Gisbert et F. Gomollón ⁽²⁶⁾, la prévalence moyenne de carence martiale dans les MICI, calculée à partir des études disponibles dans la littérature, est de 45 % (95 % intervalle de confiance [IC] 40-50 %).

Dans notre étude la prévalence de la carence martiale était de 50%, puis l'anémie mixte (carence martiale et inflammatoire 39,58%), ce qui nous amène à conclure que la carence martiale est la première cause d'anémie dans les MICI.

❖ **Métabolisme du fer :**

Le fer est un composant essentiel de l'hémoglobine dans les hématies et de la myoglobine dans les muscles. Le fer est indispensable aux fonctions cellulaires telles que les processus enzymatiques, la synthèse d'ADN et le métabolisme énergétique mitochondrial ^(27, 28, 29, 30). La production et la maturation des précurseurs des érythrocytes dans la moelle osseuse mobilisent les deux tiers du fer de l'organisme. Chez l'homme, la majeure partie de ce fer provient du recyclage des globules rouges sénescents par les macrophages. Une partie du fer est également stockée dans les hépatocytes par la ferritine.

La majorité du fer selon les études (60 à 70 %) est incorporée dans l'hémoglobine, tandis que 10 à 15 % sont retrouvés dans la myoglobine musculaire et les cytochromes (10 %) ^(27, 31). En fonction des besoins, la régulation du fer se fait via son absorption intestinale et la gestion des réserves (foie/macrophages). L'hormone clé de la régulation est l'hepcidine, qui interagit avec le principal exportateur de fer cellulaire nommé ferroportine à la surface des entérocytes, des hépatocytes et des macrophages. La synthèse hépatique d'hepcidine est contrôlée négativement en cas de CM (diminution de la ferritine) (Figure 16) et stimulée par les cytokines inflammatoires (IL 1, IL 6, TNF α) avec en conséquence, un défaut d'absorption intestinale du fer et une séquestration du fer dans les macrophages (augmentation de la ferritine) (figure 16 et 17) ⁽²⁷⁾.

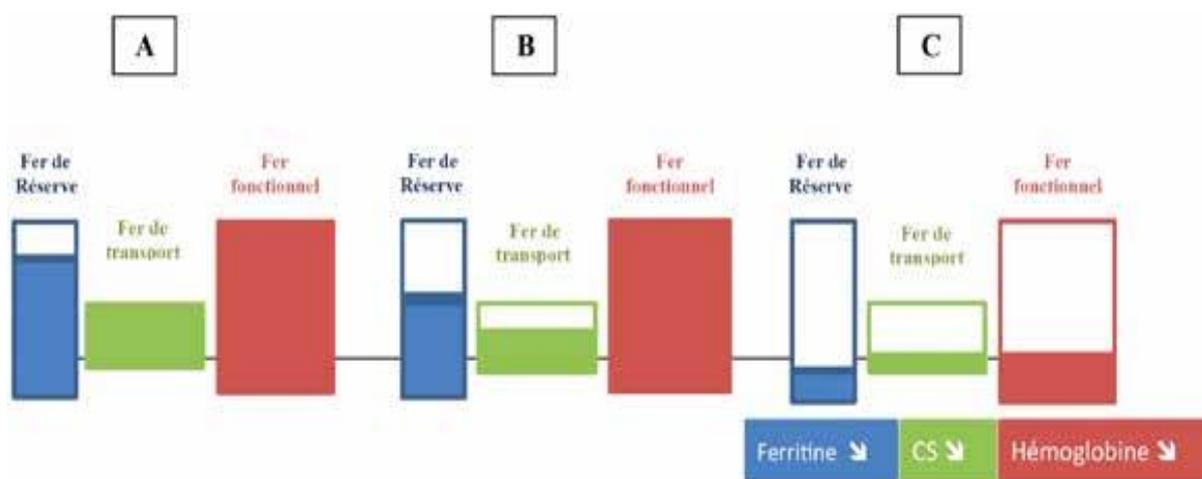


Figure 16 : Carence martiale : baisse des réserves en fer (Ferritine) (A) puis diminution du fer de transport (coefficient de saturation, CS) (B) avec une biodisponibilité du fer insuffisante pour assurer une érythropoïèse normale et en conséquence une diminution de l'hémoglobine (C).

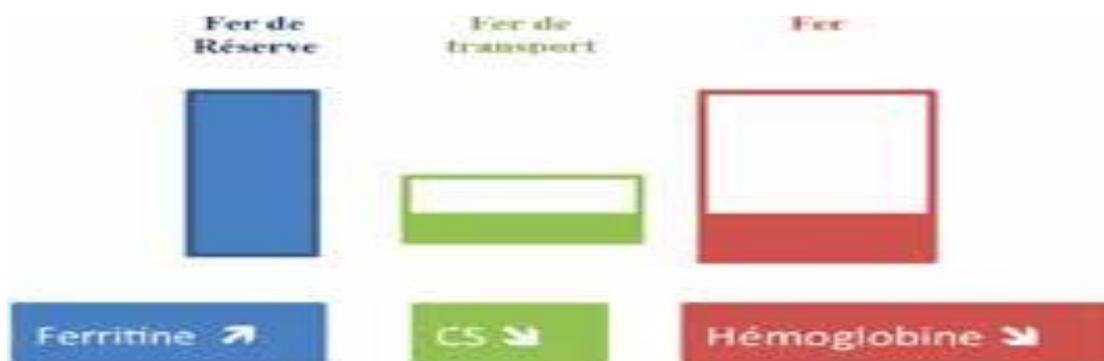


Figure 17 : L'inflammation stimule la synthèse de l'hepcidine avec blocage de la ferroportine, blocage de l'absorption intestinale du fer et séquestration du fer dans les réserves aboutissant à une diminution de l'érythropoïèse.

La ferroportine est la protéine transmembranaire permettant la sortie du fer hors des cellules, la seule protéine connue permettant l'exportation du fer intra-cellulaire (figure 18).

L'export du fer par la ferroportine nécessite une activité ferroxydase, assurée par 2 enzymes, la céruloplasmine et l'héphaestine (enzyme de l'oxydation du Fe^{2+} en Fe^{3+}), localisées dans la membrane des entérocytes et permettent à la transferrine de lier le fer circulant sous forme de Fe^{3+} . Dans le sang, le fer absorbé est rapidement lié à la transferrine, une protéine de liaison abondante, de haute affinité et capable de neutraliser la réactivité du fer. Chez les sujets humains normaux, le fer occupe environ 30 % des sites de fixation du fer sur la transferrine. Ce niveau de saturation de la transferrine (SAT) varie selon un cycle diurne et répond rapidement aux variations du bilan de fer plasmatique (31).

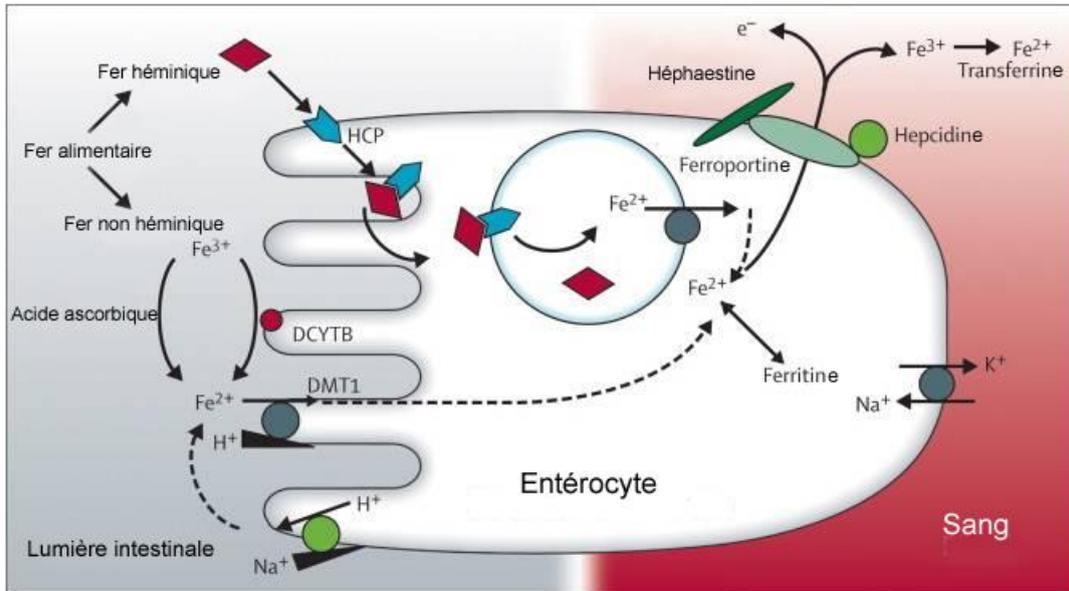


Figure 18 : métabolisme du fer

❖ Les causes de l'anémie ferriprive :

L'anémie ferriprive est la manifestation extra-intestinale la plus fréquente dans les MICI et les principaux facteurs qui y contribuent sont soit le saignement intestinal chronique, soit une mauvaise absorption, soit une réduction de la quantité de fer apportée par l'alimentation ⁽³²⁾. Bien que les carences en vitamine B12 et/folate soient rapportées de façon rare dans les MICI, Bermejo F. et al. ont montré qu'une proportion importante de patients atteints de la MC souffrent d'une carence en vitamine B12 et/ou folate ⁽³³⁾ d'où d'un dépistage et d'une surveillance chez les patients ayant une résection iléale ou une maladie active.

❖ Régime alimentaire :

Le régime alimentaire des patients atteints de MICI est souvent altéré dont la cause est multifactorielle : la réduction de l'ingesta (RCH et MC) suite à l'anorexie, les nausées, les vomissements, la douleur abdominale, l'inflammation, le jeûne iatrogène, le régimes restrictifs. Ces modifications

peuvent avoir pour conséquence une diminution d'apport en fer ou de sa biodisponibilité par rapport à la population générale.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont fait l'objet de nombreuses études sur leurs liens avec la nutrition puisqu'elles touchent le tube digestif, dont la fonction première est de fournir à l'organisme des nutriments à partir des aliments ingérés ; ceux-ci concernent aussi bien l'alimentation qui protège ou au contraire qui augmente le risque de survenue des conséquences nutritionnelles de ces pathologies ^(34, 35, 36).

Un groupe d'experts dans la thématique MICI a identifié différentes questions méritant réponse et a conduit une revue systématique de la littérature disponible selon la méthode du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) ^(34, 36).

Pour répondre à ces questions, plusieurs recommandations, gradées en fonction du niveau de preuve ont fait l'objet d'un vote auprès des membres de la société selon la méthode Delphi :

Tableau III : grade de recommandation

Grade	Niveau de preuve	Explication
A	1++ ou 1+	Au moins une méta-analyse, revue systématique ou essai randomisé contrôlé de niveau 1++, directement applicable à la population cible OU plusieurs études constituées principalement d'études de niveau 1+, directement applicables à la population cible avec résultats cohérents
B	2++ ou 2+	Plusieurs études dont certaines de niveau 2++, directement applicables à la population cible OU plusieurs études dont certaines de niveau 2+, directement applicables à la population cible avec résultats cohérents OU preuves extrapolées à partir d'études de niveau 1++ ou 1+
O	3 ou 4	Études de niveau 3 ou 4 OU preuves extrapolées à partir d'études de niveau 2++ ou 2
PBP		Points de bonne pratique basés sur l'expérience des membres du groupe

➤ Il n'y a pas de « régime MICI », en particulier de régime d'exclusion, qui puisse être recommandé pour obtenir une rémission d'une maladie active (Grade PBP, consensus fort).

➤ Chez des patients porteurs de MC avec des sténoses intestinales et des symptômes occlusifs, une alimentation à texture modifiée ou une nutrition entérale en aval de la sténose peuvent être recommandées (Grade PBP, consensus fort).

- Chez des patients porteurs de MC, tous les efforts doivent être faits pour éviter la déshydratation afin de minimiser le risque thrombo-embolique (Grade PBP, consensus fort).
- Les patients porteurs de MICI en rémission doivent bénéficier de conseils diététiques dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire afin d'éviter les troubles nutritionnels (Grade PBP, consensus fort).
- Aucun régime spécifique ne doit être suivi pendant les phases de rémission (Grade 0, consensus fort) ⁽³⁴⁾.

❖ **Malabsorption intestinale :**

L'anémie chez les patients atteints de MICI est un problème courant d'origine multifactorielle, notamment la perte sanguine, la malabsorption intestinale de plusieurs nutriments dont le fer et les vitamines et l'anémie inflammatoire.

La dénutrition a depuis longtemps été décrite dans les MICI, principalement dans la maladie de Crohn (MC) qui peut toucher n'importe quel segment du tube digestif, alors que la rectocolite hémorragique (RCH) limitée au colon a peu d'effets malabsorptifs directs ⁽³⁷⁾. La dénutrition concerne 20 à 75% des malades, principalement en cas de MC, et résulte d'une réduction des ingesta, d'une augmentation des besoins nutritionnels, d'une malabsorption, d'une entéropathie exsudative ou parfois d'interactions médicaments-nutriments (sulfasalazine ou méthotrexate et vitamine B9) (Tableau IV) ⁽³⁵⁾. La sévérité de la dénutrition dans les MICI dépend, outre de son type, de l'activité (et donc de la réponse au traitement), de la durée et de l'extension de la maladie, mais également de l'intensité de la réponse inflammatoire, catabolique et anorexigène. En cas de RCH, la dénutrition est rare en phase de rémission, alors que les patients porteurs d'une MC restent à risque, même en rémission ⁽³⁸⁾.

Tableau IV : Causes de dénutrition et carences dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Facteur contribuant à la dénutrition	Mécanismes
Réduction des ingesta (MC, RCH)	Anorexie, nausées, vomissements, douleur abdominale, inflammation, jeûne iatrogène, régimes restrictifs
Anomalies métaboliques liées à l'inflammation (MC,RCH)	Augmentation de la dépense énergétique de repos Augmentation de l'oxydation lipidique Protéolyse musculaire, apoptose des myoblastes
Malabsorption (MC)	Jéjunite Résection chirurgicale du grêle
Entéropathie exsudative et saignement chronique (MC, RCH)	Inflammation sévère, étendue et prolongée
Médicaments (MC, RCH)	Méthotrexate et sulfasalazine : diminution de la synthèse de tétrahydrofolate Corticoïdes : ostéoporose, fonte musculaire

Dans une étude réalisée sur dix-neuf personnes (huit femmes et onze hommes) atteints de MC dont certains en poussée et d'autres en rémission, s'est intéressée à la concentration du fer après ingestion de celui-ci par voie orale ⁽³⁹⁾. Dans cette étude, il a été démontré la corrélation de la malabsorption intestinale du fer au caractère inflammatoire de la maladie. Enfin il a été conclu que « les sujets atteints de MC active ont une absorption orale du fer altérée et des niveaux élevés d'IL-6 par rapport aux sujets atteints de la maladie inactive. Ces résultats suggèrent que le fer par voie orale peut être d'un bénéfice limité pour ces patients ».

Le syndrome de l'intestin court est rare, c'est une affection qui provoque la diarrhée et la malabsorption des nutriments. Ces désordres surviennent après

l'ablation chirurgicale d'une grande partie de l'intestin grêle, plus de deux tiers de sa longueur ⁽⁴⁰⁾, ou laissant en place moins de 150-200 cm d'intestin grêle post duodéal ^(41, 42). Ces types d'intervention sont souvent rencontrés au cours de la MC ainsi que d'autres affections (infarctus mésentérique, malformations congénitales, résections tumorales, le traumatisme abdominal) dont le principal symptôme est la diarrhée.

❖ Saignements intestinaux :

La principale cause de l'anémie dans les MICI est la carence martiale ⁽¹⁾ qui peut résulter d'un saignement intestinal chronique ⁽⁴³⁾. La gravité des MICI et certaines manifestations sont responsables de ces saignements telles que la colite aiguë grave, les fistules, les abcès, les ulcérations, les fissures.

2- Anémie inflammatoire :

L'anémie inflammatoire, aussi appelées *anemia of chronic disease (ACD)* en anglais est le second mécanisme de l'anémie dans les MICI après l'anémie par carence martiale. Tout état inflammatoire, s'il se prolonge, peut aboutir à une anémie, qu'il s'agisse de MICI, de maladies infectieuses, néoplasiques ou systémiques ⁽⁴⁴⁾ dont le point commun est l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique.

L'inflammation induit de nombreux changements cytokiniques, avec pour conséquence une augmentation de la synthèse de ferritine et une diminution de celle de la transferrine ⁽⁴⁵⁾

L'augmentation de production d'IL-6 augmente les taux d'hepcidine. En effet, l'hepcidine interagit avec la partie extracellulaire de la ferroportine en jouant le rôle de « bouchon », empêchant ainsi le passage du fer dans le sang et le relargage de fer par les macrophages et les hépatocytes (figure 19). Les

principaux mécanismes de régulation de l'hepcidine sont l'érythropoïèse, les stocks de fer, le fer sérique, l'hypoxie et l'inflammation (surtout médiée par l'interleukine 6) ^(46, 47).

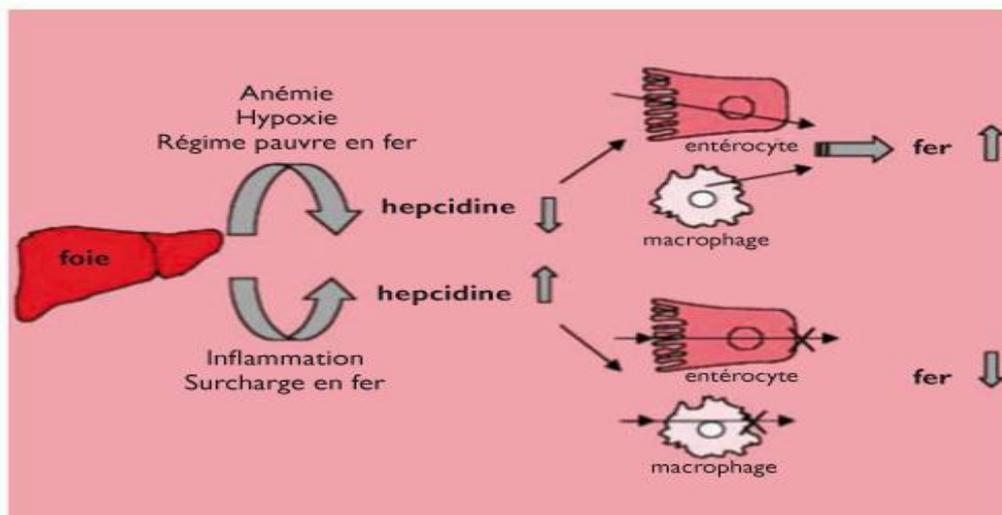


Figure 19 : Axe hepcidine-ferroportine dans la régulation de l'homéostasie du fer.

L'IL-6 entraîne une diminution de la production de cellules érythroïdes nucléés ^(20, 48) dans la moelle osseuse et une hyposidérémie, corrigée par le traitement par un anti-IL-6. Ces changements expliquent le tableau de l'anémie inflammatoire qui peut, dans la moitié des cas, être microcytaire et hypochrome ⁽⁴⁸⁾. Tous les processus impliqués dans le développement de l'anémie inflammatoire peuvent être attribués à ces cytokines.

❖ **Dérèglement de l'homéostasie du fer :**

Une caractéristique de l'anémie des maladies chroniques est le développement de troubles de l'homéostasie du fer, de la circulation vers les sites de stockage du système réticulo-endothélial, à une limitation de la

disponibilité du fer pour les cellules progénitrices érythroïdes et à une érythropoïèse restreinte en fer.

Les stimuli pro-inflammatoires induisent également la rétention du fer dans les macrophages en régulant à la baisse l'expression de la ferroportine, bloquant ainsi la libération du fer de ces cellules ⁽⁴⁹⁾. De plus les cytokines anti-inflammatoires telles que l'interleukine 10 peuvent induire une anémie par la stimulation de l'acquisition du fer par la transferrine, par les macrophages et par la stimulation traductionnelle de l'expression de la ferritine ⁽⁴⁵⁾.

En regard de la physiopathologie de ces différents mécanismes de l'anémie, il est parfois difficile de faire une distinction entre les deux mécanismes (carence en fer et inflammatoire) dans les MICI lorsqu'il existe une association.

3- Anémie par carence en vitamine B12 :

Elle est la cause la moins fréquente de l'anémie dans les MICI par rapport à la carence martiale ou inflammatoire. Elle survient le plus souvent au cours de la maladie de Crohn impliquant 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, et plus rarement dans la RCH.

Dans l'étude de Headstrom PD et al. ⁽⁵⁰⁾ la prévalence de la carence en vitamine B12 chez les patients atteints de MC était de 18,4 % contre 5% chez les témoins de la rectocolite hémorragique ⁽⁵⁰⁾, selon cette série, les anomalies de la vitamine B12 sont fréquentes chez les patients atteints de MC et les patients ayant déjà subi une résection iléale ou iléocolique sont particulièrement à

risque. Le dépistage systématique du déficit en vitamine B12 chez les patients atteints de MC est justifié ⁽⁵⁰⁾.

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

Selon la série de S. Mrabet et al. réalisée en Tunisie en 2016 le mécanisme, l'anémie était ferriprive chez 18 patients (51,4 %), inflammatoire chez 14 patients (40%), 2 cas de carence en vitamine B12 (5,7%). ⁽²⁰⁾

Dans la série de Gabriela D et al. ⁽¹⁵⁾, la principale cause identifiée était l'anémie de type mixte, suivi d'une carence en fer et d'une inflammation.

Dans notre série, 50% des patients avaient une anémie ferriprive ; 35,41% de l'anémie mixte (inflammatoire et ferriprive) ; 10,42% d'origine purement inflammatoire et 4,17 % de carence en vitamine B12.

4- Anémie médicamenteuse :

Certains médicaments utilisés dans le traitement des MICI peuvent être responsable d'une médicamenteuse (occasionnelle) ⁽¹⁾ ; En particulier, la sulfasalazine et la mesalazine affectent l'érythropoïèse par plusieurs mécanismes, notamment trouble de l'absorption du folate, l'hémolyse et l'aplasie ^(1, 51). L'azathioprine et la mercaptopurine interfèrent avec l'érythropoïèse et peuvent induire également une macrocytose isolée non considérée comme pathologique ⁽¹⁾. Nous n'avons pas rencontré de cas d'anémie médicamenteuse dans notre cohorte.

5- Anémie hémolytique auto-immune :

L'association anémie hémolytique auto-immune (AHA)-rectocolite hémorragique a été bien documentée et accompagne habituellement les poussées, par contre son association avec une maladie de Crohn est rare ^(24, 52).

Un cas d'association de AHAI avec la MC a été rapporté dans la série de Sonia et al. ⁽⁵²⁾. Ce type d'anémie semble être extrêmement rare dans les MICI, aucun cas rencontré dans notre étude.

6- Anémie dans le cadre d'un syndrome myélodysplasique (SMD):

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) regroupent différentes hémopathies résultant d'une atteinte clonale de la cellule souche hématopoïétique. Ils sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace (moelle riche mais peu performante) menant à des cytopénies, de la dysplasie et, éventuellement, à une blastose médullaire ^(53, 54, 55), il est souvent découvert fortuitement à la suite d'un bilan de contrôle ou destiné à explorer une autre affection. Dans les autres cas, les premiers signes sont ceux liés aux cytopénies (anémie, neutropénie et thrombopénie). Le diagnostic est posé par l'évaluation du sang périphérique et de la moelle osseuse ⁽⁵⁶⁾. A la biologie, une anémie arégénérative, le plus souvent macrocytaire, est retrouvée dans 90% des cas. Une autre cytopénie y est associée dans 30% des cas. Le diagnostic de certitude est posé sur l'examen incontournable de la moelle osseuse ⁽⁵⁵⁾. L'incidence de cette maladie est estimée à cinq pour 100 000 habitants/an. L'âge médian au diagnostic avoisine 70 ans. Sa fréquence augmente avec l'âge pour atteindre 70 à 80 cas pour 100 000 habitants/an au-delà de 80 ans ⁽⁵⁷⁾. Les syndromes myélodysplasiques sont rares et se développent de manière caractéristique chez les patients âgés de plus de 60 ans, leur survenue est exceptionnelle au cours d'une MICI.

En somme, l'anémie est l'une des manifestations extra-intestinales très fréquente chez les patients atteints de MICI, son mécanisme est complexe et multifactoriel dominé par la carence martiale absolue et l'inflammation. L'association de ces deux mécanismes peut présenter une difficulté dans la recherche étiologique.

III- Diagnostic :

Le diagnostic de l'anémie est défini selon les critères de l'OMS par un taux d'hémoglobine inférieur 13g/l chez l'homme ou inférieur 12 g/l chez la femme ou inférieur 11g/l chez la femme enceinte ⁽¹⁾.

Une fois le type (microcytaire/hypochrome, normocytaire/normochrome, macrocytaire) et la sévérité de l'anémie caractérisés, la démarche diagnostique se concentre sur la détermination de son étiologie. Une anamnèse et un examen clinique scrupuleux permettent généralement d'orienter sur l'étiologie responsable de l'anémie.

Le diagnostic de l'anémie est facile mais la recherche du mécanisme n'est pas aisée en présence d'une inflammation. La démarche diagnostique doit comporter une bonne anamnèse qui va rechercher non seulement les signes cliniques en rapport avec l'activité de la maladie tels que douleur abdominale, diarrhée, rectorragie mais aussi les signes liés à l'anémie (l'asthénie, vertige, dyspnée, céphalée), le traitement en cours, les habitudes alimentaires et les antécédents, l'examen clinique à la recherche d'une pâleur, d'une tachycardie, une numération formule sanguine complète, le bilan martial et inflammatoire. C'est une mesure de routine qui permet d'identifier le mécanisme de l'anémie chronique. L'anamnèse représente un temps précieux pour le diagnostic d'une anémie dans les MICI.

Le tableau clinique dépend principalement de la sévérité et de la vitesse de survenue de l'anémie (tableau V :) ⁽⁸⁾.

Les MICI dont la recto-colite hémorragique (RCH) se caractérisant par une inflammation limitée à la muqueuse colique et la MC une inflammation transmurale pouvant toucher n'importe quelle partie du tractus gastro-

intestinal ^(58, 59), sont des maladies multi-systémiques qui évoluent en poussée-rémission.

Tableau V : Signes et symptômes lors d'anémie, selon sa sévérité ⁽⁸⁾

	Signes et symptômes
Liés à l'hypoxie tissulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Pâleur, asthénie • Dyspnée d'effort, ischémie myocardique • Céphalées, vertiges, lipothymie, état confusionnel, irritabilité, troubles de l'état de conscience, syncope
Liés à l'état hyper-dynamique Compensatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Palpitations, pouls bondissant, souffle cardiaque, arythmies • Tinnitus
Liés à l'hypovolémie	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotension, orthostatisme, marbrures, oligurie, état de choc

Un tiers des patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) souffrent d'anémie récurrente. La fatigue chronique, un symptôme fréquent des MICI, est souvent causée par l'anémie et peut affaiblir les patients autant que les douleurs abdominales ou la diarrhée.

L'anémie ayant un impact significatif sur la qualité de vie des patients atteints de MICI, l'interrogatoire permet de connaître le contexte, les antécédents médicaux, les traitements en cours, les habitudes alimentaires et les symptômes.

Les tests biologiques standards sont parfois insuffisants pour déterminer le stock en fer chez les patients avec une maladie inflammatoire comme les MICI et le bilan minimal selon l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) regroupe :

- Le taux d'hémoglobine
- Les indices érythrocytaires (MCV, MCH, MCHC) sur l'hémogramme

permettent de caractériser le type d'anémie ⁽⁸⁾

- 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).
- La calprotectine fécale ^(60, 61)

Dans notre série, la majorité des patients étaient sans antécédents (56,25%) et parmi les antécédents l'appendicectomie était la plus dominante dans la maladie de Crohn (41,67%) et le tabagisme dans la RCH (16,67%), la SPA était présente dans les deux cas (RCH et MC) avec une de 4,17%. Selon les symptômes 79,17% étaient symptomatiques contre 20,83% asymptomatiques. L'asthénie physique chez 62,5%, la dyspnée d'effort, les céphalées chez 31,25%, les vertiges chez 20,83%. Les signes digestifs étaient dominés par douleur abdominale 54,17%, diarrhée 33,33% et 16,67% rectorragie dans la MC, pour la RCH le syndrome rectal 62,5%, rectorragie 37,5% et 29,17% de douleur abdominale.

Le diagnostic de l'anémie et le statut martial étaient confirmés par le dosage de l'hémoglobine, la ferritine sérique et la saturation de la transferrine ; la vitamine B12 et folate était explorée si macrocytose ; la protéine C-réactive et la calprotectine fécale étaient faites pour évaluer l'inflammation. Le volume globulaire moyen (VGM) et la concentration corpusculaire moyen en hémoglobine (CCMH) ont été également utilisés à la recherche de la microcytose, l'hypochromie ou la macrocytose.

Tableau VI : Diagnostic d'anémie dans les MICI selon Stein et al. ⁽⁶²⁾

	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie ferriprive et inflammatoire
Hémoglobine	Diminuée	Diminuée	Diminuée
CST	Diminuée	Diminuée	Diminuée
Ferritinémie	Diminuée	Augmenté	Normale ou Diminuée
RST	Augmentés	Normaux	Augmentés
VGM	Diminuée	Diminué ou Normal	Diminué ou Normal

1- Mesure de l'hémoglobine :

L'Organisation Mondiale de la Santé définit l'anémie par un taux d'hémoglobine (Hb) <13 g / dl pour les hommes, <12 g / dl pour femmes non enceintes et < 11g/dl pour les femmes enceintes. L'anémie est sévère pour l'hémoglobine <_g/dl ⁽¹⁾. Ces valeurs varient entre les pays, les régions et les laboratoires ⁽⁶³⁾.

Nous avons noté dans notre étude, une anémie sévère chez 6 patients (12,50%) avec Hb inférieure à 8 g/dl, une anémie modérée chez 17 patients (35,42%) avec Hb entre 8 et 10 g/dl et une anémie légère chez 25 patients (52,08%) avec Hb supérieure à 10g/dl.

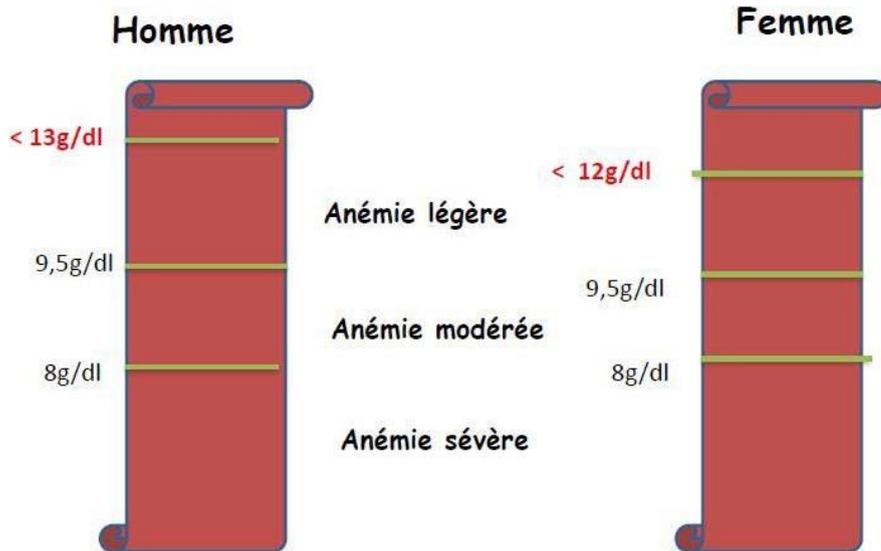


Figure 20 : l'anémie en fonction de l'hémoglobine chez l'homme et la femme.

2- VGM/CCMH :

L'anémie microcytaire et hypochrome peut faire évoquer une carence martiale qui est une cause fréquente mais non spécifique. On peut l'observer également dans une inflammation chronique ou une thalassémie.

L'anémie microcytaire est le stade ultime d'un processus qui commence par un manque de fer fonctionnel où la demande dépasse l'offre, suivi d'une diminution des réserves en fer ⁽⁶⁴⁾, l'anémie macrocytaire oriente vers une carence en vitamine B₁₂.

Dans notre cohorte, 27 patients (56,25%), présentaient une anémie microcytaire hypochromes, 19 patients (39,85%) avaient une anémie normocytaire normochrome et une anémie macrocytaire chez 2 patients (4,16%).

3- Ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine :

La carence martiale (CM) peut altérer la qualité de vie des patients même en l'absence d'anémie, causer une diminution des performances physiques et cognitives, fatigue, céphalées, vertiges, dyspnée, syndrome des jambes sans repos, chute des cheveux, stomatite, glossite et baisse de la libido ^(22, 27), d'où la nécessité de la chercher et la traiter même en période de rémission.

Le dosage de la ferritine sérique permet d'estimer les réserves en fer de l'organisme et une ferritinémie < 30 ng/ml est le critère diagnostique de CM ^(10,11) ; 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. En l'absence d'inflammation, la ferritinémie est le dosage le mieux corrélé avec le fer médullaire.

Habituellement, 1 µg/l de ferritine sérique correspond approximativement à 10 mg de fer en réserve. Ses valeurs physiologiques sont variables dans la littérature en fonction de l'âge et du sexe, elles varient de 20 à 200 µg/L pour la femme et de 30 à 300 µg/L pour l'homme ⁽⁶⁴⁾.

Le diagnostic de CM peut être difficile en cas d'inflammation qui augmente la ferritine. Dans ce cas, Selon les recommandations de l'ECCO ^(27, 65), une CM est « probable » en cas d'inflammation et de ferritinémie entre 30 et 100 µg/L.

En cas de saturation inférieure à 20%, on admet qu'il existe un défaut d'approvisionnement en fer de la moelle osseuse, c'est-à-dire que l'érythropoïèse va être déficitaire en fer. Une baisse de la saturation de la transferrine (<20%) présente une sensibilité relativement élevée (90 %) pour la détection d'état de carence en fer mais n'a qu'une spécificité relativement faible (40%) ⁽⁶⁴⁾.

Dans notre étude 50% des patients avaient une ferritinémie inférieure à 20µg/l, 27,08 % une ferritine entre 20-100µg/l, une ferritine entre 100-300 µg/l chez 12,50% et 10,42% une ferritinémie supérieure à 300 µg/l.

4- Les récepteurs solubles de la transferrine/indice de récepteur de la transferrine :

Le dosage de la ferritine sérique permet d'estimer les réserves en fer de l'organisme et une ferritinémie <30µg/l est un critère diagnostique de carence martiale dans les MICI néanmoins le diagnostic de carence en fer peut être difficile en présence d'inflammation qui augmente la ferritinémie ⁽⁴³⁾.

En présence ou non d'un état inflammatoire, une valeur de ferritine <30 µg/l a démontré avoir la meilleure sensibilité/spécificité pour confirmer l'absence de réserve en fer. Une valeur de ferritine >30 µg/l sans syndrome inflammatoire et >100 µg/l avec syndrome inflammatoire permet raisonnablement d'estimer une réserve martiale correcte (à corrélérer à la situation clinique). La situation la plus complexe survient dans un contexte inflammatoire, lorsque la ferritine se trouve dans une zone grise entre 30-100 µg/l. L'index des récepteurs solubles à la transferrine permet alors de mieux préciser un état ferriprive associé. Si l'index de récepteur soluble de la transferrine est <1, l'origine est plus probablement inflammatoire ; en revanche, un index >2 est bien corrélé avec une carence martiale concomitante ^(44, 45, 66).

La confirmation du diagnostic de CM vraie associée à l'inflammation à une importance clinique pour éviter des traitements inutiles. Pour répondre à ces attentes, plusieurs paramètres biologiques ont été étudiés dans le but d'avoir un outil diagnostique de carence martiale vraie fiable. Le récepteur soluble de la transferrine (sTfR) sérique est un indicateur des besoins de fer pour l'érythropoïèse. Cependant son expression cellulaire est également modifiée

par l'inflammation affectant sa sensibilité diagnostique dans les MICI. Un ratio (index de récepteur soluble de la transferrine) calculé $sTfR/\log$ ferritine (TFR-F) a été développé comme un indicateur précis de carence martiale vraie chez les patients atteints d'inflammation ^(13, 15). Le dosage sérique du récepteur soluble de la transferrine (sTfR) et le calcul du ratio $sTfR/\log$ ferritine pourraient aider à diagnostiquer une CM vraie en présence d'inflammation. Un seuil de TFR-F > 2, permettait d'augmenter de 36 % le taux diagnostique de carence martiale dans les MICI ⁽⁴³⁾.

Cependant son utilisation est limitée en raison du cout et sa disponibilité.

En résumé, la ferritine reste un dosage fiable permettant de retenir un diagnostic d'anémie ferriprive pour des valeurs inférieures à 30 $\mu\text{g/l}$ et de rejeter ce diagnostic pour des valeurs supérieures à 100 $\mu\text{g/l}$, indépendamment de l'état inflammatoire du patient. Au cours des états inflammatoires et dans la zone grise de la ferritinémie (30-100 $\mu\text{g/l}$), de nouveaux tests peuvent être utiles mais n'ont pas encore été validés en termes de prise en charge globale du patient ⁽⁴⁴⁾.

Dans notre série, les récepteurs solubles de transferrine n'ont été fait chez nos patients car le diagnostic était évident en présence d'une ferritinémie basse ou élevée et l'association plus ou moins à un syndrome inflammatoire.

Tableau VII : comparaison des différents paramètres biologiques au cours d'une anémie ferriprive (AF), inflammatoire (AI) ou mixte (AM)

Paramètres	AF	AI	AF+AI
Hémoglobine	↓	↓	↓
Fer	↓	↓	↓
Taux de saturation	↓	Normal ou ↓	↓
Ferritine	↓	Normal ou ↑	Normal ou ↓
sTfR	↑	Normal	↑
Index sTfR	↑	↓	Normal ou ↑
CHr	↓	Normal	↓
% HYPO	↑	Normal	Normal ou ↑
Hepcidine	↓	↑	Normal ou ↓

AF: anémie ferriprive; AI: anémie inflammatoire; sTfR: récepteurs solubles de la transferrine; Index sTfR: index des récepteurs solubles de la transferrine (récepteurs solubles/log ferritine); CHr: contenu en hémoglobine des réticulocytes, pg; %HYPO: pourcentage de cellules hypochromiques.

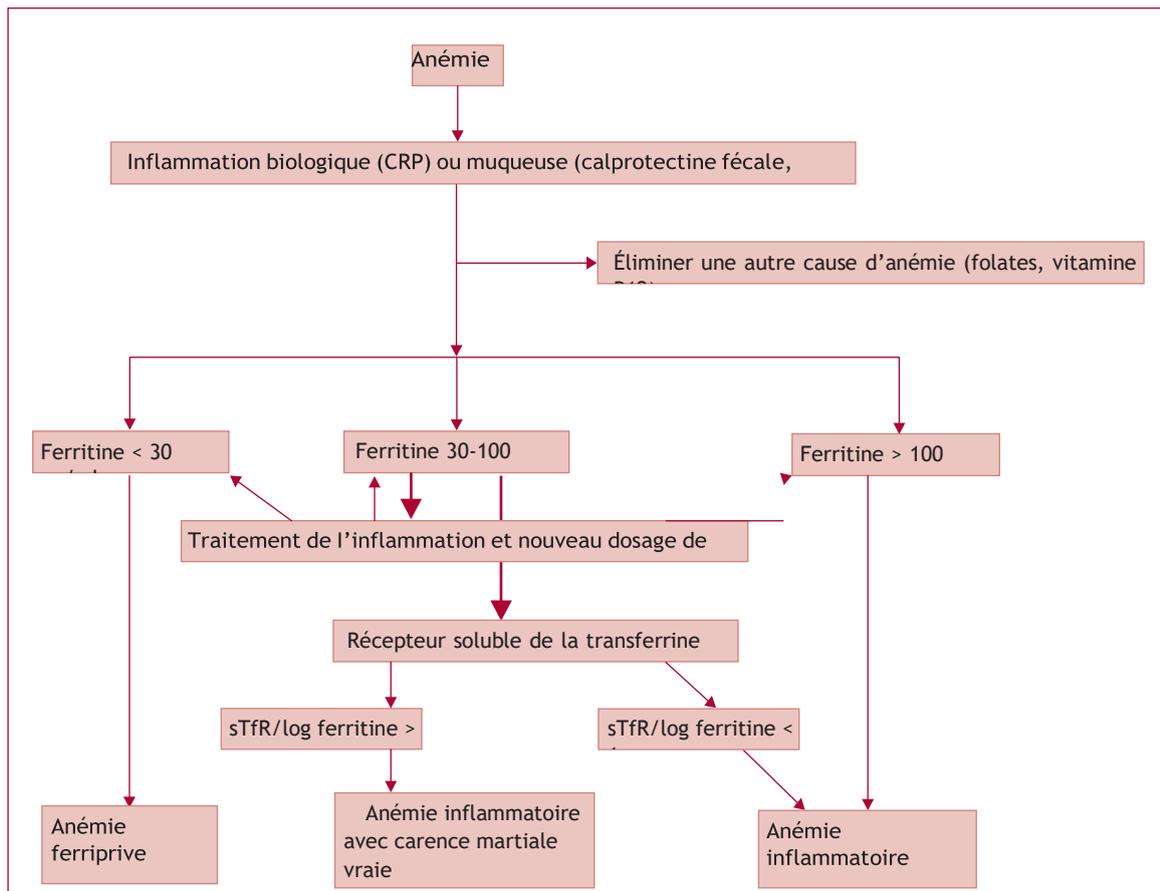


Figure 21 : algorithme du diagnostic étiologique d'une anémie en présence d'inflammation (d'après Abitbol V. 44)

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 ^(20, 64).

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% ⁽²⁰⁾.

Le meilleur marqueur non invasif pour évaluer l'activité des MICI chez un patient symptomatique est la calprotectine fécale (CF). Il existe une très bonne corrélation entre les résultats de la CF et l'endoscopie tant dans la MC que dans la RCH ⁽⁶⁷⁾. La calprotectine fécale est le marqueur le plus performant pour mesurer l'activité des MICI et permet de distinguer une maladie active d'une maladie quiescente avec un seuil optimal de 250 µg/g de selle.

Dans notre série, le dosage de la calprotectine fécale a permis d'évaluer l'activité des MICI, en effet la calprotectine fécale était élevée chez 58,33% alors que 41,67% avaient une calprotectine normale. La MICI était active chez 28 patients soit 58,33%. Dans la RCH 16 patients (66,67 %) dont la maladie était active et dans la MC 12 patients (50%). Les patients en poussée sévère présentaient une anémie sévère à modérée tant dis que les patients en activité modérée à rémission présentaient une anémie modérée à légère. L'anémie était plus fréquente chez les malades en poussée par rapport à ceux en rémission.

En conclusion nous dirons que l'anémie est la manifestation extra-intestinale la plus fréquente, en corrélation avec l'activité de la maladie et ayant tendance à rechuter même après un traitement réussi.

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. La fatigue chronique, un symptôme fréquent des MICI, est souvent causée par l'anémie et peut affaiblir les patients autant que les douleurs abdominales ou la diarrhée.

Il a été démontré que la qualité de vie de ces patients s'améliore nettement que le taux de l'anémie est corrigée ⁽¹²⁾.

L'anémie réduit la capacité à effectuer des activités quotidiennes normales. La fatigue chronique est un symptôme fréquent dans les MICI avec anémie, la carence en fer étant l'un des facteurs étiologiques primaires ⁽⁶⁸⁾.

Cette carence martiale peut altérer la qualité de vie des patients, déjà fragilisée par la MICI, même en l'absence d'anémie ⁽⁶⁹⁾. Elle peut entraîner de multiples symptômes, comprenant une diminution des performances physiques et cognitives, fatigue, céphalées, vertiges, dyspnée, syndrome des jambes sans repos, chute des cheveux, stomatite, glossite et baisse de la libido. La CM peut aussi augmenter le risque thromboembolique des patients ce d'autant qu'il existe une thrombocytose associée ⁽⁷⁰⁾. D'autres symptômes tels que les aménorrhées sont observés chez les femmes.

VI- Traitement :

Le traitement étiologique doit être tenté dans tous les cas parallèlement à la supplémentation martiale.

Le traitement de l'anémie entraîne une nette amélioration dans les paramètres objectifs de bien-être, de la qualité de vie ^(24, 26).

1- Objectifs thérapeutiques :

Les principales cibles thérapeutiques de l'anémie associée aux MICI sont la carence martiale et l'inflammation. Un paramètre pronostique important du succès ou de l'échec du traitement est l'évolution de la maladie sous-jacente ⁽⁷¹⁾. L'objectif thérapeutique est de normaliser le taux d'hémoglobine et les réserves de fer (ferritine) ^(1, 27, 65, 71) ; Faire disparaître les symptômes liés à l'anémie et améliorer la qualité de vie ; Les carences martiales symptomatiques sans anémie doivent être traitées de la même façon qu'en présence d'anémie ⁽²⁷⁾.

En effet pour atteindre l'objectif, la première étape du traitement est le contrôle de la maladie inflammatoire et la seconde étape comprend le traitement martial. Selon les recommandations d'ECCO, l'apport de fer est recommandé chez tous les patients atteints de MICI qui ont une anémie par carence martiale ^(1, 27, 65).

Le traitement martial dans les MICI peut être administré par voie orale ou par voie injectable. Le fer oral a l'avantage d'une administration facile et d'un faible coût. Toutefois, il est souvent mal toléré et mal absorbé surtout en cas d'inflammation, sans oublier les effets secondaires gastro-intestinaux ^(11, 76) et une efficacité lente ⁽²⁷⁾. Dans les MICI, l'apport de fer par voie IV entraîne une correction plus rapide des réserves en fer que l'apport oral (Grade A). L'apport IV permet ainsi de répondre aux objectifs thérapeutiques et devrait être la voie à privilégier ^(27, 65, 71). Le taux d'hémoglobine devra progresser d'au moins de 2 g/dl en 4 semaines pour obtenir une correction efficace ^(27, 65) ; qui doit être considéré comme le marqueur reflétant l'efficacité thérapeutique.

En cas d'anémie sévère (hémoglobine < 7-8 g/dL) d'installation rapide, dans un contexte de saignement et/ou si mal tolérée, des transfusions sanguines sont indiquées ^(27, 65).

L'effet à long terme pour soulager l'anémie dépend de la possibilité de traiter correctement l'inflammation intestinale elle-même. Tous les efforts pour y parvenir doivent être entrepris afin d'éviter une anémie récurrente ^(71,72).

2- Moyens thérapeutiques :

❖ Conseils et adaptation diététique :

L'alimentation est l'un des points clés de la prise en charge des MICI ; puisqu'elles touchent le tube digestif, dont la fonction première est de fournir à l'organisme des nutriments à partir des aliments ingérés. Plusieurs revues ont fait l'objet d'étude sur leurs liens avec la nutrition ; ceux-ci concernent aussi bien l'alimentation qui protège ou au contraire qui augmente le risque de survenue des conséquences nutritionnelles de ces pathologies et leur prise en charge ^(34, 35).

L'interrogatoire doit permettre au médecin d'aborder le sujet de l'alimentation et le mode de vie dès la première consultation ; afin de détecter les erreurs alimentaires et accompagner un éventuel changement des habitudes alimentaires. En dehors de quelques situations particulières (sténose intestinale), la survenue d'une poussée n'est pas liée directement à l'alimentation ⁽⁷³⁾.

Un régime sans résidu pendant quelques jours peut être conseillé au patient lorsqu'il existe une poussée inflammatoire sévère, afin de réduire le nombre de selles et les douleurs abdominales. L'objectif est de diminuer le volume des selles et leur nombre durant la phase de poussée. Il repose sur la suppression des

aliments contenant des fibres tels que les fruits et les légumes qu'ils soient crus ou cuits ainsi que les céréales complètes et, de façon plus stricte, des produits laitiers si leur consommation amplifie les symptômes. Dès que la situation s'améliore, il faut les réintroduire progressivement. A ce stade, une consultation avec un(e) diététicien(ne) spécialisé(e) est recommandée afin d'aider le patient à adapter son alimentation à ses difficultés digestives tout en conservant un bon équilibre alimentaire ^(73, 74).

Lorsque la maladie est en rémission, il n'y a pas de régime type capable de prévenir une poussée. L'alimentation doit être la plus variée possible, elle doit respecter les grands équilibres alimentaires et doit être suffisamment riche en énergie et protéines pour couvrir les besoins et ainsi maintenir un bon état nutritionnel. La consommation de fruits et de légumes est recommandée de manière à couvrir les besoins en vitamines, micronutriments et antioxydants.

Les principales erreurs alimentaires que l'on rencontre chez les malades sont la prolongation d'un régime sans résidu après une poussée de la maladie ; l'élimination systématique d'aliments tels que le gluten, le lactose, les fruits et légumes, voire la viande, dans l'espoir de prévenir une poussée ; le régime sans sel strict au cours d'une corticothérapie alors qu'il aurait été préférable d'augmenter les protéines et de réduire les graisses ; la prise de compléments alimentaires au long cours sans avis médical ⁽⁷³⁾.

Concernant les vitamines et les micronutriments, seule une carence confirmée par un bilan sanguin justifie une supplémentation. Au cours des MICI, la recherche systématique de carences en vitamines B9, B12 et D et en fer, voire en zinc chez les malades qui présentent une diarrhée importante semble justifiée ⁽⁷³⁾.

Le fer est absorbé par voie digestive au niveau du duodénum. 5 à 10 % seulement du fer alimentaire est absorbé, soit environ 1 mg/jour, ce qui compense les pertes quotidiennes (figure 26). L'absorption du fer dépend de sa nature, de la qualité du repas et de l'état des réserves. 15 à 25 % du fer hémique est absorbé contre 2 à 20 % pour le fer non hémique.

Dans notre série, on a conseillé à nos patients de suivre un régime alimentaire équilibré et le recours aux diététiciens.

L'alimentation est un point clé de la prise en charge des MICI. Le recours systématique à un(e) diététicien(ne) est un point majeur dans le développement de l'éducation thérapeutique (des ateliers diététiques réalisés par des professionnels de santé formés et compétents). ⁽⁷⁸⁾.

❖ **Contrôle de l'inflammation :**

La prise en charge d'un patient atteint de MICI fait intervenir de très nombreux paramètres liés à la maladie et au patient lui-même (démarche complexe et adaptée au cas par cas). Les stratégies thérapeutiques sont multiples, en général, il n'existe pas de traitement curatif des MICI, mais les médicaments anti-inflammatoires actuels permettent dans la grande majorité des cas un contrôle durable de la maladie associé à une qualité de vie satisfaisante. Ils préviennent l'apparition des poussées et prolongent les phases de rémission en favorisant la cicatrisation des lésions du tube digestif.

Le recours à la chirurgie est parfois indiqué en cas d'échec du traitement médical ou d'apparition de complications telles que la colectasie (RCH ++), les fistules, les abcès et les sténoses (MC++).

Les catégories de médicaments utilisés dans les MICI sont les corticoïdes, les salicylés, les immunosuppresseurs, les biothérapies et les antibiotiques.

➤ Les salicylés :

Le chef de file le plus ancien est représenté par la sulfasalazine actuellement peu utilisé. Le risque d'effets indésirables, l'intolérance digestive, et réaction allergique ont conduit à rechercher les dérivées aussi efficaces et mieux tolérés. Il s'agit principalement de la mésamazine et l'olsalazine appelés dérivés « 5ASA ».

Les 5ASA sont essentiellement efficaces dans la RCH. Les indications anciennes dans la maladie de Crohn sont maintenant très limitées car moins efficaces. Ils existent sous forme de comprimés, de granulés, de lavements ou suppositoires. Les modes d'administration et les doses administrées dépendent de l'étendue des lésions de l'intensité de la poussée et du profil évolutif de la maladie.

La tolérance des 5ASA est en général bonne, la surveillance du traitement est simple avec un bilan biologique tous les 6 mois. L'utilisation au long cours de ces médicaments est sans problème.

Dans notre série les 5ASA étaient utilisés chez des patients atteints de RCH, 29,17% des patients anémiques étaient traités par les 5ASA.

➤ **La cortisone* et les corticoïdes* :**

Point de passage quasi obligatoire à un moment ou à un autre de l'évolution de la maladie, la corticothérapie est majoritairement utilisée dans les MICI (RCH et MC) comme traitement d'attaque de courte durée. Il n'y a plus d'indication de corticothérapie au long cours compte tenu des effets secondaires. Le traitement est débuté habituellement à doses élevées, puis les posologies sont progressivement diminuées. Il y a peu de contre-indications à la prescription d'un corticoïde. Elle fait craindre la survenue d'effets gênants (prise de poids, bouffissure du visage, élévation de la tension artérielle, intolérance aux sucres,

troubles de l'humeur, troubles endocriniens et osseux). Il est toutefois parfaitement possible de minimiser ces complications grâce à des conseils diététiques simples (diminution du sucre par exemple), et à une surveillance régulière du traitement qui permet de dépister tôt un éventuel effet indésirable et de le corriger. La prescription associée d'un traitement pour prévenir l'ostéoporose induite par les corticoïdes* est à envisager en cas de traitement prolongé.

Dans tous les cas les corticoïdes* nécessitent une surveillance médicale.

Les corticoïdes* sont prescrits selon les besoins :

- Sous forme injectable,
- Par voie orale sous forme de comprimés,
- Localement sous forme de lavements ou de mousse rectale.

Dans notre étude 3 patients (6,25%) étaient sous traitement de corticoïdes en dégression alors que tous les patients avaient été traités au moins une fois au cours de l'histoire évolutive de leur MICI et 8,33% un échec aux corticoïdes.

➤ **Les immunosuppresseurs (IS)**

Il s'agit principalement des thiopurines et du méthotrexate. Habituellement utilisés dans le traitement des greffes ou dans certains cancers. Ils sont la base du traitement d'entretien de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. Ils ont un délai d'action de quelques mois avant leur pleine efficacité.

L'utilisation d'immunosuppresseurs impose une surveillance régulière de certains paramètres sanguins (numération globulaire, bilan hépatique). Sous

traitement, éviter la vaccination à base des vaccins vivants atténués (varicelle, oreillons, rougeole, rubéole, tuberculose, fièvre jaune).

Dans notre étude 9 patients (18,75%) ont été traité par les immunosuppresseurs dont 2 patients (4,17%) de RCH et 7 patients (14,58%) de MC.

- **La ciclosporine**

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine. Elle agit en bloquant la synthèse de l'interleukine 2, inhibant ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

La ciclosporine est un immunosuppresseur largement utilisé chez les patients ayant une transplantation d'organe. Il est aussi employé dans des poussées sévères de rectocolite hémorragique en cas de résistance où de contre-indication aux corticoïdes intraveineux et si une intervention chirurgicale n'est pas indispensable en urgence.

L'efficacité de la ciclosporine est bien établie dans les poussées sévères cortico-résistantes de rectocolite hémorragique. Elle permet d'éviter la chirurgie dans 70 à 80 % des cas à 3 mois.

Aucun patient dans notre étude avait été traité par la ciclosporine.

➤ **De nouvelles classes thérapeutiques dites petites molécules...**

Comme les anti-JAK vont bientôt être commercialisées dans les MICI avec une efficacité thérapeutique proche des biothérapies. L'inhibition de la voie de signalisation JAK- STAT permet de bloquer la production de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF α , de bloquer d'autres voies de l'inflammation et de réguler l'immunité innée et adaptative.

➤ Les biothérapies

C'est l'emploi thérapeutique de produits dérivés des substances présentes dans l'organisme vivant. Cette nouvelle classe médicamenteuse datant de 2000 pour les produits les plus anciens a révolutionné la prise en charge des MICI en permettant d'obtenir des rémissions chez des patients sévères.

Il existe aujourd'hui plusieurs classes thérapeutiques : anti-TNF, anti-intégrine et anti-interleukine. La première classe thérapeutique développée a été les anti-TNF avec comme premier médicament l'infliximab en 1999. Il existe aujourd'hui plusieurs anti-TNF indiqués dans les MICI : l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab (pas d'AMM en France).

Les anti – TNF sont les anticorps monoclonaux, permettent de neutraliser de façon spécifique le TNF α une protéine produite en excès au cours de la RCH et la MC. Le TNF α est un élément clé du processus inflammatoire.

L'infliximab est administré par perfusion courte et reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois. Les effets secondaires dominés par l'infection rarement sévères.

L'adalimumab et le golimumab sont des anticorps monoclonaux humains, permettent de neutraliser de façon spécifique le TNF α .

Tous les anti-TNF n'ont pas une AMM dans la maladie de Crohn. La place des anti-TNF dans la stratégie thérapeutique des MICI est souvent en seconde ligne en échec des immunosuppresseurs classiques et/ou de la corticothérapie, mais dans certaines circonstances de maladies graves ou compliquées, ils peuvent être utilisés en première ligne de la maladie de Crohn ou de la RCH.

Dans notre cohorte, la majorité de nos patients étaient traités par la biothérapie (anti-TNF dont la majorité en combo-thérapie par l'infliximab 21

patients) chez 25 patients (52,08%) dont 8 patients (16,67%) de RCH et 17 patients (35,41%) de MC.

➤ **Les anti intégrines**

Le **vedolizumab (Entyvio®)** agit en bloquant l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ qui est une molécule permettant l'acheminement de cellules de l'immunité (les lymphocytes) au niveau des tissus inflammatoires du tube digestif au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

Dans notre étude, aucun patient n'a été traité par le vedolizumab.

➤ **Les anti-interleukines :**

L'**ustékinumab (Stélara)** est anticorps monoclonal bivalent, se lie à deux cytokines du système immunitaire appelé interleukine 12 (IL-12) et interleukine 23 (IL-23). Par les cellules. Ces cytokines interviennent dans l'inflammation intestinale et d'autres processus à l'origine des lésions de la MC.

➤ **Les antibiotiques :** sont parfois un traitement d'appoint des MICI.

Deux d'entre eux occupent une place particulière dans la prise en charge des localisations anorectales de la MC, ce sont le métronidazole et la ciprofloxacine. Le métronidazole est également un traitement de base de la pochite.

➤ **Chirurgie :**

Pour les malades en échec à un traitement médical bien suivi, ou suite à l'apparition de complications telles que sténose, fistules, abcès ou cancer, un traitement chirurgical électif peut être proposé. Le type d'intervention utilisé dépend de la localisation des lésions et de la nature des complications. RCH = colo-protectomie totale ou rarement une colectomie avec conservation du rectum. Pour la MC la résection limitée de la partie malade ⁽²⁶⁾.

Dans notre étude, 8 patients (33,33%) atteints de MC ont été opérés (5 fistules, 2 abcès et 1 sténose) et 1 patient atteint de RCH.

En résumé, la stratégie thérapeutique dans les MICI est basée sur l'activité de la maladie et son évolution.

❖ **Traitement de l'anémie :**

➤ **Fer per os :**

Le fer oral a l'avantage d'une administration facile et d'un faible coût. Toutefois, il est souvent mal toléré et mal absorbé, surtout en cas d'inflammation.

Uniquement chez les patients avec une anémie minime ou carence ferriprive sans anémie avec une maladie inactive et non intolérant au fer per os. La dose quotidienne n'excèdera pas 100 mg. (ECCO statement 2E et 2F). L'observance est souvent diminuée par les effets secondaires de tolérance digestive et la durée du traitement. Dans les MICI plus de 25% des patients ne tolèrent pas le traitement et aggravent leur CDAI sous fer oral. Le contrôle de l'efficacité thérapeutique en cas de carence martiale sans anémie se fera 3 mois après le début du traitement avec pour objectif une ferritine > 100 ng/ml ⁽¹⁾.

Le fer oral se présente sous deux formes ferreux (Fe²) et ferrique (Fe³) et peut être de deux types héminique et non héminique. Le fer peut être donné sous nombreuses formes de sulfates, fumarate, gluconate, glycinate, bis-glycinate, protéine de fer succinylate, ascorbate ferreux, succinate ferreux ⁽⁷⁵⁾. Le sulfate ferreux à libération prolongée avec mucoprotéose semble être le mieux toléré des différents suppléments de fer oraux évalués ⁽⁷⁵⁾.

En plus de la biodisponibilité généralement faible du fer par voie orale, l'absorption intestinale est davantage compromise chez les patients atteints de

MICI en raison d'un blocage induit par l'inflammation. Des données publiées suggèrent une possible exacerbation de la MICI par le fer oral ⁽¹³⁾.

➤ Fer intraveineux :

Le fer intraveineux a l'avantage d'une action rapide et d'une bonne tolérance digestive. C'est la voie de préférence pour le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. Le sucrose de fer (plusieurs formes commerciales dont le Venofer 20mg/ml) et Le carboxymaltose (FERINJECT 50mg/ml) sont largement utilisés dans cette indication.

La dose cumulée nécessaire pour restaurer l'hémoglobine (Hb) et reconstituer les réserves de fer est calculée à l'aide de la formule de Ganzoni : Déficit en fer total [mg] = poids corporel [kg] x (Hb cible* – Hb réelle**) [g/dl] x 2,4*** + réserves de fer [mg]**** (tableau VIII) ⁽⁷⁶⁾

Pour les patients inférieurs à 66 kg : la dose cumulée calculée doit être arrondie à la centaine de mg directement inférieure.

Pour les patients supérieurs à 66 kg : la dose cumulée calculée doit être arrondie à la centaine de mg directement supérieure.

Tableau VIII : détail de la formule de Ganzoni

*	Pour un poids corporel inférieur à 35 kg, Hb cible = 13 g/dl, soit 8,1 mmol/l. Pour un poids corporel supérieur ou égal à 35 kg, Hb cible = 15 g/dl, soit 9,3 mmol/l.
**	Pour convertir Hb [mM] en Hb [g/dl] : multiplier la valeur de Hb [mM] par le facteur 1,61145.
***	Facteur 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 10 000 ; 0,0034 : teneur en fer de l'hémoglobine égale à environ 0,34 % ; 0,07: volume sanguin correspondant à environ 7 % du poids corporel ; 10 000 : facteur de conversion de 1 g/dl en 10 000 mg/l.
*** *	Pour un poids corporel inférieur à 35 kg, réserves de fer = 15 mg/kg de poids corporel. Pour un poids corporel supérieur ou égal à 35 kg, réserves de fer = 500 mg.

En comparaison au fer oral et aux autres préparations de fer IV, le sucrose de fer est bien toléré ⁽⁷⁷⁾.

L'efficacité du fer intraveineux pour le traitement de l'anémie ferriprive dans la population générale (sans MICI) a été démontrée dans de nombreuses études ⁽⁷⁸⁾. Bien que l'expérience avec le fer intraveineux dans les MICI soit plus limitée, elle est également encourageante ^(77, 79, 80).

Le fer saccharose a été prescrit dans la plupart des cas, ce qui a été efficace chez 50 % à 91 % des patients (selon les critères utilisés pour la définition de l'efficacité) ⁽⁶³⁾. Plus récemment, une réponse moyenne de l'anémie ferriprive au traitement avec cette formulation intraveineuse de fer a été calculée à 73%, ce qui est un chiffre considérablement élevé ⁽⁸¹⁾.

Les données de huit études cliniques sur l'expérience de la thérapie par le fer IV pour l'IDA dans les MICI, comprenant un total de 719 patients, ont montré que les patients traités globalement par du fer par voie intraveineuse avaient des taux de réponse plus élevés que les patients traités par du fer par voie orale ^(82, 83). En outre, il a été constaté que l'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables était plus faible chez les patients traités avec du fer IV par rapport aux patients traités avec du fer par voie orale ⁽⁸⁴⁾.

Ainsi, le fer IV est plus efficace et mieux toléré que le fer oral et est à envisager chez les patients présentant une anémie sévère (Hb < 10 g/dL), présentant une intolérance ou une réponse inadéquate au fer oral et/ou chez ceux ayant une MICI active.

En sommes, le fer saccharose intraveineux est plus efficace (en termes de réponse plus rapide et prolongée) que les suppléments de fers oraux, et a un meilleur profil d'innocuité qui pourrait influencer positivement l'observance

des patients atteints de MICI. En conséquence, l'inconvénient du fer intraveineux est compensé par les avantages d'obtenir de meilleurs résultats thérapeutiques.

Bien que dans les MICI, le fer, le saccharose soit la formulation intraveineuse la plus utilisée, il existe d'autres nouvelles préparations de fer par voie intraveineuse qui pourraient théoriquement être utilisées, avec une incidence extrêmement faible d'effets indésirables, et en particulier d'effets indésirables graves ^(24, 78, 85). L'expérience avec le fer dextran de bas poids moléculaire est plutôt plus étendue et encourageante ⁽⁸⁶⁾ et une nouvelle molécule, le fer carboxymaltose (FERINJECT), mérite également d'être mentionnée car ses caractéristiques pharmacocinétiques et l'expérience clinique préliminaire semblent très prometteuses, et dans ce cas ont été obtenues directement dans une population MICI ⁽⁸⁷⁾.

Dans notre étude, 26 patients (54,17%) ont été traité par du fer intra-veineuse, 15 patients (31,25%) avec anémie légère ferriprive du fer oral, 5 patients (10,42%) avec anémie légère inflammatoire, l'optimisation du traitement de la MICI avait permis de corriger l'anémie sans supplémentation en fer.

➤ Anémie par carence en vitamine B12 :

Près de 16% des patients atteints de MICI ont des taux sériques bas de vitamine B12. La carence en vitamine B12 est d'autant plus fréquente qu'il existe un antécédent de résection intestinale et que la longueur de grêle réséquée est supérieure à 20 cm ⁽¹⁾. La carence en vitamine 12 peut se compliquer d'une anémie (voire d'une pancytopenie), d'une glossite et d'une atteinte neurologique. Le consensus Européen de l'ECCO publié en 2015 recommande le dosage sérique de la vitamine B12 à un rythme au minimum annuel et en cas de macrocytose en l'absence de traitement par thiopurine ⁽²³⁾. La

supplémentation en vitamine B12 peut se faire par voie orale. Néanmoins, la voie orale peut être insuffisante en cas de malabsorption et d'antécédent de résection de la grêle, ce qui impose le recours à la voie injectable.

Dans notre étude 2 patients (4,17%) ont présenté une carence en vitamine B12 et ont été traités par la supplémentation de la vitamine B12 par voie intraveineuse avec succès.

➤ Transfusions sanguines :

Les transfusions sanguines sont largement utilisées comme intervention thérapeutique rapide et efficace. Elles sont particulièrement utiles dans le contexte d'une anémie sévère (l'hémoglobine inférieure à 7g/dL) ou l'anémie mal tolérée ou en particulier lorsque la condition est aggravée par les complications qui impliquent des saignements ⁽⁸⁸⁾.

Le recours à la transfusion dans cette situation doit être réservé en cas d'échec des autres thérapeutiques. Son utilisation doit être la plus limitée possible et ne devrait pas être comme une solution thérapeutique dans les anémies ferriprives des MICI.

Dans notre série, 16 patients (33,33%) avec un taux d'hémoglobine inférieur 7g/l ou inférieur égal à 8 g/dl mal tolérée ont été transfusés puis le relai par le fer injectable.

➤ Erythropoïétine recombinante humaine (EPOrh) :

Au cours des dernières années, plusieurs études ont évalué l'efficacité de l'érythropoïétine chez les patients atteints de MICI, rapportant des résultats encourageants ^(43, 89). Selon le Consensus Européen publiée en 2015 ⁽⁶¹⁾, l'administration intraveineuse de fer doit être privilégiée chez les patients atteints de MICI active, ce d'autant qu'ils ont présente une intolérance au fer

oral, qu'ils ont une anémie avec hémoglobine <10g/dL et chez les patients nécessitant un agent stimulant l'érythropoïèse ^(43, 61).

Les agents érythropoïétiques doivent toujours être associés à une supplémentation en fer par voie intraveineuse, avec cette dernière, l'EPOrh est capable d'exercer son potentiel complet sur la stimulation de l'érythropoïèse (2 études contrôlées randomisées). Les doses habituellement utilisées sont de 150UI/kg en sous cutané trois fois par semaine.

Néanmoins, comme le coût de l'érythropoïétine est beaucoup plus élevé que le coût du fer par voie intraveineuse, cette dernière formulation doit être considérée comme un traitement de première intention chez les patients souffrant d'anémie sévère (le traitement par fer IV coûte seulement 0,8% de celui par EPO) et le traitement par l'érythropoïétine ne doit être envisagé que pour les patients présentant un faible taux d'érythropoïétine ou qui ne répondent pas au fer intraveineux ^(71, 90).

L'amélioration de l'érythropoïèse par l'érythropoïétine rend obligatoire l'administration d'une supplémentation en fer pendant le traitement pour répondre à la demande accrue ⁽⁴⁵⁾.

Aucun de nos patients n'a été traité par l'EPO.

En résumé la prise en charge de l'anémie dans les MICI comprend plusieurs étapes du diagnostic au traitement. Dans notre série la majorité des patients ont été traités par du fer injectable 26 patients (54,17%) dont 16 patients (33,33%) avec anémie sévère ou mal tolérée avaient bénéficié au préalable une transfusion sanguine. 15 patients (31,25%) avec anémie légère ferriprive ont été traités par du fer oral, 2 patients (4,16%) ayant présenté une anémie macrocytaire avec carence en vitamine B12 étaient traités par la vitamine B12

par voie intra-veineuse et 5 patients (10,42%) avec anémie légère inflammatoire, l'optimisation du traitement de la MICI avait permis de corriger l'anémie.

3- Evaluation du traitement et surveillance :

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 ^(1, 4).

Sous apport oral, il faudra obtenir une ferritinémie > 100 ng/ml, témoin d'une réserve en fer correcte ⁽¹⁾.

Par voie intra-veineuse (IV), il faut attendre 8 à 12 semaines après la dernière perfusion pour faire le dosage de la ferritinémie. Un contrôle trop précoce montrerait des chiffres de ferritinémie faussement élevés. Un nouveau traitement IV se fera si la ferritinémie chute en dessous 100 ng/ml ou l'Hb en dessous de 12 et 13 g/dl selon le sexe (attitude proactive). ECCO statement 3E, étude FERGImain ⁽¹⁾.

La première année, une surveillance biologique se fera tous les 3 mois puis tous les 6 à 12 mois car la récurrence est fréquente. (ECCO statement 3A).

Le délai d'apparition de la récurrence d'anémie dépend des stocks de fer (reflétés par la ferritinémie). Une ferritinémie > 400 ng/ml en post traitement permet d'éviter les carences en fer dans les 1 à 5 ans. (ECCO statement 3D) ⁽¹⁾.

Néanmoins, après correction d'une carence martiale, la récurrence est fréquente chez les patients souffrant de MICI ^(47, 87). Le délai moyen de récurrence de l'anémie après traitement efficace par fer carboxymaltose était de 7,6 mois ⁽⁸⁷⁾.

L'évaluation de l'anémie a été faite dans notre série à 2 semaines, à 4 semaines, à 3 mois, à 6 mois et à 12 mois. Le temps au bout duquel 93,75 % de

nos patients ont bien évolués ; par contre 3 patients soient 6,25% ont fait un échec dont 2 patients de maladie de Crohn (1 cas de localisation iléo-colique fistulisant opéré et 1 cas de localisation iléo-colique plus ano-périnéale) et 1 patient RCH pancolite (E3). Malgré l'optimisation du traitements ces patients présentaient les rechutes après chaque 2 ou 3 mois.

Faure.P a fait une proposition d'algorithme de prise en charge d'une anémie ferriprive dans les MICI ^(1, 5) (Figure 29).

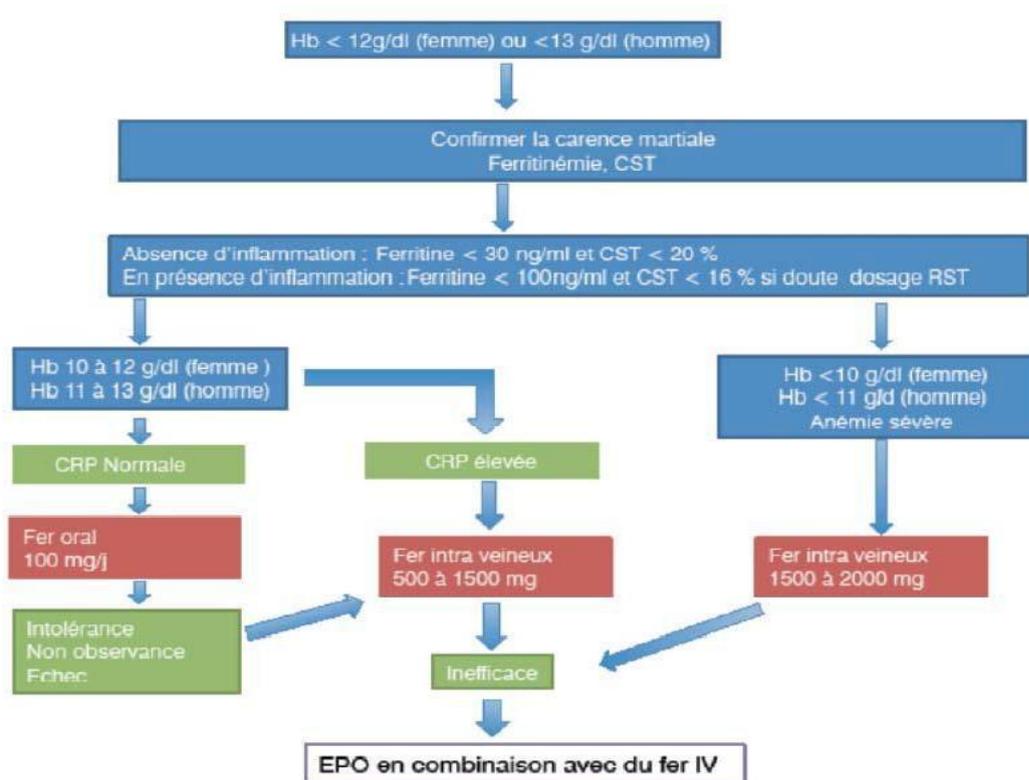


Figure 22 : Algorithme thérapeutique devant une anémie ferriprive dans les MICI.

Dans notre série, la correction de l'anémie chez 45 patients soit un taux de 93,75%, l'anémie non contrôlée chez 3 patients (6,25%) dont :

- 2 cas de maladie de Crohn (1 cas de localisation iléo-colique fistulisant opéré et 1 cas de localisation iléo-colique plus ano-périnéale).
- 1 cas de RCH pancolite (E3).

CONCLUSION

En conclusion les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont des maladies chroniques dont le caractère invalidant n'est pas simplement lié à l'atteinte digestive mais aussi aux manifestations extra-digestives dont l'anémie. L'anémie est la manifestation extra-intestinale la plus fréquente des MICI, en corrélation avec l'activité de la maladie et ayant tendance à rechuter même après un traitement réussi. La carence en fer est la plus fréquente, cependant, l'association avec une anémie inflammatoire est non négligeable.

Le contrôle de l'inflammation est un point clé, mais souvent insuffisant pour traiter l'anémie. Cette dernière ayant un impact considérable sur la qualité de vie des patients, une stratégie diagnostique et thérapeutique approfondie et complète doit être suivie pour aider nos patients à avoir une qualité de vie normale que possible.

Son traitement repose principalement sur la prise en charge de la maladie inflammatoire mais aussi sur la correction simultanée de l'anémie permettant d'améliorer la qualité de vie des malades MICI. Le traitement par le fer oral a l'avantage d'une administration facile et d'un faible coût mais limité car souvent mal toléré et mal absorbé surtout en cas d'inflammation avec une efficacité lente. Le traitement par le fer intra-veineux doit être privilégié car plus rapide et mieux toléré.

En situation de pandémie comme covid19, la prise en charge des patients souffrants de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin doit attirer une attention particulière car l'interruption du traitement est responsable de complications dont l'anémie.

Notre travail confirme la prévalence élevée de l'anémie au cours des MICI et la période covid19 a probablement interféré.

RESUME

L'anémie est l'une des complications la plus fréquente dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). En fonction du taux d'hémoglobine, l'anémie est classée légère, modérée ou sévère. Ces MICI se caractérisent par une inflammation chronique de l'intestin évoluant par poussée-rémission, une absence d'étiologie connue et d'un traitement médical curatif.

L'anémie présente un spectre clinique large : asthénie, céphalées, vertiges, dyspnée d'effort, troubles de l'attention avec un retentissement négatif sur la qualité de vie et de travail, il est donc essentiel de la diagnostiquer et de la corriger.

Le but du travail est de faire le point sur la prévalence et le traitement de l'anémie chronique dans les MICI pendant la période de covid19. Une étude analytique prospective a été réalisée sur 70 patients et dont la prévalence de l'anémie était de 68,57%. La prévalence de l'anémie dans la RCH était de 72,72% et de 64,86% dans la MC. La tranche d'âge 20-40 ans était la plus touchée dont l'âge moyen de 41,8 ans. Le sexe féminin était dominant 58,33% avec un sexratio de 1,4. 79,17% des patients anémiques étaient symptomatiques et 20,83% asymptomatiques (en rémission clinique) et l'asthénie physique plus fréquente chez 62,50%. Dans la maladie de Crohn, la localisation iléo-colique et le phénotype fistulisant étaient les plus fréquents respectivement 41,67% et 45,83%. L'anémie était sévère chez 12,50% modérée chez 35,42% et légère 52,08%.

La majorité des patients avaient une anémie par carence martiale 50% puis l'anémie mixte (carence en fer et inflammatoire) chez 39,58%. La majorité des patients 54,17% ont été traités par le fer intraveineux.

La correction de l'anémie a été bonne chez 45 patients soit un taux de 93,75%, l'anémie mal contrôlée avec plusieurs rechutes chez 3 patients (6,25%) après 6 à 12 mois.

Notre travail confirme la prévalence élevée de l'anémie au cours des MICI et la période covid19 a probablement interféré. Les MICI sont des maladies chroniques dont le caractère invalidant n'est pas simplement lié à l'atteinte digestive mais aussi aux manifestations extra-digestives dont l'anémie. Son traitement repose principalement sur la prise en charge de la maladie inflammatoire mais aussi sur la correction de l'anémie permettant d'améliorer la qualité de vie des malades MICI.

REFERENCES

1- Patrick Faure, Jacques Moreau, Carence martiale et anémies dans les MICI, mémo Révision 2017 N°13.

2- K. Krati , I. Eddoukani, S Oubaha, Z. Samlani ; particularité des anémies au cours de la rectocolite ulcéro-hémorragique. Journal Marocain des sciences médicales [S.I] vol 21 n.1 oct. 2017. ISSN :1113-5867

3- Stéphanie VIENNOT, Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019), Post'U 2020

4- Gasche C. et al, Guidelines on diagnosis and management of iron deficiency and anemia in IBD, IBD, vol 13, 2007

5- Stein J et al. (nov. 2010) Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patient with IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 7 : 599–610

6- Haute autorité de santé, service communication, choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer, 2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX, mars 2011.

7- Dr T. Wuillemin, anémie, Service de médecine de premier recours, Hôpitaux Universitaires Genève HUG 2017.

8- Dr Joan Gil Minana, anémie, – Service de médecine de premier recours – HUG -- 2022

9- Dr Vered Abitbol, Prise en charge d'une anémie au cours d'une MICI Hôpital Cochin, Paris, 8 février 2014.

10- M L Hoivik 1, W Reinisch, M Cvancarova, B Moum, Anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based 10-year follow-up ; Alimentary pharmacology & therapeutics IBSEN Study group 2014 ; 39(1) :69-76.

11- Kulnigg S., Gasche C., systemic review managing anemia in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2006 : 24 1507-23.

12- Gasche C., Lomer M.C., Cavill I., Weiss G., Iron, anemia and inflammatory

bowel diseases. Gut 2004, 53 : 1190- 7.

13- Wilson A., Reyes E., Ofman J. , prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel diseaes : a systematic review of the literature Am J med 2004 , 116 ; suppl 49s.

14- S.S.jardak ¹, H. Kchir ², N. Maamouri ², H. Chaabouni ³, M.N. Ben⁴ Anémie et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, La Revue de Médecine Interne Volume 37, Supplement 2, December 2016, Page A193

15- Gabriela Dumitrescu¹, Mihaela Dranga, Iulia Andreea Pintilie, Otilia Nedelciuc, Catalina Mihai, Cristina Cijevschi Prelipcean, The prevalence of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases in North-Eastern Romania, comparative Study, Rev Chir Soc Med Nat Iasi , 2012 Oct-dec 116(4) : 968-74.

16- Wilson A., Reyes E., Ofman J. , prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel diseaes : a systematic review of the literature Am J med 2004 , 116 ; suppl 49s.

17- Rodrigo Andrade Alves, & al. (2014). Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. Sao Paulo medical journal 132(3), 140-6.

18- Palle Bager & al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBDout patients in Scandinavia, Gastroenterol 2011Mar ; 46(3) : 304-9.

19- Nathalie Filmann et al. Prevalence of anemia in Infammatory Bowel Diseases in European Countries : A Systematic Review and Individual patient Data Meta-anaysis, Inflammatory Bowel Diseases, volume 20, Issue 5, 1 May 2014, P936-945.

20- S. Mrabet et al., anémie au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, gastro-entérologie Sahlooul, Khzema, Sousse, Tunisie, Elsevier Masson SAS. 2016. 10. 168.

21- Carl Eriksson, Ida Henriksson, Ole Brus, Yaroslava Zhulina, Nils Nyhlin, Curt Tysk, Scott Montgomery, and Jonas Halfvarson , Incidence, prevalence and clinical outcome of anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study, *aliment pharmacol ther* , 2018 Sep; 48(6): 638–645.

22- Camaschella, C. Iron deficiency. *Blood* 2019 ; 133 : 30-39.

23- Stein J, Bager B, Befrits R et al. Anaemia management in patients with inflammatory bowel disease: routine practice across nine European countries. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 25(12) : 1456-63.

24- Ole Haagen Nielsen, MD, PhD, Mark Ainsworth, MD, PhD, Mehmet Coskun, MSc, PhD, and Günter Weiss, MD , Management of Iron-Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease ; A Systematic Review, 2015 Jun; 94(23): e963.

25- Vered Abitbol*, Carences nutritionnelles et vitaminiques au cours des MICI : un problème sous-estimé ? *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue* • 2016 ; Vol. XIX - n° 4.

26- Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* ! 2008 ; 103(5) : 1299-307

27- Vered ABITBOL, comment explorer et traiter une carence martiale. Service de gastroentérologie, hôpital Cochin AP-HP - 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris. Post'u 2021.

28- Camaschella C. Iron deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 1832-43.

29- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*. févr 2016;387(10021):907-16.

30- Gavazzi G. Iron metabolism: pathophysiology and biomarkers in elderly population. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. juin 2014;12 Suppl 2:5-10.

31- Z. Karim*, Métabolisme du fer, Université Sorbonne Paris-Cité, Inserm U1149/ Vol. XII - n° 6 - décembre 2017.

32- M'koma Amosy E. & al. Prevalence and outcome of anemia after restorative proctocolectomy : a clinical literature review. Diseases of the colon and rectum. 2009, 52(4), 726-39.

33- Bermejo Fernando & al. Should we monitor vitamin B₁₂ and folate levels in Crohn's disease patients ? Scandinavian Journal of Gastroenterology , journal homepage : volume 48, 2013- Issue 11.

34- Stéphane M. Schneider, Nutrition et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : recommandations ESPEN ; Gastroentérologie et Nutrition, CHU de Nice, Hôpital de l'Archet, Université Côte d'Azur, Post'U 2018.

35- Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:307-20.

36- Bischoff SC, Singer P, Koller M, Barazzoni R, Cederholm T, van Gossum A. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers. Clin Nutr 2015; 34: 1043-51.

37- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr 2016; 36 : 335-40.

38- Schneider S M, Filippi J, Hébuterne X. Protein energy malnutrition and other nutritional deficiencies in IBD. Pathogenic mechanisms and consequences. In : Cabré E, Gassull MA, editors. Nutritional therapy in inflammatory bowel disease. Madrid : Ene Ediciones; 2010. p.25-38.

39- Gaith Semrin, Douglas S Fishman & al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. Inflammatory bowel diseases, 2006 Dec, 12 (12) : 1101-6.

40- Atenodoro R. Ruiz, Jr., syndrome de l'intestin court, The Medical city, Pasig city Philippines revue /révision complet fév. 2021.

41- Nuzzo A., Corcos O , Joly F, syndrome du grêle court : de la nutrition à la greffe intestinale. Post'U 2014.

42- Mesing B, et al. log-term survival and parenteral nutrition dependance in adult pateients with the short bowel syndrome . gastroenterology 1999 ; 117 (5) : 1043-50.

43- Vered ABITBOL, les carences martiales au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, hôpital de Cochin, service de gastroentérologie, 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris. mai 2018 vol. 25 n8 5.

44- J. Celi, K. Samii, A. Perrier, J.L. Reny, Anémie ferriprive, inflammatoire ou mixte : comment orienter le diagnostic ? Rev Med Suisse 19 octobre 2011 ; 7 : 2018-23.

45- Weiss G, Goodnough L T. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005 : 352 : 1011-23.

46- Ganz T. Hecpidin and iron regulation ten years later. Blood 2011 : 117 : 4425-33.

47- Fleming M. The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008 : 151-158.

48- Charles Masson, l'anémie de la polyarthrite rhumatoide , Revue du rhumatisme, volume 77, suplement 1, mai 2010, pages 23-31.

49- Ludwiczek Susanne, Aigner E., Theurl I., & weiss G. cytokine- mediated regulation of iron transport in humain monocytic cells. Blood,2003 : 101(10) 4148-

4154.

50- Headstrom, P. D., Rulyak, S. J., & Lee, S. D. Prevalence of and risk factors for vitamin B(12) deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 2008 Feb. 14(2), 217–23.

51- Taffet, S. L., & Das, K. M. Sulfasalazine. Adverse effects and desensitization. *Digestive diseases and sciences*, (1983). 28(9), 833–842. <https://doi.org/10.1007/BF01296907>.

52- Sonia Mahjoub, Héra Baccouche, Eya Chakroun, Neila Ben Romdhane, Anémie hémolytique auto-immune – maladie de Crohn : association particulière, *Transfusion Clinique et Biologique* ; Volume 24, Issue 3, Supplement, September 2017, Page 353.

53- Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes – Coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med* 2005;352:536-8.

54- Malcovati L, Nimer SD. Myelodysplastic syndromes : Diagnosis and staging. *Cancer Control* 2008 ; 15(Suppl.) : 4-13

55- Jo Caers, Christophe Bonnet, Bernard De Prijck, Yves Beguin, Carlos Graux, Pierre Delanaye, *Prise en charge actuelle des syndromes myélodysplasiques*, Service d'hématologie, CHU Liège, août 2011.

56- Tassin F, Hermanne JP, Schaaf-Lafontaine N, et al. Myelodysplastic syndromes : Preleukemic syndromes. *Rev Med Liège* 1998;53:357-62.

57- Mufti GJ. Pathobiology, classification, and diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:543-57.

58- Carla Valéria de Alvarenga Antunes, & al. Anemia in Inflammatory Bowel Disease Outpatients: Prevalence, Risk Factors, and Etiology, *Biomed Res Int.* ; Epub

2015 Feb 1: 728925. 2015 doi: 10.1155/2015/728925.

59- De Souza G. S., Vidigal F. M., Chebli L. A., et al. Effect of azathioprine or mesalazine therapy on incidence of re-hospitalization in sub-occlusive ileocecal Crohn's disease patients. *Medical Science Monitor*. 2013;19(1):716–722. doi: 10.12659/MSM.889196.

60- Blumenstein, I., Dignass, A., Vollmer, S., Klemm, W., Weber-Mangal, S., & Stein, J. (2014). Current practice in the diagnosis and management of IBD-associated anaemia and iron deficiency in Germany: the German AnaemIBD Study. *Journal of Crohn's & colitis*, 8(10), 1308–1314.

61- Michael Auerbach, MD. Treatment of anemia due to iron deficiency, UpToDate 2016.

62- Stein J. et al, Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patient with IBD, *Gastroenterology and hepatology*, nov 2010.

63- World Health Organization. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control a guide for programm managers. Report. WHO/NHP/01.3 ; 2011.

64- Reinisch, W., Staun, M., Bhandari, S., & Muñoz, M. State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*, (2013). 7(6), 429–440.

65- Dignass AU, GascheC, Bettenworth D et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015 ; 9 : 211–222

66- Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:105.

67- Stéphanie VIENNOT, Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des

complications (Reco ECCO-ESGAR 2019), CHU de Caen - Service d'hépatogastroentérologie et nutrition, Post'U 2020.

68- Mitchell, A., Guyatt, G., Singer, J., Irvine, E. J., Goodacre, R., Tompkins, C., Williams, N., & Wagner, F. (1988). Quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology*, *10*(3), 306–310.

69- Gomollón, F., & Gisbert, J. P., Current management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: a practical guide. *Drugs*, (2013). *73*(16), 1761– 1770.

70- Goodnough, L. T., Skikne, B., & Brugnara, C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood*, (2000) *96*(3), 823–833.

71- Tsiolakidou, G., & Koutroubakis, I. E. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World journal of gastroenterology*, 2007. *13*(36), 4798–4806.

72- Bodemar, G., Kechagias, S., Almer, S., & Danielson, B. G. Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2004 *39* (5), 454–458.

73- Pr. Xavier Hébuterne, nutrition anti-inflammatoire et MICI. Que dire à nos patients, Gastro-entérologie et Nutrition Clinique, Hôpital de l'Archet, 151 Route Saint Antoine de Ginestière, 06202 Nice cedex 03 France, Elsevier 2019.

74- Forbes A, Escher J, Hebuterne X, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017;*36*:321-47.

75- Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, Perez-Edo L. Tolérabilité de différents suppléments oraux de fer : une revue systématique. *Recherche médicale actuelle et opinion* 2013 ; *29*(4) : 291-303.

76- Haute Autorité de Santé (HAS), FERINJECT 50 mg/ml solution injectable pour perfusion, avis 30 juin 2010.

77- Gasché, C., Dejaco, C., Waldhoer, T., Tillinger, W., Reinisch, W., Fueger, G. F., Gangl, A., & Lochs, H. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*, 1997 ; 126(10), 782–787.

78- Silverstein, S. B., & Rodgers, G. M. (2004). Parenteral iron therapy options. *American journal of hematology*, 76(1), 74–78.

79- Bodemar, G., Kechagias, S., Almer, S., & Danielson, B. G. (2004). Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 39(5), 454–458.

80- Wells, C. W., Lewis, S., Barton, J. R., & Corbett, S. (2006). Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory bowel diseases*, 12(2), 123–130.

81- F. de la Morena Y & J. P. Gisbert, Anemia y enfermedad inflamatoria interstinal [Anemia and inflammatory bowel disease]. *Revista española de enfermedades digestivas : Rev. esp. enferm. dig. Madrid* may. 2008.vol.100 no.5

82- Koutroubakis, I. E., Oustamanolakis, P., Karakoidas, C., Mantzaris, G. J., & Kouroumalis, E. A. (2010). Safety and efficacy of total-dose infusion of low molecular weight iron dextran for iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*, 55(8), 2327–2331.

83- Gisbert, J. P., Bermejo, F., Pajares, R., Pérez-Calle, J. L., Rodríguez, M., Algaba, A., Mancenido, N., de la Morena, F., Carneros, J. A., McNicholl, A. G., González-Lama, Y., & Maté, J. (2009). Oral and intravenous iron treatment in

inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflammatory bowel diseases*, 15(10), 1485–1491.

84- Muñoz, M., Gómez-Ramírez, S., & García-Erce, J. A. Intravenous iron in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 2009 ; 15(37), 4666–4674.

85- Chertow, G. M., Mason, P. D., Vaage-Nilsen, O., & Ahlmén, J. (2006). Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 21(2), 378–382.

86- Auerbach, M., Ballard, H., & Glaspy, J. (2007). Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet (London, England)*, 369(9572), 1502–1504.

87- Kulnigg, S., Teischinger, L., Dejaco, C., Waldhör, T., & Gasche, C. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *The American journal of gastroenterology*, 2009 ; 104(6), 1460–1467.

88- Weiss, G., & Gasche, C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica*, 2010 ; 95(2), 175–178.

89- S.S.jardak ¹, H. Kchir ², N. Maamouri ², H. Chaabouni ³, M.N. Ben ⁴ Anémie et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, *La Revue de Médecine Interne* Volume 37, Supplement 2, December 2016, Page A193

90- Abitbol V, Borderie D, Polin V, *et al.* Diagnosis of Iron Deficiency in Inflammatory Bowel Disease by Transferrin Receptor-Ferritin Index. *Medicine (Baltimore)* 2015 ; 94(26) : 1011.