

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

Année 2022

Thèse N°204/22

## PRÉVALENCE DE L'ANÉMIE CHEZ LES SUJET ATTEINTS DE MICI

Expérience du service d'hépto-gastro-entérologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès  
(à propos de 70 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/05/2022

PAR

Mme. ABIR EL MESQUINE

Née le 25 Mars 1995 à Moulay Idriss Zerhoun

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Anémie - MICI- Prévalence- Traitement

JURY

M. EL KARTOUTI ABDESLAM..... PRÉSIDENT

Professeur de Pharmacie clinique

M. LAMSI AH TAOUFIK ..... RAPPORTEUR

Professeur agrégé de Gastro-entérologie

M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM.....

Professeur de Médecine interne

JUGES

M. EDDOU HICHAM .....

Professeur agrégé d'Hématologie clinique

# PLAN

## SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	10
MATERIELS ET METHODES .....	13
I. Type de l'étude : .....	14
II. Population cible : .....	14
III. Variables de l'étude : .....	14
RESULTATS .....	17
I. Fréquence de l'anémie au cours des MICI : .....	18
II. Age moyen : .....	19
III. Sexe ratio : .....	20
IV. Antécédents : .....	21
V. Etendue des MICI : .....	22
VI. Données biologiques : .....	24
1. Numération formule sanguine : .....	24
2. Protéine C réactive : .....	26
3. Ferritinémie : .....	27
VII. Mécanisme de l'anémie : .....	28
VIII. Traitement : .....	29
1. Traitement de l'anémie : .....	29
2. Contrôle de l'inflammation : .....	31
IX. Evolution : .....	33

---

<b>DISCUSSION</b> .....	<b>34</b>
I. Epidémiologie : .....	35
II. Mécanismes de l'anémie au cours des MICI : .....	37
1. Anémie ferriprive : .....	38
2. Anémie inflammatoire : .....	45
3. Anémie par carence en vitamine B12 et acide folique : .....	51
4. Anémie médicamenteuse : .....	54
5. Anémie hémolytique auto-immune : .....	54
6. Anémie dans le cadre d'un syndrome myélodysplasique : .....	55
III. Diagnostic : .....	55
1. Mesure de l'hémoglobine : .....	56
2. VGM/TCMH/CCMH : .....	57
3. Ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine : .....	58
4. Les récepteurs solubles de la transferrine : .....	59
IV. Corrélation entre l'activité de la MICI et la sévérité de l'anémie : .....	61
V. Impact de l'anémie sur la qualité de vie : .....	62
VI. Traitement : .....	64
1. Objectifs thérapeutiques : .....	64
2. Moyens thérapeutiques : .....	65
3. Contrôle de l'efficacité du traitement : .....	76
4. Algorithme thérapeutique : .....	77
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>79</b>

RESUMES.....	81
BIBLIOGRAPHIE.....	88

## LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1::Les antécédents de nos malades anémiques.....	21
Tableau 2 : Aspect épidémiologique : fréquence, âge et sexe. ....	37
Tableau 3 : Etiologies d'anémie au cours des MICI.....	38
Tableau 4:Diagnostic d'anémie dans les MICI [51]. ....	56
Tableau 5:Valeur minimale de l'hémoglobine et l'hématocrite pour définir l'anémie. ....	57

## LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Fréquence de l'anémie au cours de la MC. ....	18
Figure 2: Fréquence de l'anémie au cours de la RCH.....	18
Figure 3:répartition des cas selon les tranches d'âge.....	19
Figure 4:répartition des patients selon le sexe. ....	20
Figure 5:Diagramme montrant les antécédents de nos malades.....	21
Figure 6:Localisation de la MC chez les patients anémiques. ....	22
Figure 7:L'étendue de la RCH chez les patients anémiques. ....	23
Figure 8:Analyse du taux d'hémoglobine. ....	24
Figure 9:Répartition des cas selon le type de l'anémie.....	25
Figure 10:répartition des malades selon la CRP. ....	26
Figure 11:répartition des malades selon la ferritinémie. ....	27
Figure 12:mécanisme de l'anémie au cours des MICI. ....	28
Figure 13:Traitement de l'anémie au cours des MICI. ....	30
Figure 14:Contrôle de l'inflammation au cours de la MC.....	31
Figure 15:Contrôle de l'inflammation au cours de la RCH. ....	32
Figure 16 : le renouvellement du fer. ....	39
Figure 17 : métabolisme du fer. ....	41
Figure 18 : Absorption du fer en phase active et inactive de la maladie.....	44
Figure 19:Mécanismes physiopathologiques sous-jacents à l'anémie des maladies chroniques. ....	47
Figure 20:Régulation de l'hepcidine. ....	49
Figure 21:Voies métaboliques de la vitamine B12.....	53
Figure 22:Algorithme du diagnostic de l'anémie au cours des MICI.....	60
Figure 23:Symptômes de l'anémie.....	63

Figure 24:Aliments pouvant réduire l'absorption du fer.....	67
Figure 25:Sources diététiques de fer. ....	68
Figure 26:Absorption du fer par voie oral.....	69
Figure 27:Stratégie thérapeutique médicamenteuse des MICI. ....	71
Figure 28:Voie de passage du fer intra-veineux. ....	74
Figure 29:Proposition de conduite à tenir en pratique devant une anémie ferriprive des MICI. ....	78



## LISTE DES ABREVIATIONS :

**MICI** : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

**MC** : Maladie de Crohn.

**RCH** : Rectocolite Hémorragique.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**HMMI** : hôpital militaire Moulay Ismail.

**CST** : coefficient de saturation de la transferrine.

**RG** : renseignements généraux.

**VGM** : Volume globulaire moyen.

**CRP** : C réactive protéine.

**5ASA** : Acide 5 aminosalicylique.

**TNF a**: Tumor necrosis factor a.

**ATCD** : Antécédents.

**SPA** : spondylarthrite ankylosante.

**Hb** : hémoglobine

**g/dl** : Gramme par Décilitre.

**IV** : Intraveineux.

**Fe II** : Fer héminique ou ferreux.

**Fe III** : Fer non héminique ou ferrique.

**Nramp/DMT1**: Natural Resistance Associated Macrophage Protein/Divalent

Metal Transporter 1.

**TRF**: Transferrine.

**ACD**: anemia of chronic disease.

**FI** : Facteur Intrinsèque.

**ADN** : Acide Désoxyribonucléiques.

**ARN** : Acide ribonucléique.

**AHAI** : anémie hémolytique auto-immune.

**ECCO** : European Crohn's and Colitis Organisation.

**CCMH** : Concentration Corpusculaire moyenne en hémoglobine.

**TCMH** : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

**RST** : Récepteur Soluble de la Transferrine.

**IDA**: Iron deficiency anemia.

**ID**: Iron deficiency.

**IL** : Interleukine.

**CM** : carence martiale.

**AIA**: anastomose iléo-anale.

**CDAI**: Crohn's Disease Activity Index.

**EPOrh** : Erythropoïétine recombinante humaine.

# INTRODUCTION

L'anémie est l'une des complications systémiques les plus fréquentes chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [1].

Le terme de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin rassemble maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH). Elles se caractérisent par une inflammation du tube digestif : la MC peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif alors que la RCH touche préférentiellement le rectum et le côlon. Ces maladies sont responsables de symptômes digestifs tels que douleurs abdominales, diarrhées plus ou moins sanglantes, sténoses, fistules, abcès mais aussi parfois de manifestations extra-digestives : troubles articulaires, cutanées, oculaires ou hépatobiliaires. Les MICI se caractérisent par leur caractère chronique, évoluant par des poussées entrecoupées par des phases de rémissions. Il existe également un risque de complications telles qu'occlusion intestinale, péritonite ou à terme cancer du côlon.

D'après l'OMS, l'anémie est définie comme suit : l'hémoglobine <13 g/dl chez l'homme, l'hémoglobine <12 g/dl chez la femme. L'anémie est considérée sévère si l'hémoglobine <8 g/dl (ces valeurs varient selon les pays, les régions et les laboratoires) [2].

La prévalence de l'anémie au cours des MICI varie de 6% à 74% dans différentes cohortes [3].

Les deux causes d'anémie les plus fréquentes sont l'anémie par carence martiale, qui peut être due à une malabsorption du fer, à des saignements intestinaux ou encore à un apport alimentaire trop pauvre en fer, et l'anémie inflammatoire due à la surexpression de cytokines pro-inflammatoires qui vont influencer l'érythropoïèse. Il y a aussi d'autres causes d'anémie comme une

anémie hémolytique, anémie induite par les médicaments (sulfasalazin, thiopurines, méthotrexate) et une carence en vitamine B12 et en acide folique.

Ces patients rapportent fréquemment une fatigue, une faiblesse, une pâleur, des céphalées, une dyspnée, une tachycardie, une perte de force, une diminution du bien-être général et des fonctions cognitives pouvant être améliorées par la correction du taux d'hémoglobine.

L'anémie est un facteur de comorbidité qui influence de façon significative sur la qualité de vie des patients et représente une cause fréquente d'hospitalisation, de retard dans la sortie de l'hôpital et d'augmentation globale de la charge des soins de santé. Malgré tout cela, l'anémie est encore souvent sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée [4].

Le traitement de choix de l'anémie est la supplémentation en fer, par voie orale ou intraveineuse, afin de restaurer les stocks en fer et corriger ainsi l'anémie.

L'objectif de notre étude est de déterminer la prévalence de l'anémie chez les patients atteints de MICI, d'étudier le mécanisme et les facteurs associés à cette complication, afin de proposer une prise en charge adéquate.

# MATERIELS ET METHODES

## **I. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive conduite au service d'hépatogastro-entérologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

## **II. Population cible :**

C'est une étude rétrospective de 12 mois allant de Juillet 2020 à Juin 2021 portant sur 70 patients suivis pour MICI et chez qui on a étudié la prévalence de l'anémie et sa prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Nous avons inclus dans l'étude, les patients dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 13g/dl chez l'homme et 12g /dl chez la femme selon la définition de l'OMS.

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

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

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

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

## **III. Variables de l'étude :**

Pour notre étude, nous avons utilisé comme support la fiche d'exploitation suivante :





**V. Traitement :**

5 ASA :

Immunosuppresseurs :

Anti-TNF :

Corticoïde :

Traitement Chirurgical :

• **Etat clinique actuel noté par oui ou non :**

Pâleur :

Asthénie :

Dyspnée d'effort :

Céphalées :

Vertiges :

Palpitation :

Trouble de conscience :

Hypotension :

Etat de choc :

Transfusé :

Traitement martial : oral :

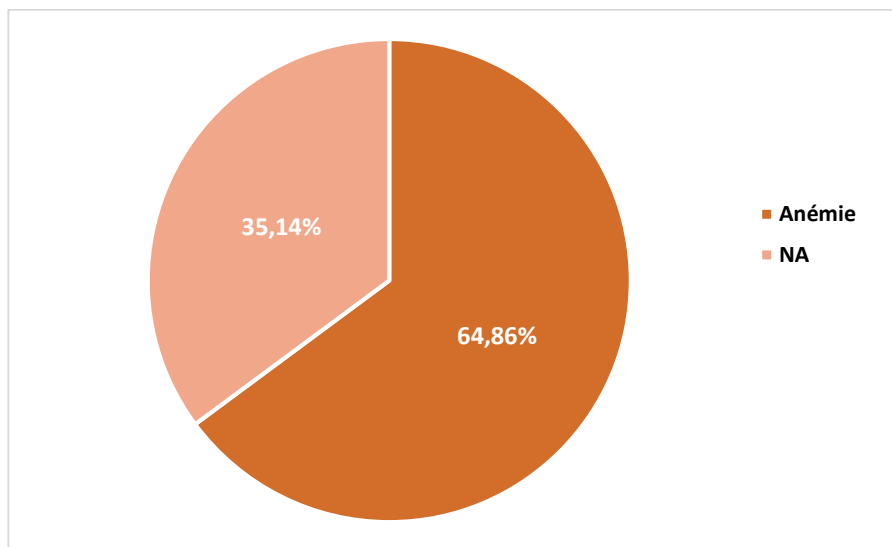
parentéral :

# RESULTATS

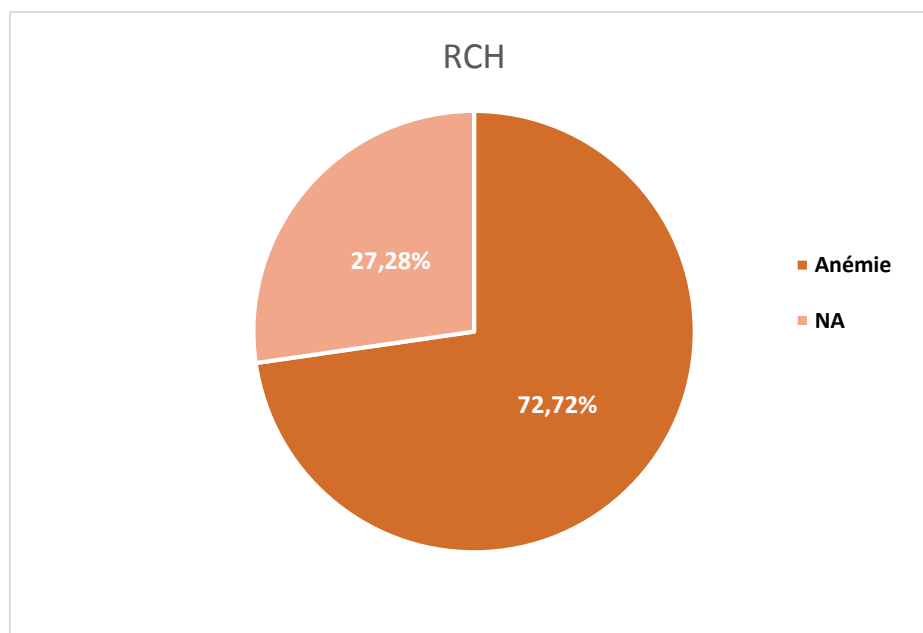
## I. Fréquence de l'anémie au cours des MICI :

Sur un total de 70 cas de MICI (37 cas de maladie de Crohn et 33 cas de RCH), 48 patients présentaient une anémie, soit une fréquence de 68,57%.

Sur 37 cas de MC, 24 étaient anémiques soit un taux de 64,86% (Figure 1) et sur 33 cas de RCH, 24 étaient anémiques soit un taux de 72,72% (Figure 2).



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

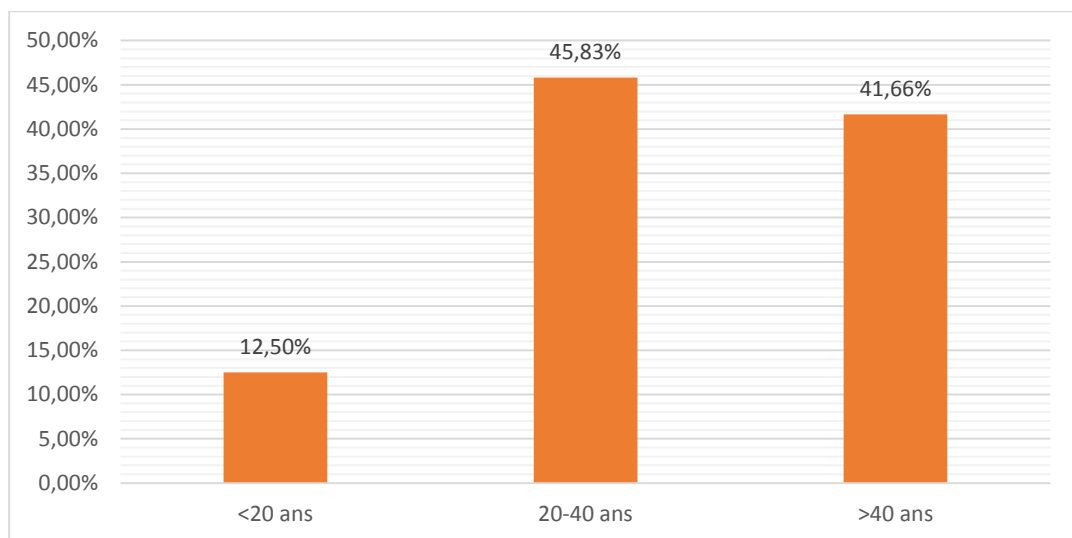


**Figure 2: Fréquence de l'anémie au cours de la RCH.**

## II. Age moyen :

L'âge moyen de nos patients anémiques était de 42 ans avec des extrêmes de 17 ans et 64 ans.

La tranche d'âge de 20–40 ans était la plus représentée avec 45,83%, suivie de la tranche d'âge >40 ans avec 41.66% (Figure 3).



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

### III. Sexe ratio :

Une prédominance féminine était notée (28 femmes contre 20 hommes) soit un pourcentage de 58,33% avec un sexe ratio de 1,1 (Figure 4).

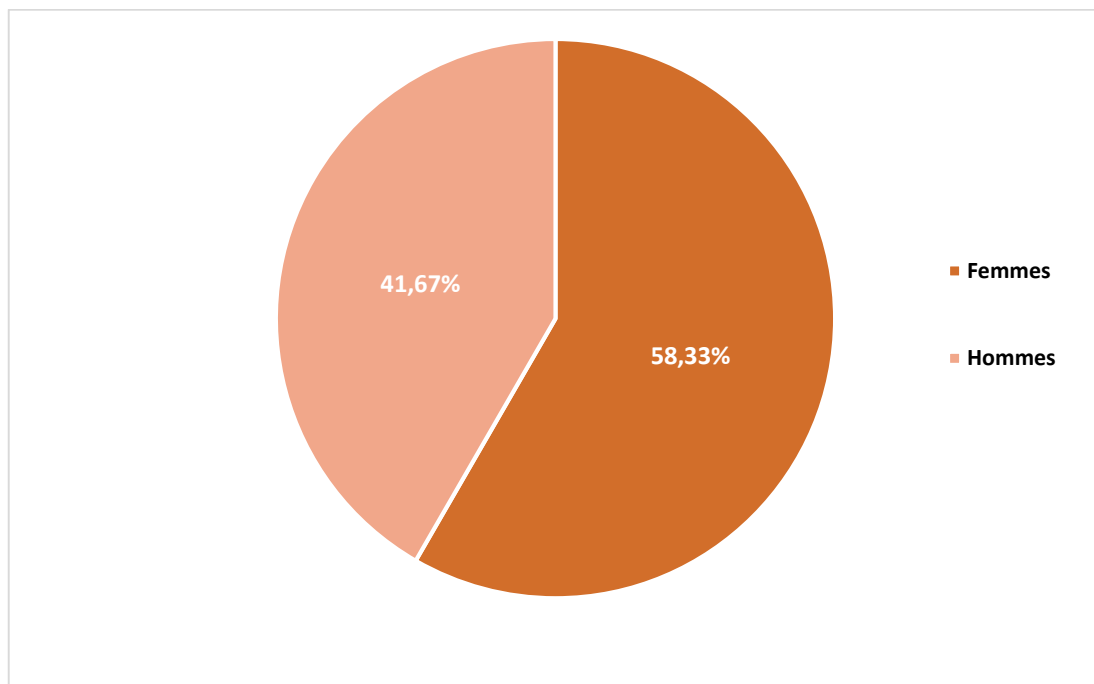


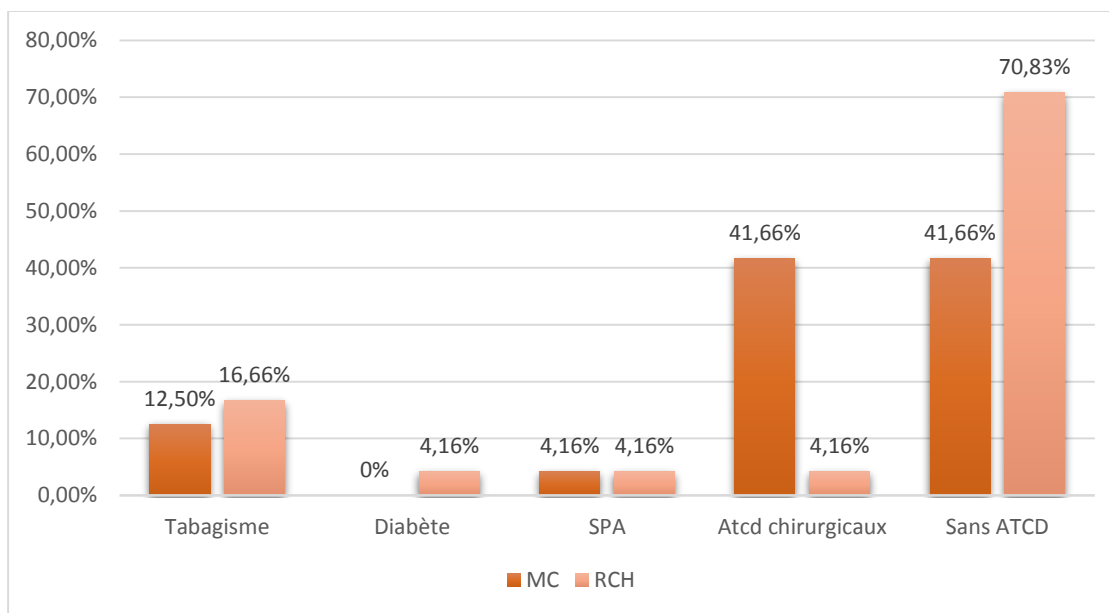
Figure 4:répartition des patients selon le sexe.

## IV. Antécédents :

Les antécédents de nos patients anémiques sont détaillés dans le tableau 1 et la figure 5.

**Tableau 1::Les antécédents de nos malades anémiques**

ATCD	MC	RCH
Tabagisme	3 (12,5%)	4 (16,66%)
Diabète	0 (0%)	1 (4,16%)
SPA	1 (4,16%)	1 (4,16%)
Atcd chirurgicaux	10 (41,66%)	1 (4,16%)
Sans ATCD	10 (41,66%)	17 (70,83%)

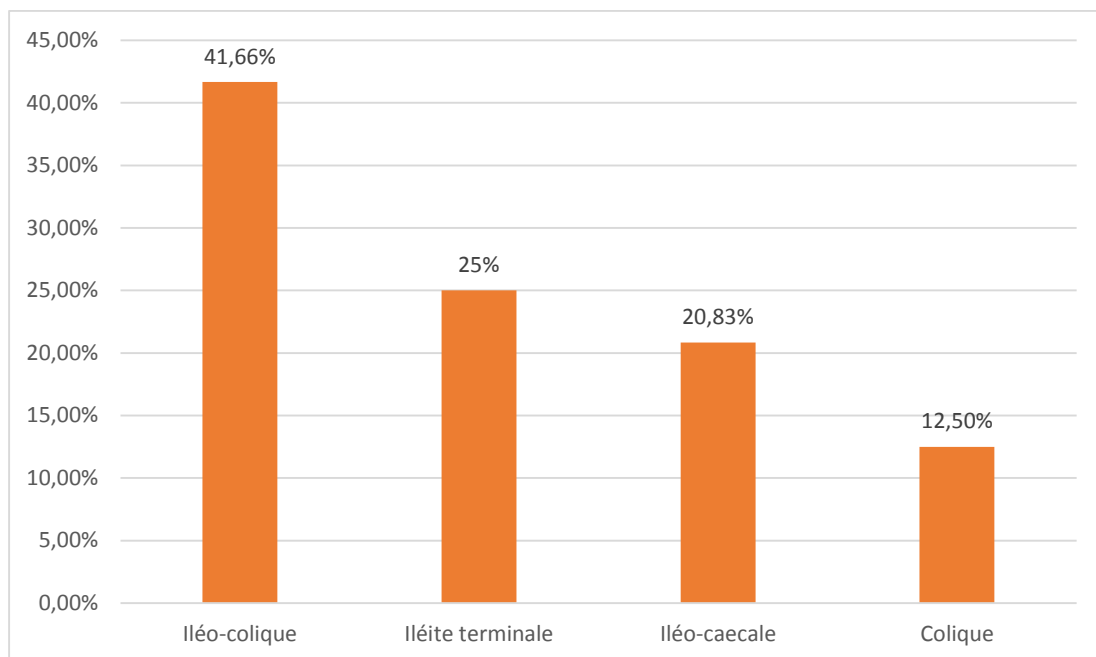


**Figure 5:Diagramme montrant les antécédents de nos malades**

## **V. Etendue des MICI :**

### **1. Localisation de la MC :**

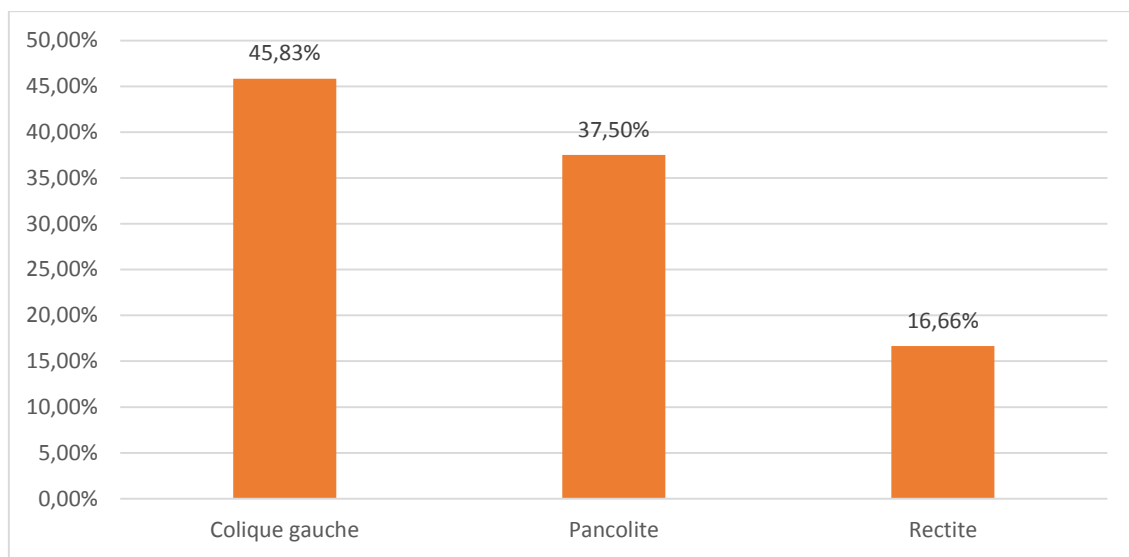
Concernant l'étendue de la MC chez les malades anémiques : 41,67% des patients avec une localisation iléo-colique, 52% iléite terminale, 20,83% iléo-caecale et 12,5% colique (Figure 6).



**Figure 6:Localisation de la MC chez les patients anémiques.**

## 2. Etendue de la RCH :

Concernant l'étendue de la RCH chez les malades anémiques : 45,83% des patients présentaient une RCH colique gauche ,37,5% une pancolite et 16,66% des patients avaient une rectite (Figure 7).



**Figure 7:L'étendue de la RCH chez les patients anémiques.**

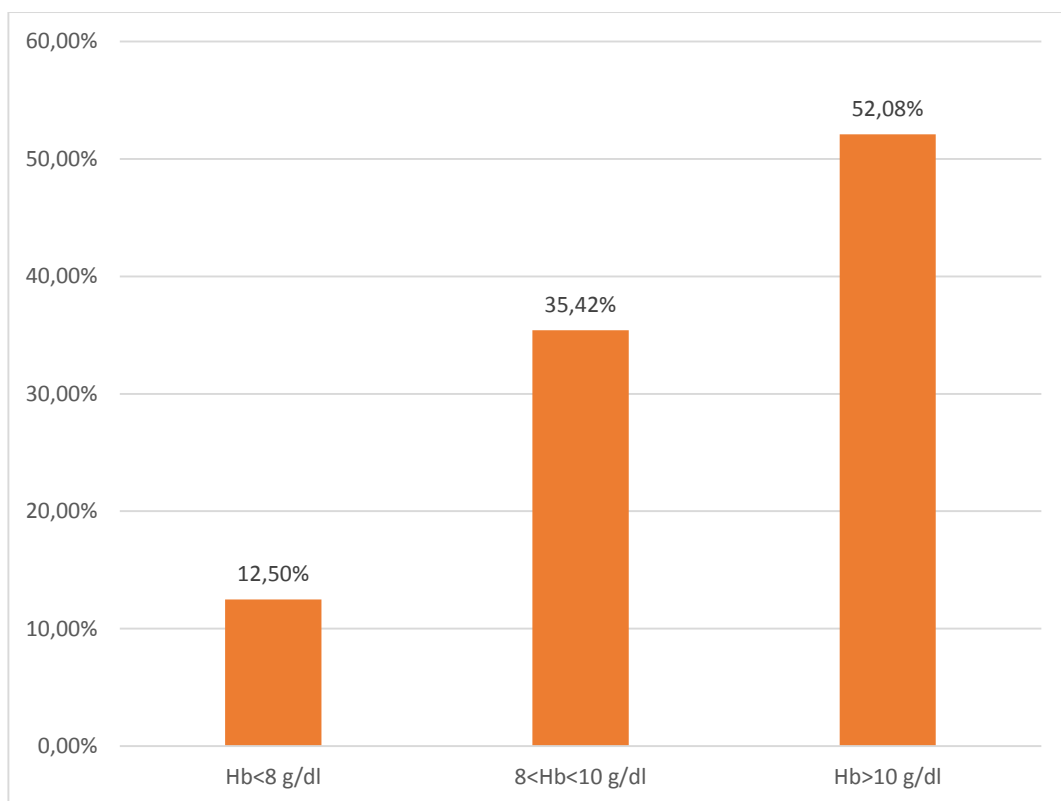


## **VI. Données biologiques :**

### **1. Numération formule sanguine :**

L'analyse du taux d'hémoglobine au cours des MICI montrait que :

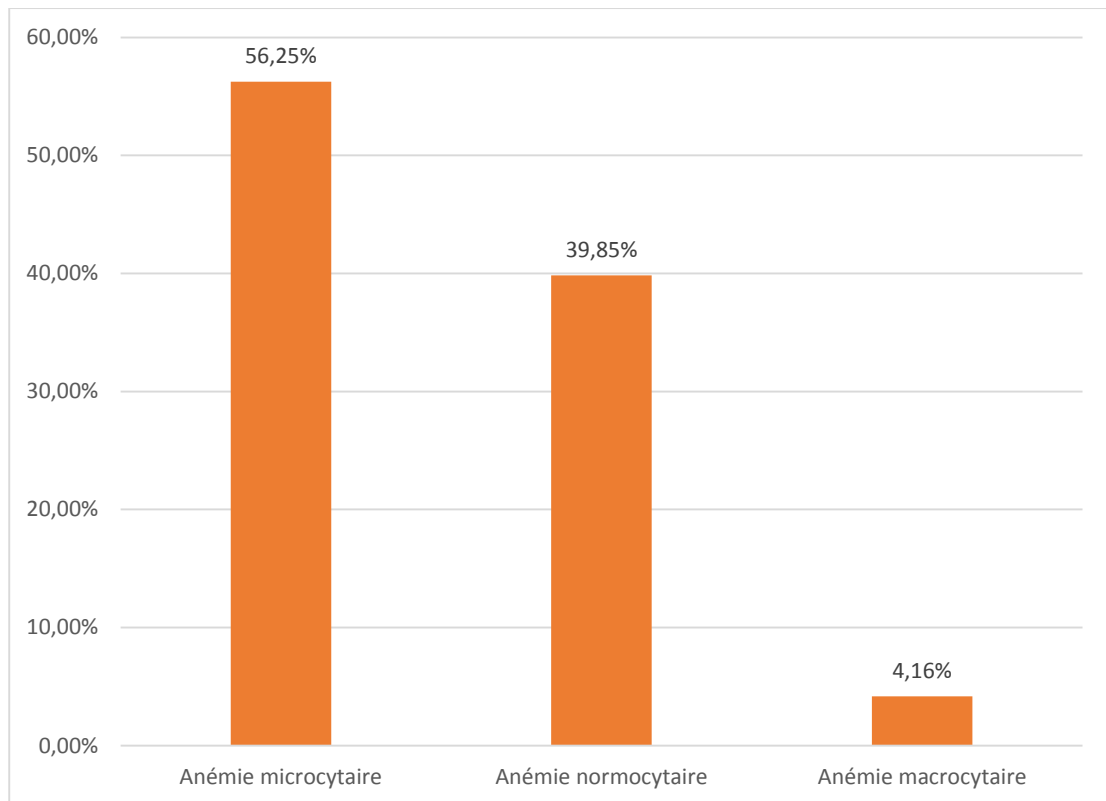
- 12,5% des patients avaient un taux d'hémoglobine  $<8$ g/dl (anémie sévère).
- 35,42% avaient un taux d'hémoglobine entre 8 et 10 g/dl (anémie modérée).
- 52,08% avaient un taux d'hémoglobine  $>10$  g/dl (anémie légère).



**Figure 8: Analyse du taux d'hémoglobine.**

L'analyse de la valeur du VGM a montré que :

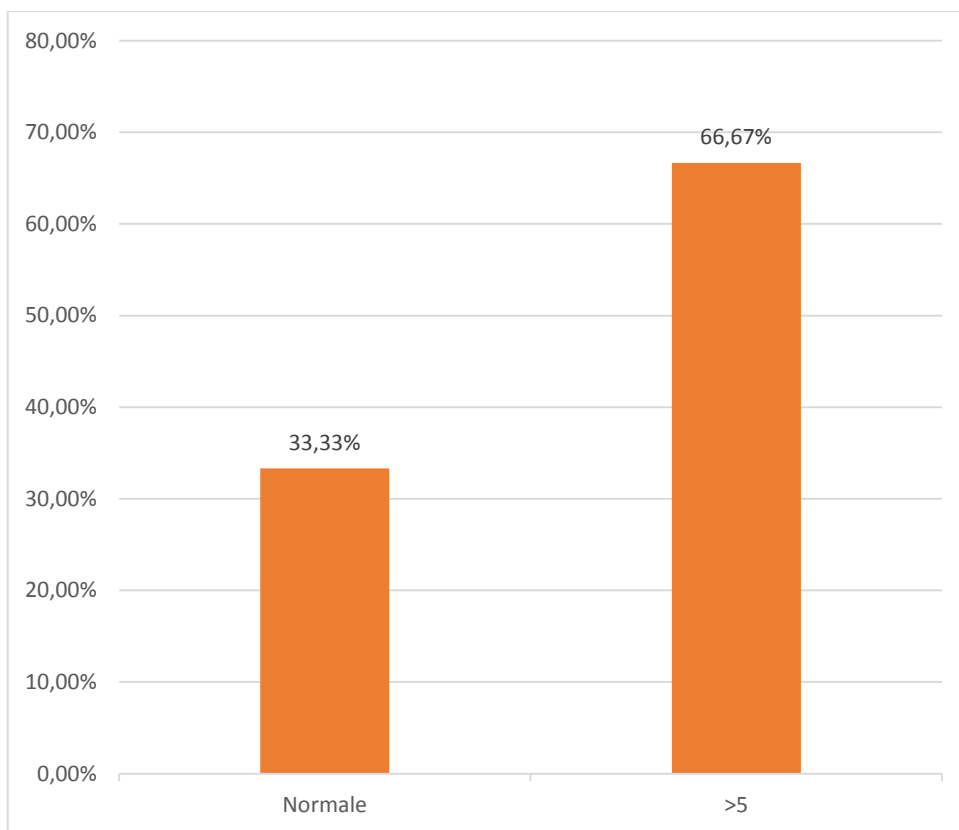
- 27 patients avaient une anémie microcytaire soit 56,25%.
- 19 patients avaient une anémie normocytaire soit 39,85%.
- 2 patients avaient une anémie macrocytaire soit 4,16%.



**Figure 9: Répartition des cas selon le type de l'anémie.**

## 2. Protéine C réactive :

La CRP était normale chez 16 patients soit 33,33% et supérieure à 5 mg/l chez 32 patients soit 66,67% (Figure 10).

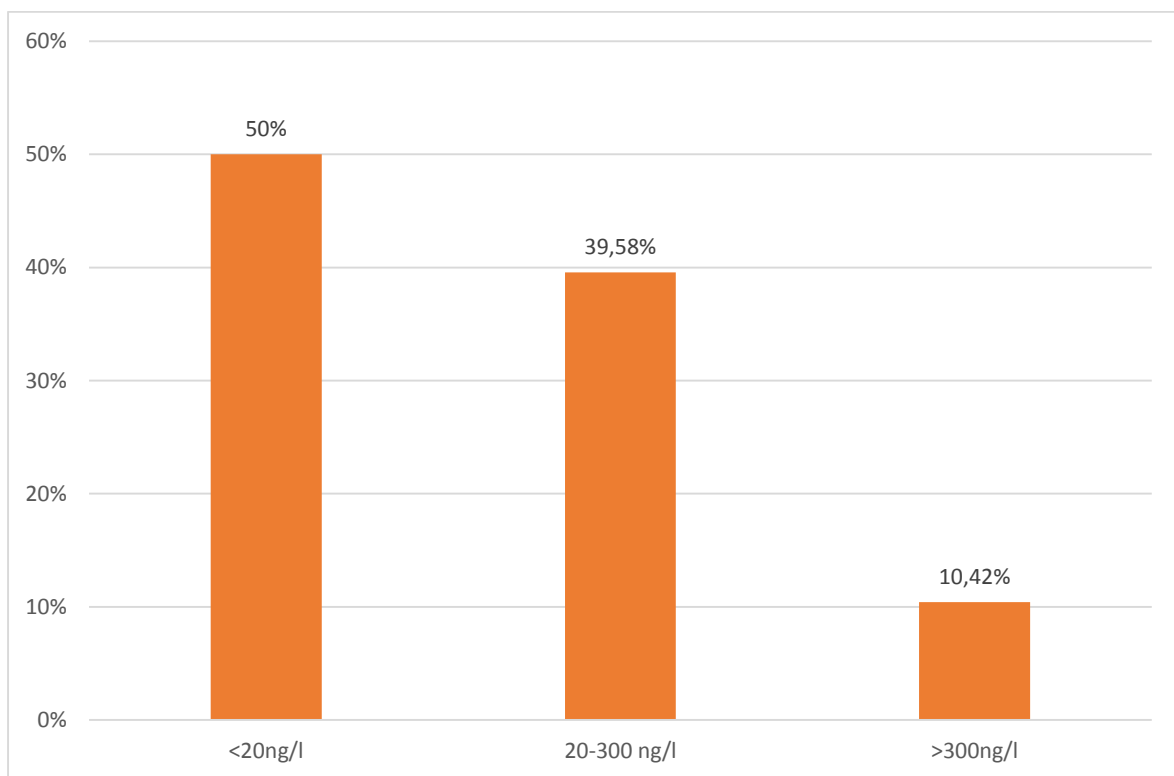


**Figure 10:répartition des malades selon la CRP.**

### 3. Ferritinémie :

Le taux de ferritinémie chez les patients anémiques varie comme suit (Figure 11) :

- 24 patients avaient une ferritine  $<20\text{ng/l}$  soit 50%.
- 19 patients avaient une ferritine entre 20 et  $300\text{ng/l}$  soit 39,58%.
- 5 patients avaient une ferritine  $>300\text{ng/l}$  soit 10,42%.



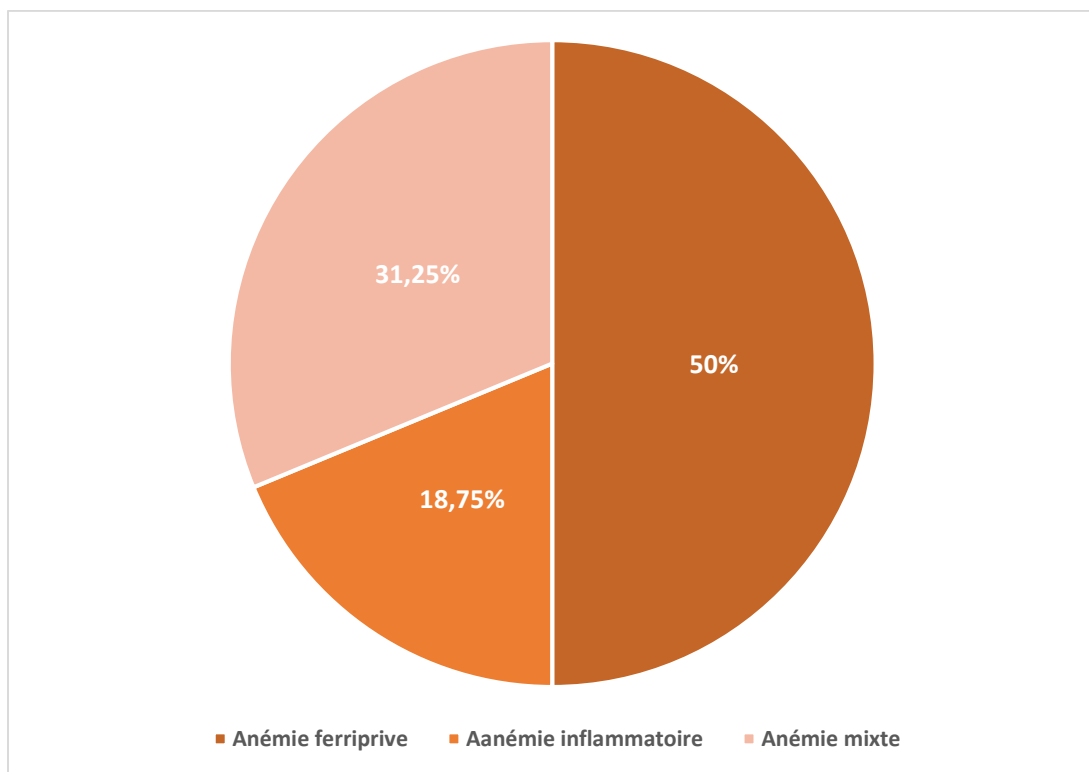
**Figure 11 :répartition des malades selon la ferritinémie.**

## VII. Mécanisme de l'anémie :

\_ 24 patients avaient une anémie par carence martiale, soit un pourcentage de 50%.

\_ 9 patients avaient une anémie d'origine inflammatoire, soit un pourcentage de 18,75%

\_ 15 patients avaient une anémie d'origine mixte (carence martiale et inflammatoire) : 31,25% des cas.



**Figure 12:mécanisme de l'anémie au cours des MICI.**

## **VIII. Traitement :**

### **1. Traitement de l'anémie :**

#### **a) Fer oral :**

22 patients (45,83%) ont été mis sous fer oral. La durée d'une cure est de l'ordre de trois mois pour reconstituer les réserves en fer. La dose administrée de sulfate ferreux (Tardyferon® 80mg) était de 160 mg/j pendant le premier mois, puis 80mg pendant deux mois.

#### **b) Fer IV :**

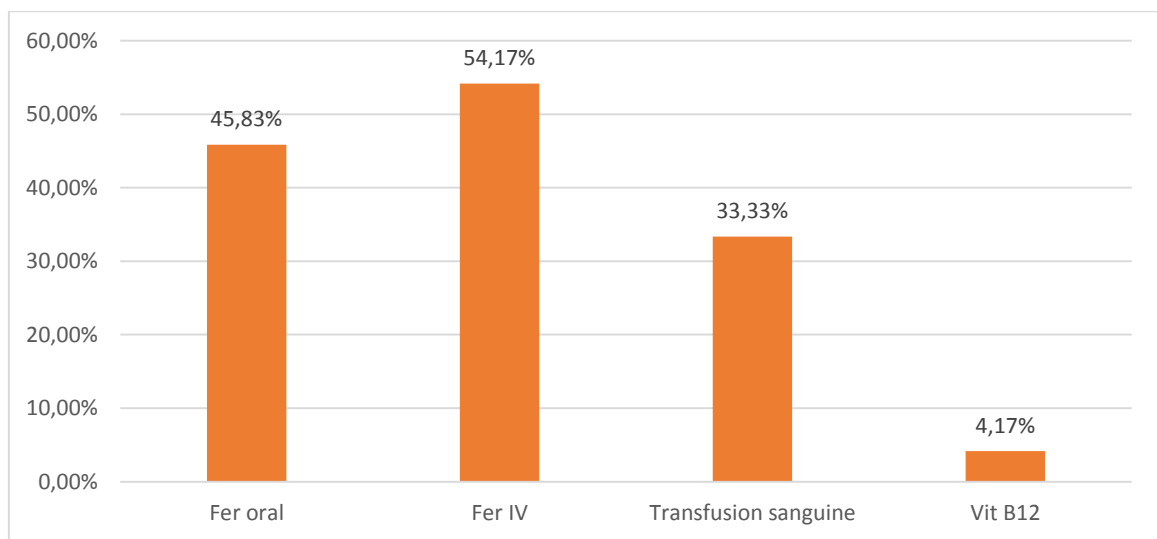
26 patients (54,17%) ont reçu des perfusions intraveineuses du saccharose de fer, le plus souvent après un traitement de fer oral inefficace ou lors d'une anémie sévère.

#### **c) Transfusion sanguine :**

16 patients (33,33%) avec anémie aigue ( $Hb < 10g/dl$ ), ont été transfusés (environ 4 culots en moyenne) en respectant les règles générales de la transfusion.

d) Vit B12 :

2 patients (4,17%) ayant présenté une anémie macrocytaire ont reçu des cures de vitamine B12.



**Figure 13: Traitement de l'anémie au cours des MICI.**

## 2. Contrôle de l'inflammation :

Il s'agit d'un objectif majeur à atteindre par l'optimisation du traitement chez les malades en poussée ou en rémission, en s'appuyant sur les différents traitements (immunosuppresseurs, anti-TNF, corticoïdes ...).

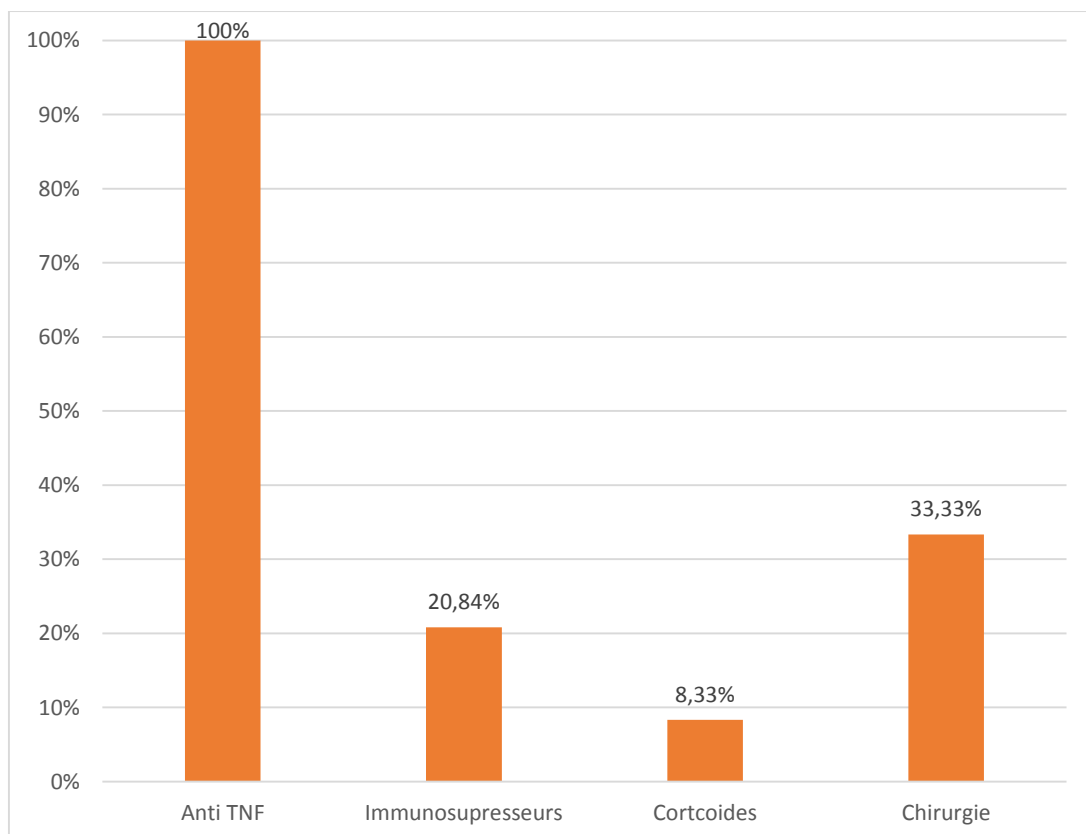
### a) Maladie de Crohn :

Tous les patients ont été mis sous anti-TNF (Remicade®), soit un pourcentage de 100%.

5 patients ont été mis sous immunosuppresseurs (Imurel®), soit un pourcentage de 20,84%.

2 patients ont été mis sous corticoïdes, soit un pourcentage de 8,33%.

8 patients ont été opérés soit un pourcentage de 33,33%.



**Figure 14:Contrôle de l'inflammation au cours de la MC.**



b) RCH :

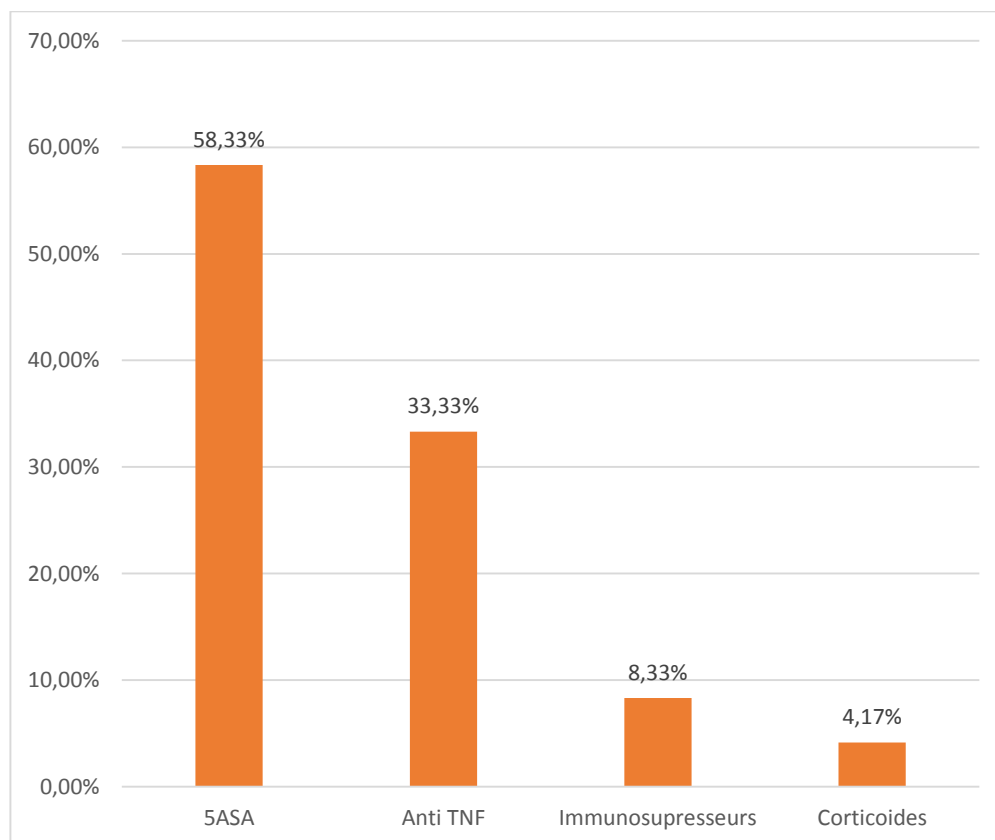
14 patients ont été mis sous dérivés aminosalicylés (5ASA), soit un pourcentage de 58,33%.

8 patients ont été mis sous anti-TNF (Remicade®), soit un pourcentage de 33,33%.

2 patients ont été mis sous immunosuppresseurs (Imurel®), soit un pourcentage de 8,33%.

1 seul patient a été mis sous corticoïdes, soit un pourcentage de 4,17%.

Aucun de ces patients n'a été opéré.



**Figure 15: Contrôle de l'inflammation au cours de la RCH.**

## **IX. Evolution :**

- Amélioration de l'anémie chez 46 patients (95,83%) sous les différentes modalités de traitement.
- Echech du traitement chez 2 patients (4,16%).

# DISCUSSION

## I. Epidémiologie :

Le groupe des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), qui se compose principalement de la maladie de Crohn (MC) et de la rectocolite hémorragique (RCH), est un groupe de troubles du tractus gastro-intestinal qui résultent d'une réponse immunitaire anormale lors de l'exposition à certains facteurs environnementaux chez des patients génétiquement prédisposés. Les patients atteints d'une MICI présentaient généralement de la diarrhée, des douleurs abdominales, des nausées, une perte de poids, une fatigue chronique ou des saignements gastro-intestinaux. Il est à noter qu'environ un tiers des patients atteints d'une MICI présentent au moins une manifestation extra-intestinale telle que des arthropathies, ainsi que des maladies hépatobiliaires, oculaires ou cutanées. L'anémie, principal symptôme hématologique, pourrait être perçue comme une manifestation ou une complication de la MICI. Il a été déclaré que l'anémie est trop fréquente chez les patients pour être considérée comme une complication et qu'elle est systématiquement liée à la MICI [5].

L'anémie est très fréquente chez les patients atteints de MICI, bien que la prévalence rapportée de cette affection ait été très variable, en fonction à la fois de la définition et de la population de patients considérée (patients hospitalisés vs patients ambulatoires) ([3],[6]). L'anémie est plus fréquente chez les patients atteints de la MC que dans la RCH, avec une prédominance féminine.

Dans une revue systématique publiée en 2004, la prévalence de l'anémie dans les MICI varie entre 9% et 74% [6].

Sa fréquence varie en fonction des études :

- Dans notre étude, l'anémie était présente chez 68,57% des patients atteints de MICI, avec une prédominance féminine (sexe ratio 1,1) et un âge moyen de 42 ans.
- Dans une étude qui a été faite dans six centres au Danemark, en Norvège et en Suède, la prévalence globale de l'anémie était de 19 %. Cette prévalence était plus élevée chez les patients atteints de la maladie de Crohn que chez les patients atteints de rectocolite hémorragique [7].
- Dans une étude qui a été réalisée au département de gastro-entérologie, Hôpital universitaire d'Oslo, Ullevål, Oslo, Norvège, 48,8 % des patients atteints de MC et 20,2 % des patients atteints de RCH étaient anémiques au moment du diagnostic [8].
- Dans une étude qui a été faite au service de gastro-entérologie Sahloul, Tunisie, l'anémie était présente chez 34,7% des patients atteints de MICI, avec une prédominance féminine et un âge moyen de 37,7 ans [9].
- Dans une étude qui a été faite dans les pays européens, la prévalence globale de l'anémie chez les patients atteints de la maladie de Crohn était de 27 % et de 21 % chez les patients atteints de rectocolite hémorragique [10].
- Dans une étude qui a été faite à l'université de São Paulo, Brésil en 2014, l'anémie a été observée chez 20,5% des patients atteints de la MC et chez 23,6% pour la RCH. [11]

Le tableau 2 regroupe l'aspect épidémiologique (fréquence, âge, sexe) des différentes études.

**Tableau 2 : Aspect épidémiologique : fréquence, âge et sexe.**

Auteur	Fréquence de l'anémie			Moyenne d'âge	Sexe		Effectif
	MICI	MC	RCH		féminin	masculin	
P.Bager [7]	45,9%	52,8%	38,7%	40,1 ans	60,1%	39,9%	429
M.Hoivik [8]	38,5%	48,8%	20,2%	39,7 ans	58,2%	41,8%	756
S.Mrabet [9]	39,6%	46,2%	31,9%	37,7 ans	63,4%	36,6%	101
N.Filmann [10]	51,7%	59%	39%	42,8 ans	54,8%	45,2%	244
R.Alves [11]	22%	20,5%	23,6%	42,6 ans	63%	37%	99
Notre série	68,5%	64,86%	72,72%	42 ans	58,33%	41,67%	70

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

## **II. Mécanismes de l'anémie au cours des MICI :**

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

D'autres mécanismes d'anémie peuvent se rencontrer de façon plus rare au cours des MICI : anémie hémolytique auto-immune, syndrome myélodysplasique ou anémie médicamenteuse.

Le tableau 3 regroupe les mécanismes de l'anémie au cours des MICI :

**Tableau 3 : Etiologies d'anémie au cours des MICI**

Etiologies fréquentes	Etiologies occasionnelles	Etiologies exceptionnelles
<ul style="list-style-type: none"><li>- Carence en fer.</li><li>- Anémie des maladies chroniques</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Carence en vitamines B12</li><li>- Carence en acide folique</li><li>- Origines médicamenteuses (Sulfasalazine, Thiopurines).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hémolyse.</li><li>- Syndromes myélodysplasiques.</li><li>- Aplasie (souvent d'origine médicamenteuse).</li><li>- Hémoglobinopathies ou troubles innés de l'érythropoïèse.</li></ul>

### **1. Anémie ferriprive :**

L'anémie par carence martiale est l'anémie la plus courante survenant dans les MICI, et sa prévalence varie de 36% à 76% des patients [12]. Cela a été aussi observé dans notre étude.

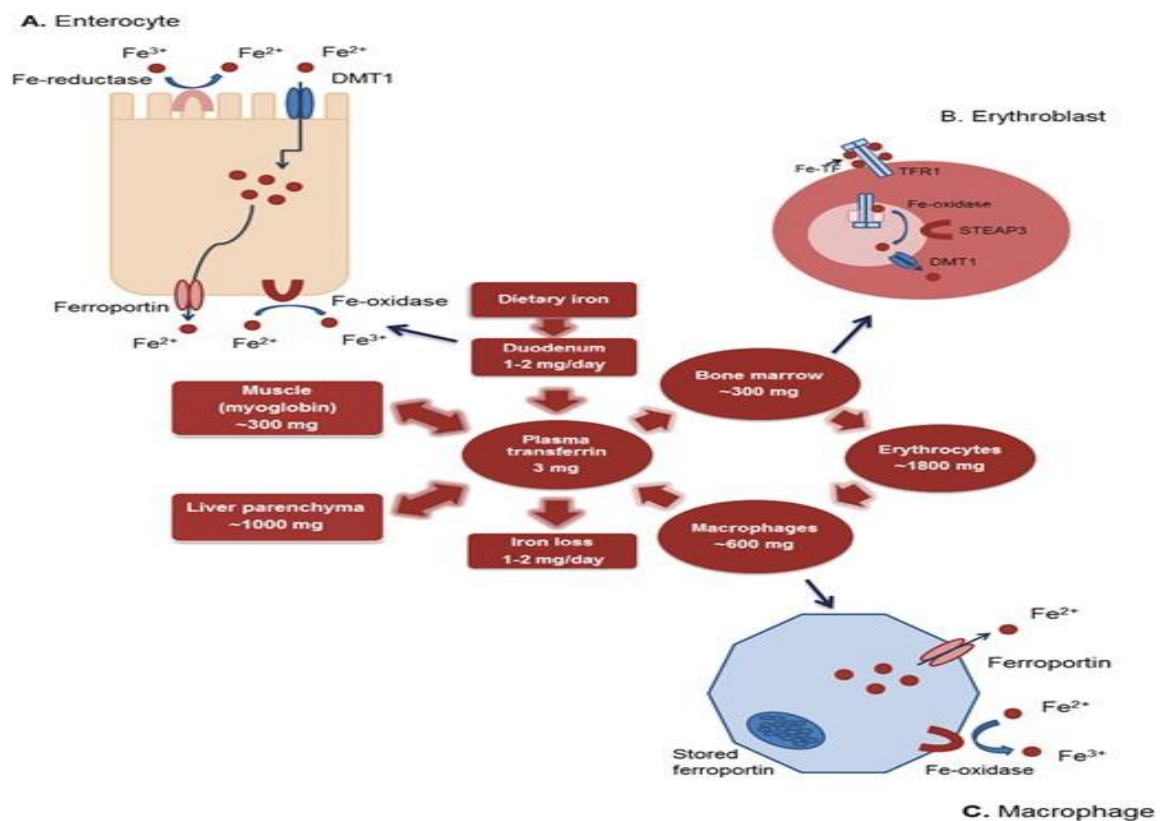
Dans une revue systématique récente, la prévalence de la carence en fer variait de 36 % à 90 % (selon la définition de la carence en fer et le type de cohorte incluse) [13]. Dans l'étude de la Morena la prévalence moyenne de la carence en fer dans les MICI était de 45 % [14].

Dans notre série, la prévalence de la carence martiale était de 50%, ce qui souligne, encore une fois, la prévalence élevée de l'anémie et de la carence en fer au cours des MICI.

#### **i. Métabolisme du fer :**

Le renouvellement du fer est illustré à la figure 16. Les personnes en bonne santé fournissent quotidiennement environ 5 à 15 mg de fer élémentaire et 1 à 5 mg de fer héminique ou ferreux (Fe II), dont environ 1 à 2 mg sont absorbés dans

l'intestin, principalement dans le duodénum, seule une certaine quantité de fer est perdue avec les matières fécales [15]. Le fer héminique, qui est principalement complété par des produits d'origine animale, par exemple la myoglobine de viande, de volaille et de poisson, est facilement absorbable et son absorption n'est pas influencée par d'autres composants alimentaires. Inversement, le fer non héminique ou ferrique ( $\text{Fe III}$ ) se trouve principalement dans les aliments végétaux. L'absorption du fer inorganique est faible et dépend de nombreux constituants alimentaires. Le phytate, l'oxalate, les polyphénols et le tanin, fréquemment présents dans les plantes, diminuent l'absorption du fer inorganique [16]. Certains médicaments, par exemple les inhibiteurs de la pompe à protons couramment utilisés, affaiblissent également le processus.



**Figure 16 : le renouvellement du fer [16].**



Chez l'être humain, la majorité du fer utilisé (70 %) est incorporé à l'hémoglobine (transport de l'oxygène par les globules rouges), 20 % dans la myoglobine des cellules musculaires, 10 % dans les autres cellules de l'organisme qui ont toutes besoins de fer. L'essentiel de ce fer (95 %) est utilisé en circuit fermé par recyclage. L'être humain absorbe et excrète relativement peu de fer.

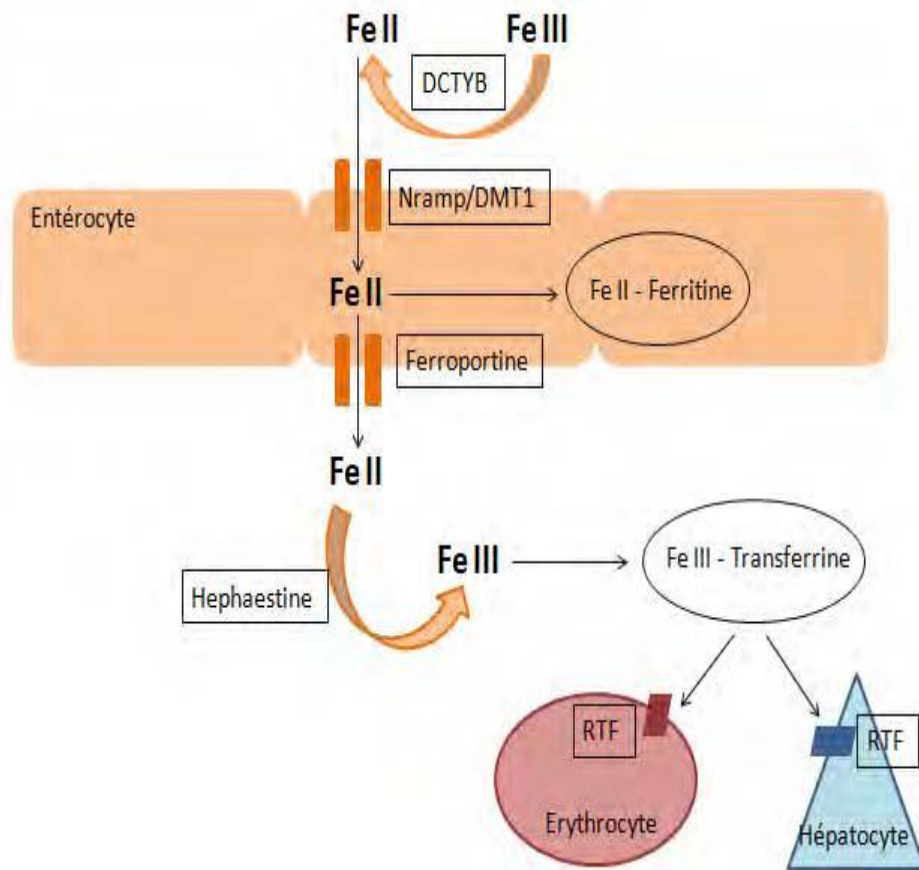
Le métabolisme du fer est déterminé par des cellules digestives, sanguines et hépatiques, en rapport avec des protéines spécifiques de transport, stockage, et régulation. Depuis les années 1990, les approches de génétique moléculaire permettent d'en détailler le mécanisme. Le fer, principalement présent sous forme Fe III est d'abord réduit en Fe II grâce à des réductases. Ensuite Fe II pénètre par le pôle apical d'un entérocyte de l'intestin grêle via un transporteur membranaire : Nramp/DMT1 (Natural Resistance Associated Macrophage Protein/Divalent Metal Transporter 1) (co-transporteur de protons et Fe II).

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

Il est ensuite immédiatement oxydé en Fe III grâce à l'héphaestine [17], à l'état ferrique, il va se fixer à la transferrine. Afin de permettre l'importation du fer lié à la transferrine, les cellules expriment à leur surface des récepteurs à la transferrine (TRF) qui permettent l'internalisation de ce complexe dans nos cellules (érythroblastes, hépatocytes...) [18].

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

Là, le fer libéré peut : soit être stocké dans la ferritine (foie et rate), soit être externalisé par la ferroportine, pour à nouveau se lier à la transferrine et participer à un nouveau cycle d'érythropoïèse [14] (Figure 17).



**Figure 17 : métabolisme du fer [14].**

Les besoins en fer varient selon l'âge et le sexe. Ils sont les plus élevés lors de la grossesse et lors de la croissance du tout petit enfant.

Tout déséquilibre du métabolisme du fer, d'origine génétique ou environnementale, est nuisible, que ce soit par déficit ou par surcharge.

ii. Les causes de l'anémie ferriprive :

L'anémie ferriprive est la plus fréquente dans les MICI et les principaux facteurs qui y contribuent sont soit des saignements intestinaux chroniques, soit une mauvaise absorption, soit une réduction de la quantité de fer apportée par

l'alimentation [19]. Bien que l'on pense que les carences en vitamine B12 et/ou en acide folique sont d'importance mineure chez les patients anémiques, Bermejo et al ont montré des proportions significatives de patients chez lesquels elles surviennent [20].

- **Régime alimentaire :**

Le régime alimentaire des patients atteints de MICI est souvent altéré afin de réduire les symptômes digestifs de la maladie. Ces modifications peuvent avoir pour conséquence une diminution d'apport en fer ou de sa biodisponibilité par rapport à une population contrôle. Une étude réalisée en 2004 s'est consacrée aux habitudes alimentaires de 91 patients atteints de MICI et 91 personnes saines (population contrôle) sur une semaine entière [21]. Cette étude a montré que l'apport en fer est plus faible chez les patients atteints de MICI que chez les personnes saines (9,3 mg/j vs 11,6 mg/j). Bien que cette diminution d'apport en fer soit constatée pour tous les sous-groupes de patients, elle n'est significative que pour les femmes de moins de 50ans et pour les hommes. L'apport en fer par kcal est lui aussi réduit de façon significative chez les patients (4,5 mg/1000kcal vs 5,6 mg/1000kcal). Dans un troisième temps, ils ont montré que peu de patients consomment la quantité de fer recommandé dans les apports nutritionnels de référence qui sont 14,8 mg/j pour les femmes de moins de 50ans et 8,7 mg/j pour les femmes de plus de 50ans et pour les hommes. Seuls 32% des patients atteignent cette valeur, contre 42% dans la population contrôle.

En regardant de plus près leur alimentation, ils n'ont retrouvé aucune différence significative entre les 2 groupes concernant l'apport énergétique journalier, ou encore l'apport de protéines, lipides et glucides. Ainsi, la viande ou

même les légumes apportent aux deux groupes la même quantité de fer. En revanche les céréales, moins consommées par les patients contribuent à un apport amoindri en fer.

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

- **Malabsorption intestinale :**

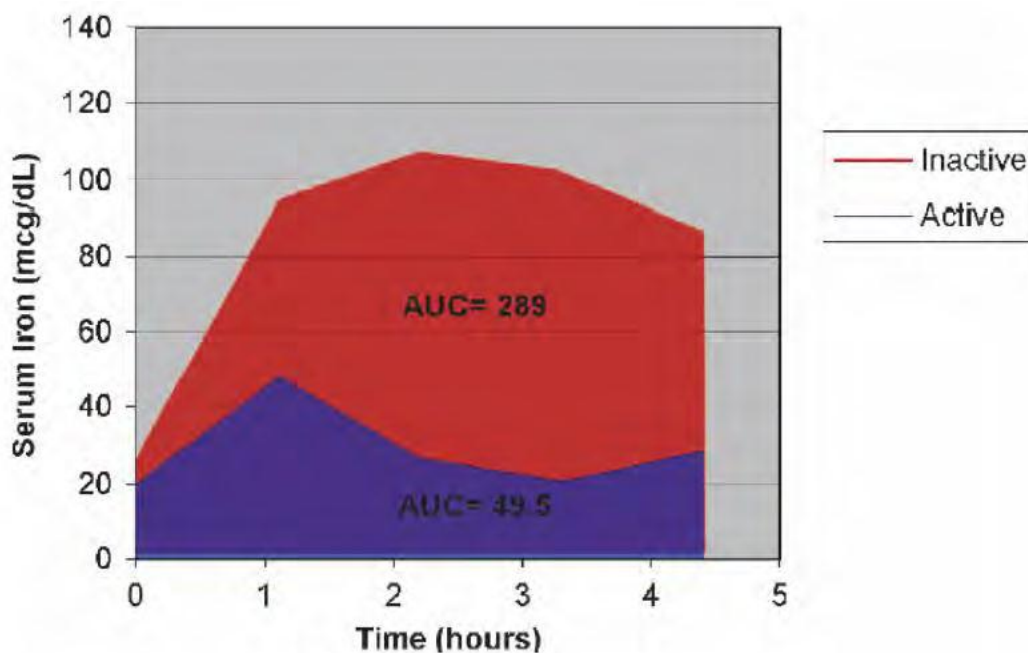
Les MICI s'accompagnent fréquemment d'une malabsorption intestinale : il s'agit d'une malabsorption d'un ou plusieurs nutriments, notamment le fer, à travers la barrière intestinale.

Une étude sur 19 patients atteint de MC dont certains sont en poussées et d'autres en rémission, s'est intéressé à la concentration en fer après ingestion de celui-ci par voie orale [22]. Dans le cas de forme inactive de la maladie : la concentration en fer accroît fortement puis se stabilise jusqu'à H4, alors que dans les formes actives de la MC : la concentration augmente légèrement à H1 puis décroît rapidement. Dans cette étude, les chercheurs ont corrélé cette malabsorption intestinale du fer au caractère inflammatoire de la maladie.

La deuxième hypothèse envisagée pour justifier la mauvaise absorption intestinale du fer en cas de MICI concerne le microbiote intestinal : en effet les bactéries de la flore digestive semblent avoir un impact sur l'absorption du fer par

notre organisme. La pullulation microbienne fréquemment retrouvée lors des maladies inflammatoires intestinales, est en faveur d'une mauvaise absorption des nutriments [23] et notamment du fer.

Autre hypothèse qui pourrait justifier une malabsorption en fer : le syndrome du grêle court [25], ce syndrome fait suite à une résection intestinale d'une partie de l'intestin grêle. On parle de syndrome du grêle court quand il reste moins de 1m50 à 2m d'intestin grêle post-duodéal, ce qui peut être le cas après une résection chirurgicale dans le cas de MICI. Suite à de telles résections, l'intestin doit s'adapter et ce raccourcissement a bien sûr un impact sur le fonctionnement intestinal tout entier, avec notamment une malabsorption fonctionnelle de nombreux nutriments (dont le fer) suite à la chirurgie.



**Figure 18 : Absorption du fer en phase active et inactive de la maladie [22].**

- **Saignements intestinaux :**

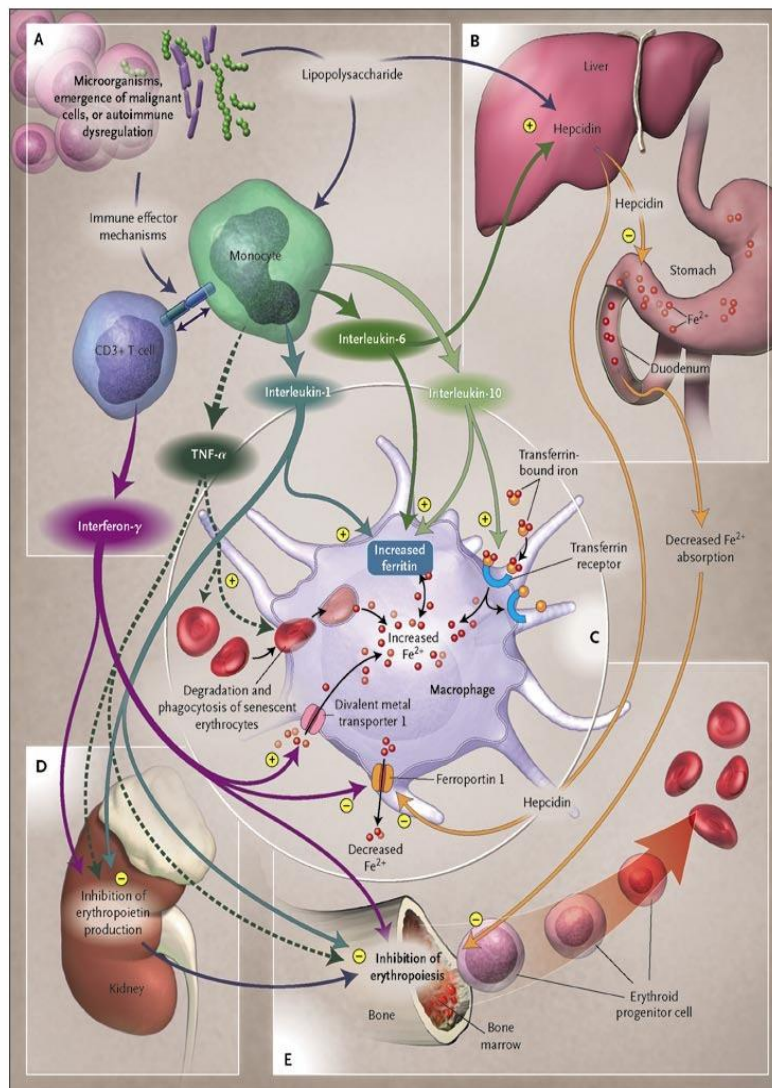
Les hémorragies digestives sont la première cause d'anémie par carence martiale. Chez la femme en âge de procréer, les saignements menstruels sont la première cause de carence martiale [26]. Toutefois ces pertes sanguines ne s'intéressent qu'à une certaine catégorie de la population (femme en âge de procréer) et ne sont pas pertinente d'une MICI. De façon plus générale, et c'est ce qui va nous intéresser ici, la perte excessive de fer s'explique par la présence de saignements digestifs. Dans le cas des MICI, il n'est pas rare d'observer des pertes sanguines digestives, que ce soit à l'intestin grêle, au côlon, au rectum ou encore à l'anus. Ces saignements sont la cause des différents symptômes de la pathologie : abcès, perforation, fissure, hémorroïdes, fistules, etc. S'ils sont conséquents, ils peuvent être la cause de carence martiale chez ces patients.

## **2. Anémie inflammatoire :**

L'anémie inflammatoire qualifiée par les anglo-saxons d'anémie des maladies chroniques (Anemia of Chronic Disease [ACD]), est la deuxième plus fréquente après l'anémie causée par une carence en fer, survient chez les patients présentant une activation immunitaire aiguë ou chronique [27]. Elle se rencontre dans de nombreuses situations cliniques telles que (infections aiguës et chroniques, cancers et hémopathies, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminés et connectivites, vascularites, sarcoïdose, maladies inflammatoires du tube digestif, insuffisance rénale chroniques, rejet chronique après une transplantation d'organe solide...) dont le point commun est l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique. Une découverte caractéristique des troubles associés à l'anémie des maladies chroniques est une production accrue des cytokines qui médient la réponse immunitaire ou inflammatoire, telles que le

facteur de nécrose tumorale, l'interleukine 1 et les interférons. Tous les processus impliqués dans le développement de cette anémie peuvent être attribués à ces cytokines, y compris la survie réduite des globules rouges, la réponse émuoussée de l'érythropoïétine à l'anémie, la formation de colonies érythroïdes altérées en réponse à l'érythropoïétine et la mobilisation anormale des réserves de fer réticulo-endothéliales.

L'anémie des maladies chroniques est d'origine immunitaire. Les cytokines et les cellules du système réticulo-endothélial induisent des changements dans l'homéostasie du fer, la prolifération des cellules progénitrices érythroïdes, la production d'érythropoïétine et la durée de vie des globules rouges, qui contribuent tous à la pathogenèse de l'anémie (figure 19).



**Figure 19: Mécanismes physiopathologiques sous-jacents à l'anémie des maladies chroniques [27].**

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

Une caractéristique de l'anémie des maladies chroniques est le développement de troubles de l'homéostasie du fer, avec une absorption et une rétention accrue du fer dans les cellules du système réticulo-endothélial. Cela conduit à un détournement du fer de la circulation vers les sites de stockage du système réticulo-endothélial, à une limitation subséquente de la disponibilité du



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

Chez les souris auxquelles on a injecté les cytokines pro-inflammatoires interleukine-1 et le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), à la fois une hypoferrémie et une anémie se développent [28], cette combinaison de conditions a été liée à la synthèse inductible par les cytokines de la ferritine, la principale protéine associée au stockage du fer, par les macrophages et les hépatocytes [29]. Dans l'inflammation chronique, l'acquisition du fer par les macrophages se fait principalement par érythrophagocytose et l'importation transmembranaire de fer ferreux par la protéine transporteur de métal divalent 1 (DMT1) [30].

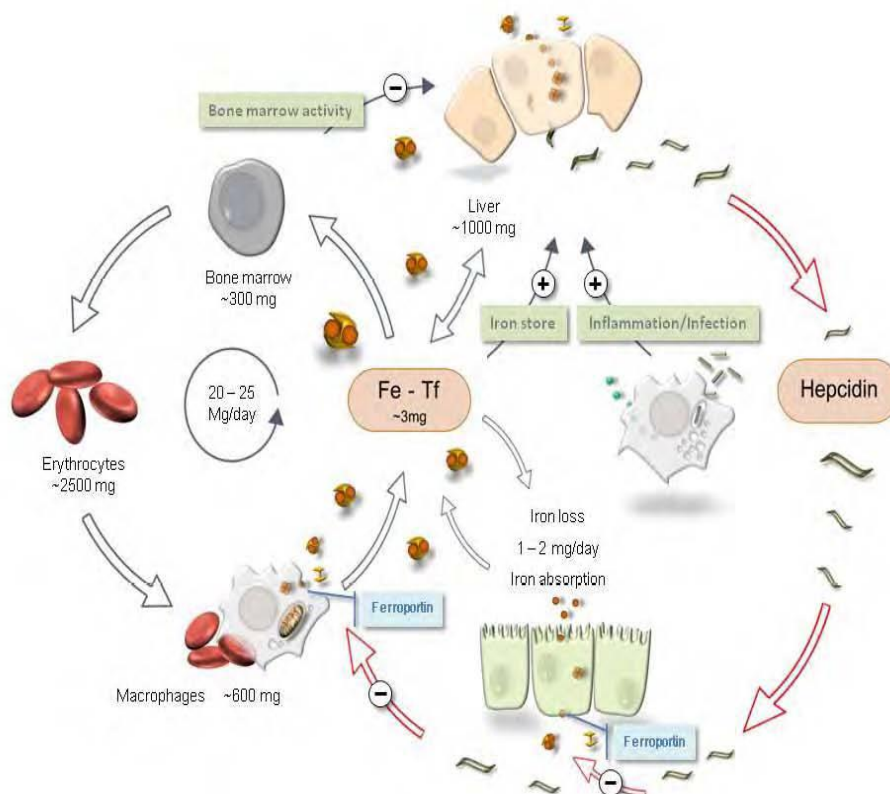
L'interféron- $\gamma$ , le lipopolysaccharide et le TNF- $\alpha$  régulent à la hausse l'expression de la DMT1, avec une absorption accrue de fer dans les macrophages activés. Ces stimuli pro-inflammatoires induisent également la rétention du fer dans les macrophages en régulant à la baisse l'expression de la ferroportine, bloquant ainsi la libération de fer de ces cellules [31]. La ferroportine est un exportateur transmembranaire de fer, un processus qui serait responsable du transfert du fer ferreux absorbé des entérocytes duodénaux vers la circulation [32]. 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 [33].

- **Rôle de l'hepcidine :**

L'identification de l'hepcidine, une protéine de phase aiguë régulée par le fer et composée de 25 acides aminés, a permis de faire la lumière sur la relation entre la réponse immunitaire, l'homéostasie du fer et l'anémie des maladies

chroniques. L'expression de l'hepcidine est induite par le lipopolysaccharide et l'interleukine-6 et est inhibée par le TNF- $\alpha$  [34]. La surexpression transgénique ou constitutive de l'hepcidine entraîne une anémie ferriprive sévère chez les souris [35]. L'inflammation chez les souris déficientes en hepcidine n'a pas conduit à une hypoferrémie [36], cela signifie que la surexpression d'hepcidine sera responsable d'une anémie avec carence martiale et au contraire, son absence conduit à une surcharge en fer.

Donc lors d'une poussée de MICI, l'interleukine 6 stimule la synthèse hépatique d'hepcidine, ce qui entraîne une diminution de l'absorption intestinale du fer et sa séquestration dans les macrophages. (Voir figure 20)



**Figure 20: Régulation de l'hepcidine [34].**

- **Prolifération altérée des cellules progénitrices érythroïdes :**

Chez les patients atteints d'anémie d'une maladie chronique, la prolifération et la différenciation des précurseurs érythroïdes sont altérées et sont liées aux effets inhibiteurs de l'interféron- $\alpha$ ,  $-\beta$  et  $-\gamma$ , le TNF- $\alpha$  et l'interleukine-1, qui influencent la croissance des unités formatrices d'éclats érythroïdes et des unités formatrices de colonies érythroïdes [24]. L'interféron- $\gamma$  semble être l'inhibiteur le plus puissant [37], comme en témoigne sa corrélation inverse avec les concentrations d'hémoglobine et le nombre de réticulocytes [38]. Les mécanismes sous-jacents peuvent impliquer l'induction de l'apoptose médiée par les cytokines, qui semble, en partie, liée à la formation de céramide, la régulation négative de l'expression des récepteurs de l'érythropoïétine sur les cellules progénitrices, une formation et une activité altérée de l'érythropoïétine, et une expression réduite d'autres facteurs pro-hématopoïétiques, tels que le facteur des cellules souches ([37],[39]). De plus, les cytokines exercent des effets toxiques directs sur les cellules progénitrices en induisant la formation de radicaux libres labiles tels que l'oxyde nitrique ou l'anion superoxyde par les cellules voisines de type macrophage [40].

- **Réponse émoussée de l'érythropoïétine :**

L'érythropoïétine régule la prolifération des cellules érythroïdes de manière centrale. L'expression de l'érythropoïétine est inversement liée à l'oxygénation des tissus et aux taux d'hémoglobine, et il existe une relation semi logarithmique entre la réponse de l'érythropoïétine et le degré d'anémie. Les cytokines interleukine-1 et TNF- $\alpha$  inhibent directement l'expression de l'érythropoïétine in vitro [41]. La réactivité des cellules progénitrices érythroïdes à l'érythropoïétine semble être inversement proportionnelle à la gravité de la maladie chronique

sous-jacente et à la quantité de cytokines circulantes, car en présence de concentrations élevées d'interféron- $\gamma$  ou de TNF- $\alpha$ , des quantités beaucoup plus élevées d'érythropoïétine sont nécessaires pour restaurer la formation d'unités formant des colonies érythroïdes [27]. Après s'être liée à son récepteur, l'érythropoïétine stimule les membres des voies de transduction du signal et active ensuite la phosphorylation des mitogènes et de la tyrosine kinase, processus affecté par les cytokines inflammatoires et la régulation par rétroaction négative qu'elles induisent [41]. La réponse à l'érythropoïétine est encore réduite par les effets inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires envers la prolifération des cellules progénitrices érythroïdes, la régulation négative parallèle des récepteurs de l'érythropoïétine et la disponibilité limitée du fer pour contribuer à la prolifération cellulaire et à la synthèse de l'hémoglobine.

- Dans une étude qui a été faite en Tunisie en 2016, l'anémie était inflammatoire dans 40% des cas [9].

- Dans une étude qui a été faite en Italie, la prévalence de l'anémie inflammatoire est estimée à 31% pour les patients atteints de la maladie de Crohn et 24 % pour ceux atteints par RCH [42].

- Dans notre série, 9 patients ont présenté une anémie inflammatoire, soit un taux de prévalence de 18,75%.

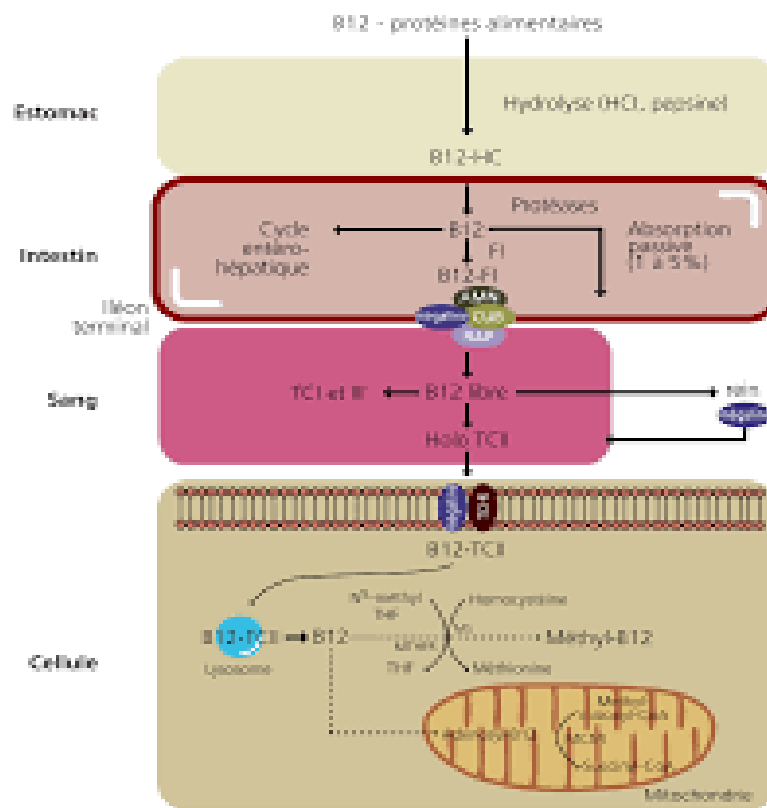
### **3. Anémie par carence en vitamine B12 et acide folique :**

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble qui a une structure chimique proche de celle de l'hème avec un atome central constitué par du cobalt, d'où le nom de cobalamine.

La vitamine B12 ingérée est liée à des protéines alimentaires. Elle en est dissociée sous l'influence du suc gastrique, surtout de l'acide chlorhydrique et de

la pepsine. Puis, elle se lie aux haptocorrines, glycoprotéines porteuses présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques ([43],[44]). Dans le duodénum, ces protéines sont progressivement digérées et la vitamine B12 libre se lie alors au facteur intrinsèque (FI), sous l'effet des sécrétions biliaires et pancréatiques. Le FI sécrété par les cellules de la muqueuse gastrique, en se liant à la vitamine B12, la protège du catabolisme bactérien iléal. Deux systèmes distincts contribuent à son absorption intestinale. Le premier, spécifique et dépendant du FI, est saturable. Une succession de transports intraluminaux aboutit, dans l'iléon terminal, à la liaison du complexe vitamine B12-FI avec un récepteur cellulaire, la cubuline [44]. Le second système d'absorption est indépendant du FI : 1 % à 5 % de la dose de vitamine B12 ingérée est absorbée par simple diffusion [45].

La vitamine B12 a un rôle dans la maturation des globules rouges à partir des cellules souches, mais également des acides gras et certains acides aminés.



**Figure 21:Voies métaboliques de la vitamine B12 ([43],[44]).**

L'acide Folique est absorbée par l'intestin grêle, circule dans le sang (sous forme méthylée) jusqu'au foie, pour être excrétée dans la bile, puis réabsorbée par l'intestin (cycle entéro-hépatique). Elle est stockée dans le foie, ainsi que dans les globules rouges sous une forme non échangeable. La vitamine B9 participe à la production de matériel génétique (ADN-ARN) et des acides aminés nécessaires à la croissance des cellules (globules rouges, globules blancs, cellules intestinales, cellules de la peau...).

La carence en vitamine B12 et en acide folique (B9) peut être responsable également d'anémie occasionnelle dans les MICI. Cette carence est le résultat d'une absorption insuffisante par l'intestin grêle soit secondaire à l'inflammation directe dans cette zone soit secondaire à une résection chirurgicale dans cette zone.

Les anomalies de la vitamine B12 sont fréquentes chez les patients atteints de MC et les patients ayant déjà subi une résection iléale ou iléo-colique sont particulièrement à risque. Le dépistage systématique du déficit en vitamine B12 chez les patients atteints de MC est justifié. La prévalence d'une concentration sérique anormale de vitamine B12 chez les patients atteints de MC était de 18,4 % contre 5% chez les témoins de la rectocolite hémorragique [46].

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

Dans notre étude, 2 patients ont présenté une anémie macrocytaire secondaire à un déficit en vitamine B12, soit un taux de prévalence de 4,16%.

#### **4. Anémie médicamenteuse :**

Certains médicaments couramment utilisés dans le traitement des MICI peuvent avoir des effets myélosuppresseurs, à la fois indirects (par exemple l'effet « antifolique » de la salazopyrine) ou même directs (comme l'azathioprine ou la mercaptopurine) [47]. En particulier, la sulfasalazine affecte l'érythropoïèse par plusieurs mécanismes, notamment l'absorption du folate, l'hémolyse et l'aplasie [48]. Il est peu probable que l'anémie isolée chez les patients sous azathioprine ou mercaptopurine soit causée par ces médicaments, cependant une réduction légère et asymptomatique de l'hémoglobine peut être détectée chez les patients traités avec des médicaments à base de thiopurine.

#### **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 [3].

Ce type d'anémie semble être extrêmement rare dans les MICI.

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

Selon la classification franco-américaine-britannique, les syndromes myélodysplasiques comprennent l'anémie réfractaire (type 1), l'anémie réfractaire à sidéroblastes en anneau (type 2), la leucémie myélomonocytaire chronique (type 3), l'anémie réfractaire avec excès de blastes (type 4) et anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (type 5). Les syndromes myélodysplasiques sont rares et se développent de manière caractéristique chez les patients âgés de plus de 60 ans [3]. Leur survenue est exceptionnelle au cours d'une MICI.

En résumé, l'anémie est très fréquente chez les patients atteints de MICI, son mécanisme est complexe dominé par la carence martiale absolue et l'inflammation. Ces deux mécanismes représentent un exemple particulier de combinaison.

## **III. Diagnostic :**

L'anémie est très fréquente chez les patients atteints de MICI et contribue à l'altération de leur qualité de vie. Donc La surveillance de ces patients avec une formule sanguine complète est une mesure de routine afin d'identifier le mécanisme de l'anémie chronique.

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 ([49], [50]) :

- Le taux d'hémoglobine
- Le volume globulaire moyen (VGM)
- Réticulocytes
- La ferritinémie



- Le coefficient de saturation de la transferrine
- CRP (ou autres marqueurs de l'inflammation afin d'évaluer la composante inflammatoire potentielle de cette anémie).

**Tableau 4:Diagnostic d'anémie dans les MICI [51].**

	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 <12 g / dl pour les femmes non enceintes et <13 g / dl pour les hommes. Ces valeurs varient entre les pays, les régions et les laboratoires. Un taux d'hémoglobine au-dessous de 10 g / dl est couramment considéré comme une anémie sévère [2].

**Tableau 5: Valeur minimale de l'hémoglobine et l'hématocrite pour  
définir l'anémie.**

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

Dans notre étude, 38 patients ont une hémoglobine < 12 g/dl soit un pourcentage de 79,2%, dont 10,53% avec une hémoglobine <8 g/dl.

## **2.VGM/TCMH/CCMH :**

En fonction des données de l'hémogramme on distingue plusieurs types d'anémies, chaque type étant rattaché à un mécanisme physiopathologique propre. Les principaux paramètres utiles pour la classification des anémies sont :

- Le Volume Globulaire Moyen (VGM) qui permet de distinguer les anémies normocytaires (VGM =85–95 fl), les anémies microcytaires (VGM<85 fl) et les anémies macrocytaires (VGM>95 fl).

- La Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH) qui permet de distinguer les anémies normochromes (TCMH=28–33 pg) et les anémies hypochromes (TCMH < 28 pg). Le globule rouge étant par définition saturé en Hb, il n'existe pas d'anémie hyperchrome.

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

Dans notre série, 27 patients présentaient une anémie hypochromes microcytaire soit un pourcentage de 56,25%, 19 patients avaient une anémie normochrome normocytaire soit un taux de prévalence de 39,85% et une anémie macrocytaire chez 2 patients soit 4,16%.

### **3. Ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine :**

La mesure de la ferritine sérique reflète le niveau de fer dans les réserves. 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 [17].

Une ferritinémie inférieure à 30 µg/L est un critère diagnostique pour une carence martiale, à condition que le patient ne soit pas en période de poussée inflammatoire de la maladie, car le processus inflammatoire peut augmenter le taux de ferritine [51]. Dans ce cas, on peut considérer qu'il y a une carence même si le taux de ferritinémie est supérieur à 100 µg/L.

Le coefficient de saturation de la Transferrine (CST), 2ème marqueur essentiel pour évoquer une carence martiale. En condition physiologique, il varie de 20 à 40 % chez l'homme et de 15 à 35 % chez la femme [17]. Dans les états inflammatoires, le dosage conjoint de ce coefficient peut être utile dans la mesure où une valeur de ferritinémie <100 ng/ml avec un coefficient de saturation de la transferrine <16% témoigne d'une carence en fer.

Dans notre étude, 24 patients avec carence martiale avaient une ferritinémie basse (<20 ng/ml), soit un taux de prévalence de 50%.

#### **4. Les récepteurs solubles de la transferrine :**

Bien qu'à l'heure actuelle, la ferritine soit généralement considérée comme l'indicateur le plus efficace de la carence en fer, ce paramètre peut ne pas fournir d'informations adéquates sur le compartiment de stockage dans le cadre de conditions inflammatoires telles que les MICI [52]. Les tests de concentration accrue de récepteurs de la transferrine soluble (RST) font une distinction fiable entre la carence en fer absolue et l'anémie des maladies chroniques, mais ils ne sont pas encore largement disponibles ([53],[54]). En effet, celui-ci sera augmenté en cas d carence martiale, mais au contraire, son taux n'augmentera pas en cas d'inflammation.

Dans notre série, nos malades n'ont pas pu avoir de RST.

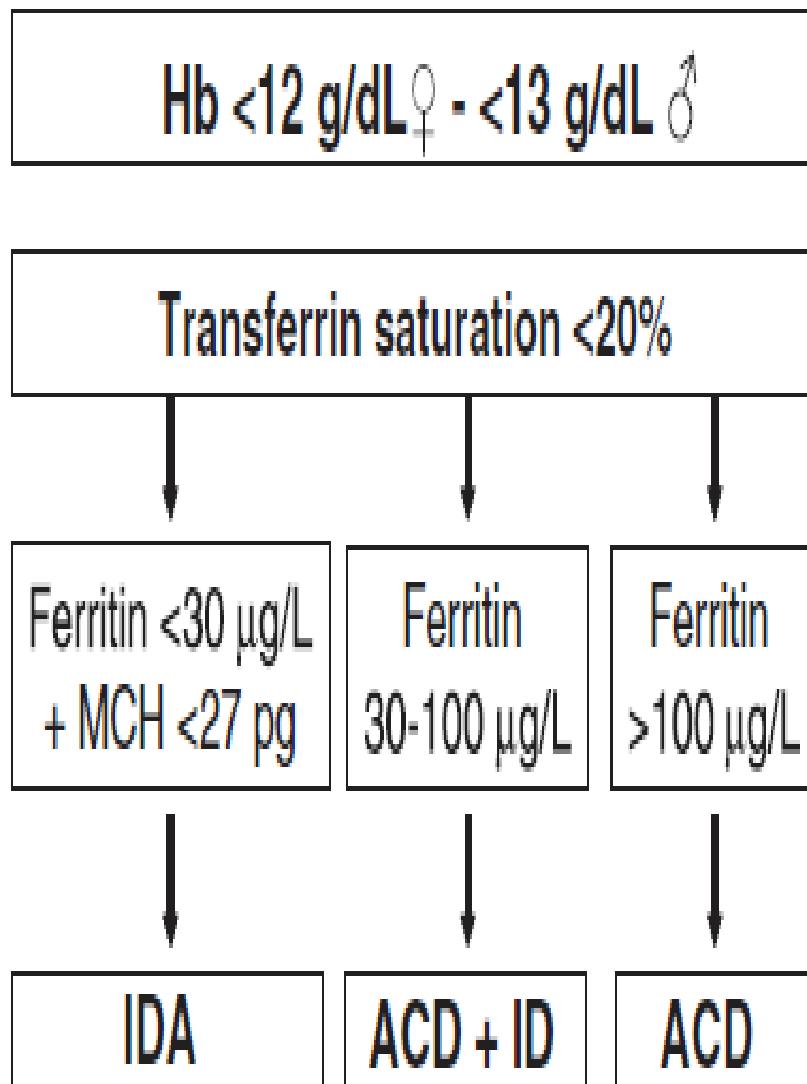


Figure 22: Algorithme du diagnostic de l'anémie au cours des MICI [55].

## **IV. Corrélation entre l'activité de la MICI et la sévérité 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 [55].

Une étude a été réalisée sur 19 sujets atteints de MC (8 femmes, 11 hommes). Un sujet a participé à l'étude deux fois, une fois lorsque sa maladie était active et une deuxième fois lorsque sa maladie était en rémission. Quatre sujets ont été exclus pour les raisons suivantes (retrait du sujet après la perte d'un échantillon de sang intraveineux, une mauvaise manipulation et une dose incorrecte de sulfate ferreux). Les sujets recevaient divers médicaments, notamment du 5-aminosalicylate, des corticostéroïdes, de la 6-mercaptopurine/azathioprine et de l'infliximab. La plupart des sujets avaient une atteinte iléo-colique, 1 sujet avait également une maladie périanale et 1 sujet avait une MC œsophagienne cliniquement significative. Au moment de la participation à l'étude, 6 sujets avaient une MC active (IL-6 > 5 pg/ml) et 9 avaient une MC inactive (IL-6 < 5 pg/ml).

Le but de cette étude était de démontrer le changement moyen des concentrations de fer sérique chez les sujets avec une maladie active par rapport à ceux avec une maladie inactive à différents moments après la provocation orale en fer.

Chez les patients atteints de MC active, après une légère augmentation du taux de fer sérique une heure après la dose orale, les taux horaires ont montré une baisse constante jusqu'à 4 heures. En revanche, les sujets atteints de MC inactive ont présenté une augmentation rapide des valeurs de fer sérique qui s'est

maintenue pendant 4 heures. À chaque point dans le temps, la valeur moyenne du fer sérique pour les sujets atteints de MC active était statistiquement significativement plus faible que pour ceux dont la maladie était inactive.

Dans cette étude, les chercheurs ont corrélé cette malabsorption intestinale du fer au caractère inflammatoire de la maladie avec une élévation du taux d'IL-6 et de la CRP [56].

Dans notre série, L'anémie était plus fréquente chez les malades en poussée par rapport à ceux en rémission. 28 patients avaient une MICI active soit un pourcentage de 58,33%.

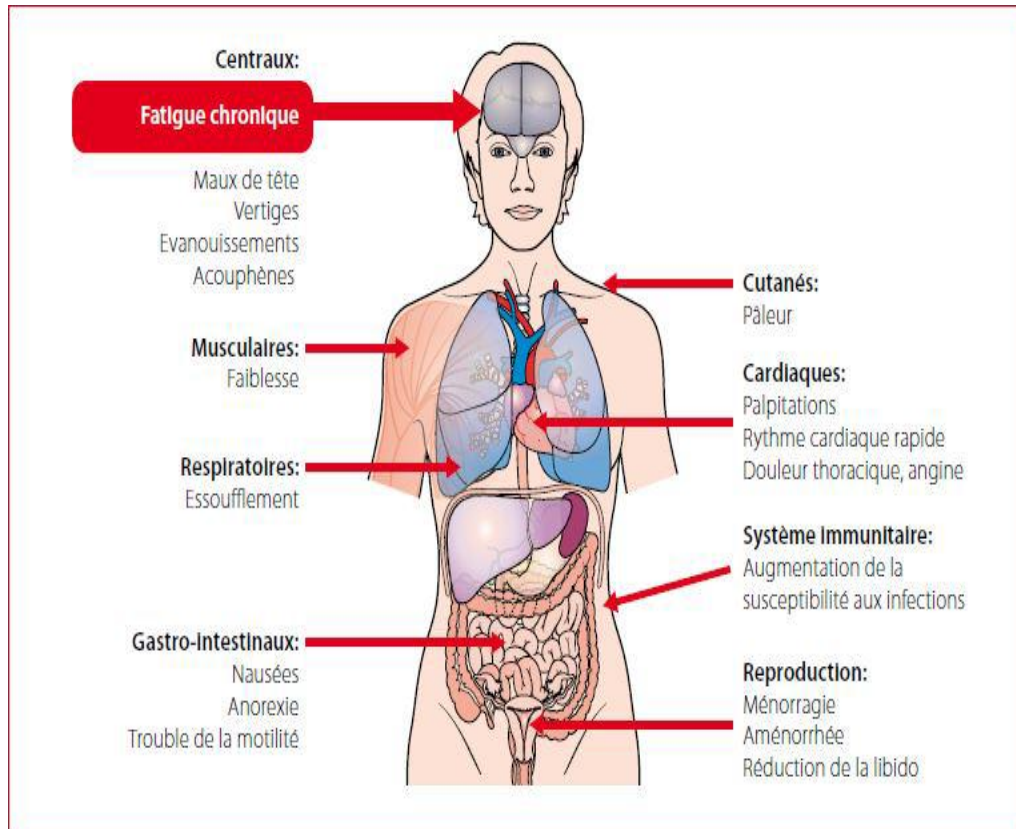
## **V. Impact de l'anémie sur la qualité de vie :**

La répercussion de l'anémie sur la qualité de vie chez les patients en général [57,58] et spécifiquement chez les patients atteints de MICI ([59],[6],[26]) est importante. De plus, l'anémie peut altérer la qualité de vie même en l'absence de symptômes spécifiques ([59],[60]). Son retentissement est comparable à celui d'un patient atteint d'un cancer dans un stade avancé ([59],[60],[61]).

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 [62].

Cette carence martiale peut altérer la qualité de vie des patients, déjà fragilisée par la MICI, même en l'absence d'anémie [63]. 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 [54]. D'autres symptômes tels que ménorragies et aménorrhée sont observés chez les femmes.



**Figure 23:Symptômes de l'anémie [54].**

Comme cela a été noté avec précision par Gasche et al [6], on a longtemps pensé que les symptômes cliniques de l'anémie n'apparaissaient que lorsque le taux d'hémoglobine diminuait brutalement. Il avait été avancé que les patients s'adapteraient à de faibles taux d'hémoglobine si l'anémie se développait lentement. Cela a conduit au concept d'anémie « asymptotique ». En vérité, le terme « asymptotique » semble refléter le fait que les troubles de la condition physique, de la qualité de vie et des fonctions cognitives peuvent être méconnus des patients et de leurs médecins. Par conséquent, le processus d'adaptation à l'anémie chronique serait, en fait, une adaptation à une qualité de vie inférieure ([26],[64]). Ces concepts ont été largement développés dans d'autres pathologies,



notamment chez les patients dialysés : le fer intraveineux peut être un point clé dans la prise en charge de ces patients [65].

Remarquablement, la qualité de vie des patients atteints de MICI peut être aussi faible que celle des patients anémiques atteints d'un cancer avancé [61]. De plus, la fatigue chronique causée par l'anémie peut affaiblir, affecter et inquiéter ces patients autant que les douleurs abdominales ou la diarrhée [26]. Par conséquent, l'impact bénéfique sur la qualité de vie dérivé de la correction de l'anémie chez les patients atteints de MICI peut être similaire au contrôle de la diarrhée ([26], [59], [64]).

Il a été démontré que la qualité de vie de ces patients s'améliore nettement lorsque le taux de l'hémoglobine passe de 11g/dl à 13g/dl [26].

## **VI. Traitement :**

### **1. Objectifs thérapeutiques :**

L'anémie chez les patients atteints de MICI doit être diagnostiquée, étudiée et traitée de manière correcte [14].

Il peut y avoir une tendance à considérer l'anémie comme un accompagnement inévitable des MICI [66]. Ce n'est que ces dernières années que la correction de l'anémie a été mise en évidence comme un objectif thérapeutique spécifique chez ces patients [66]. Il ne faut pas supposer qu'un certain niveau d'anémie est une constatation normale chez les patients atteints d'une MICI et n'a donc pas besoin d'être traité [64].

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 CM [49]. L'objectif thérapeutique est de normaliser le taux

d'hémoglobine et les réserves de fer (ferritine) [49]. Les carences martiales symptomatiques sans anémie doivent être traitées de la même façon que pour les patients sans MICI.

Le traitement martial dans les MICI peut être administré par voie orale ou par voie injectable. Cette dernière entraîne une correction plus rapide des réserves en fer que l'apport oral. L'apport IV permet ainsi de répondre aux objectifs thérapeutiques et devrait être la voie à privilégier.

La supplémentation en fer doit être débutée dès l'anémie (hémoglobine < 13 g/dL chez l'homme, et < 12 g/dL chez la femme) est détectée [50]. 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. Le taux d'hémoglobine devra progresser d'au moins 2 g/dl en 4 semaines pour obtenir une correction efficace [49].

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 ([67], [68]).

## **2. Moyens thérapeutiques :**

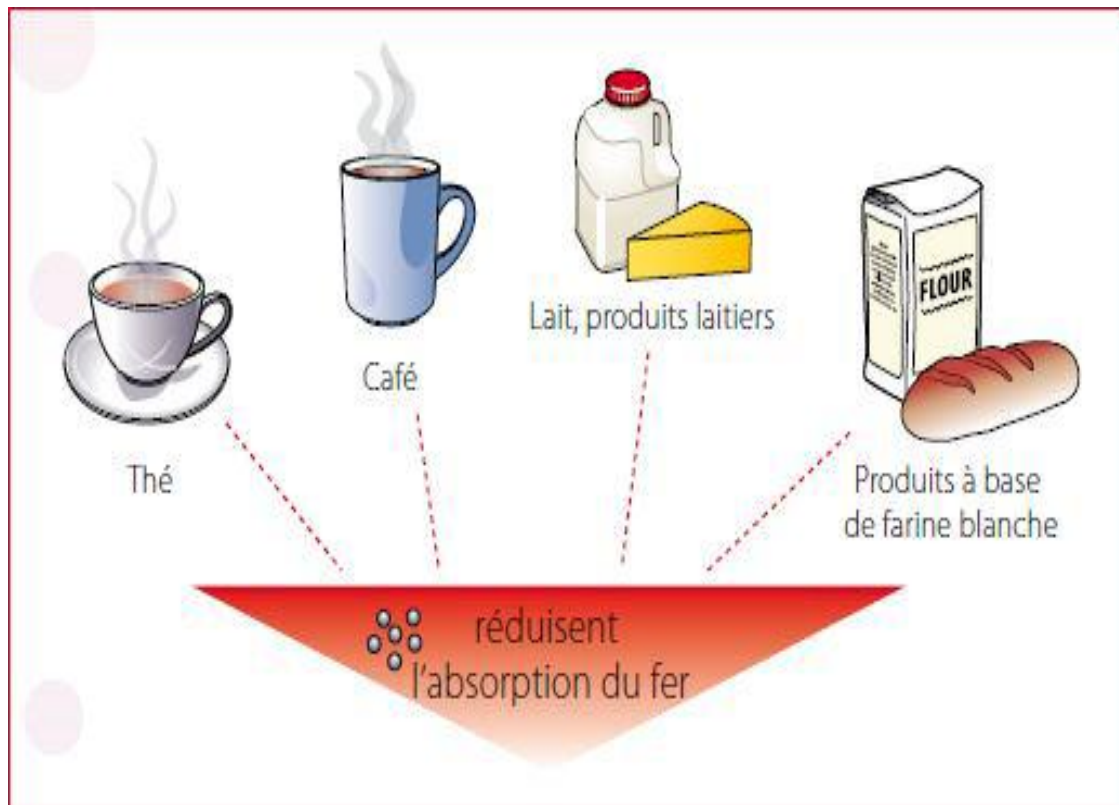
- **Conseils et adaptation diététique :**

L'alimentation est un point clé de la prise en charge des MICI. Le médecin doit aborder le sujet de l'alimentation dès la première consultation. Il faut essayer d'en savoir plus sur ce que le patient mange afin de détecter les erreurs alimentaires et accompagner un éventuel changement des habitudes alimentaires. Il faut donner des conseils de bon sens et les personnaliser [69].

Lorsqu'il existe une poussée inflammatoire sévère, on peut conseiller au patient de suivre un régime sans résidu pendant quelques jours 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 [64].

Lorsque la maladie est en rémission, il n'y a pas de régime type capable de prévenir une poussée. Ceci ne veut pas pour autant dire que le patient peut manger n'importe quoi. 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.

Pour corriger son anémie, la première étape est une adaptation diététique avec une alimentation riche en fer (abats, foie de veau, viande rouge, coquillages, huîtres, poisson, légumineuses, fruits secs, cacao, œufs...), certains aliments (le thé par exemple) peuvent réduire la quantité de fer disponible dans l'organisme et inhiber son absorption alors que la consommation d'aliments riches en vitamine C joue un rôle favorisant (Figure 24).

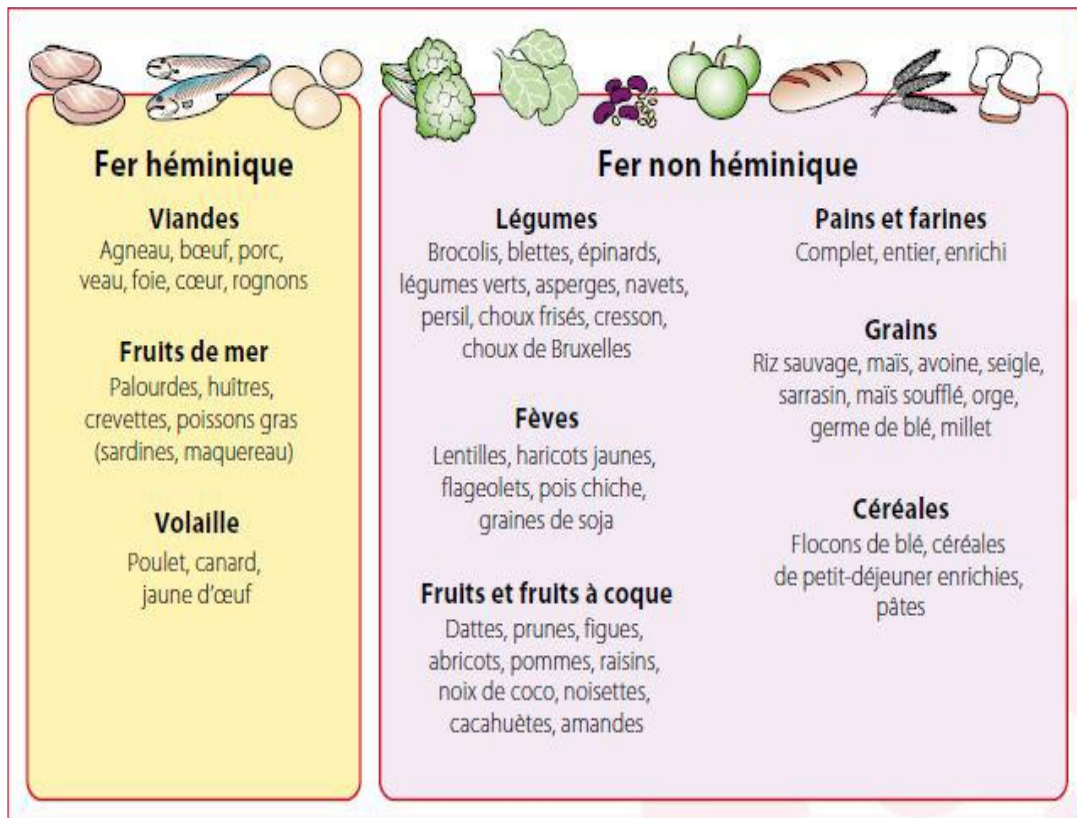


**Figure 24:Aliments pouvant réduire l'absorption du fer [64].**

Le fer alimentaire est disponible sous deux formes [64] (figure 25) :

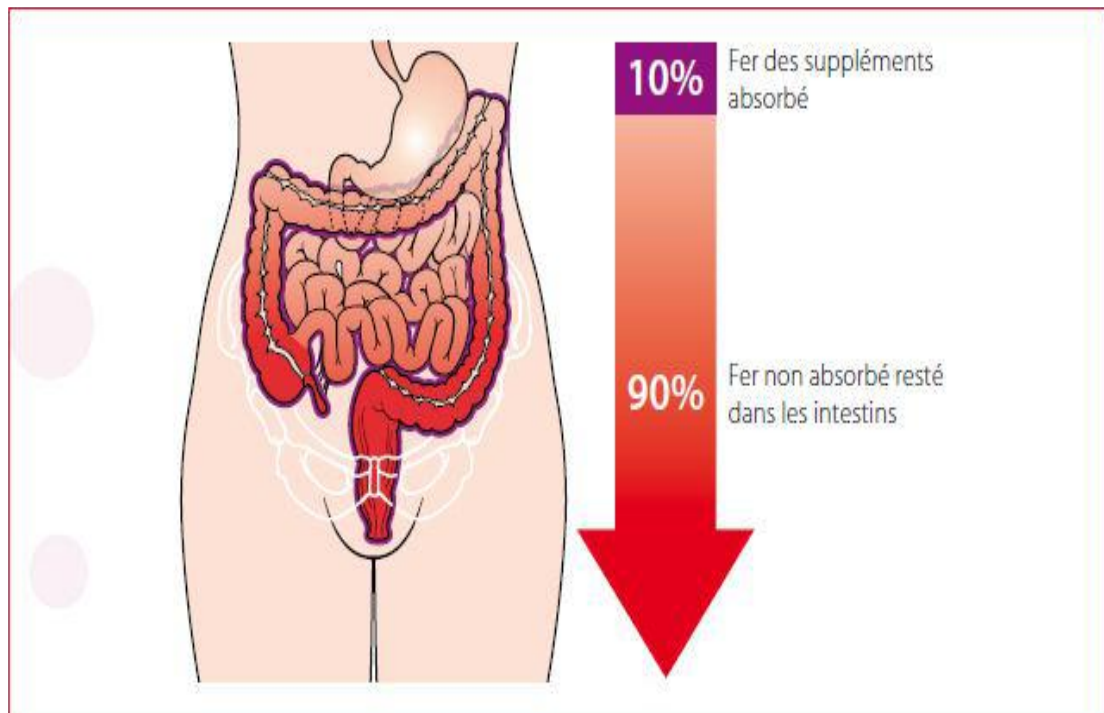
- **Le fer héminique** : qui se trouve dans l'hémoglobine et la myoglobine de la viande, de la volaille et du poisson.
- **Le fer non héminique** : qui se trouve principalement dans les plantes, céréales, légumes et fèves.

Les viandes, notamment rouges représentent les principales sources de fer, car le fer héminique qu'elles contiennent est plus facilement absorbé par l'organisme et maintient les réserves de fer à un niveau acceptable [70]. Les céréales enrichies représentent une excellente source de fer non héminique [70].



**Figure 25: Sources diététiques de fer ([64], [70]).**

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 héminique est absorbé contre 2 à 20 % pour le fer non héminique.



**Figure 26: Absorption du fer par voie orale [64].**

Cette anémie ne sera probablement pas corrigée par le régime alimentaire seul. L'introduction d'un traitement par suppléments de fer par voie orale, ou intraveineuse peut s'avérer nécessaire en raison, par exemple, d'une hémorragie continue.

Dans notre série, on a conseillé à tous nos patients de suivre un régime alimentaire équilibré et riche en fer.

- **Contrôle de l'inflammation :**

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, pendant plusieurs années, 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. Les approches utilisées dans la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn ne sont pas les mêmes. Par ailleurs, les médicaments, les modes d'administration et

les doses proposées, dépendent de l'étendue des lésions, de l'intensité de la poussée et du profil évolutif de la maladie.

En cas de rectocolite hémorragique, les 5-aminosalicylés (5-ASA) dont on peut citer la mésalazine (Pentasa®) ou la sulfasalazine (Salazopyrine®) qui vont inhiber la synthèse des prostaglandines. Ces médicaments sont le plus souvent prescrits dans les formes débutantes et de sévérité faible à moyenne, mais ils ne sont pas efficaces dans la maladie de Crohn [71].

Dans notre étude, 14 patients atteints de RCH sont traités par les aminosalicylés soit un taux de prévalence de 58,33%.

Dans les formes sévères, les corticoïdes sont privilégiés. Mais leur utilisation doit être limitée en raison de leurs effets secondaires à moyen et long terme (prise de poids, élévation de la tension artérielle, troubles endocriniens et osseux...). La tendance actuelle est de pratiquer de courts traitements d'attaque. Il n'y a plus d'indication à la corticothérapie au long cours.

Dans notre étude, 3 patients sont traités par corticoïdes seul ou en association avec d'autres thérapeutiques, soit un taux de prévalence de 6,25%.

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

Dans notre étude, 7 patients sont traités par des immunosuppresseurs, soit un taux de prévalence de 14,59%.

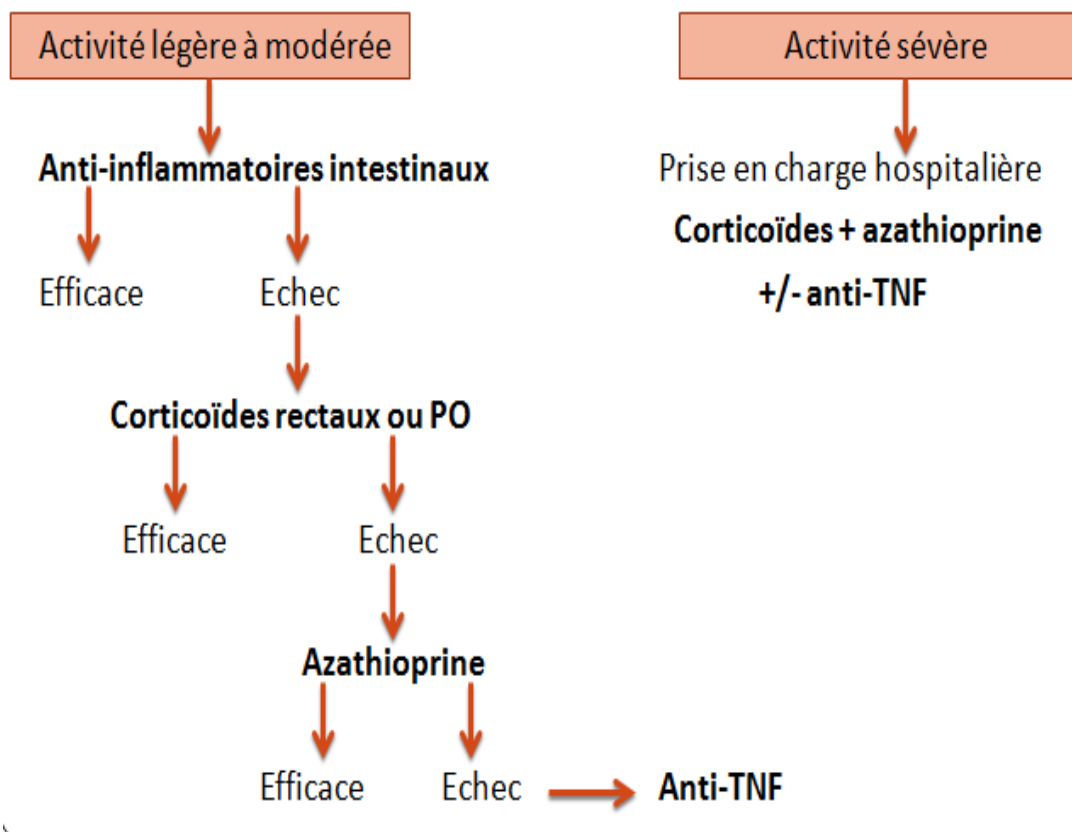
Dans les formes non contrôlées ou mal tolérées par un traitement corticoïde ou immunosuppresseur et lors de poussées sévères, on peut proposer un traitement par biothérapie [72], telles que l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®).

Dans notre série, 32 patients sont traités par l'infliximab (Remicade®), soit un taux de prévalence de 66,67%.

Pour les malades résistants à un traitement bien suivi, ou encore suite à l'apparition de complications telles que sténose, fistules ou cancer, un traitement chirurgical électif peut être proposé. Ces malades bénéficient de colectomie en cas de MC, ou de colectomie totale avec anastomose iléo anale (AIA) en cas de RCH [47].

Dans notre étude, 8 patients atteints de MC ont été opérés soit un pourcentage de 33,33% alors qu'aucun patient atteint de RCH n'a bénéficié d'une chirurgie.

En résumé, la stratégie thérapeutique dans les MICI est basée sur l'activité de la maladie et son évolution (Figure 27).



**Figure 27: Stratégie thérapeutique médicamenteuse des MICI [71].**



- **Fer per os :**

Traditionnellement, lors d'une anémie avec carence martiale, la supplémentation en fer se fait préférentiellement par voie orale, notamment pour son caractère non invasif, ainsi que pour son prix nettement moins coûteux qu'un traitement par voie iv. Les composés de fer oral sont principalement disponibles sous forme de sels ferreux inorganiques, parfois combinés avec de la vitamine C qui améliore l'absorption du fer. Cependant, la tolérance gastro-intestinale du fer par voie orale est limitée et il peut falloir deux à trois semaines pour que les concentrations d'hémoglobine augmentent, jusqu'à deux mois pour atteindre des valeurs normales et au moins six mois pour reconstituer les réserves de fer [73]. 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.

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.

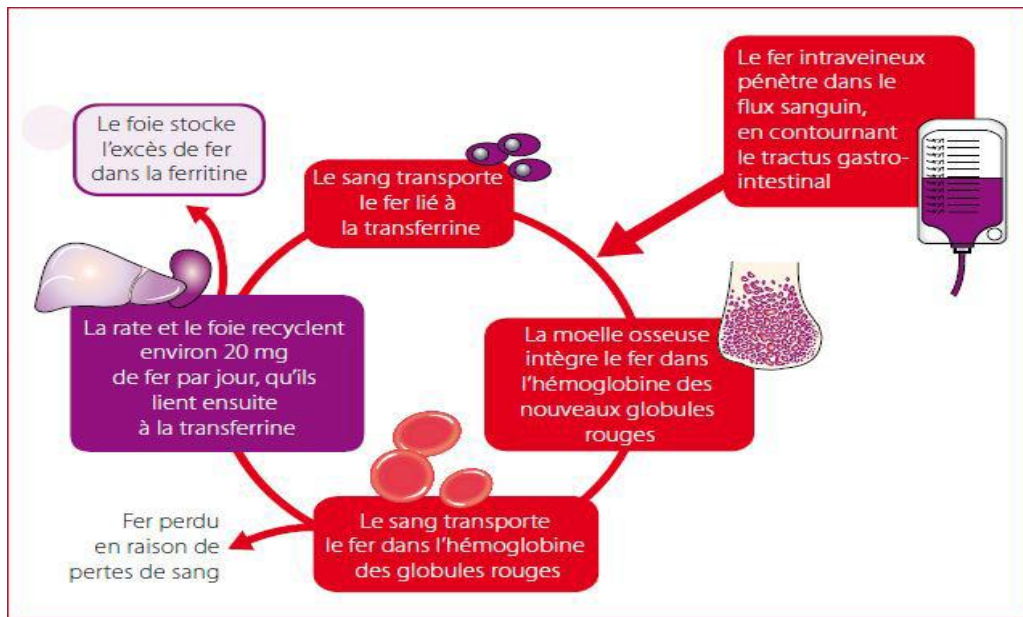
- **Fer intraveineux :**

Trois formes sont disponibles : le sucrose de fer, le fer dextran et le gluconate de fer. Les deux derniers ne sont plus utilisés en raison d'un moindre efficacité et d'effets secondaires sérieux comme le choc anaphylactique lors de l'utilisation du fer dextran. En comparaison au fer oral et aux autres préparations de fer IV, le sucrose de fer est bien toléré et plus efficace [74].

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 [75]. Bien que l'expérience avec le fer intraveineux dans les MICI soit plus limitée, elle est également encourageante ([59], [68], [74]). 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) [2]. 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 [14].

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 ([73],[76]). 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 [77]. 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 ( $Hb < 10,0$  g/dL), présentant une intolérance ou une réponse inadéquate au fer oral et/ou chez ceux ayant une MICI active.

En résumé, le fer saccharose intraveineux est plus efficace (en termes de réponse plus rapide et prolongée) que les suppléments de fer 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.



**Figure 28:Voie de passage du fer intra-veineux [26].**

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 ([3], [75],[78]). L'expérience avec le fer dextran de bas poids moléculaire est plutôt plus étendue et encourageante [79] et une nouvelle molécule, le fer carboxymaltose, 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 [65].

Dans notre étude, 26 patients ont bénéficié du traitement par fer IV après un traitement par voie orale inefficace ou suite à une anémie sévère, soit un taux de prévalence de 54,17%.

- **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 ([72], [80], [81]).

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 ([82], [83]).

En résumé, 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 [84].

Aucun de nos patients n'a été mis sous EPO, vu la bonne réponse au saccharose de fer injectable.

- **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 (dans laquelle l'hémoglobine est inférieure à 8,0 g/dL) ou

d'une anémie potentiellement mortelle (dans laquelle l'hémoglobine est inférieure à 6,5 g/dL), en particulier lorsque la condition est aggravée par complications qui impliquent des saignements [85].

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 avec une Hb <10 g/dl ont été transfusés, en respectant les règles générales de transfusion, soit un taux de prévalence de 33,33 %.

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

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

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

\_ Par voie IV, il faut attendre 8 à 12 semaines après la dernière perfusion pour faire le dosage de la ferritinémie.

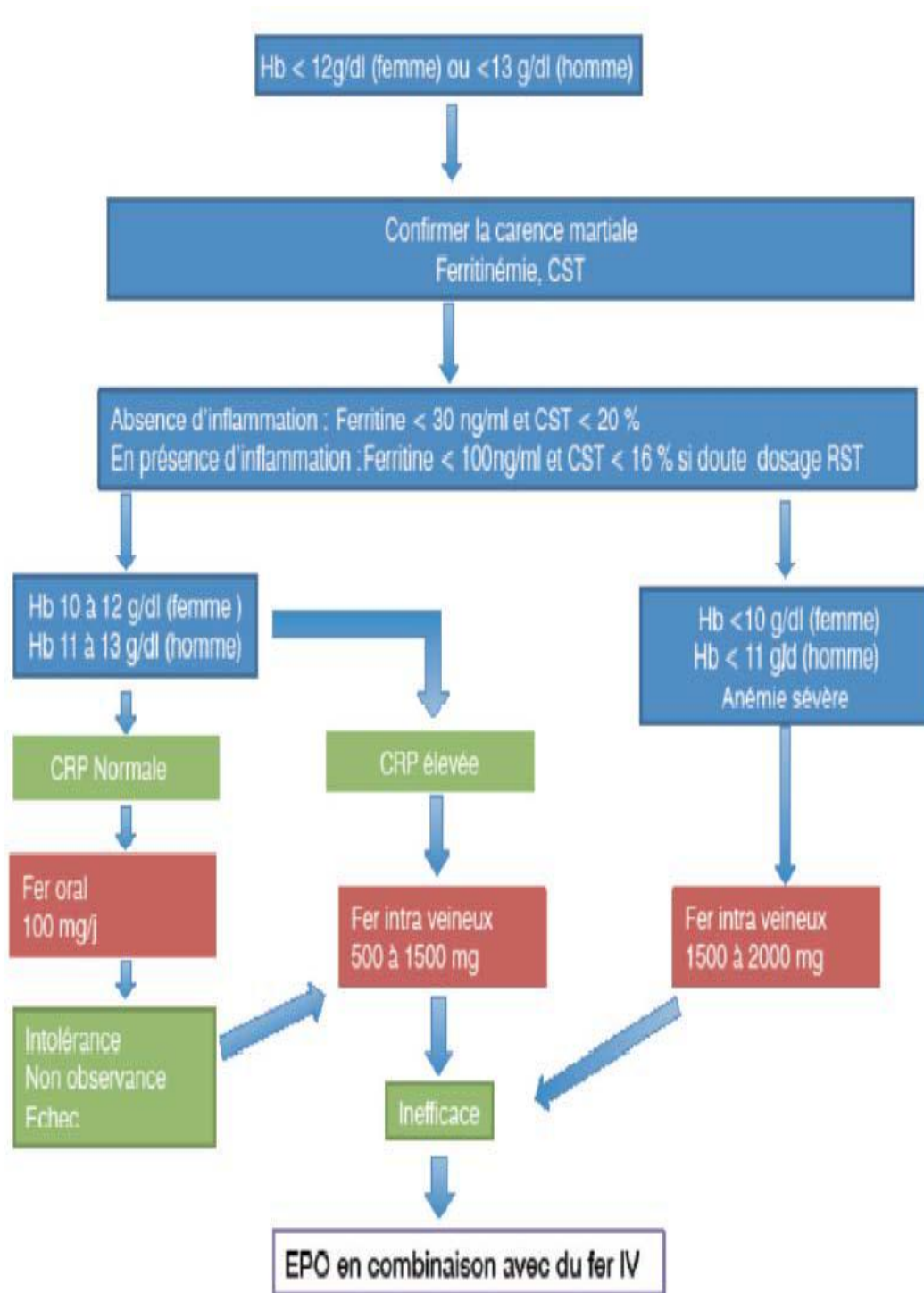
Un contrôle trop précoce montrerait des chiffres de ferritinémie faussement élevés. Un nouveau traitement IV se fera si la ferritinémie chute en dessous 100 ng/ml ou l'Hb en dessous de 12 ou 13 g/dl (selon le sexe).

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

#### **4. Algorithme thérapeutique :**

En 2012, Faure.P a proposé une conduite à tenir en pratique devant une anémie ferriprive au cours des MICI [51] (Figure 29).



**Figure 29: Proposition de conduite à tenir en pratique devant une anémie ferriprive des MICI [51].**

# CONCLUSION



En conclusion, les MICI sont des maladies chroniques dont le caractère invalidant n'est pas simplement lié à la symptomatologie digestive. Il ne faut pas sous-estimer le rôle des manifestations extra-intestinales dont la carence martiale fait souvent partie.

L'anémie est assez fréquente dans les MICI, en particulier dans la maladie de Crohn. Il peut s'agir d'un problème clinique très difficile car la carence en fer, l'inflammation, les défauts en vitamine B12 et/ou en acide folique, la malabsorption, la malnutrition, la résection intestinale et les effets des médicaments peuvent tous être la cause ou contribuer à une maladie multifactorielle et complexe.

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 vie aussi normale que possible.

La supplémentation martiale (orale ou intraveineuse) permet de restaurer les stocks en fer et corriger l'anémie des patients, la forme iv présente de nombreux avantages notamment une meilleure tolérance digestive pour les patients ainsi qu'une meilleure observance du traitement.

L'anémie peut être un problème chronique ou récurrent dans les MICI. Les patients doivent être suivis après la fin du traitement pour éviter tout risque de rechute.

Notre travail confirme la prévalence importante de l'anémie au cours des MICI ainsi que ses mécanismes multiples dont la connaissance permet d'établir une prise en charge thérapeutique adéquate au sein de nos structures hospitalières.

# RESUMES

## Résumé :

**Titre :** Prévalence de l'anémie chez les sujets atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

**Auteur :** Mme El Mesquine Abir

**Mots clés :** Anémie – MICI– Prévalence– Traitement

- **Introduction :**

L'anémie est l'une des complications systémiques les plus fréquentes chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). L'objectif de ce travail est de déterminer la prévalence de l'anémie chez ces sujets, d'étudier le mécanisme et les facteurs associés à cette complication, afin de proposer une prise en charge adéquate par la suite.

- **Matériels et méthodes:**

Une étude rétrospective de 12 mois allant de Juillet 2020 à Juin 2021 a été menée au service d'hépatogastroentérologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. L'anémie était définie selon l'OMS (Hb<12g/dL pour les femmes et Hb<13g/dL pour les hommes). Les données démographiques, type de MICI, CRP, VGM, statut martial et traitements en cours ont été recensés.

- **Résultats :**

70 patients atteints de MICI ont été inclus (37 cas de maladie de Crohn, 33 cas de RCH).

L'anémie était observée chez 48 patients (68,57%), avec un taux de prévalence de 72,72% chez les patients atteints de RCH, et de 64,86% pour la maladie de Crohn.

L'âge moyen des patients est de 42 ans, avec des extrêmes allant de 17 ans à 64 ans.

L'anémie était plus fréquente chez la femme (sexe ratio F/H était de 1,1).

La fréquence d'anémie était légèrement supérieure au cours de la RCH active que dans la MC active.

Concernant les mécanismes de l'anémie, 50% des patients avaient une anémie par carence martiale, 18,75% d'origine inflammatoire et 31,25% une anémie mixte. Seulement 2 patients (4,16%) présentaient une anémie macrocytaire.

33,33% des patients ont été transfusé, 54,17% ont reçu des perfusions intraveineuses du fer et 45,83% ont pris du fer oral.

- **Conclusion :**

Notre travail confirme la prévalence importante de l'anémie au cours des MICI ainsi que ses mécanismes multiples dont la connaissance permet d'établir une prise en charge thérapeutique adéquate.

## **Abstract:**

**Title:** prevalence of anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease (IBD).

**Author:** Ms El Mesquine Abir

**Keywords:** Anemia – IBL– prevalence– treatment

- **Introduction:**

Anemia is one of the most common systemic complications in people with chronic inflammatory bowel disease (IBD). The objective of this work is to determine the prevalence of anemia in these subjects, to study the mechanism and the factors associated with this complication, in order to have an adequate management thereafter.

- **Materials and methods:**

A 12-month retrospective study from July 2020 to June 2021 was conducted in the hepato-gastroenterology department at Moulay Ismail Military Hospital in Meknes. Anemia was defined according to the World Health Organization definition (Hb<12g/dL for women and Hb<13g/dL for men).

Demographics, type of IBD, CRP, MCV, iron status and current treatments have been identified in all patients.

- **Results:**

70 IBD patients were included (37 cases of Crohn's disease and 33 ulcerative colitis).

Anemia was observed in 48 patients (68.57%), with a prevalence rate of 72.72% in patients with UC, and 64.86% for Crohn's disease.

The average age of patients was 42 years, with extremes from 17 years to 64 years.

Anemia was more important for women (sex ratio F / M was 1,1) and in patients thrust.

The prevalence of anemia was slightly higher in the active UC than in active CD.

Concerning the mechanisms of anemia, 50% of our patients had iron deficiency anemia, 18.75% inflammatory anemia and 31.25% a mixed anemia. Just 2 patients (4.16%) showed a macrocytic anemia.

33.33% of patients were transfused, 54.17% received intravenous iron infusions and 45.83% took oral iron.

- **Conclusion:**

Our work confirms the high prevalence of anemia in IBD and its multiple mechanisms whose knowledge allows for taking appropriate therapeutic management.

## ملخص:

**الموضوع:** انتشار فقر الدم عند الأشخاص المصابين بمرض التهاب الأمعاء المزمن.

**الكاتب:** السيدة المسكين عبير.

**الكلمات المفتاحية:** فقر دم – مرض التهاب الأمعاء المزمن- انتشار-علاج

**المقدمة:**

يعتبر فقر الدم واحدا من المضاعفات الأكثر انتشارا عند الأشخاص المصابين بأمراض الالتهابات المزمنة للأمعاء. ولهذا فالهدف من هذا العمل هو تحديد انتشار فقر الدم عند الأشخاص المصابين ودراسة الآلية والعوامل المتعلقة به من اجل وضع طريقة علاج مناسبة فيما بعد.

**أدوات وأساليب:**

تم القيام بعمل دراسة بأثر رجعي خلال 12 شهرا وعلى مدة امتدت من شهر يوليو من عام 2020 إلى شهر يونيو من عام 2021 في قسم أمراض الأمعاء والكبد في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل في مكناس. قامت منظمة الصحة العالمية بتعريف فقر الدم حسب الجنس وفقا للقيم التالية: الأنثى: هيموغلوبين  $12g/dl >$  وللذكر  $13g/dl >$  كما تم الأخذ بعين الاعتبار وإحصاء المعطيات السكانية، نوع الالتهاب المزمن للأمعاء، البروتين المتفاعل سي، الحجم الكروي الوسطي لكريات الدم الحمراء والحالة الاجتماعية والأدوية المأخوذة.

**النتائج:**

لقد تم اعتماد 70 مريضا للدراسة حيث كان منهم 37 شخصا مصاب بمرض كرون و33 شخصا مصاب بمرض التهاب القولون التقرحي.

وتبين أن 48 مريضا منهم وبنسبة مئوية تصل إلى 68.57% كانوا مصابين بفقر الدم، فكان معدل انتشار فقر الدم عند الأشخاص المصابين بالتهاب القولون التقرحي هو 72.72% وعند الأشخاص المصابين بمرض كرون هو 64.8

وكان معدل أعمار المرضى 42 عاما حيث وصل أكبر عمرا إلى 64 وأصغر عمرا إلى 17 عاما.

وتمت ملاحظة أن النساء كانوا أكثر إصابة بفقر الدم من الرجال حيث كانت نسبة الجنس أنثى/ذكر=1.1.

وبناء على معدل الانتشار المذكور سابقا نجد أن فقر الدم كان منتشرا عند الأشخاص المصابين بالتهاب القولون التقرحي أكثر من الأشخاص المصابين بمرض كرون.

وبما يتعلق ب آلية فقر الدم، فقد وجدنا أن نقص الحديد كان السبب عند 50% من المرضى وأن فقر الدم كان نتيجة الالتهاب عند ما نسبته 18.75% من المرضى وأن السببين السابقين مشتركين في فقر الدم عند ما نسبته 31.25% من المرضى. وتم إيجاد فقر الدم كبير الكريات عند شخصين فقط أي 4.16 ما نسبته %.

ولقد تم نقل الدم عند 33.33% من المرضى، وكما تم حقن الحديد عن طريق الوريد عند 54.17% من المرضى وإعطاء الحديد عن طرق الفم عند 45.83%.

#### استنتاج:

إن هذه الدراسة تؤكد وجود الانتشار الواسع لفقر الدم خلال أمراض التهابات الأمعاء المزمنة وتبين أنه ذو آليات متعددة مما وجب معرفتها لإيجاد طرق علاجية مناسبة.



# BIBLIOGRAPHIE

- [1]: Dumitrescu, G., Dranga, M., Pintilie, I. A., Nedelciuc, O., Mihai, C., & Prelipcean, C. C. (2012). The prevalence of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases in North–Eastern Romania. *Revista medico–chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 116(4), 968–974.
- [2]: World Health Organization. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control a guide for programm managers. Report. WHO/NHP/01.3; 2011
- [3]: Kulnigg, S., & Gasche, C. (2006). Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 24(11–12), 1507–1523.
- [4]: Patel, D., Trivedi, C., & Khan, N. (2018). Management of Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Current treatment options in gastroenterology*, 16(1), 112–128.
- [5]: Murawska, N., Fabisiak, A., & Fichna, J. (2016). Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Inflammatory bowel diseases*, 22(5), 1198–1208.
- [6]: Wilson, A., Reyes, E., & Ofman, J. (2004). Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *The American journal of medicine*, 116 Suppl 7A, 44S–49S.
- [7]: Bager, P., Befrits, R., Wikman, O., Lindgren, S., Moum, B., Hjortswang, H., & Dahlerup, J. F. (2011). The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 46(3), 304–309.
- [8]: Høivik, M. L., Reinisch, W., Cvancarova, M., Moum, B., & IBSen study group (2014). Anaemia in inflammatory bowel disease: a population–based 10–year follow–up. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 39(1), 69–76

- [9]: S. Mrabet, N. Elleuch , M. Ksiaa , H. Jaziri , M.I. Ben AB, S. Ajmi , A. Benslama AJ. Anémie au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La Rev Médecine Interne. 2016;37:A156.
- [10]: Filmann, N., Rey, J., Schneeweiss, S., Ardizzone, S., Bager, P., Bergamaschi, G., Koutroubakis, I., Lindgren, S., Morena, F., Moum, B., Vavricka, S. R., Schröder, O., Herrmann, E., & Blumenstein, I. (2014). Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*, 20(5), 936-945.
- [11]: Alves, R. A., Miszputen, S. J., & Figueiredo, M. S. (2014). Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, 132(3), 140-146.
- [12]: Stein, J., & Dignass, A. U. (2013). Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease - a practical approach. *Annals of gastroenterology*, 26(2), 104-113.
- [13]: Vizia, B., Poggi, V., Conenna, R., Fiorillo, A., & Scippa, L. (1992). Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 14(1), 21-26
- [14]: la Morena, F., & Gisbert, J. P. (2008). Anemia y enfermedad inflamatoria interstinal [Anemia and inflammatory bowel disease]. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 100(5), 285-293.
- [15]: Monsen, E. R., Hallberg, L., Layrisse, M., Hegsted, D. M., Cook, J. D., Mertz, W., & Finch, C. A. (1978). Estimation of available dietary iron. *The American journal of clinical nutrition*, 31(1), 134-141

- [16]: Disler, P. B., Lynch, S. R., Charlton, R. W., Torrance, J. D., Bothwell, T. H., Walker, R. B., & Mayet, F. (1975). The effect of tea on iron absorption. *Gut*, 16(3), 193-200.
- [17]: C.Beaumont. Rôle de l'hepcidine dans l'anémie des états inflammatoires. Stratégie médicale 2008 ; XI
- [18]: B.Canaud, C.Beaumont, N.Casadevall. Le fer intraveineux en pratique. 2005.
- [19]: M'Koma, A. E., Wise, P. E., Schwartz, D. A., Muldoon, R. L., & Herline, A. J. (2009). Prevalence and outcome of anemia after restorative proctocolectomy: a clinical literature review. *Diseases of the colon and rectum*, 52(4), 726-739.
- [20]: Bermejo, F., Algaba, A., Guerra, I., Chaparro, M., De-La-Poza, G., Valer, P., Piqueras, B., Bermejo, A., García-Alonso, J., Pérez, M. J., & Gisbert, J. P. (2013). Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients?. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 48(11), 1272-1277.
- [21]: Tolkien, Z., Pereira, DI, Prassmayer, L. *et al.* Le fer alimentaire n'a pas d'impact sur la qualité de vie des patients atteints de rectocolite hémorragique au repos : une étude observationnelle. *Nutr J* 12, 152 (2013).
- [22]: Semrin, G., Fishman, D. S., Bousvaros, A., Zholudev, A., Saunders, A. C., Correia, C. E., Nemeth, E., Grand, R. J., & Weinstein, D. A. (2006). Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflammatory bowel diseases*, 12(12), 1101-1106.
- [23]: G. Schmutz, S. Aubry, H.M. Loi, H. Knecht, R. Kotb, B. Sawan. Étude radiologique des malabsorptions et des jéjuno-iléopathies diffuses. EMC – radiologie et imagerie médicale : Abdominale – Digestive 2010:1-26 [Article 33-340-B-10].

- [24]: Sinha, S. R., Triadafilopoulos, G., & Shah, N. (2014). Severe iron deficiency: rare etiology, easy treatment. *Digestive diseases and sciences*, *59*(3), 538–542.
- [25]: Nuzzo A, Corcos O, Joly F. 9Syndrome de grêle court: de la nutrition à la greffe intestinale. Post'u. 2014 : 1–9.
- [26]: Gasche, C., Lomer, M. C., Cavill, I., & Weiss, G. (2004). Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*, *53*(8), 1190–1197.
- [27]: Means R. T., Jr (1995). Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, *13*(1), 32–37.
- [28]: Alvarez-Hernández, X., Licéaga, J., McKay, I. C., & Brock, J. H. (1989). Induction of hypoferrremia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, *61*(3), 319–322.
- [29]: Torti, F. M., & Torti, S. V. (2002). Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*, *99*(10), 3505–3516.
- [30]: Andrews N. C. (1999). The iron transporter DMT1. *The international journal of biochemistry & cell biology*, *31*(10), 991–994
- [31]: Ludwiczek, S., Aigner, E., Theurl, I., & Weiss, G. (2003). Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*, *101*(10), 4148–4154.
- [32]: Pietrangelo A. (2002). Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, *282*(3), G403–G414.
- [33]: Tilg, H., Ulmer, H., Kaser, A., & Weiss, G. (2002). Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *169*(4), 2204–2209.

- [34]: Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B. K., & Ganz, T. (2004). IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *The Journal of clinical investigation*, *113*(9), 1271–1276.
- [35]: Nicolas, G., Bennoun, M., Porteu, A., Mativet, S., Beaumont, C., Grandchamp, B., Siritto, M., Sawadogo, M., Kahn, A., & Vaulont, S. (2002). Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(7), 4596–4601.
- [36]: Laftah, A. H., Ramesh, B., Simpson, R. J., Solanky, N., Bahram, S., Schümann, K., Debnam, E. S., & Srail, S. K. (2004). Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood*, *103*(10), 3940–3944.
- [37]: Wang, C. Q., Udupa, K. B., & Lipschitz, D. A. (1995). Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *Journal of cellular physiology*, *162*(1), 134–138.
- [38]: Denz, H., Huber, P., Landmann, R., Orth, B., Wachter, H., & Fuchs, D. (1992). Association between the activation of macrophages, changes of iron metabolism and the degree of anaemia in patients with malignant disorders. *European journal of haematology*, *48*(5), 244–248.
- [39]: Taniguchi, S., Dai, C. H., Price, J. O., & Krantz, S. B. (1997). Interferon gamma downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells. *Blood*, *90*(6), 2244–2252.
- [40]: Maciejewski, J. P., Selleri, C., Sato, T., Cho, H. J., Keefer, L. K., Nathan, C. F., & Young, N. S. (1995). Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro.

- Contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *The Journal of clinical investigation*, 96(2), 1085-1092.
- [41]: Jelkmann W. (1998). Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *Journal of interferon & cytokine research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 18(8), 555-559.
- [42]: Bergamaschi, G., Di Sabatino, A., Albertini, R., Ardizzone, S., Biancheri, P., Bonetti, E., Cassinotti, A., Cazzola, P., Markopoulos, K., Massari, A., Rosti, V., Porro, G. B., & Corazza, G. R. (2010). Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica*, 95(2), 199-205.
- [43]: Andrès, E., Loukili, N. H., Noel, E., Kaltenbach, G., Abdelgheni, M. B., Perrin, A. E., Noblet-Dick, M., Maloisel, F., Schlienger, J. L., & Blicklé, J. F. (2004). Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 171(3), 251-259.
- [44]: Nicolas, J. P., & Guéant, J. L. (1994). Absorption, distribution et excrétion de la vitamine B12 [Absorption, distribution and excretion of vitamin B12]. *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*, 178(3), 551-568.
- [45]: Rufenacht, P., Mach-Pascual, S., & Iten, A. (2008). Hypovitaminose E12: challenge diagnostique et thérapeutique [Vitamin B12 deficiency: a challenging diagnosis and treatment]. *Revue medicale suisse*, 4(175), 2212-2217.
- [46]: Headstrom, P. D., Rulyak, S. J., & Lee, S. D. (2008). Prevalence of and risk factors for vitamin B(12) deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 14(2), 217-223

- [47]: Gisbert, J. P., & Gomollón, F. (2008). Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*, *103*(5), 1299–1307.
- [48]: Taffet, S. L., & Das, K. M. (1983). Sulfasalazine. Adverse effects and desensitization. *Digestive diseases and sciences*, *28*(9), 833–842.  
<https://doi.org/10.1007/BF01296907>
- [49]: Dignass, A. U., Gasche, C., Bettenworth, D., Birgegård, G., Danese, S., Gisbert, J. P., Gomollon, F., Iqbal, T., Katsanos, K., Koutroubakis, I., Magro, F., Savoye, G., Stein, J., Vavricka, S., & European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] (2015). European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's & colitis*, *9*(3), 211–222.
- [50]: 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.
- [51]: Gasche, C., Berstad, A., Befrits, R., Beglinger, C., Dignass, A., Erichsen, K., Gomollon, F., Hjortswang, H., Koutroubakis, I., Kulnigg, S., Oldenburg, B., Rampton, D., Schroeder, O., Stein, J., Travis, S., & Van Assche, G. (2007). Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*, *13*(12), 1545–1553.
- [52]: Oldenburg, B., Koningsberger, J. C., Van Berge Henegouwen, G. P., Van Asbeck, B. S., & Marx, J. J. (2001). Iron and inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *15*(4), 429–438.



- [53]: Ferguson, B. J., Skikne, B. S., Simpson, K. M., Baynes, R. D., & Cook, J. D. (1992). Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 119(4), 385–390.
- [54]: Goodnough, L. T., Skikne, B., & Brugnara, C. (2000). Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood*, 96(3), 823–833.
- [55]: Reinisch, W., Staun, M., Bhandari, S., & Muñoz, M. (2013). State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 7(6), 429–440.
- [56]: Semrin, Gaith et al. « L'absorption intestinale altérée du fer dans la maladie de Crohn est en corrélation avec l'activité de la maladie et les marqueurs de l'inflammation. » *Maladies inflammatoires de l'intestin* vol. 12,12 (2006) : 1101–6.
- [57]: Haas, J. D., & Brownlie, T., 4th (2001). Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *The Journal of nutrition*, 131(2S–2), 676S–690S.
- [58]: Goodnough, L. T., & Nissenson, A. R. (2004). Anemia and its clinical consequences in patients with chronic diseases. *The American journal of medicine*, 116 Suppl 7A, 1S–2S.
- [59]: 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.
- [60]: Pizzi, L. T., Weston, C. M., Goldfarb, N. I., Moretti, D., Cobb, N., Howell, J. B., Infantolino, A., Dimarino, A. J., & Cohen, S. (2006). Impact of chronic conditions

on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 12(1), 47-52.

[61]: Leitgeb, C., Pecherstorfer, M., Fritz, E., & Ludwig, H. (1994). Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin. *Cancer*, 73(10), 2535-2542.

[62]: 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.

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

[64]: Gasche C. (2000). Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflammatory bowel diseases*, 6(2), 142-151.

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

[66]: Cronin, CC et Shanahan, F. (2001). Anémie chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. *Le journal américain de gastro - entérologie* , 96 (8), 2296-2298.

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

- [68]: 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.
- [69]: FM Rümmele : Rôle de l'alimentation dans les maladies inflammatoires de l'intestin. *Ann Nutr Métab* (2016)
- [70]: Johnston, J., Prynne, C., Stephen, A. et Wadsworth, M. (2007). Apport en fer héminique et non héminique pendant 17 ans de vie adulte d'une cohorte de naissance britannique. *Journal britannique de la nutrition*, 98(5), 1021-1028
- [71]: Vidal recos. Stratégie thérapeutique de maladie de Crohn et RCH.
- [72]: Dr. EHJM Kemna. Régulation de l'hepcidine. 2009.
- [73]: 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.
- [74]: Gasché, C., Dejaco, C., Waldhoer, T., Tillinger, W., Reinisch, W., Fueger, G. F., Gangl, A., & Lochs, H. (1997). Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*, 126(10), 782-787.
- [75]: Silverstein, S. B., & Rodgers, G. M. (2004). Parenteral iron therapy options. *American journal of hematology*, 76(1), 74-78.
- [76]: 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.

- [77]: Muñoz, M., Gómez-Ramírez, S., & García-Erce, J. A. (2009). Intravenous iron in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 15(37), 4666–4674.
- [78]: 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.
- [79]: Auerbach, M., Ballard, H., & Glaspy, J. (2007). Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet (London, England)*, 369(9572), 1502–1504.
- [80]: Horina, J. H., Petritsch, W., Schmid, C. R., Reicht, G., Wenzl, H., Silly, H., & Krejs, G. J. (1993). Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with recombinant human erythropoietin: results in three patients. *Gastroenterology*, 104(6), 1828–1831.
- [81]: Demirtürk, L., Hülagü, S., Yaylaci, M., Altin, M., & Ozel, M. (1995). Serum erythropoietin levels in patients with severe anemia secondary to inflammatory bowel disease and the use of recombinant human erythropoietin in patients with anemia refractory to treatment. *Diseases of the colon and rectum*, 38(8), 896–897.
- [82]: Tsiolakidou, G., & Koutroubakis, I. E. (2007). Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World journal of gastroenterology*, 13(36), 4798–4806.
- [83]: Sandborn W. (1997). Erythropoietin for inflammatory bowel disease anemia. *Gastroenterology*, 112(2), 660–661.
- [84]: Christodoulou, D. K., & Tsianos, E. V. (2000). Anemia in inflammatory bowel disease – the role of recombinant human erythropoietin. *European journal of internal medicine*, 11(4), 222–227.

[85]: Weiss, G., & Gasche, C. (2010). Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica*, 95(2), 175-178.



أطروحة رقم 22/204

سنة 2022

انتشار فقر الدم عند الأشخاص المصابين بمرض التهاب الأمعاء المزمن  
تجربة قسم علم أمراض المعدة والأمعاء بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

(بصدد 70 حالة)  
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/05/17

من طرف

السيدة عبير المسكين

المزداة في 25 مارس 1995 بمولاي إدريس زرهون

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

فقر دم - مرض التهاب الأمعاء المزمن- انتشار-علاج

اللجنة

السيد الكرطوطي عبد السلام..... الرئيس

أستاذ في الصيدلة السريرية

السيد لمسيح توفيق..... المشرف

أستاذ مبرز في علم أمراض المعدة والأمعاء

السيد مودن محمد كريم.....

أستاذ في الطب الداخلي

أعضاء

السيد الضو هشام.....

أستاذ مبرز في علم الدم السريري