



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N°136

L'ANEMIE DES MALADIES CHRONIQUES : ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2021

PAR :

Mme ELGUEROUANI Nisrine

Née le 18 Janvier 1996 à Kénitra

Pour l'Obtention du Diplôme de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Mots Clés : Anémie inflammatoire, Hepcidine, Métabolisme du fer,
Agents stimulants l'érythropoïèse.

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

" قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ
أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ "

سورة البقرة الآية ﴿٣١﴾



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET
DE PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNABOU Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

**Enseignants Militaires*

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

**Enseignants Militaires*

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam

Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique

**Enseignants Militaires*

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*

**Enseignants Militaires*

Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie

Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*

**Enseignants Militaires*

Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique

Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

**Enseignants Militaires*

Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation

Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENSghIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLouFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUi Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

**Enseignants Militaires*

Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Nouredine*
 Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
 Pr. ASFALOU Ilyasse*
 Pr. BOUAITI El Arbi*
 Pr. BOUTAYEB Saber
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
 Pr. HAFIDI Jawad
 Pr. MAJBAR Mohammed Anas
 Pr. OURAINI Saloua*
 Pr. RAZINE Rachid
 Pr. SOUADKA Amine
 Pr. ZRARA Abdelhamid*

**Enseignants Militaire*

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
 Rhumatologie

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L
 O.R.L

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 O.R.L
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Chirurgie Générale
 Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie

**Enseignants Militaire*

Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Radiologie
Oncologie Médical
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

**Enseignants Militaire*

DÉDICACES

A mon papa chéri Mohammed ELGUEROUANI,

A ma maman chérie Fouzia MALEK

*Aucune dédicace ne saurait exprimer
ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Merci d'être les parents que vous êtes,
Merci pour votre soutien, votre affection, vos sacrifices, que
vous ne cessiez de faire, tout au long de mon parcours.*

J'espère que je vous ai rendu fiers.

*Je prie pour que Dieu, le tout puissant, vous préserve et vous
accorde la santé et le bonheur.*

Je t'aime papa, Je t'aime maman.

A mes sœurs, Fadoua et Manal

Ma vie ne serait pas la même sans vous, je remercie Dieu de votre présence et je vous dédie cette thèse en témoignage de ma profonde affection. Je vous aime.

A ma plus belle rencontre, mon fiancé Youssef

Tu m'as accompagné à travers les hauts et les bas de ce parcours.

Merci de m'avoir supporté, soutenu et encouragé inconditionnellement.

A la mémoire de ma grand-mère paternelle « Ziat lekbira » et de mon oncle « Boucherta driss »

J'aurais aimé que vous soyez là, avec nous en ce jour, mais Dieu a voulu autrement.

Miséricorde sur vous, Que la paix soit avec vous dans le paradis du seigneur.

A la famille ZAYERH

Khadija, Naima, Samira, Mima

Ma deuxième famille qui était là depuis mes premiers pas, j'espère que je vous ai rendu fiers. Je vous souhaite le meilleur.

A la famille ELGUEROUANJ et la famille MALEK

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A mes meilleures amies Karima Glaoui et Soukaina Gounouna

*Mes amies d'enfance, mes complices et mes confidentes
merci d'avoir resté à mes côtés, merci pour 25 ans de
pure joie, partage et bienveillance
et ça continue.*

A mes très chers amis :

***JOUT Rym, El GHRJB Salma, BENAHMJDA Jekam,
BAABOUCHJ Nada, JEBBAR Fatima, BAKHAT Ghofrane,***

DJOURJ Jkram, GHAFAR Hajar

A mon binôme CHERRAT Achraf

Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

REMERCIEMENTS

A notre maître et présidente de Jury

Pr Souad BENKJRANE

Professeur d'hématologie biologique à l'Hôpital Ibn Sina

*Vous nous avez fait un immense honneur en acceptant
la présidence du jury de thèse.*

*Nous vous présentons nos vifs remerciements pour
votre lecture attentive de notre thèse ainsi que vos
remarques lors de ma soutenance en vue
d'améliorer la qualité de mon travail.*

*Recevez chère professeur, l'expression de notre plus
profonde gratitude.*

A notre maître et rapporteur de thèse

Pr Azlarab Masrar

*Professeur et chef de service d'hématologie biologique à l'Hôpital Ibn
Sina*

*Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à notre
directeur de mémoire, professeur MASRAR, qui a bien
voulu encadrer ce travail ainsi que nos sincères
remerciements pour la confiance qu'il nous a faite en nous
donnant l'occasion de traiter un sujet aussi intéressant et
qui est toujours de mise.*

*Vous nous avez toujours réservé un accueil bienveillant
malgré vos responsabilités et occupations. Merci professeur
pour votre disponibilité et pour toutes les remarques et
conseils que vous nous avez donnés pour la réalisation de ce
travail doctoral. Nous avons eu le plus grand plaisir de
travailler sous votre direction.*

*Veuillez trouver, dans ce travail, l'expression de notre
gratitude infinie.*

A notre maître et Juge de thèse

Monsieur Abdellah DAMJ

*Professeur colonel de Biochimie et chef de service de Biochimie
/Toxicologie de l'HMIMV*

*C'est un grand honneur pour nous de vous voir
siéger parmi notre jury.*

*Nous vous présentons nos vifs remerciements
pour l'intérêt que vous avez porté pour ce travail.
Votre jugement sera, sans doute, d'une grande valeur.*

A notre maître et juge de thèse

Pr Col Anas Jeaidi

Pharmacien colonel P.E.S Hématologie biologique C.T.S de l'HMIMV

*Nous sommes très heureux et particulièrement
touchés par la gentillesse avec laquelle
vous avez accepté de faire partie de notre jury.
Nous vous prions d'agréer l'expression de notre profond
respect et gratitude.*

Liste des Abréviations :

OMS : Organisation mondiale de la santé

Hb : Hémoglobine

IgM/IgG : immunoglobulines M/ immunoglobulines G

MICI : Maladies inflammatoires chroniques intestinales

TNF α : Tumor necrosis factors alpha

IL : Interleukine

INF : Interférons

EPO : Erythropoïétine

Tf : Transferrine

R-Tf : Recepteur de Transferrine

Fe²⁺ : Fer Ferreux

Fe³⁺ : Fer ferrique

HCP1 : Haem carrier protein 1

DyctB : Duodenal cytochrome B

DMT1 : Dimetal transporter 1

Fpt : Ferroportine

Steap 3 : six membrane epithelial antigen of the prostate 3

HFE : High Fe (FER)

BMP: Bone Morphogenetic proteins

SMAD: SMA: Caenorhabditis elegans small/ MAD :Mothers against decapentaplegic

TGF-B: Transforming growth factor B

HJV: Hemojuvénile

TMPRSS6 : transmembrane serine protease 6

HAMP: hepcidine antimicrobial peptide

PR: Polyarthrite rhumatoïde

ALK : Activin Receptor-like Kinase

EPO : Erythropoïtine

ERFE: Erythroferrone

PDGF-BB: Platelets derived growth factor BB

JAK: Janus Kinase

STAT : Signal transducer and activator of transcription

BFU-E: Burst forming unit-erythroblast / **CFU-E**: colony forming unit-erythroblast

CSH: cellules souches hématopoïétiques/ **Pro-E:** proErythroblast

HIF1 : Hypoxia inducible factor 1

Bcl-xl: B cell lymphoma extra large

PBK/AKT : protein kinase B

PI3K: phosphatidylinositol 3 kinase

MAPK : Mitogen-Activated protein kinase

NFS: numération formule sanguine

VGM: volume globulaire moyen

CCMH: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CHr : Teneur en hémoglobine de réticulocytes

%HYPO : pourcentage d'hypochromie des globules rouges

VS : vitesse de sédimentation

CRP : protéine-C- réactive

sTfR : Récepteur de la transferrine soluble

IRE : Iron responsive element

IRP : Iron regulatory protein

IDM: Infarctus du myocarde

GDF: Growth differentiation factors

ASEs: Agents stimulants l'érythropoïèse

rhEPO: recombinant humain EPO

AVC: accident vasculaire cérébral

Hbpm: héparine bas poids moléculaire /**HNF :** héparine non fractionnée

DMARD : médicaments anti-rhumatismaux modificateurs de la maladie

ACPA : Anticorps anti-peptides citrullinés

DAS28 : disease score activity

MO : Moelle osseuse

MTX : Méthotrexate

MRC : maladies rénales chroniques /**IRT :** Insuffisance rénale terminale

DFG : Débit de filtration glomérulaire

FR : facteur rhumatoïde

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Liste des tableaux :

Tableau 1: Exemples de maladies chroniques associées à l'anémie inflammatoire.....	7
Tableau 2: Composants impliqués dans la régulation de l'hepcidine ^[20]	17
Tableau 3 : Facteurs modifiant la sévérité de l'anémie inflammatoire ^[3]	31
Tableau 4: Etiologies de l'Anémie microcytaire ^[49]	42
Tableau 5 : paramètres de différenciation de l'anémie inflammatoire et ferriprive ^[54]	44
Tableau 6 : Bénéfices et inconvénients/effets secondaires de la supplémentation en facteurs hématopoïétiques en fonction des voies d'administration ^[55]	49
Tableau 7 : Principales indications de l'EPO selon différents types.	54
Tableau 8 : ASE en oncologie ^[58]	55
Tableau 9: Thérapies expérimentales pour les traitement de l'anémie inflammatoire ^[59]	56
Tableau 10: phases d'essais des différents traitements en cours de développement ^[8]	58
Tableau 11: Résumé des agents anti-hepcidine et anti-ferroportine en cours de développement ^[63]	68
Tableau 12 : variations des différents paramètres du bilan martial dans l'anémie rhumatoïde et l'anémie ferriprive ^[57]	76
Tableau 13 : Classification de la MRC ^[85]	80
Tableau 14: manifestations de l'anémie rénale ^[42]	84
Tableau 15: Les causes de résistance au traitement par EPO ^[90]	88

Liste des figures :

Figure 1 : Anémie et erreurs d'interprétation ^[6]	5
Figure 2: Physiopathologie de l'anémie des maladies chroniques ^[12]	10
Figure 3: Absorption du Fer : de la lumière intestinale vers le sang.....	13
Figure 4 : Régulation de l'hepcidine.....	16
Figure 5 : voies de signalisation au cours de la régulation de l'hepcidine ^[12]	21
Figure 6 : Erythropoïèse: stades de différenciation ^[39]	22
Figure 7 : Régulation de l'EPO ^[38]	23
Figure 8 : les voies de signalisation déclenchées par EPO ^[45]	25
Figure 9 : Pâleur cutanéomuqueuse.	33
Figure 10 : arbre décisionnel des anémies / abréviations et traductions ^[49]	36
Figure 11 : Algorithme possible pour le diagnostic différentiel de l'anémie des maladies chroniques, l'anémie ferriprive et l'association des deux ^[48]	44
Figure 12 : Traitement de l'anémie des maladies chroniques ^[28]	47
Figure 13: Corrélation du taux d'hepcidine avec la ferritine, CRP, facteur de croissance endothélial vasculaire et le DAS28 ^[73]	73
Figure 14 : Erythropoïèse dans la MRC ^[89]	83
Figure 15: prise en charge de l'anémie rénale ^[96]	90

Table des matières :

Introduction :	2
DEFINITIONS.....	4
1 L'Anémie	4
2 L'Inflammation	5
3 Anémie Inflammatoire	6
Partie I : physiopathologie de l'anémie inflammatoire	9
1 Perturbation du métabolisme du fer.....	10
1.1 Métabolisme du fer : Cycle normal du fer	11
1.1.1 Le fer dans l'organisme	11
1.1.2 Absorption du fer.....	12
1.1.3 Transport du fer.....	14
1.2 HEPCIDINE : Hormone du fer	15
1.2.1 Mécanisme d'action.....	15
1.2.2 Régulation de l'hepcidine	16
1.2.2.1 Régulation par le statut en fer	17
1.2.2.2 Régulation par érythropoïèse.....	18
1.2.2.3 Régulation par l'inflammation.....	19
2 La suppression de l'érythropoïèse par l'inflammation	21
2.1 Effet des cytokines sur L'érythropoïèse	21
2.2 Erythropoïétine : rôle crucial dans l'érythropoïèse	23
2.3 EPO et Inflammation	25
3 Diminution de la durée de vie des globules rouges.....	26
Partie 2 : Aspects diagnostiques des anémies des maladies chroniques.....	29
1 Circonstances de découverte	29
2 Symptomatologie de l'anémie.....	32
3 Diagnostic biologique	33
3.1 Syndrome inflammatoire biologique.....	37
3.2 Bilan martial	37
3.2.1 Fer sérique et Ferritine	37
3.2.2 Transferrine et récepteurs de transferrine	38
3.3 Myélogramme	39
3.4 Mesure du taux d'hepcidine.....	39
3.5 EPO	40
3.6 Facteur de différenciation de la croissance GDF15	41

4	Diagnostic différentiel	41
	Partie 3 : Aspects thérapeutiques des anémies des maladies chroniques	46
1	Transfusions.....	47
2	Facteurs hématopoïétiques dans l'anémie des maladies chroniques	48
3	Supplémentation en fer	50
4	Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs)	51
5	La vitamine D	55
6	Nouvelles thérapies.....	56
6.1	INHIBITEURS DE PRODUCTION/SYNTHESE DE L'HEPCIDINE	59
6.1.1	Antagonistes des BMP ou leurs voies	59
6.1.1.1	Ciblage basé sur l'héparine de la voie BMP/SMAD.....	59
6.1.1.2	Les inhibiteurs des récepteurs BMP(BMPR)	60
6.1.2	Les inhibiteurs de HJV et des TFR2	61
6.1.3	Traitements visant la voie IL-6/STAT3.....	62
6.1.4	Stabilisateurs à facteur hypoxie-inductible (HIF).....	63
6.2	INHIBITEURS DIRECTS DE L'HEPCIDINE	64
6.2.1	Anticorps anti-hepcidine	64
6.2.2	Inhibiteurs de la synthèse de l'hepcidine à base d'acide nucléique.....	64
6.2.3	Molécules de liaison de l'hepcidine.....	65
6.2.4	Aptamères L-ARN liants à l'hepcidine (Spiegelmers).....	66
6.3	Traitements thérapeutiques actuels ciblant Fpt	66
	Partie 4 : Exemples de pathologies chroniques aboutissant à l'apparition de l'anémie inflammatoire.....	70
	La polyarthrite rhumatoïde et anémie rhumatoïde	70
1	Introduction et prévalence	70
2	Physiopathologie de la PR et de l'anémie rhumatoïde.....	71
3	Types d'anémies dans la PR.....	73
4	Diagnostic de l'anémie rhumatoïde	75
5	Traitement de l'anémie rhumatoïde	76
5.1	Traitement de la polyarthrite rhumatoïde	76
5.2	Transfusion sanguine	77
5.3	Supplémentation en fer	77
5.4	EPO	77
	La maladie rénale chronique et anémie rénale	79
1	Définition, étiologies et classification de MRC	79
2	L'anémie rénale.....	81

2.1	Physiopathologie	81
2.2	Diagnostic de l'anémie rénale.....	83
2.3	Traitement de l'anémie rénale	85
2.3.1	Optimisation de la dialyse.....	85
2.3.2	Transfusions sanguines	85
2.3.3	Traitement par le fer	86
2.3.4	Traitement par ASEs	87
2.3.5	Vitamines B6, B12, folates	88
2.3.6	Autres traitements	89
Conclusion :		91
RÉSUMÉS		93
Bibliographie :.....		97

INTRODUCTION

Introduction :

L'anémie est un problème mondial de santé publique touchant à la fois les pays développés et ceux en voie de développement par sa prévalence, ses étiologies multiples ainsi que par ses conséquences majeures sur la santé humaine et le développement socio-économique.

L'anémie est un état pathologique dans lequel la capacité de transport de l'oxygène réduite est due à un nombre de globules rouges insuffisant pour répondre aux besoins physiologiques de l'organisme.

L'Anémie des maladies chroniques est souvent une anémie légère à modérée qui se développe dans le cadre des pathologies chroniques dont les maladies auto-immunes, l'infection ou un contexte de malignité^[1]. Plus récemment, cette définition s'est élargie pour inclure les maladies rénales chroniques, l'insuffisance cardiaque congestive, les maladies pulmonaires chroniques et obésité. Malgré l'absence d'une maladie sous-jacente, Un trouble similaire peut être observé chez les sujets âgés ^[2].

Un terme plus spécifique est l'Anémie de l'inflammation puisque la cause sous-jacente de l'anémie des maladies chroniques est une activation de la réponse immunitaire^[1]. Néanmoins ce n'est que si l'inflammation se prolonge que l'on verra apparaître une anémie symptomatique. Le terme d'anémie des maladies (ou des désordres) chroniques utilisé est de ce point de vue plus approprié, bien qu'il soit trop vague.

Elle est considérée la deuxième anémie la plus répandue au monde, après l'anémie ferriprive. Les estimations suggèrent que jusqu'à 40% de toutes les anémies peuvent être considérées comme "Anémie Inflammatoire " ou des anémies combinées avec une importante contribution de l'Anémie inflammatoire. Ce qui représente plus de 1 milliard de personnes touchées^[3]. Ces chiffres élevés reflètent que le spectre des

maladies dans lesquelles l'inflammation a été reconnue comme facteur contribuant à l'anémie s'est accru au cours des dernières années.

La physiopathologie de l'anémie des maladies chroniques est multifactorielle, incluant trois mécanismes principaux : diminution de la disponibilité du fer par anomalie de son métabolisme, réduction de la durée de vie des érythrocytes et de leur production au niveau de la moelle osseuse. Ces mécanismes sont "immunitaires et provoqués par l'inflammation", mais plusieurs autres facteurs comme le saignement chronique, l'hémolyse ou les carences en vitamines, peuvent s'ajouter et aggraver ainsi le tableau clinique.

Cette anémie représente une complication fréquente et un facteur important de morbi-mortalité chez ces patients avec une altération importante de leur qualité de vie à la fois par le syndrome anémique et par la détérioration de leur maladie chronique sous-jacente. L'anémie peut alors se présenter comme un problème diagnostique propre.

Notre objectif est de rapporter, en nous basant sur des données disponibles dans la littérature, les aspects physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques de l'anémie inflammatoire dans les maladies chroniques. De même, nous signalons l'exemple de la maladie rénale chronique et la polyarthrite rhumatoïde.

DEFINITIONS

1 L'Anémie

D'après l'OMS, l'anémie est définie par une diminution de l'hémoglobine (Hb) au-dessous des valeurs de référence à l'hémoграмme par rapport aux valeurs attendues pour des personnes de même âge et de même sexe^[4] :

- Hb <13 g/dL chez l'homme,
- Hb <12 g/dL chez la femme.

L'anémie est considérée sévère si l'hémoglobine <8 g/dl.

Il existe de « fausses » anémies, à ne pas négliger, par hémodilution (c'est-à-dire une augmentation du volume plasmatique qui entraîne une diminution relative de l'Hb) dans certaines situations^[5] :

- Femme enceinte à partir de 3-4 mois.
- Splénomégalie volumineuse (fait partie de l'hypersplénisme).
- Les grandes hyperprotidémies (Essentiellement les gammopathies monoclonales (pic IgM++) par augmentation de la pression oncotique du plasma).
- Insuffisance cardiaque.

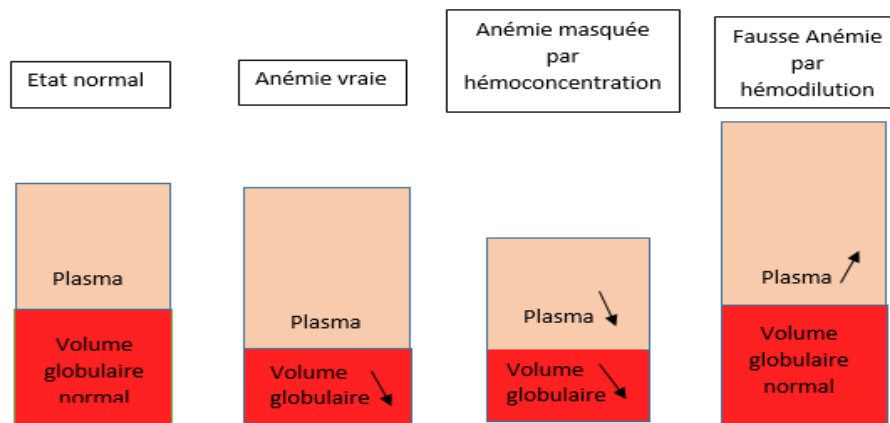


Figure 1 : Anémie et erreurs d'interprétation^[6].

La prévalence et l'incidence de l'anémie augmentent avec l'âge : jusqu'à 26.1% chez les hommes et 20.1% chez les femmes âgés de 85 ans ou plus. Dans ce cadre, des taux faibles en Hb peuvent marquer une pathologie chronique sous-jacente même en l'absence d'impact sur la santé. Les causes d'anémie chez le sujet âgé se divisent en 3 groupes : Anémie nutritionnelle 34% ; Anémie des maladies chroniques 20%, et anémie idiopathique inexplicée 34%^[7].

2 L'Inflammation

Elle est définie comme étant l'ensemble des mécanismes biologiques intervenant dans l'organisme afin d'empêcher et neutraliser les différents agents infectieux et pathogènes qui l'ont envahis. La reconnaissance initiale de ces agents se fait par des capteurs au niveau des membranes des cellules de défense de l'hôte, au niveau du cytoplasme cellulaire ou du liquide extracellulaire (exemple : Toll like récepteurs et La Mannose-binding lectine). L'activation de ces molécules stimule des médiateurs inflammatoires qui sont responsables des manifestations cliniques de l'inflammation.

En outre, l'inflammation peut résulter d'un dérèglement de la réponse immunitaire, notamment dans les maladies auto-immunes et les troubles malins (ex : pathologies rhumatoïdes, MICI, lymphome de Hodgkin). Les cytokines, y compris TNF- α , IL-1, IL6 et INF- γ , sont produites par les cellules inflammatoires (lymphocytes, polynucléaires, macrophages, monocytes..) durant les premières heures après le début de l'inflammation^[8].

3 Anémie Inflammatoire

Il s'agit de l'anémie retrouvée chez les patients avec des pathologies qui provoquent une réponse immunitaire/inflammatoire avec perturbation de l'homéostasie du fer et l'érythropoïèse et non pas des pathologies où des traitements entraînant directement l'anémie comme dans le cas des pathologies malignes et des médicaments cytotoxiques^[9].

C'est une anémie souvent modérée chez des patients diagnostiqués de maladies chroniques, mais qui peut ne pas être inflammatoire pure vu sa concomitance courante avec l'anémie ferriprive dans les pays en développement où la prévalence des carences nutritionnelles et des infections est toujours élevée.

Troubles inflammatoires systémiques chroniques	○ Polyarthrite rhumatoïde ○ Lupus érythémateux systémique ○ Maladie de Still
Maladie intestinale inflammatoire	○ Maladie de Crohn ○ Rectocolite hémorragique
Les infections chroniques	○ La tuberculose ○ Le syndrome d'immunodéficience acquise (VIH)
Cancers hématologiques associés à une augmentation de la production de cytokines	○ Lymphome de Hodgkin ○ Certains types de lymphome non de Hodgkin
Tumeurs solides	○ Cancer de l'ovaire ○ Cancer du poumon
Inflammation systémique	○ Maladie rénale chronique ○ Insuffisance cardiaque chronique ○ Maladie pulmonaire obstructive chronique ○ Fibrose kystique.

Tableau 1: Exemples de maladies chroniques associées à l'anémie inflammatoire.

PHYSIOPATHOLOGIE

Partie I : physiopathologie de l'anémie

inflammatoire

L'anémie des maladies chroniques est causée par l'immunité; les cytokines :IFN- γ , TNF- α , interleukines IL-1, IL-6 and IL-10 et les cellules du système réticuloendothélial induisent des changements dans l'homéostasie du fer, la prolifération des cellules souches érythrocytaires, la production d'érythropoïétine et la durée de vie des cellules rouges, qui contribuent toutes à la richesse et à la complexité de la pathogenèse de l'anémie.

Trois mécanismes pathologiques principaux sont identifiés dans l'anémie inflammatoire ^[3] ^[10]:

1. perturbation du métabolisme du fer avec une séquestration dans les macrophages^[11].
2. Altération de l'érythropoïèse pour deux raisons^[11] :
 - La production inadéquate d'érythropoïétine.
 - La différenciation érythrocytaire est diminuée par diminution de l'érythropoïétine et par l'action inhibitrice des cytokines au cours de l'inflammation.
3. diminution de la durée de vie des globules rouges^[11].

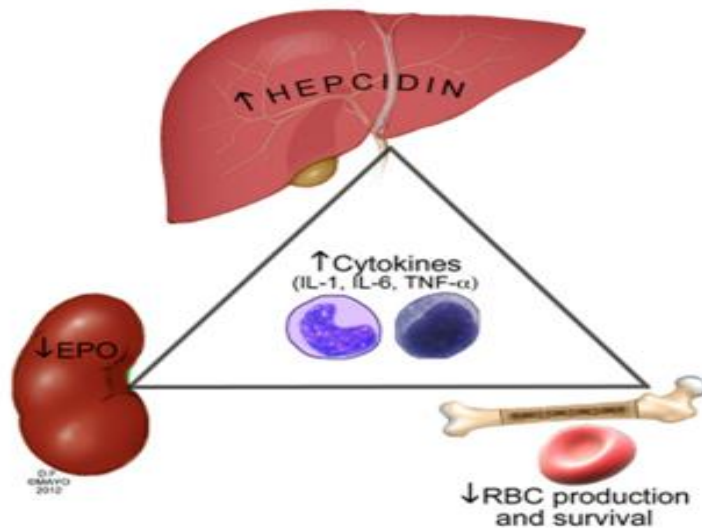


Figure 2: Physiopathologie de l'anémie des maladies chroniques^[12].

1 Perturbation du métabolisme du fer

La caractéristique diagnostique de l'anémie inflammatoire est l'hyposidérémie malgré des réserves normales en fer, voire augmentées. Ceci traduit une altération de mobilisation de fer, un « déficit fonctionnel », qui est le résultat d'un blocage de l'absorption et de relargage de fer à partir des réserves. Ce détournement du fer de la circulation limite la disponibilité du fer et a pour conséquence, une érythropoïèse pathologique et inefficace. Le principal acteur dans ce mécanisme physiopathologique est l'hepcidine.

1.1 Métabolisme du fer : Cycle normal du fer

1.1.1 *Le fer dans l'organisme*

Le fer est un minéral indispensable pour l'organisme, son métabolisme est strictement régulé pour qu'il soit disponible, d'une part, pour les organes cibles et d'autre part pour éviter la production de radicaux libres toxiques (en cas de fer libre dans l'organisme)^[13].

C'est un élément essentiel dans les hémoprotéines (telles que l'hémoglobine et la myoglobine) impliquées dans le transport de l'oxygène et son stockage au niveau du muscle. Il est également essentiel dans le contrôle de la différenciation cellulaire et la catalyse de différentes réactions (transfert d'électrons, fixation de l'azote et synthèse d'ADN).

Le plus grand afflux de fer provient du recyclage des érythrocytes sénescents par les macrophages spléniques, qui fournissent environ 90-95% du fer nécessaire pour les fonctions physiologiques et l'érythropoïèse. En outre, l'entretien des réserves de fer se produit par le régime alimentaire.

L'organisme d'un adulte contient en moyenne 3 -5 grammes de fer actif réparti en trois compartiments^[14] :

- compartiment fonctionnel : 70 %: dans l'hémoglobine (65%), myoglobine (5%) et enzymes (0,1%) ;
- compartiment de stockage : 30 % ferritine ou hémosidérine ;
- compartiment de transport : 0,1 % transferrine (Tf) ou sidérophilline dans plasma.

1.1.2 Absorption du fer

L'absorption du fer est environ 1 à 2 mg/jour par le duodénum proximal et permet la compensation des pertes engendrées par les saignements, desquamations cellulaires (peau, phanères et muqueuse intestinale) et les pertes par la sueur ou les urines^{[1] [14]}.

Le fer se trouve sous deux formes d'oxydation : le fer ferrique Fe^{3+} et le fer ferreux Fe^{2+} , au niveau des entérocytes, le fer ferreux est capté et transporté dans la cellule par un récepteur spécifique HCP1.

L'alimentation apporte environ 10-20mg/jour de fer qui existe sous deux formes^[14]:

- le fer héminique incorporé dans la molécule d'hème, il est ainsi dans un état d'oxydation (Fe^{2+}). Ce dernier intègre l'entérocyte grâce à HCP1, ensuite l'hème subit, par une hème oxygénase, une dégradation pour enfin libérer le fer ferreux dans le cytoplasme de l'entérocyte ^{[15] [13]}.
- le fer non héminique (Fe^{3+}) : pour qu'il soit absorbé, il doit être converti en forme divalente Fe^{2+} . et ceci grâce au DcytB pour pouvoir intégrer l'entérocyte par le DMT1 (transporteur de cations métalliques divalents Zn^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} qui sert de porte d'entrée du fer quelle que soit la cellule)^{[15][13]}.

Une fois dans le cytoplasme, le fer ferreux suit deux voies : la voie de réserve et de stockage dans le foie sous forme de ferritine (forme la plus mobilisable) et pertes par desquamation intestinale, et la voie de transfert dans le plasma à travers la Ferroportine (Fpt) qui est la seule voie de sortie vers le plasma. Pour cela, le fer ferreux doit être à nouveau réoxyder par Hephaestin ou Ceruloplasmine. Ces deux protéines appartiennent à la famille des ferroxidases cuivre-dépendantes ^{[15] [16]}.

Tout transfert de fer vers le plasma se fait par l'intermédiaire de la Fpt, seul exportateur de fer^[17], qui est une protéine avec une expression élevée au niveau des cellules et tissus impliqués dans le transport du fer, à savoir les entérocytes duodénaux, les cellules de Kuppfer au niveau du foie, les macrophages du système réticulo-endothélial, qui sont les principales sources du fer^{[18] [19] [20]}.

L'Hépcidine, protéine sécrétée par le foie sur laquelle nous reviendrons, est le régulateur majeur de l'activité de la Fpt en interagissant avec cette dernière par internalisation dans les cellules et donc une diminution de son expression rendant ainsi le fer moins disponible.

La présence ou l'absence de ferroxidase (céruloplasmine ++) permet aussi le contrôle de l'activité de la Fpt. Ce mécanisme de contrôle permet d'éviter la présence de Fe^{2+} libre et très toxique dans le plasma.

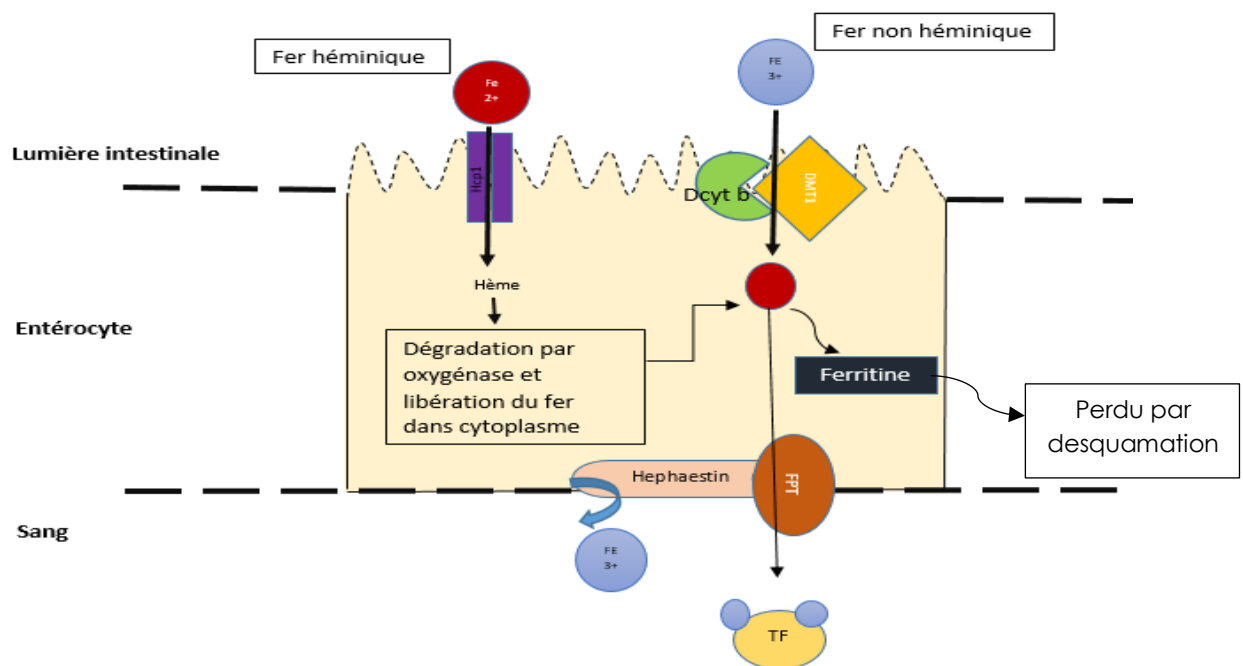


Figure 3: Absorption du Fer : de la lumière intestinale vers le sang.

1.1.3 Transport du fer

Afin de pouvoir circuler dans le plasma, le fer se fixe à la transferrine (Tf) qui permet son transport et son utilisation par la moelle osseuse où il est incorporé dans l'érythropoïèse.

La transferrine, indispensable au transport du fer, est une glycoprotéine fabriquée continuellement par le foie et est formée de deux monomères quasi-identiques avec deux domaines N et C qui eux peuvent fixer deux molécules de Fe^{3+} ^[21] ^[22].

Chez un sujet normal, 1/3 des molécules de transferrine sont saturées inversement aux 2/3 restants qui ne le sont pas. Si le fer sérique augmente en concentration, il y aura saturation d'un grand nombre de transferrine. On parle alors d'un coefficient de saturation élevé, donc une capacité totale de fixation en fer de la transferrine effondrée.

Pour que le fer soit utilisé, la majorité des cellules possèdent des récepteurs de transferrine^[23] formés de deux sous unités identiques exprimés à leurs surface. Il existe de deux types de récepteurs : R-Tf1 exprimé par toutes les cellules avec une haute affinité et R-Tf2 qui ne s'exprime que sur les hépatocytes ^[24] avec une affinité moindre.

La liaison Tf-Rtf crée des invaginations au niveau des érythroblastes dans la moelle osseuse (à partir des proérythroblastes jusqu'aux réticulocytes). Ces vésicules d'endocytose subissent une acidification permettant de dissocier la transferrine des molécules de fer et ces dernières seront à nouveau réduites en Fe^{2+} par une ferroxidase « Steap3 » pour regagner le cytoplasme des érythroblastes par le DMT1^[22].

Une fois dans le cytoplasme, le fer est soit stocké sous forme de ferritine ^[25] ou incorporé par les mitochondries dans la molécule de l'hème pour en synthétiser l'Hb.

L'endosome rejoint la membrane cytoplasmique, le R-Tf est recyclé à la surface [16] et la transferrine est re-libérée dans le plasma.

1.2 HEPCIDINE : Hormone du fer

1.2.1 Mécanisme d'action

L'Hepcidine est une hormone peptique composée de 25 acides aminés et codée par le gène HAMP localisé sur le chromosome 19, synthétisée par le foie, ayant un rôle crucial dans le contrôle de l'homéostasie du fer^[26]. Découverte pour la première fois par Krause A. pour son rôle bactéricide, ensuite en 2001, l'équipe de Nicolas G. découvre son implication dans le métabolisme du fer^[27] et son rôle hyposidérémiant.

La Fpt, seul exportateur connu du fer cellulaire, est la molécule cible de l'hépcidine. La jonction Hépcidine-Ferroportine initie l'internalisation de ce complexe par endocytose ^[20] et sa protéolyse ultérieure dans les lysosomes. Un taux excessif d'hépcidine favorise la liaison, l'internalisation et la dégradation de la Fpt ^[28] et, par conséquent, l'absorption intestinale du fer diminue empêchant ainsi le fer issu des cellules érythrocytaires recyclées d'atteindre le plasma, cependant un faible taux favorise ceci.

En cas de taux élevé de fer sérique, la diminution de l'expression de Fpt à la surface des membranes cellulaires inhibe l'exportation du fer vers la circulation avec, pour conséquence, une baisse du fer plasmatique par rétention dans les macrophages (fer recyclé à partir des hématies sénescents ou défectueuses), les hépatocytes et les entérocytes, donc moins de fer disponible pour la transferrine plasmatique. Le fer du compartiment plasmatique est ainsi rapidement épuisé par son utilisation continue par les précurseurs érythrocytaires.

Dans les cellules où manque le mécanisme d'endocytose (les érythrocytes matures), des concentrations élevées d'hepcidine bloquent directement la sortie du fer par obstruction de Fpt ^[29].

1.2.2 Régulation de l'hepcidine

L'homéostasie du fer est maintenue par une boucle de rétroaction qui implique l'induction transcriptionnelle de l'hepcidine dans le foie. L'expression de l'hepcidine est régulée par le fer, l'inflammation et l'érythropoïèse.

Une augmentation des réserves et de la saturation de transferrine en fer ainsi qu'un état inflammatoire aboutissent à un taux élevé d'hepcidine. En revanche, l'hepcidine est inhibé par une carence en fer et une érythropoïèse intense (physiologique par un stress ou pathologique).

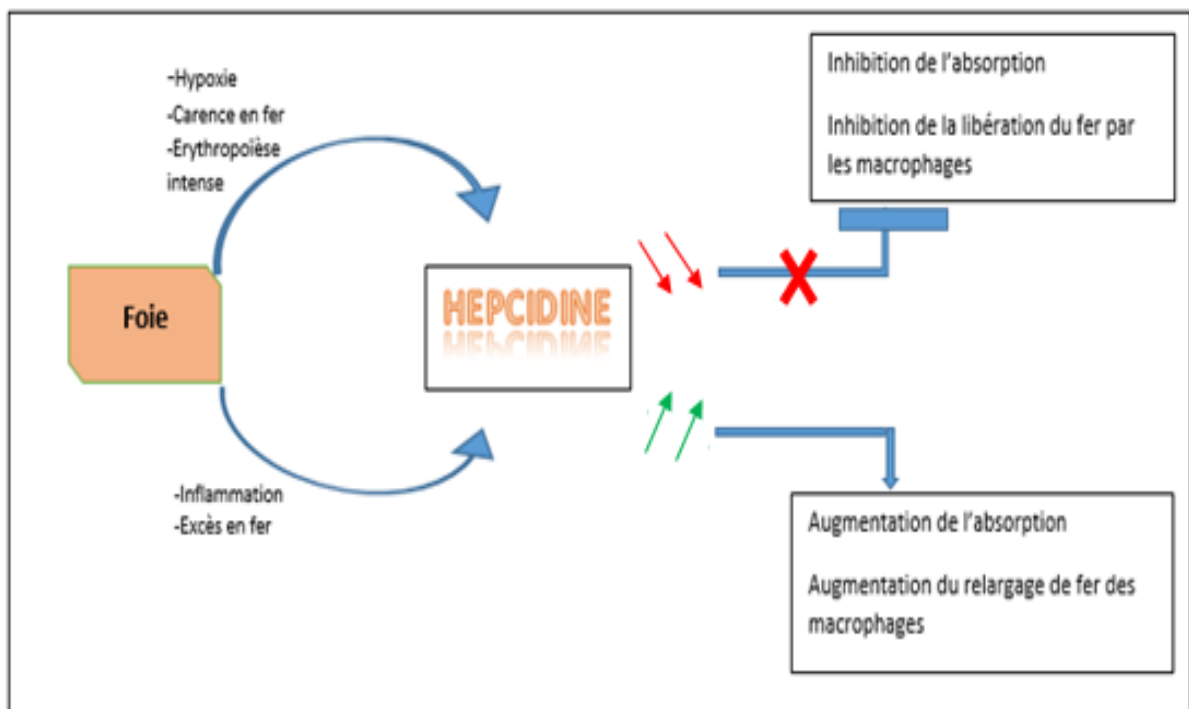


Figure 4 : Régulation de l'hepcidine.

Component	Function	Effect on <i>HAMP</i> transcription	Loss-of-function phenotype
BMP receptors (such as ALK1)	Signal via SMAD pathway	Stimulatory	Iron overload, severe in ALK3-deficient mice
BMP6	Ligand of BMP receptors; liver <i>BMP6</i> mRNA reflects cellular iron load in the liver	Stimulatory	Severe iron overload in mice
Haemojuvelin	Co-receptor for BMPs	Stimulatory	Severe iron overload in humans and mice
TMPRSS6	Protease that cleaves haemojuvelin	Suppressive	Iron-refractory iron deficiency anaemia in humans and mice
Transferrin receptor 1	Mediates cellular iron uptake and is an iron sensor for iron–transferrin	Stimulatory via HFE	Embryonic lethal in mice
Transferrin receptor 2	Iron sensor for iron–transferrin	Stimulatory	Iron overload in humans and mice
HFE	Adaptor for iron sensing	Stimulatory	Iron overload in humans and mice
Erythroferrone	Erythroid hormone	Suppressive	Delayed recovery from anaemia in mice
IL-6 and IL-6 receptor	Signal via STAT3	Stimulatory	Lack of inflammatory hypoferraemia

ALK, activin receptor-like kinase; BMP, bone morphogenetic protein; *HAMP*, hepcidin gene; IL-6, interleukin-6; IL-6R, IL-6 receptor; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; TMPRSS6, transmembrane protease serine 6.

Tableau 2: Composants impliqués dans la régulation de l'hepcidine^[20].

1.2.2.1 Régulation par le statut en fer

Le contrôle de l'homéostasie de l'hepcidine est transcriptionnel et la voie principale d'influence sur cette transcription en réponse à des taux élevés de fer détectés par les deux protéines transmembranaires (HFE/R-Tf2) est celle des BMP-SMAD^[30] :

- les SMAD sont des protéines transductrices de signaux pour les récepteurs des TGF- β ;

- et BMP est une protéine appartenant au facteur de croissance transformant (TGF- β) avec un rôle en prolifération et différenciation cellulaire; le BMP6 étant le prédominant dans la régulation de l'hepcidine^[17].

Arrivée à son récepteur spécifique R-Tf, la transferrine se lie à ce dernier pour délivrer le fer nécessaire aux différentes cellules. Lorsque le R-Tf1 n'est pas saturé, il se lie à la protéine HFE (protéine dite de l'hémochromatose suite à la mutation de son gène codifiant dans cette pathologie)^[17]. En cas de saturation, HFE se lie au R-Tf2 qui entre dans un complexe comprenant les BMP6, et se fixe sur son récepteur BMP-Recepteur avec une intervention de l'hémojuvéline (HJV).

HJV, protéine mutée dans l'hémochromatose juvénile ainsi que l'HFE et R-Tf, agit comme un co-récepteur de BMP et améliore la phosphorylation des SMADs^[30]. Elle fonctionne comme régulateur négatif de cette voie en réponse à une carence en fer, elle-même est sous le contrôle de la Matriptase (enzyme de clivage) codée par TMPRSS6 qui a le pouvoir de cliver HJV^[30] et donc produire une forme soluble qui empêche sa fixation dans le complexe.

Ces SMAD activées forment un complexe entre les SMAD1/5/8 phosphorylées et SMAD4 qui induit un signal positif sur la transcription de l'hepcidine par activation du promoteur du gène HAMP dans le noyau ^[12].

Dans les maladies inflammatoires chroniques, notamment un contexte de malignité ou la PR, la signalisation constitutive par ALK2, appartenant également à la famille des récepteurs BMP, conduit à l'anémie de la maladie chronique. Son activation, phosphoryle et active la cascade des SMAD et ainsi l'expression du gène HAMP de l'hepcidine conduisant à la dégradation de Fpt avec diminution du fer sérique et apparition de l'anémie ^[31].

1.2.2.2 Régulation par érythropoïèse

L'érythropoïèse qui agit comme régulateur négatif de l'expression de l'hepcidine^[30], est un processus physiologique nécessitant une supplémentation

continue en fer. La répression de gène HAMP permet une meilleure disponibilité et utilisation du fer afin de maintenir une érythropoïèse efficace.

L'hémorragie, l'anémie inflammatoire, l'anémie hémolytique et des maladies génétiques provoquent une anémie détectée par les reins. Ces derniers augmentent leur sécrétion de l'EPO qui stimule l'érythropoïèse au niveau de la moelle osseuse. L'association de l'élévation de l'érythropoïèse et d'EPO augmente la production de l'erythroferrone (ERFE), une hormone appartenant à la famille de protéines C1q/TNF, par les érythroblastes. L'ERFE circule dans le plasma pour bloquer l'hepcidine produite par les hépatocytes facilitant ainsi l'absorption et le recyclage du fer par les macrophages^{[32] [33]}.

L'hypoxie agit dans ce contexte en stimulant l'axe érythropoïèse-ERFE, et en augmentant le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF-BB) suppresseur de l'hepcidine. Elle peut aussi agir directement par augmentation de l'expression de DMT1 et Fpt et donc une absorption plus importante de fer^[17].

1.2.2.3 Régulation par l'inflammation

L'inflammation peut stimuler extrêmement l'expression de l'hepcidine et c'est cette induction qui est responsable de l'hyposidérémie observée dans les épisodes inflammatoires.

Plusieurs micro-organismes nécessitent la présence du fer pour leur prolifération et leur pathogénicité^[34]. Lors d'un état inflammatoire ou infectieux, le corps produit des cytokines pro-inflammatoires notamment IL-6 et TNF-alpha dans le but de restreindre la disponibilité du fer pour ces agents comme mécanisme de défense de l'hôte en réponse à ces agents pathogènes-Fer dépendants ce qui fournit une "immunité nutritionnel" à l'hôte^[34].

Bien qu'il ait été démontré que plusieurs cytokines pro-inflammatoires augmentent l'expression de l'hepcidine, IL-6 a été le mieux étudié[35]. IL-6 régule la synthèse de l'hepcidine par la fixation sur son récepteur(IL-6R) qui active JAK2 qui va phosphoryler STAT3 sachant que la voie des JAK-STAT fonctionne de manière similaire à la voie BMP-SMAD par cascade de signalisation, ceci induit un signal positif stimulant la transcription et l'expression de l'hepcidine^[12] ^[17].

Il a été suggéré qu'il y a une certaine interaction croisée entre la voie BMP-SMAD et la voie JAK-STAT et que ces deux voies de signalisation s'empêchent l'une sur l'autre, augmentant ainsi l'expression de l'hepcidine avec une intersection au SMAD4^[17], et plausiblement toute la voie BMP est essentielle pour la synthèse de l'hepcidine en réponse à ces stimuli inflammatoires^[36]. D'autres observations suggèrent que l'inflammation peut induire également une signalisation SMAD1/5/8 indépendante de BMP6, ceci par l'expression par le foie de l'ActivinB, un autre ligand de facteur de croissance transformant BMP^[37], dès lors l'ActivinB pourrait être le ligand BMP impliqué dans la communication croisée entre la voie BMP-SMAD et la régulation de l'hepcidine par inflammation^[17].

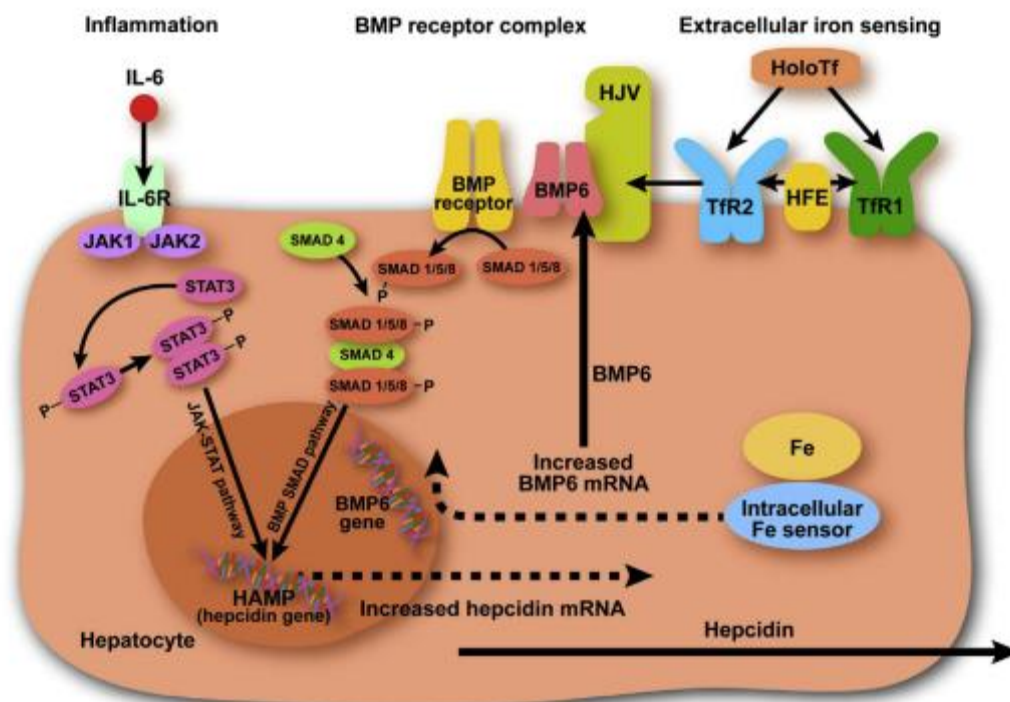


Figure 5 : voies de signalisation au cours de la régulation de l'hepcidine^[12].

2 La suppression de l'érythropoïèse par l'inflammation

Dans l'anémie inflammatoire, la prolifération et la différenciation des précurseurs érythrocytaires — BFU-E et CFU-E — sont altérées pour deux raisons principales : réduction/ altération de la production de l'érythropoïétine, et l'effet inhibiteur direct des cytokines inflammatoires sur la moelle osseuse.

2.1 Effet des cytokines sur L'érythropoïèse

Au cours de l'érythropoïèse, processus conduisant à la production des globules rouges (érythrocytes ou hématies) à partir des CSH, la différenciation des cellules va progresser aux dépens de leur prolifération. Les cellules subissent différents

changements morphologiques: la diminution de la taille cellulaire et du noyau, la condensation de la chromatine, l'augmentation du contenu en Hb et enfin l'expulsion du noyau (énucléation) ,jusqu'à atteindre le stade d'érythrocyte^[38].

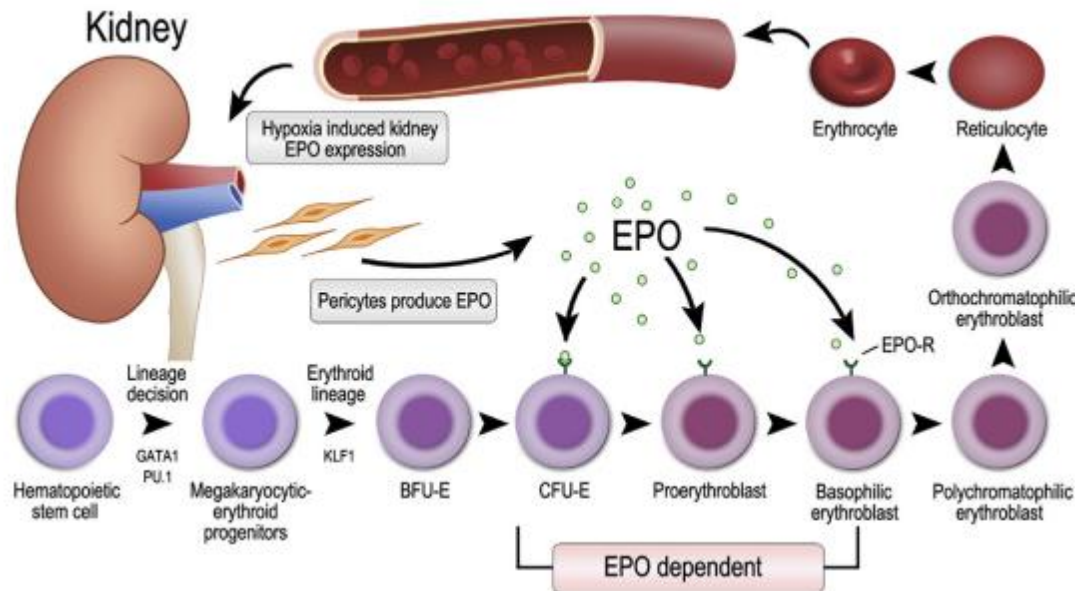


Figure 6 : Erythropoïèse: stades de différenciation^[39] .

Au cours des réactions inflammatoires, la prolifération et la différenciation des précurseurs érythrocytaires sont altérées, et ceci par reprogrammation de la moelle osseuse qui se manifeste par une augmentation de la production des leucocytes avec un nombre accru de précurseurs myéloïdes dans la moelle. Cette reprogrammation est médiée par l'action directe des cytokines inflammatoires $\text{INF } \beta$ et $\gamma/\text{TNF}\alpha/\text{IL1}$ qui stimulent le facteur de transcription PU.1 (qui active l'expression des gènes au cours du développement des cellules myéloïdes et lymphoïdes B) afin de favoriser, au détriment de l'érythropoïèse, la myélopoïèse et la lymphopoïèse avec une répercussion sur la croissance des BFU-E et CFU-E^[40].

En outre, les cytokines inflammatoires, dont $\text{INF- } \gamma$ qui apparait indispensable pour ce processus, peuvent cibler directement les précurseurs en induisant la formation de

radicaux libres, notamment l'oxyde nitrique (NO) , Céramide ou l'ion superoxyde qui diminuent la demi-vie des érythrocytes et induisent l'apoptose^[3] ^[41].

2.2 Erythropoïétine : rôle crucial dans l'érythropoïèse

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone de nature glycoprotéique produite majoritairement par les fibroblastes interstitiels péri-tubulaires du cortex rénal après la naissance et dans le foie chez le fœtus, indispensable à l'érythropoïèse et à la maturation des précurseurs érythrocytaires. Elle stimule la production des GR et assure ,ainsi, l'apport de l'oxygène aux différents tissus^[42].

La production de l'EPO est contrôlée par un système sensible à la concentration en O₂, à l'aide du facteur de transcription HIF1 (hypoxia-inducible factor 1). En cas d'hypoxie, la synthèse de l'EPO s'accroît afin d'améliorer l'oxygénation par stimulation de la synthèse des érythrocytes capables de transférer l'oxygène^[38] ^[39].

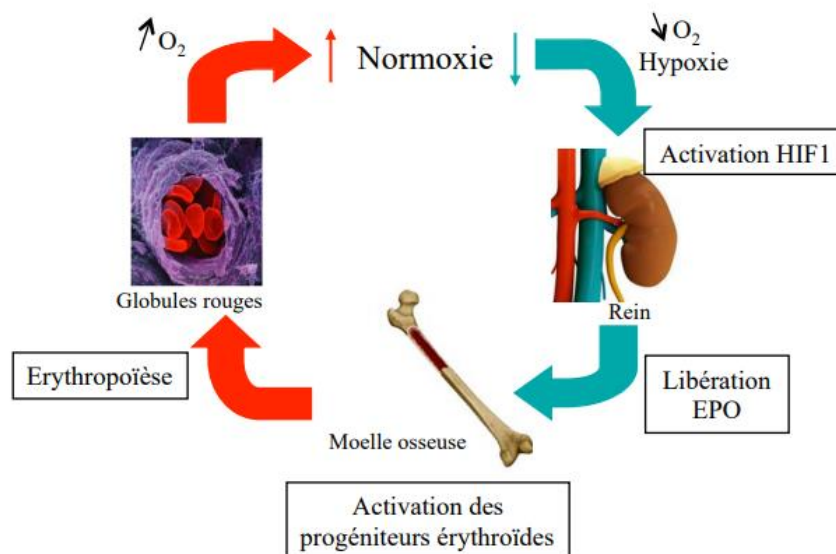


Figure 7 : Régulation de l'EPO^[38].

Une fois synthétisée, l'EPO est libérée dans la circulation sanguine pour atteindre les érythroblastes qui résident dans la moelle osseuse. Les précurseurs érythrocytaires, les CFU-E et les ProE en particulier, expriment le récepteur de l'érythropoïétine (EPOR) et l'attachement de EPO à son EPOR active la voie JAK2/STAT5 et stimule ainsi l'érythropoïèse en générant un réseau complexe de signaux moléculaires impliqués dans le contrôle de la prolifération, différenciation et la mort cellulaire [38].

L'EPO interagit avec les homodimères de l'EPOR, ceci déclenche des changements conformationnels dans le domaine extracellulaire du récepteur et donc l'activation de la JAK2 par autophosphorylation associée à EPOR. L'activation de JAK2 entraîne la phosphorylation de résidus de tyrosine sur la région cytoplasmique de l'EPOR qui interviennent dans les mécanismes de transduction de diverses voies de signalisation cellulaires. La présence de STAT-5 activé dans le noyau conduit à la transcription de plusieurs gènes, dont Bcl-XL qui code pour une Molécule antiapoptotique de la famille Bcl-2 [38] [43].

L'une des principales voies de signalisation activée par EPO est la voie PBK/AKT et PI3K/ (PKB qui à leur tour activent le facteur de transcription GATA-1. L'EPO, en coopération avec GATA-1, induit directement ou indirectement l'expression de molécules anti-apoptotiques telle que Bcl-xL pour protéger les érythroblastes de l'apoptose [38] [43].

Les voies de signalisation de JAK2/STAT5, PI3K/AKT et MAPK qui est constituée d'une cascade de kinases telles que RAS/RAF/MEK/ERK1/2, sont toutes impliquées respectivement dans la survie, la prolifération et la différenciation des précurseurs érythrocytaires [38] [43] [44].

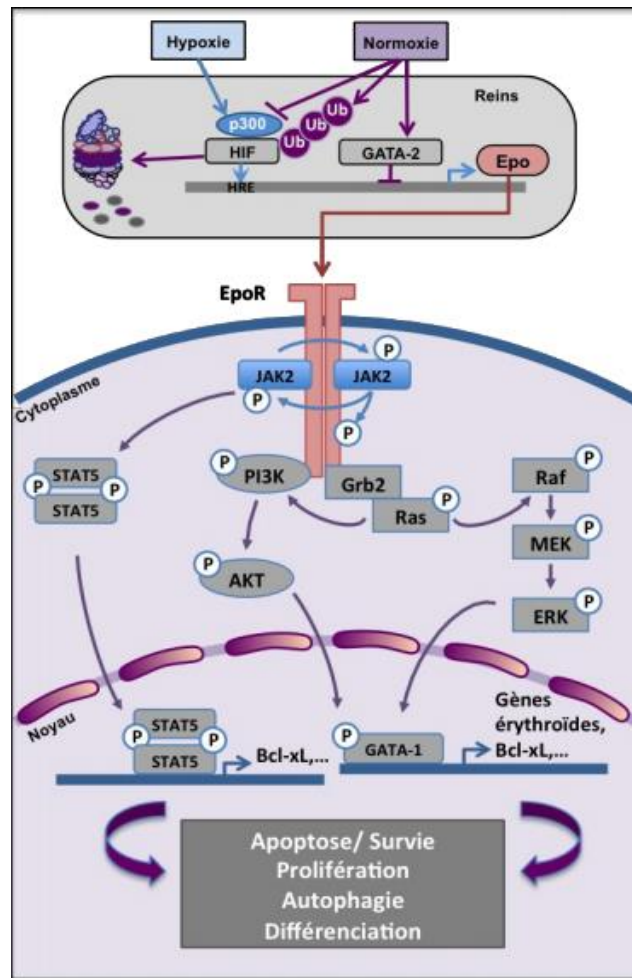


Figure 8 : les voies de signalisation déclenchées par EPO^[45] .

2.3 EPO et Inflammation

Pendant l'inflammation, l'expression de l'EPO est réduite/insuffisante pour le degré d'anémie observé, ceci peut être partiellement expliqué par l'effet inhibiteur des cytokines, comme IL-1 et TNF, qui induisent la formation d'oxyde nitrique (NO) et des radicaux libres d'oxygène pouvant affecter directement les facteurs de transcription de l'EPO ainsi qu'endommager l'épithélium des cellules rénales productrices de l'EPO^[41].

Il existe une altération de réactivité (hypoactivité) des cellules souches érythrocytaires à l'EPO et INF- γ , étant l'inhibiteur le plus puissant, abaisse la réponse des précurseurs à l'EPO, d'où la nécessité de taux accru pour restaurer l'érythropoïèse et ceci par diminution en nombre de l'expression des EPOR selon des auteurs^[8].

Pour d'autres, le nombre de récepteurs ne semble pas avoir été modifié chez les patients avec des pathologies inflammatoires et que l'efficacité de la signalisation médiée par l'EPO qui est réduite par opposition à des niveaux élevés de IL1 et IL6 circulants^[3].

Il est intéressant de noter qu'il se produit une anémie par déficit en fer concomitante à l'anémie inflammatoire. Comme expliqué précédemment, l'EPO et l'hypoxie répriment l'expression de l'hepcidine par HIF1, ERFE, matriptase2, PDGF-BB lors d'une érythropoïèse accrue.

Au cours d'un état inflammatoire, la diminution de sécrétion de l'EPO affecte l'expression de certains inhibiteurs de l'hepcidine, notamment l'ERFE et, par conséquent, l'ERFE sera incapable de bloquer l'hepcidine d'où l'aggravation de la limitation de la disponibilité de fer.

3 Diminution de la durée de vie des globules rouges

Chez les patients atteints d'anémie inflammatoire, une diminution de la durée de vie, de 120 jours physiologique à 90 jours, des érythrocytes a été abondamment démontrée. Cette diminution a été observée également chez de nombreux patients avec inflammation ne souffrant pas d'anémie. Ceci dit, l'anémie n'est détectée qu'après une compensation insuffisante par l'érythropoïèse lors des septicémies graves ou autres maladies graves accompagnées par une activation accrue de cytokines^[8].

La survie raccourcie des érythrocytes est habituellement un facteur accessoire dans la physiopathologie de l'anémie inflammatoire chronique. La multiplicité des maladies sous-jacentes indique que plusieurs mécanismes contribuent à la destruction des érythrocytes, notamment l'activation des macrophages hépatiques et spléniques qui est prédominante provoquant ainsi une petite hémolyse^[8].

L'érythrophagocytose est stimulée par les cytokines inflammatoires, dont l'INF- γ , IL1 et IL6, pouvant altérer la reconnaissance des érythrocytes sénescents par les macrophages et par le dépôt d'anticorps et de complément sur les hématies ainsi que provoquer des dommages inflammatoires mécaniques dus au dépôt de fibrine dans la micro-vascularisation^[40].

En outre, les facteurs iatrogènes, au cours des maladies graves, ne sont pas rares, incluant la perte de sang par phlébotomie, par saignement gastro-intestinale au cours des sondes nasogastriques, le traitement par anticoagulants, ainsi que les anti-inflammatoires qui favorisent l'ulcération gastroduodénale^[3].

ASPECTS

DIAGNOSTIQUES

Partie 2 : Aspects diagnostiques des anémies des maladies chroniques

1 Circonstances de découverte

L'anémie inflammatoire est révélée par :

- ✓ un bilan initial d'un syndrome inflammatoire clinique général associant une fièvre par l'action d'interleukine et une altération de l'état général plus marquée en cas d'inflammation chronique consécutive à la sécrétion de TNF,
- ✓ une symptomatologie clinique en rapport avec l'affection causale (maladie/infection chronique). De ce fait, l'affection primaire aura ses propres manifestations et les symptômes ressentis varieront donc.
- ✓ un syndrome anémique non spécifique. Dans ce cas, la symptomatologie spécifique s'intrique avec le syndrome anémique.

L'anémie inflammatoire est un diagnostic clinique qui nécessite l'exclusion d'autres causes, ce qui peut être difficile, étant donné que les patients peuvent présenter une ou plusieurs comorbidités sous-jacentes.

Les situations étendues dans lesquels l'anémie des maladies chroniques est observée sont multiples et l'anémie elle-même peut-être multifactorielle, avec coexistence de contextes confondants pouvant modifier le profil hématologique des patients :

- ✓ Carences nutritionnelles (fer, Acide folique, cobalamine) ;
- ✓ Phlébotomies excessives, notamment pour les patients en soins intensifs ; pouvant jouer un rôle considérable et sous-estimé ;

- ✓ Thérapies : les effets des médicaments sont également importants car de nombreux immunosuppresseurs sont associés à l'anémie ;
- ✓ Hémoglobinopathies ;
- ✓ Saignement ou hémolyse par exemple, un patient atteint de lupus (ou d'autres maladies des tissus conjonctifs) peut avoir une anémie hémolytique auto-immune ou une arthralgie justifiant l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou stéroïdiens menant à un saignement gastro-intestinal ;
- ✓ Les maladies primaires de la moelle osseuse, ou l'infiltration de la moelle sans rapport avec l'état inflammatoire, devraient être prises en considération, surtout s'il y a présence de symptômes alarmants ou une anomalie préoccupante sur le frottis sanguin (un syndrome myélodysplasique, myélome multiple, lymphome non hodgkinien ou cancer métastatique).

De ce fait, il est primordial de considérer d'autres causes d'anémie, bien que l'état inflammatoire puisse expliquer l'anémie, afin de mettre en place une prise en charge ciblée et adéquate.

Ci-dessous, un tableau regroupant les paramètres pouvant modifier la sévérité de l'anémie inflammatoire avec leur mécanisme d'action.

ENTITE	Facteur spécifique	Mécanisme
SAIGNEMENT	Menstruations, hémorragie digestive, prise de sang itératives	Développement d'une carence en fer
CARENCES VITAMINIQUES	✓ Vit B12 ✓ Acide folique ✓ Vit D	✓ Altération de l'érythropoïèse, Hémolyse ✓ Formation accru de l'hepcidine et la rétention du fer
HEMOLYSE	✓ Maladies autoimmunes ✓ Affections malignes ✓ Maladies infectieuses	✓ Médiation par Ig ou complément ✓ Hémolyse médiée par Plasmodium ou Bbesia ; stimulation de l'érythrophagocytose ; Hémolyse en association avec les infections virales (EBV,CMV)
ATTEINTE RENALE	✓ Diminution de sécrétion de l'hepcidine ✓ Diminution de EPO ✓ Toxines urémiques	✓ Rétention de fer et mauvaise absorption alimentaire ✓ Maturation érythroïde déficiente ✓ Différenciation des précurseurs érythroïdes altérée
INFECTIONS	✓ Helicobacter pylori ✓ Parvovirus B19, CMV,EBV, HIV, VHC ✓ Leishmania, Plasmodium	✓ Réduction de l'absorption du fer ✓ Pancytopenie, prolifération des hématies altérée, hémolyse ✓ Infiltration de Moelle osseuse
TRAITEMENTS	✓ Chimiothérapie ✓ Antirhumatismaux non stéroïdiens ✓ IEC, IPP, Neuroleptiques ✓ Antiagrégants ✓ Héparinothérapie ✓ Radiothérapie	✓ Prolifération et apoptose des précurseurs érythroïdes ✓ Saignement infra clinique ✓ Prolifération des précurseurs érythroïdes ✓ Saignement infra clinique ✓ Réduction de l'hepcidine, saignement infra clinique ✓ Endommagement des précurseurs érythroïdes
HORMONES	✓ Estrogènes/ Testostérone ✓ Hormones thyroïdiennes	✓ Régulation de l'hepcidine ✓ Réduction de la prolifération des précurseurs érythroïdes
POLYMORPHISME GENETIQUE	✓ Tf, TMPRSS6, DMT1 ✓ Hpcidine	✓ Altération de l'absorption du fer ✓ Amélioration où Diminution du transfert du fer à partir des entérocytes et macrophages
REGIME ALIMENTAIRE	Faible teneur en fer héminique	Réduction de la disponibilité et absorption du fer
OBESITE	Augmentation de taux d'hepcidine	Rétention cellulaire et alimentaire du fer
PATHOLOGIES HEMATOLOGIQUES MALIGNES	Myélodysplasie , Lymphome	Dysérythropoïese, Inflammation de moelle osseuse
FACTEURS LIES A L'AGE	Etat inflammatoire chronique dans le contexte de maladie chronique, Altération rénale, Carences vitaminiques, Myélodysplasie infra clinique	Dysérythropoïese , rétention du fer par l'hepcidine, diminution de l'activité de EPO

Tableau 3 : Facteurs modifiant la sévérité de l'anémie inflammatoire^[3].

2 Symptomatologie de l'anémie

Le tableau clinique dépend des mécanismes compensateurs mis en place par l'organisme. Deux types de signes cliniques sont spécifiques et communs des anémies indépendamment de la cause ^[46]:

- La pâleur : généralisée, cutanée et muqueuse.
- La symptomatologie fonctionnelle anoxique : ce sont des signes fonctionnels, non pathognomoniques, mais souvent révélateurs, notamment^[46] :
 - Signes Cardiovasculaires : Palpitation, lipothymies.
 - Douleurs liées à l'ischémie, notamment dans les territoires où les artères sont sténosées : artérite, angor.
 - Signes neurosensoriels : Acouphènes, scotomes, Vertiges, céphalées.
 - Autres : dyspnée, baisse de la libido, trouble du sommeil^[47] .

En cas d'anémie peu importante ou modérée, notamment le cas d'anémie inflammatoire, ou du fait de la grande variabilité individuelle dans la symptomatologie, le syndrome anémique clinique peut être latent et uniquement découvert à l'hémogramme. Dans certains cas L'anémie peut aggraver des états cardiovasculaires préexistants. Enfin, si l'anémie est profonde et brutale, elle peut même induire un tableau grave d'angine de poitrine amenant le patient en réanimation cardiaque d'où l'intérêt de l'évaluation systématique de la tolérance de l'anémie.

Les signes de mauvaise tolérance et de gravité sont recherchés devant toute anémie, ils comprennent^[46] ^[47] :

- Des signes de décompensation cardiaque : angor, claudication intermittente, insuffisance cardiaque.
- Des signes de décompensation pulmonaire : insuffisance respiratoire.

- Des signes de décompensation neurologique : scotomes, convulsions.
- Des signes de décompensation digestive.
- Des signes de choc (installation rapide de l'anémie) : sueurs, soif, chute de la tension artérielle, tachycardie.



Figure 9 : Pâleur cutanéomuqueuse.

3 Diagnostic biologique

Le diagnostic de l'anémie des maladies chroniques est retenu après exclusion des autres entités d'anémies, en particulier l'anémie ferriprive, pouvant coexister avec l'anémie inflammatoire et nécessitant des prises en charge spécifiques. Il est basé sur des altérations de l'homéostasie du fer ainsi que des preuves cliniques ou biologiques de l'inflammation.

- ❖ Les principales caractéristiques de l'anémie d'**HB** habituellement entre 8 - 9,5g/dL et s'effondre rarement en dessous de 6g/dL. Si on suspecte l'anémie des maladies chroniques avec une anémie sévère, d'autre étiologies de perte sanguine ou de destruction doivent être vigoureusement recherchées^[9].

- ❖ **VGM** oriente le diagnostic vers des causes plus précises qu'il s'agisse d'anémie micro, macro ou normocytaire. A savoir qu'un VGM normal est compris entre 80 et 100 μm^3 , au cours de l'inflammatoire l'anémie est initialement normocytaire, et peut devenir microcytaire avec la progression de la maladie.
- ❖ **CCMH** (**CCMH normale** = 32 à 36%) l'anémie est normochrome au début et hypochrome par la suite.

La numération des réticulocytes(ou mieux encore l'indice de réticulocytes) est généralement réduite dans l'anémie des maladies chroniques ainsi que l'anémie ferriprive, reflétant le caractère hypoproliférative de l'anémie. Le frottis sanguin permet l'apport de renseignements à propos de l'étiologie sous-jacente ; notamment une thrombocytose en cas d'hémorragie chronique, des granules toxiques dans les neutrophiles en cas de sepsis, des neutrophiles hyper-segmentés en cas de déficit nutritionnel mixte ou en cas de déficit en vit B9/B12 retrouvé dans les pathologies malignes^[9] .

De nombreux analyseurs d'hématologie modernes sont capables de calculer de nouveaux indices de globules rouges qui pourraient être utiles pour l'évaluation de différentes formes d'anémie. Deux parmi ces indices : **la Teneur en hémoglobine du Réticulocyte (CHr)** et le **pourcentage d'hypochromie des globules rouges (%HYPO)** peuvent fournir des informations sur l'approvisionnement en fer des hématies, et peuvent être utile pour guider la gestion de l'anémie des maladies chroniques^[48][49].

CHr est une mesure de l'hémoglobine dans les érythrocytes récemment formés, alors que le %HYPO indique le pourcentage de cellules ayant une teneur en Hb inférieure à 280 g/l. La première donne une évaluation relativement aiguë (48 h) de l'activité récente de la moelle osseuse et a été proposée comme marqueur de l'érythropoïèse précoce et déficiente en fer, alors que l'autre donne une image moyenne dans le temps (20-120j) ^[48][49].

Les paramètres classiques des érythrocytes, y compris HB, le VGM et CCMH informent sur les hématies matures, dont la durée de vie est de 120 jours, ayant pour conséquence une détection relativement tardive d'une carence en fer. De ce fait, le CHr s'est avéré utile dans la détection précoce de la carence en fer, ainsi que dans la surveillance de la réaction précoce au traitement du fer ; ceci aide à décider si la supplémentation améliore les taux d'Hb chez les patients. De plus, le CHr est indépendant de la réactivité de la phase aiguë^[48] [49] .



Figure 10 : Arbre décisionnel des anémies [50].

3.1 Syndrome inflammatoire biologique

La numération formule sanguine permet de déduire d'autres caractéristiques de l'inflammation, telles que une neutrophilie, monocytose ou thrombocytose. La détection de marqueurs inflammatoires non spécifiques ; par exemple, les augmentations du taux de vitesse sédimentation VS, des protéines C-réactives et du fibrinogène appuie également le diagnostic ^[51] ^[49].

3.2 Bilan martial

3.2.1 *Fer sérique et Ferritine*

Au cours de l'anémie inflammatoire, le **fer sérique** est diminué, tout comme dans l'anémie ferriprive, sauf que dans cette dernière le manque est absolu, contrairement à l'anémie des maladies chroniques où la pathogenèse est multifactorielle et le fer, malgré sa disponibilité, n'est pas accessible par les précurseurs d'érythrocytes.

La **ferritine** est une protéine de phase aiguë et a peu de valeur du fait qu'elle est à la fois un indicateur des réserves en fer (une fois l'inflammation est écartée) et d'inflammation, ainsi ses niveaux sont augmentés dans les états inflammatoires chroniques[>100 µg/L] , ce qui la rend moins précise lors de l'évaluation de l'anémie pendant les poussées de maladie. Les concentrations normales de ferritine sérique sont habituellement entre 15 et 300 µg/L. Par conséquent, chez les patients souffrant d'anémie inflammatoire la ferritine sérique est habituellement augmentée en raison de la rétention du fer par le système réticulo-endothélial et de l'augmentation de sa production suite à l'inflammation^[9] .

3.2.2 Transferrine et récepteurs de transferrine

La **transferrine** est augmentée tandis que la **saturation de transferrine en fer sérique** est réduite[10] [9]. Dans l'anémie des maladies chroniques, la réduction de la saturation en transferrine est due non seulement au manque de fer, mais aussi à l'augmentation de la production de transferrine. L'hyposidérémie due au piégeage du fer dans les cellules du système réticulo-endothélial et la faible teneur en fer sérique se traduisent par cette faible saturation de transferrine.

Le **récepteur de la transferrine soluble (sTfR)** est un fragment séparé de la transferrine membranaire dont les niveaux semblent être en corrélation avec le TfR. Sa mesure a été suggérée pour la distinction entre l'anémie inflammatoire et l'anémie ferriprive. Le récepteur de la transferrine est présent pratiquement sur toutes les cellules du corps, notamment sur les précurseurs érythrocytaires. La production des deux les molécules est régulée par la disponibilité du fer intracellulaire via l'interaction (IRE/IRP)[9] entre l'élément de réponse du fer IRE et la protéine régulatrice du fer. Par conséquent, une faible disponibilité en fer entraîne une augmentation de TfR et de sTfR^{[10] [48]}.

Les niveaux de sTFR augmentent dans l'anémie ferriprive avec une disponibilité du fer pour l'érythropoïèse diminuée, alors que les taux dans l'anémie inflammatoire peuvent ne pas différer de l'état stable avec des valeurs similaires chez les patients non anémiques. Le résultat étant que le taux de sTfR dans l'anémie inflammatoire est habituellement plus bas que dans l'anémie ferriprive parce que l'expression des récepteurs de la transferrine est affectée négativement par les cytokines inflammatoires et positivement par la carence en fer et donc dans des directions opposées, équilibrant ainsi leur impact^{[9] [48]}.

3.3 Myélogramme

Il est rarement pratiqué et d'une valeur limitée dans le diagnostic de l'anémie des maladies chroniques. Ainsi d'autres méthodes moins invasives d'exploration sont nécessaires. S'il est pratiqué, il montre une sidéroblastose normale et surtout l'excès de fer dans les macrophages en coloration de Perls qui est le Gold standard pour l'exploration des réserves en fer^[48].

3.4 Mesure du taux d'hepcidine

Le rôle central joué par l'hepcidine dans la pathogenèse de l'anémie inflammatoire pousse à suggérer que la mesure des niveaux d'hepcidine pourrait être un outil utile dans le diagnostic et l'évaluation d'une éventuelle anémie. Actuellement, l'hepcidine est proposée étant le marqueur le plus précis pour la différenciation entre l'anémie ferriprive et l'anémie inflammatoire ^[9].

Les premiers outils de mesure de l'hepcidine sont basés sur son extraction sélective par chromatographie par échange de cations de l'urine, et ont été laborieux. Mais plus récemment, la spectrométrie de masse et les méthodes immunologiques qui mesurent les niveaux d'hepcidine dans l'urine et le sérum ont été développées avec un potentiel d'utilisation clinique, et certains sont actuellement disponibles. Cependant, ce dosage n'est pas de pratique courante en raison de ses coûts et du besoin de laboratoires spécialisés^[48].

Les taux élevés d'hepcidine sérique ont été observés dans une variété de maladies inflammatoires, y compris les affections rhumatologiques, les MICI, les infections, le myélome multiple, le lymphome non hodgkinien.

Bien que les niveaux d'hepcidine soient généralement élevés dans ces anémies inflammatoires, ils peuvent ne pas l'être chez les patients qui présentent simultanément l'anémie inflammatoire et ferriprive. L'augmentation de la production

d'hépcidine induite par l'inflammation est contrée par l'effet de la carence en fer. En effet, les effets à long terme d'hépcidine peuvent provoquer une carence en fer par une réduction d'absorption intestinale, et donc l'utilisation des niveaux d'hépcidine dans la pratique quotidienne pour diagnostiquer l'anémie des maladies chroniques devra être évalué avec soin^{[48][7][9]}.

En effet, dans une étude, l'hépcidine évaluée chez des patients atteints avec CRP >5 mg/L a été significativement accrue comparativement aux patients hors phase aiguë. Néanmoins, l'hépcidine ne présente qu'une légère supériorité dans la prédiction du déficit fonctionnel en fer par rapport à la ferritine et ceci chez les patients atteints de CRP>5 mg/L^[49].

La mesure de l'hépcidine présente les mêmes limites dans la discrimination de la dose infectieuse chez les patients atteints d'anémie mixte que la ferritine et la transferrine, dont les niveaux devraient changer lors des poussées des maladies^[49].

3.5 EPO

L'érythropoïétine (EPO) est produite par les cellules médullaires rénales en réponse à l'anémie ainsi qu'à l'hypoxie.

La mesure des niveaux d'EPO n'est utile que pour les patients anémiques présentant des niveaux d'hémoglobine inférieurs à 10 g/dl, puisque l'EPO dans des concentrations plus élevées d'hémoglobine reste dans des marges normales. Les résultats d'analyse d'EPO ont une valeur prédictive d'une réponse au traitement de l'anémie des maladies chroniques par des agents stimulants l'érythropoïèse.^{[9][41]}

Après un traitement à l'érythropoïétine humaine recombinante (époétine) pendant deux semaines, un taux sérique d'érythropoïétine supérieur à 100 U/L ou un niveau de ferritine supérieur à 400 ng/ml^[9] prédit une réponse insuffisante chez 88 % des patients atteints de cancer ne recevant pas de chimiothérapie concomitante.

Les changements du taux d'hémoglobine ou du nombre de réticulocytes au fil du temps indiquent une réponse au traitement par l'époétine ^{[9][41]} .

3.6 Facteur de différenciation de la croissance GDF15

Le facteur de différenciation de la croissance 15 (GDF15) est une hormone dérivée de l'érythropoïèse qui est nettement accrue dans les β -thalassémies et l'anémie dyserythropoïétique congénitale. Il inhibe l'expression de l'hepcidine, contribuant ainsi à la surcharge en fer observée dans ces anémies.

Les niveaux de GDF15 ont été étudiés chez des patients d'anémie des maladies chroniques, d'anémie des maladies chroniques/anémie ferriprive et anémie ferriprive. Les sujets avec d'anémie des maladies chroniques et anémie maladies chroniques/anémie ferriprive ont montré des niveaux significativement plus élevés de GDF15 que les patients atteints d'anémie ferriprive seule, et ces concentrations de GDF15 ont été corrélées avec l'IL-1b, suggérant ainsi que l'inflammation induit l'expression de GDF15, bien que le raisonnement physiopathologique demeure flou^[48].

Il n'existe actuellement aucun critère uniforme sanguin périphérique au laboratoire pour un diagnostic fiable de l'anémie des maladies chroniques d'où la nécessité d'évaluer plusieurs paramètres de laboratoire dans le diagnostic^[48] .

4 Diagnostic différentiel

Les patients avec des troubles inflammatoires chroniques sont également à risque de développer une carence en fer, par exemple, la perte de sang occulte/extériorisé qui se produit fréquemment dans des pathologies comme les maladies inflammatoires de

l'intestin, l'hémodialyse chronique, et l'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'anti-thrombotiques.

Le diagnostic de l'anémie des maladies chroniques est associé à l'exclusion des autres types d'anémie, plus précisément l'anémie ferriprive qui partage la même symptomatologie avec un taux de fer sérique effondré rendant ainsi la distinction moins évidente.

Le challenge est aussi d'établir un diagnostic lors de l'existence concomitante des deux entités d'anémie microcytaire les plus répandus, l'anémie inflammatoire et l'anémie ferriprive, plus particulièrement chez des patients avec des saignements secondaires à la pathologie initiale, ou un déficit en fer causé par la malnutrition qui vient s'ajouter à l'inflammation chronique.

Microcytic anemia								
	RBC	Hb	MCV	MCHC	RDW	Iron	Ferritin	TIBC
Iron deficiency	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low	High
Thalassemia	Normal or high	Low	Very low	Low	Low	Normal	Normal	Normal
Chronic disease	Normal or low	Low	Low or normal	Normal	Low	Low	Normal	Low

Abbreviations: Hb, hemoglobin; TIBC, total iron binding capacity.

Data from Refs.^{2,9,17}

Tableau 4: Comparaison entre les étiologies de l'Anémie microcytaire^[50].

Enfin, en considérant la physiopathologie multifactorielle de l'anémie des maladies chroniques et le mécanisme hypergénératif, les carences en vitamines devraient être exclu. L'acide folique et la vitamine B12 sont essentiels pour l'érythropoïèse et la supplémentation pourraient être nécessaire en anémie inflammatoire. De plus, un déficit en vitamine D, un régulateur négatif potentiel de l'expression de l'hépcidine^[52] ^[53], peut être associé à l'anémie ainsi une supplémentation peut être bénéfique et

corrige/améliore en partie, notamment chez les sujets âgés, l'anémie des maladies chroniques et ceci en réduisant le taux d'hépcidine ^[7] .

Comme mentionné plus haut, le plus difficile est de différencier une carence en fer et anémie des maladies chroniques, les 2 types d'anémie les plus fréquents. Typiquement, le fer sérique et la saturation en transferrine sont tous les deux ont diminués dans l'anémie ferriprive et l'anémie inflammatoire, tandis que les niveaux de transferrine sont augmentés dans la première et normaux ou diminués dans la deuxième.

Diverses directives et méthodes de procédure donnent à penser que le diagnostic doit être guidé par la concentration de ferritine sérique. Par conséquent, l'anémie ferriprive est plus probable si la ferritine est inférieure à 30 mg/L, et L'anémie inflammatoire à partir d'une ferritine supérieure à 100 mg/L [49]. Cependant, ces extrémités sont rarement observées dans la pratique clinique quotidienne.

Le rapport de sTFR au log de la ferritine sérique a été a proposé pour le diagnostic de l'anémie des maladies chroniques, et en particulier pour la différencier d'une carence en fer vraie. { Un ratio <1 rend l'anémie inflammatoire probable, alors que des ratios >2 suggèrent que les réserves de fer sont déficientes, avec ou sans anémie inflammatoire }^[48].

Le taux d'hépcidine dans le sérum est actuellement proposé comme le marqueur sérologique et l'outil le plus précis pour la différenciation entre l'anémie inflammatoire et ferriprive vu son rôle important dans la physiopathologie. Les différences importantes entre les deux entités d'anémie ainsi que les résultats dans les situations où les deux coexistent sont énumérés dans le tableau ci-dessous.

	ID	AI	AI/IDA
Iron	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓
Transferrin	↑ ↑	↓ ↓	N or ↓
Transferrin sat.	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓
Ferritin	↓ ↓	↑ ↑	N or ↑
Zinc protoporphyrin	↑ ↑	N or ↑	↑ ↑
sTfR	↑ ↑	↓ ↓	↑
sTfR/log ferritin	↑ ↑	↓	↑
Hepcidin	↓ ↓	↑ ↑	N or ↓
C-reactive protein	N	↑ ↑	↑

Data from Heming N, Montravers P, Lasocki S. Iron deficiency in critically ill patients: highlighting the role of hepcidin. Crit Care 2011;15:210–6.

Abbreviations: N, normal; ↑, increased; ↓, decreased.

Tableau 5 :paramètres de différenciation de l'anémie inflammatoire et ferriprive^[54].

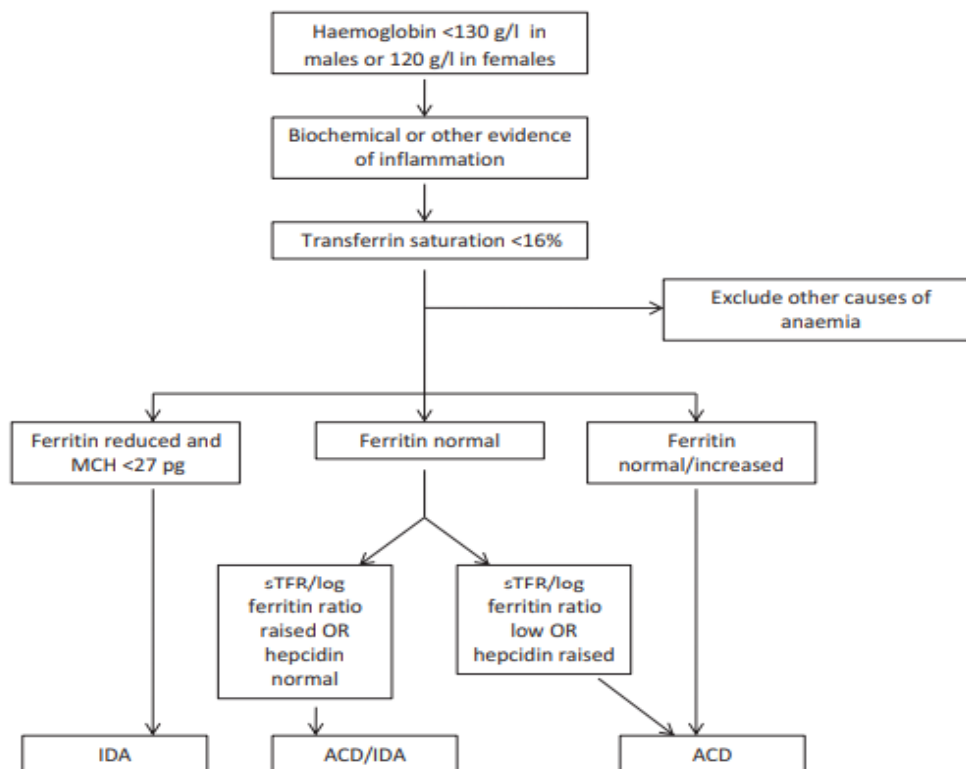


Figure 11 : Algorithme possible pour le diagnostic différentiel de l'anémie des maladies chroniques, l'anémie ferriprive et l'association des deux^[48].

ASPECTS

THÉRAPEUTIQUES

Partie 3 : Aspects thérapeutiques des **anémies des maladies chroniques**

Les recommandations en matière d'approche de l'anémie des maladies chroniques consistent dans, un premier temps, le traitement de la maladie sous-jacente, puisque l'anémie n'est qu'une manifestation secondaire et lorsque cela est possible. En général, l'inversion de l'état inflammatoire sous-jacent améliore voire même corrige l'anémie, par exemple : le traitement par inhibiteurs combinés de TNF améliore significativement l'Hb chez les patients atteints MICI , également chez les patients souffrant de PR par anti-TNF et méthotrexate ainsi que dans la pseudopolyarthrite Rhizomélisque traitée par corticoïdes et dans le VIH traité par les antirétroviraux^[48] .

Malheureusement, un tel traitement n'est pas toujours possible et les patients atteints d'anémie des maladies chroniques ne parviennent pas toujours à une rémission complète de la maladie sous-jacente responsable et l'anémie persiste alors, affectant ainsi la qualité de vie, les performances du patient et augmentant la morbidité et la mortalité. Dans ces cas, un traitement spécifique de l'anémie doit être envisagé^{[7][40]} .

L'objectif de la mise en place d'un traitement de l'anémie des maladies chroniques est principalement l'amélioration de la capacité de transport d'oxygène dans le sang et de la prise en charge de la maladie sous-jacente elle-même. Dans le cas d'anémie grave mortelle où les dommages aux organes peuvent être menaçants et l'hyperactivation des mécanismes cardiaques compensatoires peuvent avoir des conséquences délétères, un traitement urgent évitera le pronostic faible souvent attribué à l'anémie des maladies chroniques notamment chez les patients atteints de maladies rénales chroniques, de cancers et d'insuffisance cardiaque congestive^[9] .

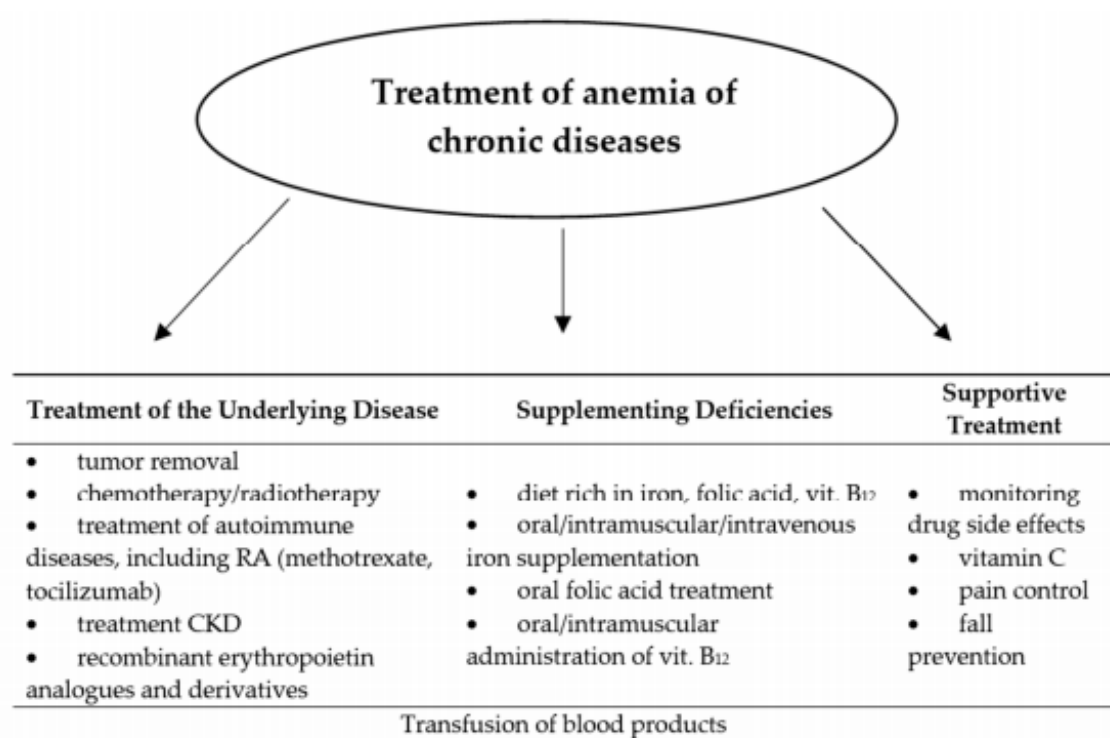


Figure 12 : Traitement de l'anémie des maladies chroniques ^[28].

1 Transfusions

Le traitement par transfusions sanguines est utilisé en phase aigüe comme moyen rapide et efficace d'intervention, et particulièrement utile dans une anémie sévère (Hb inf à 8g/dl) ou une anémie mortelle (Hb inf à 6.5g/dl), et notamment si aggravée par l'hémorragie étant la complication principale.

Ce traitement par transfusion a été attribué à une augmentation de la survie chez les anémiques atteints d'IDM, mais une défaillance de plusieurs organes et une mortalité accrue en milieu de soins intensifs ont été associée à la transfusion elle-même.

Il n'est pas recommandé, dans le cadre de la gestion de l'anémie des maladies chroniques, chez les patients atteints de maladies rénales ou de cancer de traiter par les transfusions sanguines en raison des risques de la transfusion à long terme, notamment la surcharge en fer et la sensibilisation aux antigènes HLA qui peuvent survenir chez les patients avant la transplantation, mais également le risque d'une transmission virale, de réactions allergiques et de surcharge hydrique^{[54] [41]} .

La transfusion est largement disponible et est un moyen simple pour traiter l'anémie sévère, mais le sang reste précieux et coûteux et cette thérapie comporte des risques importants à considérer, ainsi elle devrait être réservée aux anémies sévères ou mortelles dans le contexte de l'anémie des maladies chroniques, et n'est donc pas un traitement approprié pour les patients atteints de cette forme d'anémie chronique^{[48][56]} .

2 Facteurs hématopoïétiques dans l'anémie des maladies chroniques

Chez l'adulte, un régime alimentaire approprié doit considérer la demande et l'exigence du système pour les micronutriments et les vitamines. Grâce à une alimentation équilibrée et variée, et même avec des saignements périodiques, un dérèglement de la production de globules rouges ou une hémolyse accrue, Il est beaucoup plus facile de maintenir la stabilité des paramètres hématologiques.

Bien que les déficiences isolées en facteurs hématopoïétiques dans la plupart des situations déterminent le type d'anémie, dans le cas de l'anémie des maladies chroniques ce ne sont qu'un chapitre du mécanisme pathologique de ce trouble. Dans cette dernière, au lieu d'une déficience de chaque facteur isolé, un déficit en différents facteurs hématopoïétiques est plutôt perçu. Cela justifie la supplémentation en fer, folate et vitamine B12 au cours du traitement. De plus , un apport suffisant en vitamine

C ne pourra être que bénéfique en raison de son effet facilitateur dans l'absorption intestinale pour lequel il est souvent additionné aux préparations de fer^[55] .

Type of Hematopoietic Factor	Route of Administration	Advantages	Disadvantages
iron	oral	high safety of use, absence of non-transferrin bound iron (NTBI) in the blood.	limited effectiveness, poor absorption, interaction with other drugs, nausea, vomiting, constipation, diarrhea, itching, rash, erythema
	intramuscular	quick correction of deficiency, less frequent dosing, longer effect, less frequent gastrointestinal ailments, an alternative for swallowing disorders	the need for hospital administration, dysgeusia, headache and dizziness, palpitations, shortness of breath, bleeding, abscess, skin necrosis at the injection site
	intravenous	quick correction of deficiency, less frequent dosing, longer effect, less frequent gastrointestinal ailments, an alternative for swallowing disorders	the need for hospital administration, possible anaphylactic reaction, possible development of infection or exacerbation of sepsis, risk of iron overload, a sharp increase or decrease in blood pressure
vitamin B ₁₂	oral	good tolerability, low risk of overdose, rather as maintenance treatment	poorly absorbed from the gastrointestinal tract (1% of the dose), difficulties in compensating for deficiency
	intramuscular	the method of choice in supplementing the large deficiency, longer effect, less frequent dosing	pain at the injection site, rarely anaphylactic shock and death, and hypersensitivity reactions, pruritus, rash, transient diarrhea
folic acid	oral	the method of choice, good tolerance, well absorbed from the gastrointestinal tract, low risk of overdose	allergic skin reactions, gastrointestinal disorders, nausea, vomiting, sleep disturbance, depression or agitation

Tableau 6 : Bénéfices et inconvénients/effets secondaires de la supplémentation en facteurs hématopoïétiques en fonction des voies d'administration^[55].

3 Supplémentation en fer

Contrairement à l'anémie ferriprive, la thérapie par le fer n'est pas la première démarche thérapeutique à envisager dans les anémies des maladies chroniques et peut même être inefficace puisque la physiopathologie en cause est un défaut de disponibilité du fer et non pas une carence^[9].

Le fer par voie orale est mal absorbé en raison de l'altération de l'absorption duodénale, en effet, le fer est piégé dans le système réticulo-endothélial, par l'action des cytokines, comme expliqué précédemment dans la physiopathologie^[41]. Pour cela les préparations parentérales sont évidemment supérieures aux préparations orales^[49] et ce peut-être par voie intraveineuse et intramusculaire.

Le fer intraveineux est généralement administré sous forme de dose de charge et de Fer-Dextran par perfusion lente. Son effet secondaire majeur est la réaction anaphylactique grave et parfois mortelle qui peut se produire, et donc requiert une structure de prise en charge d'urgence à proximité. Les patients atteints de MICI et de Maladies rénales chroniques ont tous été connus pour bénéficier du fer parentéral.

En outre, la thérapie en fer est controversée. Plusieurs micro-organismes et cellules tumorales utilisent l'excès de fer pour leur prolifération cellulaire, ainsi la séquestration du fer dans le système réticulo-endothélial est une stratégie de défense pour empêcher la croissance des pathogènes. Une étude chez les patients hémodialysés et sous fer parentéral montre que les patients avec une saturation en transferrine supérieure à 20% et un niveau de ferritine supérieur à 100ng/ml avaient un risque plus élevé de développer une bactériémie en raison du fer qui a un effet inhibiteur sur le système immunitaire en réduisant les voies médiées par l'interféron. De plus la thérapie de fer de longue durée favorise la formation de substances toxiques notamment les radicaux

d'hydroxyle qui causent des lésions tissulaires et endothéliales avec un risque accru d'évènements cardio-vasculaires aigus^{[41][9]}.

D'autre part, la thérapie de fer peut conférer des avantages. En inhibant la formation de TNF- α , le traitement peut donner de meilleurs résultats et réduire l'activité de la maladie dans la PR ou la maladie rénale terminale. Egalement, le traitement doit être envisagé dans certains cas de carence absolue en fer qui peut exister chez les patients atteints d'anémie inflammatoire ou les patients ne répondant pas à l'EPO, comme la carence en fer peut être en cause^[9].

Aussi, une carence fonctionnelle en fer se développe dans des conditions d'érythropoïèse intense pendant le traitement par les agents stimulants l'érythropoïèse, ainsi le fer a été démontré pour améliorer les taux de réponse à la thérapie par ces agents notamment chez les cancéreux sous chimiothérapie et chez les hémodialysés^{[41][7]}.

Cependant, la thérapie en fer n'est pas recommandée chez les patients atteints d'anémie des maladies chroniques présentant un taux de ferritine élevé ou normal (sup à 100ng/ml) en raison d'effets indésirables possibles dans ce contexte^[41].

4 Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs)

Les agents stimulants l'érythropoïèse ont été approuvés dans le traitement de l'anémie des maladies chroniques dû aux cancers, chimiothérapie anti-cancéreuse, les maladies rénales chroniques et HIV. Le pourcentage de patients qui réagissent à cette thérapie est de 25% dans les syndromes myélodysplasiques, 80% dans le myélome multiple et jusqu'à 95% dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie rénale chroniques^[41].

Ces agents stimulant l'érythropoïèse(ASE) ont démontré leur efficacité, notamment en termes d'épargne transfusionnelle et à l'heure actuelle, les ASEs sont utilisés de façon conservatrice, dans le but de réduire les besoins en transfusions. Leur utilisation est justifiée par la pathogenèse de l'anémie inflammatoire, qui comprend un émoussement de la réponse à l'EPO avec une sensibilité réduite des précurseurs érythrocytaires par l'action des cytokines associée à des niveaux sériques d'EPO plus faibles que ce qui serait prévu pour le degré d'anémie observé^[48] .

De nombreuses études ont évalué les ASEs en PR et ont montré que Hb a augmenté de 2,5 g dans la majorité des cas, ainsi qu'une amélioration de l'activité de la maladie, du score, du nombre d'articulations enflées, du nombre d'articulations atteintes, de VS et CRP^[51] .

Leur mode d'action implique la neutralisation des effets antiprolifératives des cytokines pro-inflammatoires, ainsi que la stimulation de l'absorption de fer et la synthèse d'hème dans les précurseurs érythrocytaires. Un déficit fonctionnel en fer devrait être soupçonné chez les patients ne répondant pas au traitement dans les premières 4-8 semaines^[51]. Ainsi, ces agents doivent être utilisés en conjonction avec la thérapie en fer avec un objectif d'Hb à atteindre compris entre 11-12g/dl.

Les dernières recommandations limitent l'utilisation de préparations à base de rhEPO pour le traitement de l'anémie associée à une maladie rénale chronique chez les personnes sans antécédents de maladie néoplasique et pour le traitement de l'anémie associée à la chimiothérapie des tumeurs solides, mais seulement chez les patients atteints avec Hb 9-11 g/dl et uniquement jusqu'à ce que la concentration atteigne 12 g/dl ^[55] .

L'administration de dérivés de l'érythropoïétine nécessite la surveillance constante des numérations sanguines et des effets indésirables à long terme de ce traitement ^[55]. Parmi les effets secondaires les plus communs de l'EPO qui devraient être évalués chez

chaque patient on cite : le risque cardio-vasculaire notamment HTA, Convulsions /encéphalopathie hypertensive, les complications thromboemboliques, la carence en fer, syndrome pseudo-grippal et le risques de récurrence tumorale chez les patients atteints d'anémie des maladies chroniques liée à la malignité^[9].

Des suggestions indiquent que certaines cellules tumorales (cancer du poumon, cancer du sein, carcinomes à cellule squameuse de la région de la tête et du cou)^[55], pourraient exprimer des récepteurs de l'EPO, augmentant la possibilité de modulation de la croissance tumorale par EPO via les effets cytoprotecteurs. Les préparations d'EPO chez ces patients peuvent, malgré une amélioration du bien-être temporaire, aboutir à la progression de la maladie ou au décès prématuré^[55].

Une étude randomisée de l'EPO chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) qui ne recevaient pas de chimiothérapie a été interrompue prématurément lorsqu'un taux de mortalité plus élevé a été observé dans le groupe recevant l'EPO.

L'étude CHOIR (Correction of Haemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) a montré que le fait d'essayer d'atteindre un niveau cible de Hb de 13,5 g/dl (comparativement à 11,3 g/dl) augmentait le risque d'événements cardiovasculaires et n'améliorait pas la qualité de vie. De plus, l'étude TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp therapy) a démontré que les patients avec le diabète et les maladies rénales chroniques étaient plus à risque d'AVC après l'administration de l'ASE et aucun avantage clair n'a été observé^[48].

Ceci a mené la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis à recommander la prescription de la dose la plus faible d'ASE qui ferait graduellement augmenter le taux d'Hb qui éviterait le besoin en transfusion. Elle a également indiqué que le traitement par les AES pourrait augmenter le risque d'événements cardiovasculaires graves et de décès lorsqu'il est administré pour atteindre des niveaux

de Hb > 12 g/dl^[48] et encore un risque plus élevé lorsque le taux d'Hb augmente de plus de 1 g toutes les deux semaines^[57].

Trois agents érythropoïétiques sont actuellement disponibles : l'époétine alfa, l'époétine bêta et la darbépoétine alfa, qui diffèrent en ce qui concerne leur composition pharmacologique, leur affinité de liaison des récepteurs et leur demi-vie plasmatique, permettant ainsi différentes stratégies de dosage et de prescription^[41]. Les doses initiales pour débuter un traitement en ASE sont 100–150 U/kg, à administrer en injection sous-cutanée, trois fois par semaine, bien que des doses plus élevées puissent être nécessaires chez certains patients.

Spécialités / DCI	Lignée de production	Demi-vie plasmatique	Principales indications
Eprex® époétine alpha	CHO	Environ 24 h en sous-cutané (4 h en IV)	– Insuffisance rénale chronique chez les patients dialysés – Insuffisance rénale chronique chez les patients non dialysés – Chimiothérapies – Programmes de transfusion autologue – Diminution des besoins transfusionnels en orthopédie (Eprex® et Binocrit®)
Binocrit® époétine alpha			
Rétacrit® époétine zêta			
NéoRecormon® époétine bêta	CHO	13 à 28 h en sous-cutané (4 à 12 h en IV)	– Insuffisance rénale chronique chez les patients dialysés – Insuffisance rénale chronique chez les patients non dialysés – Chimiothérapies – Programmes de transfusion autologue – Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré
Aranesp® darbépoétine	CHO	73 h en en sous-cutané (21 h en IV)	– Insuffisance rénale chronique – Chimiothérapies
Dynépo® (suspendu) époétine delta	Lignée humaine	27 à 33 h en sous-cutané (4,7 à 13,2 h en IV)	– Insuffisance rénale chronique
Mircera® méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta	CHO	139 à 142 h en sous-cutané (134 h en IV)	– Insuffisance rénale chronique

Tableau 7 : Principales indications de l'EPO selon différents types.

DCI	Nom Commercial	Dose initiale	Augmentation de dose si pas d'augmentation de l'Hb (1 g/dL à 4 sem)
Epoétine alfa	EPREX® BINOCRIT®*	450 UI/kg x1/sem.	Non recommandé
Epoétine bêta	NEORECORMON®	30000 UI /sem (450 UI/kg x1/sem)	Non recommandé
Epoiétine thêta	EPORATIO®** ^{SH}	20000 UI x1/sem	40000 UI x1/sem
Epoiétine zêta	RETACRIT®*	450 UI/kg 1 fois/sem	Non recommandé
Darbepoétine alfa	ARANESP®	2,25 µg/kg x1/sem ou 500 µg (6,75 µg/kg) x1/3 sem	Non recommandé

Différents ASE disponibles en France et posologies recommandées
*Les * indiquent un produit biosimilaire*

Tableau 8 : ASE en oncologie ^[58].

5 La vitamine D

La lien entre la vitamine D et l'anémie inflammatoire est actuellement mieux compris, et indique que la prévalence la plus élevée de carence en vitamine D a été observée chez les patients atteints d'anémie des maladies chroniques. Comme mentionné précédemment, la vitamine D pourrait supprimer la voie des cytokines pro-inflammatoires et avoir un rôle direct dans l'érythropoïèse ainsi que dans la régulation de l'hepcidine. Une supplémentation en vitamine D chez des patients sains en bonne santé avait montré une diminution (de 50% pendant 3 jours) de la valeur d'hepcidine. D'autre études chez les patients atteints de maladies rénales chroniques suggèrent que les besoins en ASE diminuaient avec la supplémentation en vitamine D^[53] ^[51] .

6 Nouvelles thérapies

Experimental therapeutics for the treatment of AI (not including ESAs)				
Agent or Activity	Target	Chemistry	Development Status	Key Published Results
Tocilizumab	IL-6 receptor	Humanized monoclonal antibody	Approved to treat rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis (Genentech, Roche, Chugai)	Tocilizumab rapidly reduced hepcidin levels and improved anemia in patients with Castleman syndrome ⁵⁵ or rheumatoid arthritis ^{56,57}
Siltuximab	IL-6	Chimeric mouse-human monoclonal antibody	Submitted for FDA approval for multifocal Castleman disease (Janssen)	Siltuximab lowered hepcidin and improved anemia in patients with renal cell carcinoma ⁵⁸
Hepcidin binders	Hepcidin peptide	Monoclonal antibody	Preclinical to phase 1 (Lilly)	PR5-080 increased serum iron in monkeys ⁵⁹ NOX-H94 alleviated IL-6-induced anemia in a primate model ⁶⁰
		Anticalins	Preclinical (Pieris)	
Inhibitors of hepcidin production	Inhibit signaling by bone morphogenetic protein receptor type I	Spiegelmers	Phase 2 ^a (Noxxon)	LDN-193189 improved anemia in the mouse model of turpentine-induced AI ⁶¹ Hemojuvelin-Fc fusion protein alleviated anemia in a rat model of arthritis ⁴⁸ elicited by Group A streptococcal peptidoglycan-polysaccharide Heparin reduced hepcidin expression ⁶² in mice and serum hepcidin concentrations in patients ⁶² Antimouse hepcidin ASO improved anemia in a turpentine model of AI in mice ⁶³ Anti-TfR2 siRNA alleviated AI in rodent models ⁶⁴
		The kinase site of bone morphogenetic receptor I	Preclinical	
	Neutralize bone morphogenetic proteins	Soluble hemojuvelin-Fc fusion protein	Phase 2a ^a (FerruMax)	
		Heparin derivatives	Preclinical	
	Inactivate hepcidin mRNA	Antisense oligonucleotides (ASO)	Preclinical (Xenon/ISIS)	
	Inactivate transferrin receptor 2 mRNA	siRNA oligonucleotides	Preclinical (Alnylam)	
Ferroportin blockers	Hepcidin binding site on ferroportin	Monoclonal antibody	Phase 1 ^a (Lilly)	

Abbreviations: FDA, Food and Drug Administration; mRNA, messenger RNA; siRNA, small interfering RNA.

^a Clinicaltrials.gov.

Tableau 9: Thérapies expérimentales pour les traitement de l'anémie inflammatoire [59].

Bien qu'il existe plusieurs options de traitement disponibles, notamment l'EPO recombinée et la substitution en fer qui sont les traitements standards pour les anémies associées à l'inflammation chronique y compris l'anémie de la maladie rénale chronique, aucune ne semble parfaite. Les préoccupations concernant leurs effets secondaires, ainsi que la proportion significative des patients devenant résistants à l'EPO

au fil du temps, ont stimulé la recherche de thérapies alternatives et de nouvelles stratégies pour améliorer la prise en charge de l'anémie des maladies chroniques ^[60] .

Une meilleure compréhension, en se basant sur la physiopathologie de l'anémie inflammatoire, du rôle de l'hepcidine en tant qu'acteur clé dans la régulation du fer et le développement de l'anémie a ouvert la voie au développement de nouvelles thérapies ciblant l'axe hepcidine-Fpt. Ces dernières ont pour but de diminuer la production d'hepcidine et d'augmenter l'activité de la Fpt, et permettre ainsi une meilleure biodisponibilité de fer alimentaire pour l'érythropoïèse, tout en évitant les effets indésirables du fer intraveineux et l'administration d'ASE^[7] .

Des niveaux élevés d'hepcidine sont corrélés avec l'échec des ASE, ce qui indique que l'inhibition de l'hepcidine pourrait améliorer la réponse à l'érythropoïétine, et donc, une utilisation réduite des doses élevées^[9] .

En principe, les antagonistes de l'hepcidine peuvent neutraliser les cytokines stimulatrices de l'hepcidine (p. ex., BMP et IL-6), cibler les voies de signalisation du cytokinome (p. ex., STAT3 et BMPR-SMAD), stimuler l'érythropoïèse, se lier et neutraliser le peptide hepcidine (par exemple, les anticorps et d'autres molécules de liaison), empêcher la liaison de l'hepcidine à Fpt, ou interférer avec les voies d'internalisation de la Fpt^[7] .

Actuellement, plusieurs approches pour antagoniser l'hepcidine sont en cours d'élaboration et peuvent être divisés en 3 groupes :^{[49][61][62]}

- supprimeurs de production d'hepcidine : il s'agit de cibler les voies connues des régulateurs positifs de la production, ainsi réduire l'expression de l'hepcidine, y compris les inhibiteurs de la voie BMP6-HJV-SMAD, les inhibiteurs de la voie IL-6 ; les agonistes et stabilisateurs de Fpt, utiles pour corriger le déficit en fer fonctionnel de l'Anémie inflammatoire ;

- peptides qui neutralisent l'hepcidine, notamment les anticorps anti-hepcidine, ARN d'interférence courte et oligonucléotides anti-sens contre l'hepcidine et protéines de liaison de l'hepcidine (Les protéines d'anticaline, Spiegelmers) ;
- et agents interférents de l'hepcidine-Fpt.

Parce que ces anémies n'engagent pas le pronostic vital, le profil d'innocuité et l'efficacité des « antagonistes de l'hepcidine » seront le déterminant clé de leur utilisation thérapeutique. Les modèles de Souris ont fourni une preuve de concept pour le bénéfice potentiel antagoniste de l'hepcidine, et plusieurs ont atteint le stade préclinique, avec quelques essais humains pour des indications dans l'anémie ferriprive.

Compound	Target*	Stage of Development (Study)
Heparin derivatives	BMPs that stimulate hepcidin synthesis	Preclinical stage (Poli et al. ⁵⁷)
Soluble hemojuvelin	BMPs that stimulate hepcidin synthesis	Preclinical stage (Theurl et al. ⁵⁸)
Engineered hepcidin binders	Hepcidin	Preclinical stage (Hohlbaum et al. ⁵⁹) and phase 1 (Boyce et al. ⁶⁰)
Monoclonal antibodies	Ferroportin, blocking hepcidin access	Phase 1 (Sheetz et al. ⁶¹)
	BMP-6	Phase 1 (Sheetz et al. ⁶¹)
	Hepcidin	Phase 1 (Vadhan-Raj et al. ⁶²) and preclinical stage (Sasu et al. ⁶³)
	Hemojuvelin	Preclinical stage (Kovac et al. ⁶⁴)
Momelotinib	BMP receptor (ACVR1) and JAK1 and JAK2	Preclinical stage (Asshoff et al. ⁶⁵) and phase 3 (Mesa et al. ⁶⁶)†
TP-0184	BMP receptor (ACVR1)	Phase 1 (Peterson et al. ⁶⁷)
Prolyl hydroxylase inhibitors	HIF prolyl hydroxylases	Preclinical stage (Barrett et al. ⁶⁸) and phase 2 (Chen et al. ⁶⁹)‡

* ACVR1 denotes activin A receptor 1, BMP bone morphogenetic protein, HIF hypoxia-inducible factor, and JAK1 and JAK2 Janus kinase 1 and 2, respectively.

† The phase 3 study involved patients with myelofibrosis.

‡ The phase 2 study involved patients with chronic kidney disease.

Tableau 10: phases d'essais des différents traitements en cours de développement [8].

6.1 INHIBITEURS DE PRODUCTION/SYNTHESE DE L'HEPCIDINE

6.1.1 Antagonistes des BMP ou leurs voies

6.1.1.1 Ciblage basé sur l'héparine de la voie BMP/SMAD

La voie BMP-SMAD est au cœur de la régulation positive transcriptionnelle de la synthèse de l'hepcidine. Diverses protéoglycanes sulfatés sont connues pour lier les BMP. L'Héparine, connue sous 2 formes : bas poids moléculaire (HBPM) et non fractionnée (HNF) est utilisée principalement pour traiter ou prévenir les maladies thromboemboliques, a été récemment prouvé pour son efficacité en diminution des concentrations d'hepcidine chez les souris et humains sous traitement pour thrombose veineuse.

Une étude a démontré que l'HNF (>4 µg/mL) séquestre les BMP et bloque la phosphorylation du SMAD, engendrant une baisse de l'ARNm de l'hepcidine dans les cellules de l'HepG2 [Les cellules HepG2 sont une lignée cellulaire provenant du tissu hépatique d'un patient présentant un carcinome hépatocellulaire (CHC)].^[63]

Cette réduction de l'hepcidine a également été observée avec l'HBPM, l'énoxaparine et le fondaparinux, sauf que cela exige des concentrations beaucoup plus élevées (40 µg/ml et > 200 µg/ml, respectivement) pour réduire les concentrations d'hepcidine.^[63]

Néanmoins, l'effet anticoagulant de l'héparine complique son utilisation, de ce fait, les variantes d'héparines ayant une séparation glycolaire, RO-68 et RO-82, ont été approuvées pour l'absence de liaison antithrombine tout en demeurant de puissants inhibiteurs de l'hepcidine ou suppression complète de l'expression Hpcidine utile pour le traitement des troubles avec excès d'Hpcidine. Il a aussi été démontré que

l'héparine sursulfatée SSLMWH-19 permet un effet antagonisant de l'hepcidine plus élevé que le RO-68 ou le RO-82 mais préserve ses propriétés anticoagulantes marginales.^{[63] [64]}

6.1.1.2 Les inhibiteurs des récepteurs BMP(BMPR)

L'inhibition des BMPR type 1 avec implication d'ALK2/3/6 par la dorsomorphine entraîne une diminution de la phosphorylation des SMAD1/5/8.

LDN-193189, dérivé de dorsomorphine présentant un intérêt particulier par sa disponibilité, a démontré son effet inhibiteur sur la phosphorylation de la SMAD1/5/8 à médiation BMP4 chez les rats atteints d'anémie des maladies chroniques, avec une amélioration du taux de fer plasmatique et de la Fpt et une baisse en ferritine^[63].

Récemment, les scientifiques ont tiré au clair l'anticorps momelotinib qui cible l'ALK2 et entraîne une diminution de synthèse d'hepcidine chez les rats anémiques. En plus, il a été démontré que l'anémie provoquée par l'huile de térébenthine chez la souris est améliorée suite à deux doses par voie orale à un intervalle de 8h de TP-0184 et ceci par son effet bloqueur de l'ALK2.^[63]

Quoique le momelotinib et le TP-0184 semblent tous les deux spécifiques à l'ALK2, la dorsomorphine et le LDN-193189 ont des effets non ciblés, ce qui affaiblit leur potentiel en tant qu'agents traitants^[63].

Imatinib et Spironolactone sont les deux médicaments approuvés cliniquement qui diminuent l'hepcidine par ciblage la voie BMP6 dans plusieurs types cellulaires (HuH7 qui est un type de lignée cellulaire hépatique humaine pouvant être cultivée en laboratoire à des fins de recherche, et hépatocytes primaires d'origine humaine et souris). Toutefois, l'imatinib n'est pas une option convenable pour le traitement en raison des effets indésirables multiples, notamment les douleurs abdominales,

nausées/vomissements, éruptions cutanées, œdèmes et la fatigue. En contrepartie, la spironolactone donne moins d'effets secondaires^[63].

6.1.2 Les inhibiteurs de HJV et des TFR2

Les anticorps monoclonaux humanisés ciblant l'HJV diminuent l'hepcidine et améliorent l'anémie dans trois modèles précliniques. Ces anticorps anti-hémojuvelines ont été appliqués avec succès sur un modèle de l'anémie des maladies chroniques chez la souris et le rat, et sur un modèle génétique chez la souris atteinte d'anémie ferriprive réfractaire.^[65]

Les anticorps de l'hémojuveline sont avantageux pour neutraliser l'hepcidine et améliorer le taux d'Hb dans les états inflammatoires ce qui évoque leur considération en tant que nouvelles éventualités thérapeutiques chez les sujets atteints d'anémie des maladies chroniques et d'anémie ferriprive réfractaire. Deux anticorps monoclonaux humanisés, h5F9.23 et h5F9-AM8, visant l'HJV, ont été administrés avec succès sur un modèle d'anémie inflammatoire chez la souris et le rat. Ces anticorps réagissent avec l'HJV humaine, du rat et de la souris et inhibent in vitro l'interférence HJV- ligands des récepteurs BMP (BMP 4 et 6) et la néogénine dans un essai de liaison. Le manque en thérapies certaines et efficaces dans les pathologies à taux élevé d'hepcidine et le rôle fondamental du HJV dans l'homéostasie systémique du fer font de ces anticorps une excellente option thérapeutique.^[65]

D'autre part, Plusieurs travaux ont montré que TRF2 est sollicité pour un contrôle approprié de l'hepcidine et joue également un rôle dans l'interaction EPO/EPO-R et est nécessaire pour le transport de l'EPO-R du réticulum endoplasmique à la surface des cellules. Par conséquent, des traitements ont été développés afin de viser l'expression TFR2 et de réduire ainsi l'expression de l'hepcidine. Une seule dose en intraveineux d'ARNi* contre TRF2 chez les souris a entraîné une diminution marquée

de TRF2 et de l'ARNm de l'hepcidine, tout en augmentant la saturation en transferrine.^[63]

Un ARN interférent* est un acide ribonucléique (ARN) simple ou double brin dont l'interférence avec un ARN messager spécifique conduit à sa dégradation et à la diminution de sa traduction en protéine. Dans la mesure où l'ARN joue un rôle crucial dans l'expression des gènes, l'ARN interférent permet de bloquer celle-ci en rendant «silencieux» tel ou tel gène.

6.1.3 Traitements visant la voie IL-6/STAT3

En 1993, les premières observations suggèrent que l'IL-6 est une cible potentielle de l'anémie des maladies chroniques, lorsque les scientifiques ont remarqué que le traitement des patients présentant des cellules rénales métastatiques de carcinome avec un anticorps anti-IL-6 murin a amélioré la thrombocytose et l'anémie paranéoplasique.

La maladie de Castleman multicentrique (MCD) (un trouble lymphoprolifératif associé à des niveaux élevés d'IL-6) s'est avérée utile comme prototype humain de l'anémie des maladies chroniques et un terrain d'essai pour les thérapies anti-IL-6.^{[48] [66]}

Après la mise en évidence du rôle crucial de l'IL-6 dans la régulation inflammatoire de l'hepcidine, Les stratégies thérapeutiques anti-IL-6 initialement élaborées pour d'autres indications semblent avoir des effets bénéfiques sur la réduction de l'hepcidine. Bien que des rapports publiés utilisent l'anticorps anti- récepteur-IL-6, des approches ciblant l'IL-6 lui-même ou sa voie de signalisation serait également susceptible de supprimer l'hepcidine quand il est augmenté en raison de l'infection ou l'inflammation.^[67]

Leurs effets avantageux dans d'autres manifestations des maladies inflammatoires facilitent les études de leurs effets sur l'anémie. Nous en saurons, dans l'avenir, plus sur leur profil de sécurité et leurs effets sur la défense de l'hôte, et s'ils sont adaptés en tant que thérapie de première visée dans l'anémie inflammatoire.^[67]

6.1.4 Stabilisateurs à facteur hypoxie-inductible (HIF)

Ce sont des Agents médicamenteux initialement conçus pour augmenter les niveaux d'EPO chez les anémiques et ceci par augmentation de l'activité de HIF, une voie impliquée directement dans la transcription de l'hepcidine, en inhibant la prolyl hydroxylase, qui est responsable de la dégradation des sous-unités alpha du complexe HIF durant la normoxie. Ils stimulent, par conséquent, la production d'EPO endogène et diminuent significativement la synthèse d'hepcidine et sont actuellement en essais cliniques, mais doivent être approuvés en particulier chez les cancéreux. Des chercheurs développent actuellement un inhibiteur de la prolyl hydroxylase, un HIF par voie orale, dit « vadadustat », pour le traitement de l'anémie dans la maladie rénale chronique.^{[63] [68]}

Les stabilisateurs à HIF peuvent offrir certains avantages par rapport aux ASE, comme une administration par voie orale, diminution de la pression artérielle, et pas d'augmentation de la numération plaquettaire par opposition aux ASE qui peuvent être associés à une augmentation de la pression artérielle et de l'hypercoagulabilité.^{[62] [67]}

Un autre HIF “roxadustat” a été élaboré et a fait l'objet en 2015 d'un essai de phase de concept 2B sur des nouveaux dialysés qui ne prenait pas des analogues de l'EPO auparavant. Une baisse importante en hepcidine a été observée après seulement 4 semaines de traitement^[63] .

6.2 INHIBITEURS DIRECTS DE L'HEPCIDINE

6.2.1 *Anticorps anti-hepcidine*

Afin de normaliser les taux d'hepcidine chez les patients souffrant d'anémie inflammatoire avec surexpression de l'hepcidine, Des anticorps monoclonaux humanisés ont été développés et montrent une forte affinité à l'hepcidine aboutissant à sa dégradation prématurée. LY2787106, un anticorps qui fait l'objet d'essais humains de phase 1 dans le domaine de l'anémie du cancer, a permis une élévation significative du fer sérique, néanmoins cette amélioration est passagère et ne dure que huit jours.^[63]

Un autre anticorps a été suggéré Ab2.7 qui, lorsqu'il est coadministrer simultanément avec les ASE, a permis l'amélioration de l'anémie, induite par *Brucella abortus* inactivée par la chaleur, par expression d'hepcidine dans un modèle de souris. Le traitement combiné a également montré une augmentation du nombre de réticulocytes ^{[63] [49]} .

Une rémission complète n'a pas été obtenue avec les anticorps anti-hepcidine chez des modèles des souris mais a permis de restituer la sensibilité au traitement par ASE et éviter ainsi la thérapie intraveineuse de fer, souvent nécessaire, chez les patients atteints d'anémie des maladies chroniques^[48]. La contrainte est de savoir s'il est techniquement et économiquement faisable d'administrer des quantités efficaces de ces médicaments neutralisants dans la circulation sanguine^[67].

6.2.2 *Inhibiteurs de la synthèse de l'hepcidine à base d'acide nucléique*

Ce sont des oligonucléotides anti-sens et siRNA (ARN court interférent) dirigés contre l'hepcidine ou ses régulateurs pouvant bien convenir comme inhibiteurs de synthèse de l'hepcidine en raison de leur effet préférentiel sur les hépatocytes^[67].

Une réduction de l'ARNm et de l'anémie de l'hepcidine a été observée en utilisant conjointement les ARN en épingle à cheveux courte (ARNsh)* ciblant l'hepcidine (H6 et H10) avec les ASE. Ces ARNsh ont montré une inhibition de l'hepcidine plus efficace que les anticorps (Ab2.7).

Les souris traitées par H6 ou H10 ont montré une augmentation du fer sérique. L'ARNsi, ALN-HPN, a également été efficace en diminuant l'ARNm de l'hepcidine (> 80%) et augmentant le fer sérique (environ 2 fois) avec une seule dose intraveineuse [63].

Les petits ARN en épingle à cheveux* (shRNA) sont des ARN adoptant une structure en tige et boucle pouvant être utilisé pour réduire l'expression d'un gène cible via phénomène d'interférence par ARN.

6.2.3 Molécules de liaison de l'hepcidine

La liaison à l'hepcidine peut se faire par des anticalines : protéines de liaison des ligands thérapeutiques développées à partir de lipocalines humaines (protéines qui servent au transport de petites molécules hydrophobes et chimiquement sensibles dans le corps humain).

Le PRS-080, protéine anticaline, a été obtenu en ajustant l'affinité et la sélectivité et est conçue pour la liaison à l'hepcidine, ce qui aboutit à l'abaissement du taux de l'hepcidine et, par la suite, une augmentation de la saturation en fer et en transferrine[49].

Dans le même contexte, le phosphate organique de guanosine 5,-diphosphate (GDP) forme un complexe avec l'hepcidine par le biais de liaisons hydrogènes stables. Ce complexe freine l'hepcidine et empêche son interaction avec la Fpt, limitant

ainsi l'internalisation de cette dernière. Le GDP semble être unique en ce sens, car les autres phosphates organiques n'affectent pas la dégradation de la Fpt^[63].

Les protéines d'anticaline* sont des protéines artificielles capables de se lier aux antigènes, soit aux protéines soit aux petites molécules. Ils ne sont pas structurellement liés aux anticorps, ce qui en fait un type d'anticorps mimétique.

6.2.4 Aptamères L-ARN liants à l'hepcidine (Spiegelmers)

Les aptamères ,une classe thérapeutique émergente, sont des oligonucléotides synthétiques, de courts fragments d'ARN ou d'ADN simple brin, conçus pour se lier et neutraliser diverses molécules voire catalyser une réaction chimique sur ce ligand.

NOX-H94, Un aptamère L-ARN PEGylé pour l'utilisation d'antihepcidine, a été développé et a récemment passé l'étude de phase II chez les patients atteints d'anémie de cancer ^[49]. Il minimise la dégradation de la Fpt induite par l'hepcidine et permet de diminuer le taux de Fpt chez des modèles des singes cynomolgus. Une étude sur des adultes en bonne santé a analysé l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du Nox-H94 et n'a révélé aucun effet nocif grave sur la santé et qui ,au contraire, a permis une augmentation des niveaux de saturation en fer sérique et de la transferrine^[63] .

6.3 Traitements thérapeutiques actuels ciblant Fpt

La prévention de la dégradation de la Fpt, au lieu d'inhiber l'expression de l'hepcidine, a été étudiée comme option thérapeutique pour les troubles avec des taux d'hepcidine élevés et ceci grâce à des agents bloquant le site de liaison de l'hepcidine sur la Fpt sans son internalisation^[9].

La fursultiamine, un dérivé de la thiamine, inhibe la liaison de l'hepcidine à la Fpt, stabilisant ainsi l'exportation de fer dans la lignée cellulaire HEK293-FPN-GFP*. Cependant, il n'a montré aucun effet sur les concentrations de Fpt et est rapidement métabolisé dans le corps^[63]. La fursultiamine est le médicament modèle qui repose sur la séquestration de domaine de liaison de l'hepcidine dans la Fpt, qui contient le sulfhydryl résidu. Toutefois, la pharmacocinétique de la fursultiamine n'est pas satisfaisante et, par conséquent, des agents similaires, mais avec une modification mineure, pourrait être une bonne alternative^[49].

En 2012, des scientifiques ont déposé un brevet pour un anticorps anti-Fpt de souris qui a permis de maintenir la fonction de la Fpt mais aucun progrès n'a été réalisé avec cet anticorps. D'autres ont décrit des anticorps anti-hepcidine (38G6 et 38C8) qui, lorsqu'ils ont été pré-incubés avec des cellules Hek-RExTMFPN-V5/BLA, ont démontré une capacité marginale d'inhiber l'internalisation induite par l'hepcidine de Fpt^[63]. Reste à savoir si l'un ou l'autre de ces agents en cours de développement a une sélectivité suffisante pour constituer une base de développement de médicaments^{[67][54][69]}.

Les cellules embryonnaires humaines du rein 293 (**HEK293, HEK-293, ou HEK**) sont l'une des lignées cellulaires les plus courantes utilisées pour des recherches, en second lieu seulement aux cellules hela***

*Les cellules HeLa** sont une lignée cellulaire cancéreuse utilisée en biologie cellulaire et en recherche médicale.*

Model	Drug	Target
Direct Hecpidin Inhibitors		
In vitro	Guanosine 5, -diphosphate (GDP)	Hecpidin
In vivo	Ab2.7, H6 and H10 , ALN-HPN	
Clinical trial	LY2787106 , PRS-080 , Nox-H94	
Inhibitors of Hecpidin Production/Synthesis		
In vitro	Unfractionated heparin	BMP6
	Enoxaparin, Fondaparinux	
	RO-68 and RO-82	
	SSLMWH-15	
In vivo	Dorsomorphin , LDN-1913189	Type 1 BMPRs
	Momelotinib , TP-0184	ALK2
	Imatinib, spironolactone	BMP/SMAD Pathway
	sHJV.Fc	BMP6
	ABT-207, h5F9-AM8	HJV
	RNAi	TFR2
	AG490	JAK
	PpYLKTK	STAT3
	Metformin	AMPK
	Indazole , DS79182026	ALK2 and ALK3
Clinical Trail	Siltuximab , Tocilizumab	IL-6
Hypoxia-Inducible Factors (HIF) Stabilisers		
Clinical trial	Vadadustat , Roxadustat , Daproustat	PHD
Ferroportin Agonists		
In vitro	Fursultiamine , Anti-FPN mouse antibody	FPN

Tableau 11: Résumé des agents anti-hepcidine et anti-ferroportine en cours de développement ^[63].

PATHOLOGIES
CHRONIQUES ET
L'ANÉMIE
INFLAMMATOIRE

Partie 4 : Exemples de pathologies chroniques aboutissant à l'apparition de l'anémie inflammatoire

La polyarthrite rhumatoïde et anémie rhumatoïde

1 Introduction et prévalence

La polyarthrite rhumatoïde est l'une des formes chroniques les plus répandues des maladies inflammatoires. Elle concerne principalement les articulations, mais doit être considérée comme un syndrome qui comprend des manifestations extra-articulaires, telles que les nodules rhumatoïdes, atteinte pulmonaire ou vascularite, et comorbidités systémiques, notamment l'anémie^[70].

La PR est un trouble inflammatoire chronique et systémique qui touche principalement les petites articulations des mains et des pieds, se caractérise par une synovite persistante, une inflammation systémique et la présence des auto-anticorps (en particulier au facteur rhumatoïde et au peptide citrulliné).

50% du risque de développement de PR est attribuable à des facteurs génétiques et le tabagisme étant le principal facteur de risque environnemental expliqué par la présence de peptide citrullinés partagés dans les tissus pulmonaires et synoviaux ^[70]. Dans les pays industrialisés, la PR touche 0,5 à 1,0 % des adultes, avec 5 à 50 cas pour 100 000 nouveaux cas par année. Le trouble est le plus typique chez les femmes et les personnes âgées^[71]. La PR a des manifestations extra-articulaires variables qui sont connues sous le nom de comorbidités et l'anémie est l'une de ces comorbidités avec une prévalence qui varie de 33% à 60%. Cependant, cette dernière n'est plus un défi maintenant en raison de la réduction de l'inflammation depuis le développement des médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie

(DMARD) mais cela peut encore poser problème dans les pays où ces médicaments ne sont pas encore accessibles^[72].

Lors d'une chirurgie de remplacement articulaire, 4,5 % des patients présentaient un taux d'Hb inférieur à 8 g/dl et une anémie modérée a été observée chez 33,3 à 59,1 % des patients. Sur 111 patients atteints de PR précoce et un suivi moyen de 6 ans, 25% avaient une anémie la première année. Par une analyse uniforme, les niveaux d'Hb ont une corrélation négative avec les niveaux d'EPO. Cependant, par analyse multivariée, seuls le taux de VS et d'IL-6 sérique ont été associés de façon indépendante au niveau d'Hb^[57].

2 Physiopathologie de la PR et de l'anémie rhumatoïde

La PR est pathologiquement hétérogène. L'une des principales cascades inflammatoires accusée est la surproduction et la surexpression de TNF. Cette voie entraîne à la fois l'inflammation de la synoviale et la destruction des articulations. La surproduction de TNF a plusieurs causes, y compris les interactions entre les lymphocytes T et B, les fibroblastes synoviaux et les macrophages^[71]. Ce processus conduit à la surproduction de nombreuses cytokines telles que l'INF, l'IL-1 et l'IL-6 qui entraînent l'induction ou l'aggravation de la réponse inflammatoire en activant les cellules endothéliales et en attirant les cellules immunitaires à s'accumuler dans le compartiment synovial^[70]. La PR est caractérisé par des taux élevés d'IL-6 circulants, et les mécanismes contribuant à l'anémie rhumatoïde comprennent ceux expliqués précédemment dans la physiopathologie de l'anémie inflammatoire avec implication de l'hepcidine causant ainsi l'inhibition de la libération de fer par les macrophages nécessaire pour l'érythropoïèse. En résumé, la physiopathologie de l'anémie dans la PR implique les trois mécanismes : perturbations de l'homéostasie du fer, inhibition

de la prolifération et de la différenciation des précurseurs érythrocytaires et la réponse diminuée à l'EPO^[72].

Une autre composante s'ajoute à la physiopathologie de l'anémie rhumatoïde est celle du caractère auto-immun de la pathologie. Etant donné que le facteur rhumatoïde est l'auto-anticorps classique dans la PR, les facteurs rhumatoïdes IgM et IgA sont des marqueurs pathogènes clés dirigés contre le fragment Fc (fragment cristallisable) de l'IgG. D'autres types (et de plus en plus importants) d'anticorps sont ceux dirigés contre les peptides citrullinés (ACPA). La présence d'autoanticorps (séropositivité) est associée à des symptômes plus graves et des lésions articulaires avec augmentation de la mortalité. C'est probablement dûe à la formation de complexes immunitaires par des ACPA avec des antigènes citrulliniques et la liaison subséquente de FR, qui peut conduire à l'activation abondante de complément, ce qui potentialise l'effet de la réponse inflammatoire et destructrice^[70]. Bien que la plupart des patients positifs à l'ACPA, mais pas tous, soient également positifs pour le FR, l'ACPA semble plus spécifique et plus sensible au diagnostic et semble être un meilleur prédicteur du mauvais pronostic tels que la destruction progressive des articulations^[71].

Ci-dessous, une comparaison entre les valeurs du taux d'hepcidine avec la ferritine, CRP, facteur de croissance endothélial vasculaire et le DAS28 montrant une corrélation significative qui appuie la physiopathologie de l'anémie rhumatoïde.

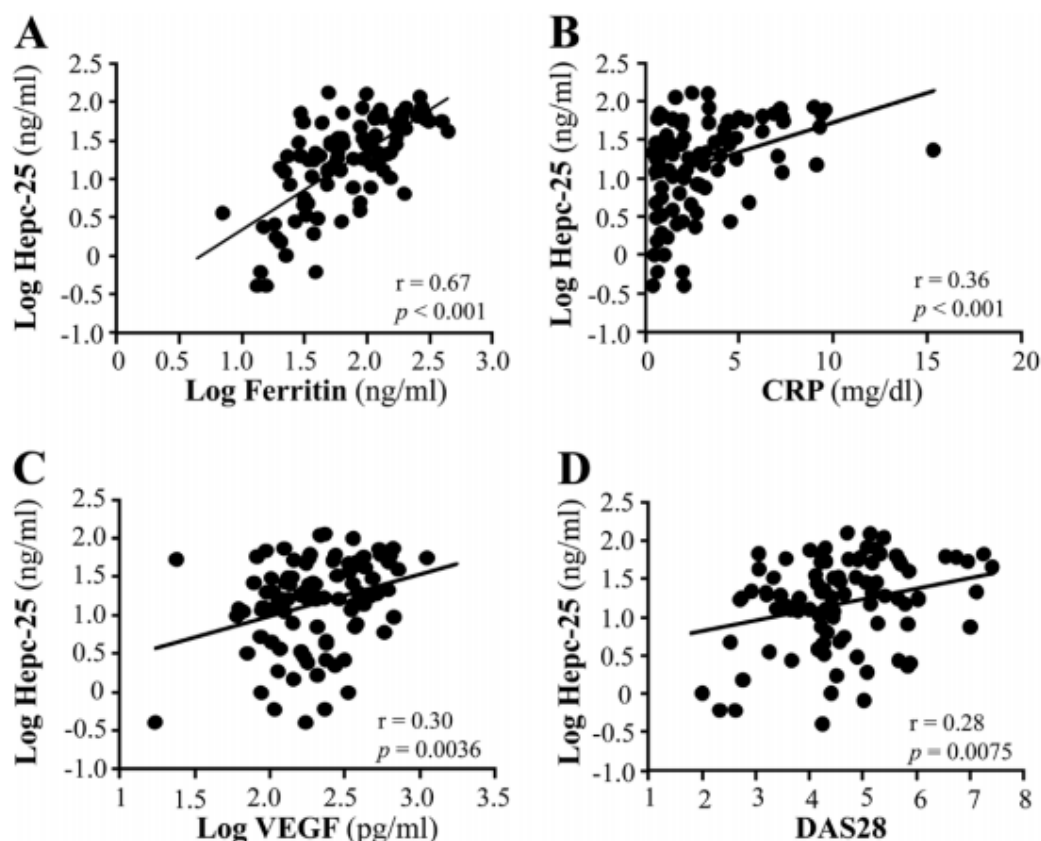


Figure 13: Corrélation du taux d'hepcidine avec la ferritine, CRP, facteur de croissance endothélial vasculaire et le DAS28^[73].

3 Types d'anémies dans la PR

L'anémie est une complication fréquente de la PR et sa sévérité est liée à l'activité de la maladie. Cette pathologie peut provoquer l'anémie de plusieurs manières. Les médicaments utilisés pour traiter la PR, notamment les stéroïdes ou le méthotrexate, constituent une cause potentielle. Ces médicaments peuvent causer des lésions dans les membranes de l'intestin. Ce dommage peut rendre le corps moins capable de digérer le fer, ce qui peut entraîner une anémie^[74]. L'anémie la plus fréquente chez les patients souffrant de PR c'est l'anémie de maladies chroniques typique (Anémie

inflammatoire) et partage les mêmes anomalies du métabolisme du fer, y compris la diminution de la teneur en fer sérique, de la capacité totale de liaison du fer et de la saturation de la transferrine, malgré la présence de fer normal ou accru dans les cellules du réticulum de la MO. Ces altérations du métabolisme du fer sont caractéristiques de la réponse en phase aigüe et ont été attribués aux effets de l'IL-1 libéré par les monocytes et les macrophages tissulaires. Autres types d'anémie qui ont été associés à PR et peuvent être directement liés à la dysfonction immunitaire de cette maladie sont l'erythroblastopénie et l'anémie hémolytique auto-immune. L'anémie mégaloblastique a également été associée à la PR et est souvent liée à une carence en folate plutôt qu'à la vitamine B12. L'anémie Sidéroblastique peut rarement se produire chez les patients atteints de PR, et peut être traitée par une thérapie à la pyridoxine (vit B6)^[75].

En conséquence, un patient atteint de PR peut aussi présenter :

- Une anémie par carence en folate (habituellement par opposition directe chez les patients prenant l'agent anti folate méthotrexate) ;
- Une anémie ferriprive due à une malabsorption ou, plus souvent, aux pertes de fer.
- Une anémie due à une carence en vitamine B12 (bien que l'anémie concomitante de Biermer soit rare) ;
- Une anémie hémolytique ;
- Une anémie dans le cadre d'un syndrome myélodysplasique ;
- Une anémie iatrogène provoquée par des médicaments comme le méthotrexate, la salazopyrine ou le leflunomide, par le biais de divers mécanismes.

Bien que l'anémie chez un patient atteint de PR est généralement une anémie rhumatoïde, d'autres causes peuvent exister/coexister, selon le stade de la maladie et les traitements utilisés.^[72]

4 Diagnostic de l'anémie rhumatoïde

<u>NFS :</u> ○ Anémie légère à modérée, normochrome, normocytaire ou, moins souvent, microcytique et arégénérative. ○ La thrombocytose est fréquente, mais elle peut aussi survenir en association avec une anémie ferriprive^[76]. ○ Les taux de transferrine sérique sont normaux ou faibles et La saturation en transferrine est faible ○ Les taux de ferritine sérique sont normaux ou élevés.^{[77][57]}	<u>Le récepteur de la transferrine soluble (sTfR) :</u> Le niveau sTfR, non affecté par l'inflammation, est augmenté dans l'anémie ferriprive mais pas dans l'anémie rhumatoïde. Une étude a montré que l'élévation, en cas de PR, du TfR indique une carence concomitante en fer^[78]. Cependant, cette étude a également révélé un chevauchement considérable des valeurs de sTfR.^[57]
<u>Index de ferritine sTfR/log :</u> ○ Un indice de ferritine sTfR/log inférieur à 1 suggère une anémie à l'inflammation comme expliqué précédemment dans la partie de diagnostic ; ○ Une valeur supérieure à 2 suggère une carence avec ou sans anémie de l'inflammation^[57].	<u>Réserves de fer dans la MO : Biopsie</u> Pratiqué dans certaines situations cliniques et dans des projets de recherche, avec consentement du patient. Avec la coloration de Perls, le fer dans l'hemosiderine, les mitochondries et les corps de Pappenheimer* est taché bleu-vert, alors que ni la ferritine ni l'hémoglobine ne sont colorés. Les réserves de fer normales ou augmentées vues dans les macrophages de la MO dans l'anémie rhumatoïde contraste avec la diminution de fer des macrophages et des érythroblastes dans l'anémie ferriprive. La Présence de sidéroblastes, qui sont des érythroblastes contenant des granules de fer, suggère une anémie sidéroblastique primaire ou secondaire^[57]. *corps de Pappenheimer :petits débris contenant du fer que l'on peut retrouver dans les globules rouges[79].

Biomarqueurs	Anémie rhumatoïde	Carence martiale	Les deux
Fer sérique	diminué	diminué	diminué
Transferrinémie	normale ou diminuée	normale haute ou augmentée	normale ou diminuée
Saturation de la transferrine	diminuée	diminuée	diminuée
Ferritinémie	normale ou augmentée	diminuée	normale ou diminuée
Taux sanguin du récepteur soluble de la transferrine	normal	augmenté	normal ou augmenté

Un pourcentage d'érythrocytes hypochromes supérieur à 6 ou 10 %, un contenu en hémoglobine des réticulocytes en dessous de 28 microgrammes, un dosage augmenté des protoporphyrines à zinc (précurseurs de l'hème incorporant du zinc en l'absence de fer) sont des éléments en faveur d'une carence martiale [23].

Tableau 12 : variations des différents paramètres du bilan martial dans l'anémie rhumatoïde et l'anémie ferriprive^[57].

5 Traitement de l'anémie rhumatoïde

5.1 Traitement de la polyarthrite rhumatoïde

La meilleure stratégie pour corriger l'anémie rhumatoïde est d'assurer le contrôle de la maladie systémique en cause en administrant un traitement de fond basé sur DMARD :

- méthotrexate étant le chef de fil (MTX)
- Sulfasalazine, Leflunomine, Antipaludéens de synthèse étant les alternatives à envisager en cas d'intolérance ou échec du MTX
- Les biothérapies notamment : anti-TNF α (infliximab) /anti-CD20 (Rituximab) /anti-IL6 (tocilizumab) et anti-IL1 (anakinra)

Une analyse chez des patients atteints de PR a montré que la combinaison infliximab-MTX était associée à une augmentation supérieure à 1 g des taux d'Hb sérique chez 40% des patients et produit un taux d'Hb normal chez 43%. D'autres essais sur le tocilizumab dans la PR ont montré une amélioration importante des taux d'Hb dès la deuxième semaine du traitement^[57].

Le traitement par Infliximab associé à MTX améliore significativement le taux d'Hb chez les patients atteints de PR en comparaison avec le traitement par MTX seule, même avec un contrôle de l'activité de la maladie^[79].

5.2 Transfusions sanguines

Très rarement utilisés pour le traitement de l'anémie rhumatoïde mais souvent nécessaires chez les patients nécessitant une chirurgie (p. ex. remplacement de la hanche ou du genou)^[57].

5.3 Supplémentation en fer

Une supplémentation en fer par voie orale est nécessaire chez les patients présentant une carence en fer documentée (indépendamment de l'anémie rhumatoïde). Par exemple, chez les patients prévus pour une chirurgie, l'administration du fer intraveineux (100 à 200 mg) une fois par semaine pendant quelques semaines doit être considérée selon le niveau de ferritine sérique^[57].

5.4 EPO

L'intérêt du traitement par EPO est d'augmenter l'Hb à 11-12g/dl. Avec les thérapies disponibles actuellement pour la PR les niveaux d'hémoglobine inférieurs à 11 g/dl sont rares. De ce fait, l'utilisation de l'EPO chez les patients atteints d'anémie rhumatoïde n'a pas été recommandée par les sociétés de rhumatologie, néanmoins, lorsque l'anémie persiste malgré le traitement de fond spécifique (DMARD) à la PR, le traitement par l'EPO doit être envisagé si les taux d'érythropoïétine sérique sont faibles par rapport au degré d'anémie (inférieurs à 500 mU/ml ou même 100 mU/ml) et dans ce cas la supplémentation en fer peut éventuellement être bénéfique.

D'autres avantages du traitement par EPO est la diminution de l'activité de la maladie, l'amélioration de la force musculaire, la diminution de la fatigue et l'amélioration de la qualité de vie. Cependant, les données publiées suggèrent que l'anémie rhumatoïde peut être réfractaire à l'EPO, même à fortes doses, dans 80 % des patients. Par conséquent, avant de commencer un traitement par EPO, il faut tenir compte des effets indésirables et peser les avantages potentiels de cette thérapie^[57].

La maladie rénale chronique et anémie

rénale

1 Définition, étiologies et classification de MRC

La maladie rénale chronique (MRC) est une maladie évolutive et, souvent, permanente et est définie indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFG estimé) au-dessous de 60 ml/min/1,73 m²^[80]. Les MRC peuvent aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) et au décès^[81]. Dans les premières étapes de MRC, les patients sont généralement asymptomatiques et la maladie peut être réversible en cas de diagnostic précoce et traitement. Dans les stades ultérieurs, les symptômes reflètent la sévérité de l'altération de la fonction rénale et, en cas d'échec, les patients sont traités par l'épuration extrarénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale) ou transplantation^[82].

L'insuffisance rénale chronique (IRC), diminution irréversible du DFG, est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal qui résulte soit de l'évolution d'une MRC, soit de la non-récupération après une agression rénale aiguë. Les MRC sont définies par l'existence depuis plus de 3 mois ^[81]:

- d'une insuffisance rénale définie par DFG inférieur à 60 ml/ min/1,73 m²
- et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique à condition qu'elle soit « cliniquement significative »
- et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale^[81]. (tels que la protéinurie ou albuminurie ou anomalies du sédiment urinaire^[83]).

Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique

Stade	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs).

Tableau 13 : Classification de la MRC^[84].

Les principales causes d'IRT sont :

- néphropathies vasculaires et hypertensives (25 %) ;
- néphropathies diabétiques (22 %, essentiellement diabète type 2) ;
- glomérulonéphrites chroniques (11 %) ;
- néphropathies héréditaires (8 %, essentiellement polykystose rénale autosomique dominante) ;
- néphropathies interstitielles chroniques (moins de 5 %) ;
- néphropathies diverses (10 %) ;
- néphropathies d'origine indéterminée (16 %)^[81].

La maladie rénale chronique a été associée à plusieurs complications aggravant le pronostic, notamment l'anémie, les troubles du métabolisme du fer, l'inflammation, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires (MCV), les maladies osseuses, l'hyperkaliémie, la surcharge volumique, l'acidose métabolique et les troubles neurologiques^[82].

2 L'anémie rénale

L'anémie est parmi les complications les plus fréquentes chez les patients atteints MRC et hémodialysés et est associée à une morbi-mortalité élevée avec une altération importante de la qualité de vie des patients et reflète la gravité de l'insuffisance rénale^[85].

La prévalence d'un taux d'Hb inférieur <11 g/dl augmente à mesure que le DFG devient inférieur à environ 30 ml/min/1,73 m²^[86]. L'anémie de MRC est multifactorielle, néanmoins, la principale cause est la production inadéquate d'EPO endogène, hormone agissant sur la différenciation et la maturation des précurseurs de la lignée rouge, bien que ces dernières années d'autres facteurs contribuant à la physiopathologie de l'anémie aient été élucidés^[87]. Ces derniers incluent principalement l'inflammation qui joue un rôle dans la régulation de l'axe hepcidine-Fpt et conduit à la déficience fonctionnelle en fer^[85], une diminution de l'érythropoïèse de la MO due aux toxines urémiques, et enfin une malnutrition pouvant être responsable de carences notamment en vitamine B12 ou B9^[87].

Ces facteurs sont plus susceptibles de survenir chez les personnes âgées. La physiopathologie ne diffère pas chez l'enfant sauf que chez l'adulte l'impact et la contribution des processus inflammatoires sous-jacents sont plus importants^[86].

2.1 Physiopathologie

La cause la plus connue est la production insuffisante d'EPO et de ce fait, les taux sériques d'EPO sont bas au cours de l'anémie de l'IRC et souvent aggravée par une carence en fer^[88]. Comme l'insuffisance rénale progresse, la contribution de la carence en EPO à l'anémie augmente. Cependant, les mécanismes affaiblissant la production de l'EPO ne sont pas bien compris comme la capacité de production de

l'EPO reste significative, même en phase terminale de la maladie rénale. Des patients ont montré une augmentation normale de synthèse de l'EPO dans le cadre d'un stimulus hypoxique supplémentaire^[88], montrant que le rétrocontrôle hypoxie-EPO fonctionne correctement^[89].

Ces taux bas d'EPO semblent être dus à une anomalie de réponse à l'anémie, similaire à ce qui est observé au cours d'autres anémies chroniques comme celle du cancer, et les capacités de production de l'EPO restent intactes. Il existe également, au cours de l'IRC, une résistance à l'action de l'EPO. Cette résistance à l'EPO souligne le rôle des inhibiteurs de l'érythropoïèse principalement les cytokines pro-inflammatoires. D'autres toxines comme la parathormone, les polyamines, et l'acide furane carboxylique ont un rôle plus discuté dans l'inhibition de l'érythropoïèse^[89].

Un état inflammatoire aiguë/chronique a un impact significatif sur l'anémie dans la MRC et ceci par implication des cytokines pro-inflammatoires réduisant la production d'EPO et induisant l'apoptose dans les CFU-E. Les cytokines inflammatoires induisent également la production d'hepcidine qui diminue la disponibilité du fer pour l'incorporation dans les érythroblastes^[88]. Enfin, une carence martiale peut s'ajouter et limiter l'efficacité du traitement par EPO aggravant ainsi le pronostic, d'où l'intérêt d'éviter les prélèvements itératives et corriger toute étiologie de saignement possible.

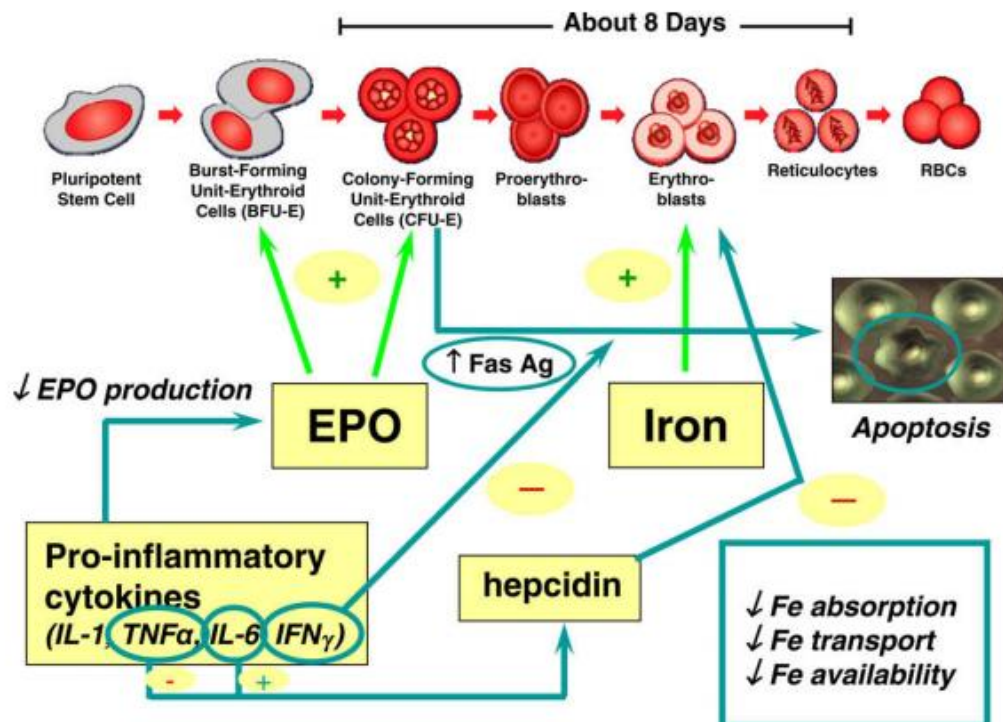


Figure 14 : Erythropoïèse dans la MRC^[88].

2.2 Diagnostic de l'anémie rénale

Le diagnostic de l'anémie rénale reste un diagnostic d'exclusion. L'évaluation initiale vise à éliminer toute autre étiologie possible et à considérer les antécédents du patient qui doivent inclure tout diagnostic préalable d'anémie.

Un patient insuffisant rénal présente les mêmes symptômes liés à l'anémie, comme la fatigue et la dyspnée. Le tableau ci-dessous résume les manifestations liées à l'anémie rénale.

Manifestations attribuées à l'anémie de l'IRC	
• dyspnée d'effort • tachycardie • lipothymie • hypotension orthostatique • frilosité • angor • asthénie • anorexie • augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral • convulsions • altération de la phagocytose [98] • altération de la réponse à la vaccination [99] • aggravation du stress oxydatif [100]	• diminution de la qualité de vie • diminution des capacités physiques • baisse des fonctions intellectuelles • dépression • insomnie • perte de la libido • troubles des cycles menstruels • dysérection • augmentation du temps de saignement • hypertrophie ventriculaire gauche • insuffisance cardiaque • augmentation de la mortalité • aggravation de l'insuffisance rénale chronique

Tableau 14: manifestations de l'anémie rénale^[42].

Le diagnostic biologique doit comprendre essentiellement une NFS, un taux de réticulocytes, une saturation en transferrine et un taux de ferritine et enfin un dosage de CRP plasmatique pour évaluer l'inflammation ^[90]. Une CHr, si disponible, peut également être utile pour le diagnostic du déficit en fer^[88]. Généralement, l'anémie rénale par carence en EPO typique est normocytaire, normochrome et arégénérative ^[88] sans altération de ferritine (ferritine > 100 ng/ml et indice saturation de transfert [IST] > 20%)^[87]. Cependant, elle peut être microcytaire suggérant une carence en fer qui est fréquente au cours de l'insuffisance rénale, mais peut aussi être vu dans les hémoglobinopathies telles que la thalassémie^[88]. L'anémie peut devenir macrocytaire lorsqu'un traitement par EPO est entrepris, car elle augmente la proportion d'érythrocytes jeunes dans la circulation. Une macrocytose doit également faire rechercher une carence en vitamine B12 ou en folates^[89].

2.3 Traitement de l'anémie rénale

La prise en charge de l'anémie rénale associait plusieurs mesures qui, au mieux, ne permettaient qu'une amélioration médiocre avec un taux d'Hb ne dépassant pas 8 g/dl :

- Epuration extrarénale ^[89];
- Limitations des prélèvements sanguins et des pertes sanguines^[89] ;
- Administration de fer IV, ainsi que vitamine B9 et d'androgènes^[89].

L'avènement du traitement par l'EPO humaine recombinée a révolutionné la prise en charge.

2.3.1 Optimisation de la dialyse

Une dialyse adéquate peut jouer un rôle dans la correction de l'anémie en permettant une meilleure élimination des petites et peut-être moyennes/grandes molécules (toxines) qui peuvent inhiber l'érythropoïèse et permettre ainsi une réduction significative des dépenses en thérapie par EPO^[91].

2.3.2 Transfusions sanguines

Les transfusions érythrocytaires ne sont pas recommandées et doivent être réservées aux patients avec une hémolyse aiguë, des saignements aigus, ou une inflammation sévère et exclusivement dans un cadre d'urgence. Ceci afin d'éviter des risques de transfusions notamment les infections virales, l'immunisation human leucocyte antigen (HLA) et l'hémochromatose^[89].

2.3.3 Traitement par le fer

Il est recommandé de supplémenter les patients avec MRC en fer pour atteindre ou maintenir l'Hb cible qu'ils reçoivent un traitement par ASE ou pas. La réplétion en fer est généralement définie comme étant égale à %HRC <6% / CHr >29 pg/ferritine et TSAT (>100 microgramme/L et >20 %) [90].

Un traitement par l'ASE ne devrait pas être mis en place en présence d'une carence absolue en fer (ferritine <100 microgramme/L) jusqu'à ce que cela soit corrigé et que l'anémie persiste. Chez les sujets atteints d'une déficience fonctionnelle en fer les suppléments doivent être donnés avant ou au moment de l'initiation du traitement ASE^[90].

Pour les patients atteints de MRC ne nécessitant pas d'hémodialyse, le choix entre l'administration de fer par voie orale ou parentérale dépendra de la gravité d'une éventuelle carence en fer, de la réponse, des effets secondaires, de la disponibilité de l'accès veineux et du besoin de commencer un traitement par ASE^[90].

La voie orale est, en général, suffisante chez les patients traités par l'ASE qui n'ont pas encore besoin d'épuration extra-rénale. En revanche, la plupart des patients de l'hémodialyse auront besoin du fer intraveineux^[90].

Une surveillance régulière du bilan martial - 1 à 3 mois- est nécessaire chez les patients recevant du fer intraveineux afin de limiter sa toxicité : un taux de ferritine >800 microgramme/L sans signes biologiques d'inflammation fait évoquer une surcharge en fer^[90].

Ce traitement est à ré-administrer régulièrement, s'il s'avère efficace, chez les patients hémodialisés du fait de la perte annuelle estimée (1 à 2 g). En pratique courante l'administration mensuelle IV de petites doses de fer (100-200 mg) est avantageuse^[42].

2.3.4 Traitement par ASEs

EPO humaine recombinée est recommandée surtout aux patients atteints d'anémie rénale qui sont susceptibles d'en bénéficier en terme d'amélioration de qualité de vie et de limitation des transfusions sanguines particulièrement chez les patients candidats de transplantation^[90].

L'objectif d'Hb à atteindre chez un patient souffrant d'anémie rénale et sous ASE est Hb entre : 100 et 120 g/L chez les adultes, les jeunes et les enfants > 2 ans.

Les deux voies d'administration, intraveineuse et sous-cutanée, recommandées sont équivalentes^[42] et le choix est guidé par le stade de la MRC, les traitement en cours, l'efficacité, l'innocuité et la classe de l'ASE utilisée. La voie sous-cutanée (SC) est le premier choix chez les patients non hémodialysés, tandis que la pratique favorise la voie intraveineuse. La dose initiale doit être déterminée en fonction de l'Hb initiale du patient et des circonstances cliniques^[90].

Si une dépendance aux transfusions sanguines persiste même après instauration d'un traitement par ASE, les patients peuvent bénéficier d'un traitement immunosuppresseur guidé par le taux d'anticorps anti-EPO^[90].

Une surveillance du taux l'Hb, chaque 2-4 semaines, dans la phase de correction est recommandée, et chaque 1-3 mois chez les patients stables en phase d'entretien^[90].

Il se produit, dans certains cas, une résistance à l'EPO, en rapport avec plusieurs causes, rendant ainsi l'atteinte de concentrations cibles d'Hb impossible même avec une posologie d'EPO supérieure à 300 UI/kg/semaine par voie sous-cutanée ou 450 UI/kg/ semaine par voie intraveineuse et ce, après 4 à 6 mois de traitement^[42].

Les causes de résistance au traitement par EPO
• Cause la plus fréquente : carence martiale • Autres causes : ○ pertes sanguines chroniques (intestin, utérus) ○ infection ou inflammation (infection d'accès vasculaire, chirurgie, tuberculose, rejet de greffe, syndrome d'immunodéficience acquise [Sida]) ○ hyperparathyroïdie ○ hypothyroïdie ○ intoxication par l'aluminium ○ hémoglobinopathies : thalassémies a et b ; drépanocytose ○ myélome multiple ○ autres néoplasies ○ dénutrition ○ hémolyse ○ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ○ antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ○ médicaments immunosuppresseurs ou cytotoxiques ○ insuffisance de dialyse ○ rejet du greffon rénal ○ déficit en folates ou vitamine B12 ○ causes exceptionnelles : érythroblastopénie (anticorps anti-EPO ou infection à parvovirus B19, thymome, maladie auto-immune).

Tableau 15: Les causes de résistance au traitement par EPO^[89].

2.3.5 Vitamines B6, B12, folates

Les déficits en vitamines, notamment vitamine B9 et B12, peuvent survenir chez les patients avec IRC et doivent être recherchés et corrigés si la réponse au traitement par EPO n'est pas suffisante ^[89].

2.3.6 Autres traitements

La correction des causes susceptibles d'entraîner l'inflammation ne peut être que bénéfique et préventive afin d'améliorer la prise en charge des patients. Elles comprennent les cathéters tunnelisés de dialyse, les greffes artério-veineuses, l'infection du cathéter, la maladie parodontale, la mauvaise qualité de l'eau et l'incompatibilité avec les dialyseurs ^[92].

D'autres alternatives aux rHuEPO sont actuellement en cours d'études et de développement.

Les traitements inhibiteurs d'hepcidine constituent une classe thérapeutique prometteuse, soit par antagonisation directe de l'hepcidine ou par interférence avec avec la Fpt, comme expliqué précédemment dans les aspects thérapeutiques des anémies des maladies chroniques^[42].

le peginesatide, molécule activatrice du récepteur à l'érythropoïétine, retiré du marché en 2013 en raison de réactions d'hypersensibilité graves mais toujours en cours d'études^[93]. En effet, il s'agit d'un peptide agoniste du rHuEPO qui stimule l'érythropoïèse via la voie JAK2/STAT5 mais qui n'est pas dérivé de EPO et sans analogie structurelle avec cette dernière, lui permettant d'éviter l'apparition de réactions croisées chez les patients capables de développer des anticorps contre les rHuEPO^[42] ^[94].

Enfin, les inhibiteurs de prolylhydroxylase (HIF-PHI), une classe thérapeutique toujours en cours d'études aussi connue sous le nom de stabilisateurs HIF, sont des agents qui miment la production endogène de l'EPO à médiation hypoxique comme expliqué précédemment^[85].

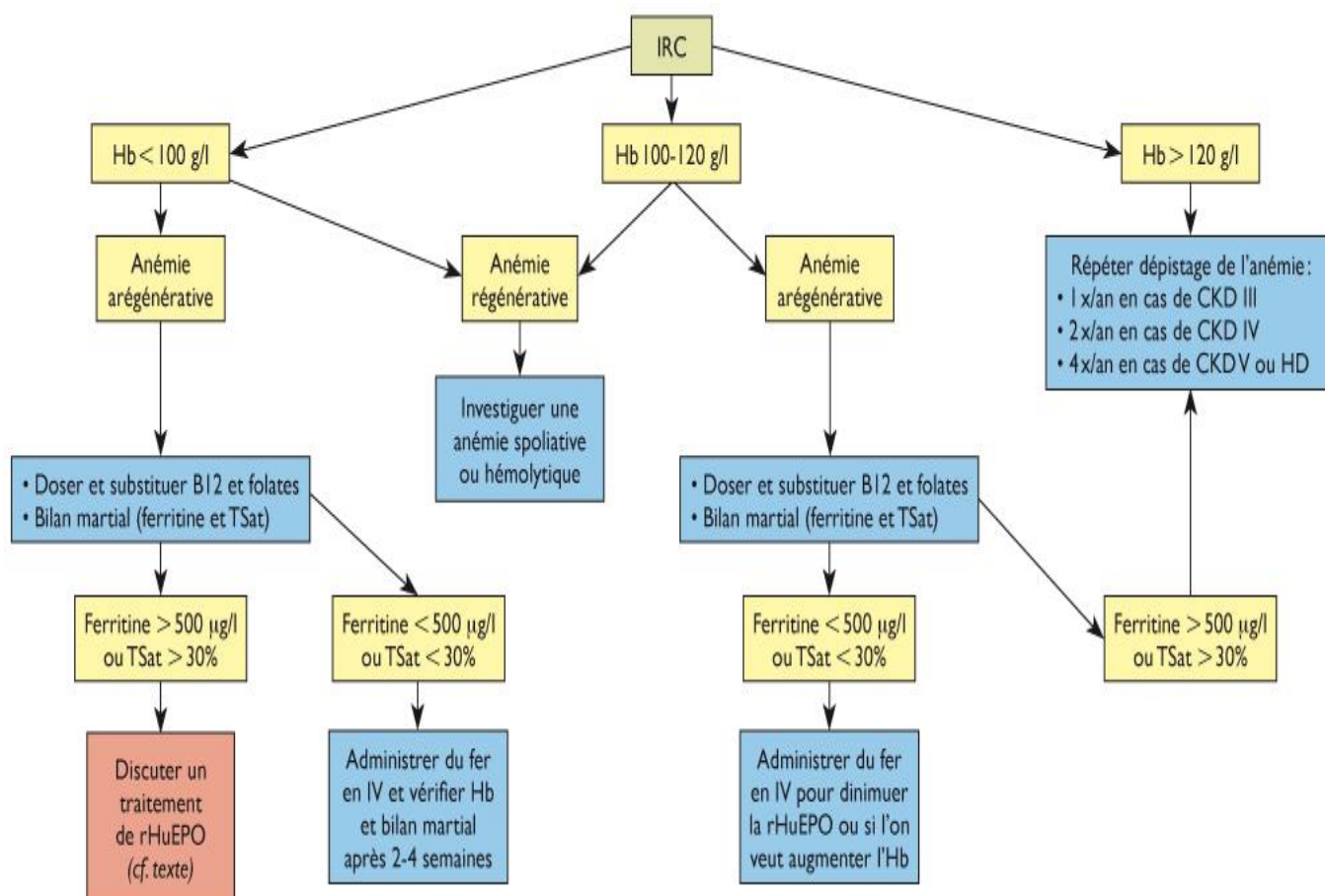


Figure 15: prise en charge de l'anémie rénale^[95].

Conclusion :

L'anémie est un état pathologie et une complication fréquente au cours de plusieurs maladies, dont les maladies chroniques. Egalement connue sous le nom de l'anémie inflammatoire, l'anémie des maladies chroniques est multifactorielle, son mécanisme repose sur la réponse inflammatoire et immunitaire avec implication de trois grandes voies physiopathologiques principales : altération du métabolisme du fer, diminution de la durée de vie des hématies et perturbation de l'érythropoïèse.

Les acteurs principaux responsables de ces altérations sont les cytokines pro-inflammatoires par stimulation de synthèse de l'hepcidine, hormone clé de régulation du métabolisme du fer, à travers nombreuses voies de signalisation. Par suppression de la réponse à l'EPO, cette hormone indispensable à l'érythropoïèse, joue également un rôle important dans la physiopathologie.

Le diagnostic de l'anémie des maladies chroniques demeure un diagnostic d'élimination. Les données biologiques suggèrent plusieurs paramètres hématologiques qui permettent de la différencier des autres étiologies de l'anémie. Généralement, c'est une anémie microcytaire ou normocytaire arégénérative. Les taux de la transferrine et du fer sérique sont faibles à normaux, tandis que la ferritine sérique peut être élevée ou normale.

La prise en charge de l'anémie des maladies chroniques repose sur le contrôle et la bonne surveillance de la maladie sous-jacente. Ceci n'est souvent pas suffisant et par conséquent, l'administration de plusieurs autres traitements est inévitable.

Parmi les traitements actuels recommandés : la supplémentation en fer et les agents stimulants l'érythropoïèse. D'autres options thérapeutiques sont en cours de développement et d'études, en se basant que la physiopathologie de l'inflammation, pourront faire éviter les nombreux effets secondaires des thérapies disponibles.

RÉSUMÉS

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

Titre : Anémie des maladies chroniques : aspects physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques.

Auteur : ELGUEROUANI Nisrine

Directeur de thèse : PR.MASRAR Azlarab

Mots clés : Anémie inflammatoire, métabolisme du fer, Hpcine, Agents stimulants l'érythropoïèse.

L'anémie des maladies chroniques ou de l'inflammation est souvent une anémie légère à modérée qui se développe dans les troubles inflammatoires chroniques, dont les maladies auto-immunes, l'infection ou un contexte de malignité.

Différentes causes contribuent aux mécanismes de cette anémie, et ceci via une activation de la réponse immunitaire et inflammatoire. Les cytokines inflammatoires induisent l'augmentation de synthèse de l'hepcidine, la diminution de la survie des globules rouges et la diminution de la réponse à l'érythropoïétine qui, ensemble, représentent les trois axes de la physiopathologie. La découverte de l'hepcidine, hormone régulatrice centrale du métabolisme du fer, a permis une meilleure compréhension de la physiopathologie. Elle se lie à la ferroportine causant son internalisation et sa dégradation. Cela conduit à un piégeage du fer dans les macrophages et les hépatocytes expliquant la perturbation du bilan martial. La synthèse d'hepcidine est à son tour régulée par les réserves de fer, l'inflammation et l'érythropoïèse à travers des cascades de signalisation. Plusieurs voies de signalisation sont stimulées comme la voie BMP/SMAD et JAT/STAT.

Le diagnostic est biologique et repose essentiellement sur l'exclusion des autres étiologies susceptibles d'engendrer une anémie normocytaire ou microcytaire, normochrome ou hypochrome, arégénérative.

Le contrôle de l'activité de la maladie sous-jacente reste le traitement indispensable de première intention, cependant ce contrôle n'est pas toujours possible notamment quand la maladie évolue par poussée-rémission. Plusieurs options thérapeutiques sont de pratique courante actuellement dont la supplémentation en fer et l'administration d'agents stimulants l'érythropoïèse. Enfin, de nouvelles thérapies sont en cours de développement se basant sur la physiopathologie : l'effet des cytokines et le rôle de l'hepcidine.

ABSTRACT

Title: Anaemia of chronic diseases: pathophysiology, diagnosis and treatment

Author: ELGUEROUANI Nisrine

Thesis director: PR.MASRAR Azlarab

Keywords: Anaemia of inflammation, iron metabolism, hepcidine, erythropoiesis-stimulating agents.

Anaemia of chronic diseases or inflammation is often a mild to moderate anaemia that develops in chronic inflammatory disorders, including autoimmune diseases, infection or malignancy.

Various causes contribute to the mechanisms of this anemia, and this through an activation of the immune and inflammatory response. Inflammatory cytokines induce increased hepcidine synthesis, decreased red blood cell survival, and decreased response to erythropoietin, which together represent the three axes of the pathophysiology. The discovery of hepcidin, the central regulating hormone of iron metabolism, has led to a better understanding of pathophysiology. It binds to ferroportin causing its internalization and degradation. This leads to iron entrapment in macrophages and hepatocytes explaining the disturbance of the iron laboratory results. Hepcidin synthesis is, in turn, regulated by iron storages, inflammation and erythropoiesis through signalling cascades. Several signalling pathways are stimulated such as the BMP/SMAD and JAK/STAT pathway.

The diagnosis is biological and is essentially based on the exclusion of other etiologies that may cause normocytic or microcytic anemia, normochromic or hypochromic, non-regenerative.

Controlling the activity of the underlying disease remains the essential treatment; however, this control is not always possible especially when the disease evolves by outbreak-remission. Several therapeutic options are currently common, including iron supplementation, and erythropoiesis-stimulating agents administration. Finally, new therapies are being developed based on pathophysiology: the effect of cytokines and the role of hepcidin

الملخص

العنوان: فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة الجوانب الفسيولوجية المرضية والتشخيصية والعلاجية

المؤلفة: الكرواني نسرين

مديرة الأطروحة: الأستاذ عز العرب مسرار

الكلمات الأساسية: فقر الدم الالتهابي، استقلاب الحديد، هيبسيدين، عوامل تحفيز تكون الكريات الحمراء.

فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة أو فقر الدم الالتهابي، غالبا ما يكون معتدل، ويتطور في حالات الاضطرابات المزمنة بما في ذلك أمراض المناعة الذاتية أو العدوى أو السرطان.

هناك أسباب مختلفة تساهم في آليات هذا النوع من فقر الدم من خلال تفعيل الاستجابة المناعية والالتهابية. ومن شأن السيتوكينات الالتهابية أن تؤدي إلى زيادة تركيب الهيبسيدين وانخفاض معدل بقاء خلايا الدم الحمراء وانخفاض الاستجابة للإريثروبويتين مما يمثل معا ثلاثة محاور للفيزيولوجيا المرضية. لقد أدى اكتشاف الهيبسيدين، الهرمون المنظم المركزي في استقلاب الحديد، إلى فهم أفضل للفيزيولوجيا المرضية.

هذه الأخيرة ترتبط بفيروبروتين وتنسب في إستيعابها الداخلي وتدميرها مما يؤدي إلى محاصرة الحديد في البلعميات الكبيرة وخلايا الكبد وهذا يفسر الاضطراب في التحليلات المخبرية للحديد. وينظم تركيب الهيبسيدين بدوره عبر مخزون الحديد، الالتهاب، وتكوين الكريات الحمراء من خلال اشارات تعاقبية، مثل طريق BMP/SMAD و JAT/STAT.

التشخيص بيولوجي ويقوم على استبعاد الأنواع الأخرى من الأمراض التي يمكن أن تؤدي إلى فقر الدم سوي الكريات أو صغير الكريات مع مؤشر إنتاج الخلايا الشبكية منخفض.

ولا تزال السيطرة على نشاط المرض الأساسي هي العلاج الذي لا غنى عنه. غير أن السيطرة على المرض ليست ممكنة دائما ولا سيما عندما يتطور المرض بانتكاسات متعددة. هناك العديد من الخيارات العلاجية في الوقت الراهن تشمل مكملات الحديد والعوامل المحفزة لتكوين الكريات الحمراء. كما يتم تطوير علاجات جديدة استنادا إلى الفيزيولوجيا المرضية: أثر السيتوكينات ودور الهيبسيدين.

RÉFÉRENCES

Bibliographie :

- [1] « Agarwal, N., & Prchal, J. T. (2009). Anemia of Chronic Disease (Anemia of Inflammation). *Acta Haematologica*, 122(2-3), 103–108. doi:10.1159/000243794 ».
- [2] « Weiss, G. (2015). Anemia of Chronic Disorders: New Diagnostic Tools and New Treatment Strategies. *Seminars in Hematology*, 52(4), 313–320. doi:10.1053/j.seminhematol.2015.07.004 . »
- [3] « Weiss, G., Ganz, T., & Goodnough, L. T. (2018). Anemia of inflammation. *Blood*, blood–2018–06–856500. »
- [4] « Domenica Cappellini, M., & Motta, I. (2015). Anemia in Clinical Practice— Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Seminars in Hematology*, 52(4), 261–269. doi:10.1053/j.seminhematol.2015.07.006 ».
- [5] « <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/55-anemies-definition-classification-aspects-cliniques> ».
- [6] « http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/3_2.html ».
- [7] « Poggiali E, et al, Anemia of chronic disease: A unique defect of iron recycling for many different chronic diseases, *Eur J Intern Med* (2013) ».
- [8] « Tomas Ganz, Ph.D., M.D. (2019). Anemia of inflammation. *N Engl J Med* 2019;381:1148-57. DOI: 10.1056/NEJMra1804281 ».
- [9] « Madu, A. J., & Ughasoro, M. D. (2016). Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Medical Principles and Practice*, 26(1), 1–9. doi:10.1159/000452104 ».
- [10] « Poggiali, E., Migone De Amicis, M., & Motta, I. (2014). Anemia of chronic disease: A unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *European Journal of Internal Medicine*, 25(1), 12–17. doi:10.1016/j.ejim.2013.07.011 ».
- [11] « https://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/physiopathologie_des_anemies_inflammatoires_140491/article.phtml?tab=exte#2 ».
- [12] « Gangat, N., & Wolanskyj, A. P. (2013). Anemia of Chronic Disease. *Seminars in Hematology*, 50(3), 232–238. doi:10.1053/j.seminhematol.2013.06.006 ».
- [13] « https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9tabolisme_du_fer ».
- [14] « <https://hemato.chu-limoges.fr/hematolim/Portals/0/Enseignement/DCEM1/semioller.pdf> ».
- [15] « Absorption intestinale et métabolisme du fer, Guillaume Savoye, *La Lettre de l'Hépto-gastroentérologue* • Vol. XVIII - n° 6 - novembre-décembre 2015, <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/23636.pdf> ».
- [16] « Chifman, J., Laubenbacher, R., & Torti, S. V. (2014). A Systems Biology Approach to Iron Metabolism. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 201–225. doi:10.1007/978-1-4939-2095-2_10 ».

- [17] « Rishi, G., Wallace, D. F., & Subramaniam, V. N. (2015). Hepcidin: regulation of the master iron regulator. *Bioscience Reports*, 35(3), 1–12. doi:10.1042/bsr20150014 ».
- [18] « Kernan, K. F., & Carcillo, J. A. (2017). Hyperferritinemia and inflammation. *International Immunology*, 29(9), 401–409. doi:10.1093/intimm/dxx031 ».
- [19] « https://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/la_ferroportine_une_nouvelle_molecule_pour_la_regulation_du_metabolisme_du_fer_264686/article.phtml?tab=texte. »
- [20] « Ganz, T., & Nemeth, E. (2015). Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(8), 500–510. doi:10.1038/nri3863 ».
- [21] « <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/43-metabolisme-du-fer-chez-lhomme> ».
- [22] « Kawabata, H. (2018). Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radical Biology and Medicine*. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.037 ».
- [23] « Ginzburg, Y. Z. (2019). Hepcidin-ferroportin axis in health and disease. *Iron Metabolism: Hepcidin*, 17–45. doi:10.1016/bs.vh.2019.01.002 ».
- [24] « https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9cepteur_de_la_transferrine ».
- [25] « Audrey BELOT, 2020, Régulation du métabolisme du fer et nouvelles stratégies thérapeutiques ».
- [26] « L'hepcidine, l'hormone du fer, Estelle Louiset, <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16203.pdf> ».
- [27] « Emile, C. (2014). Hepcidine : aspects analytiques et intérêt clinique. *Option/Bio*, 25(505), 18–19. doi:10.1016/s0992-5945(14)71695-2 ».
- [28] « Langer, A. L., & Ginzburg, Y. Z. (2017). Role of hepcidin-ferroportin axis in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of anemia of chronic inflammation. *Hemodialysis International*, 21, S37–S46. doi:10.1111/hdi.12543 ».
- [29] « Aschemeyer, S., Qiao, B., Stefanova, D., Valore, E. V., Sek, A. C., Ruwe, T. A., ... Nemeth, E. (2017). Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood*, 131(8), 899–910. doi:10.1182/blood-2017-05-786590. »
- [30] « Means, R. T., & Weber, K. T. (2013). Hepcidin and Iron Regulation in Health and Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, 345(1), 57–60. doi:10.1097/maj.0b013e318253caf1 ».
- [31] « The ALK-2 Inhibitor, TP-0184, Demonstrates High Distribution to the Liver Contributing to Significant Preclinical Efficacy in Mouse Models of Anemia of Chronic Disease/Peter Peterson, PhD , Wontak Kim , Hillary Haws , Clifford J. Whatcott, PhD , Adam Siddiqui-Jain, PhD , David J. Bearss, PhD , Steven L. Warner, PhD/ *Blood* (2016) 128 (22): 263. »
- [32] « Arezes, J., Foy, N., McHugh, K., Sawant, A., Quinkert, D., Terraube, V., ... Drakesmith, H. (2018). Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6. *Blood*, 132(14), 1473–1477. doi:10.1182/blood-2018-06-857995 ».

- [33] « https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2014/09/medsci20143010p834/medsci20143010p834.html ».
- [34] « Carver, P. L. (2018). The Battle for Iron between Humans and Microbes. *Current Medicinal Chemistry*, 25(1), 85–96. doi:10.2174/0929867324666170720110049 ».
- [35] « Verma, S., & Cherayil, B. J. (2017). Iron and inflammation – the gut reaction. *Metallomics*, 9(2), 101–111. doi:10.1039/c6mt00282j ».
- [36] « Darshan, D., & Anderson, G. J. (2009). Interacting signals in the control of hepcidin expression. *BioMetals*, 22(1), 77–87. doi:10.1007/s10534-008-9187-y ».
- [37] « Wang, C.-Y., & Babitt, J. L. (2016). Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Current Opinion in Hematology*, 23(3), 189–197. doi:10.1097/moh.0000000000000236 ».
- [38] « Christine Grigorakaki. Etude des mécanismes cellulaires et moléculaires de l'inhibition de l'érythropoïèse par la cytokine pro-inflammatoire Tumor necrosis factor (TNF)-alpha. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2011. Français. ffNNT : 2011NAN10106ff. fftel-01746269f ».
- [39] « Shih, H.-M., Wu, C.-J., & Lin, S.-L. (2018). Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells. *Journal of the Formosan Medical Association*. doi:10.1016/j.jfma.2018.03.017 ».
- [40] « Nemeth, E., & Ganz, T. (2014). Anemia of Inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 28(4), 671–681. »
- [41] « Weiss, G., & Goodnough, L. T. (2005). Anemia of Chronic Disease. *New England Journal of Medicine*, 352(10), 1011–1023. doi:10.1056/nejmr041809 ».
- [42] « Anémie de l'insuffisance rénale, thèse n°35, année 2015, auteur : Ibtissam Baaiza ».
- [43] « Chateauvieux, S., Grigorakaki, C., Morceau, F., Dicato, M., & Diederich, M. (2011). Erythropoietin, erythropoiesis and beyond. *Biochemical Pharmacology*, 82(10), 1291–1303. doi:10.1016/j.bcp.2011.06.045 ».
- [44] « Foley, R. N. (2008). Erythropoietin: physiology and molecular mechanisms. *Heart Failure Reviews*, 13(4), 405–414. doi:10.1007/s10741-008-9083-0 ».
- [45] « Marion Orsini. Inhibition de l'érythropoïèse par la voie TNFa/sphingomyélinase/céramide : rôle du réseau de régulation microARN/facteurs de transcription et impact sur l'autophagie. Médecine humaine et pathologie. Université de Lorraine, 2017. Français. ffNNT : 2017LORR0225ff. fftel-01816339f ».
- [46] « http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_297/site/html/cours.pdf ».
- [47] « Mr. Ayoub bouhmou, Aspects épidémiologiques et étiologiques des anémies Thèse N°163/15 ». .
- [48] « Cullis, J. O. (2011). Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *British Journal of Haematology*, 154(3), 289–300. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08741.x ».

- [49] « Murawska, N., Fabisiak, A., & Fichna, J. (2016). Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(5), 1198–1208. doi:10.1097/mib.0000000000000648 ».
- [50] « Vieth, J. T., & Lane, D. R. (2017). Anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 31(6), 1045–1060. doi:10.1016/j.hoc.2017.08.008 ».
- [51] « Stein, B. L. (2012). The Anemia of Inflammation. *Journal of Clinical Rheumatology*, 18(8), 437–442. doi:10.1097/rhu.0b013e318278f553 ».
- [52] « Smith, E. M., & Tangpricha, V. (2015). Vitamin D and anemia. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 22(6), 432–438. doi:10.1097/med.0000000000000199 ».
- [53] « Bacchetta, J., Zaritsky, J. J., Sea, J. L., Chun, R. F., Lisse, T. S., Zavala, K., ... Hewison, M. (2013). Suppression of Iron-Regulatory Hepcidin by Vitamin D. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(3), 564–572. doi:10.1681/asn.2013040355 ».
- [54] « Prakash, D. (2012). Anemia in the ICU. *Critical Care Clinics*, 28(3), 333–343. doi:10.1016/j.ccc.2012.04.012 ».
- [55] « Wiciński, M., Liczner, G., Cadelski, K., Koźnierzak, T., Nowaczewska, M., & Malinowski, B. (2020). Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics—Better Treatment? *Nutrients*, 12(6), 1784. doi:10.3390/nu12061784 ».
- [56] « Nairz, M., Theurl, I., Wolf, D., & Weiss, G. (2016). Iron deficiency or anemia of inflammation? *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 166(13-14), 411–423. doi:10.1007/s10354-016-0505-7 ».
- [57] « Masson, C. (2011). Rheumatoid anemia. *Joint Bone Spine*, 78(2), 131–137. doi:10.1016/j.jbspin.2010.05.017 ».
- [58] « http://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/9_SS_2020_VDEF_10-AnemieChimioInduite_AgentsStimulantErythropoiese.pdf ».
- [59] « Nemeth, E., & Ganz, T. (2014). Anemia of Inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 28(4), 671–681. »
- [60] « Petzer, V., Tymoszyk, P., Asshoff, M., Carvalho, J., Papworth, J., Deantonio, C., ... Theurl, I. (2020). A fully human anti-BMP6 antibody reduces the need for erythropoietin in rodent models of the Anemia of Chronic Disease. *Blood*. doi:10.1182/blood.2019004653 ».
- [61] « Nemeth, E. (2013). Anti-hepcidin therapy for iron-restricted anemias. *Blood*, 122(17), 2929–2931. doi:10.1182/blood-2013-08-522466 ».
- [62] « Halawi, R., Moukhadder, H., & Taher, A. (2017). Anemia in the elderly: a consequence of aging? *Expert Review of Hematology*, 10(4), 327–335. doi:10.1080/17474086.2017.1285695 ».
- [63] « Therapeutic Advances in Regulating the Hepcidin/Ferroportin Axis By Zachary J. Hawula, Daniel F. Wallace, V. Nathan Subramaniam, Gautam Rishi ».
- [64] « Inflammation Mediated Hepcidin-Ferroportin Pathway and Its Therapeutic Window in Breast Cancer ,Tewodros Shibabaw, Banchamlak Teferi,Meseret Derbew Molla ,Birhanu Ayelign , *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2020:12 165–180 ».

- [65] « Kovac, S., Boser, P., Cui, Y., Ferring-Appel, D., Casarrubea, D., Huang, L., ... Hentze, M. W. (2016). Anti-hemojuvelin antibody corrects anemia caused by inappropriately high hepcidin levels. *Haematologica*, 101(5), e173–e176. doi:10.3324/haematol.2015.140772 ».
- [66] « Fraenkel, P. G. (2015). Understanding anemia of chronic disease. *Hematology*, 2015(1), 14–18. doi:10.1182/asheducation-2015.1.14 ».
- [67] « Ganz, T., & Nemeth, E. (2011). The Hepcidin-Ferroportin System as a Therapeutic Target in Anemias and Iron Overload Disorders. *Hematology*, 2011(1), 538–542. doi:10.1182/asheducation-2011.1.538 ».
- [68] « Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease, Pablo E.Pergola, Bruce S.Spinowitz, Charlotte S.Hartman, Bradley J.Maroni, Volker H.Haase, *Kidney International*, November 2016 ».
- [69] « Understanding anemia of chronic disease Paula G. Fraenkel 1 Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA ».
- [70] « Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055), 2023–2038. doi:10.1016/s0140-6736(16)30173-8 ».
- [71] « Scott, D. L., Wolfe, F., & Huizinga, T. W. (2010). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 376(9746), 1094–1108. doi:10.1016/s0140-6736(10)60826-4 ».
- [72] « Marfí-Carvajal, A. J., Agreda-Pérez, L. H., & Solà, I. (2013). Erythropoiesis-stimulating agents for anemia in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd000332.pub3 ».
- [73] « Song, S.-N. J., Iwahashi, M., Tomosugi, N., Uno, K., Yamana, J., Yamana, S., ... Yoshizaki, K. (2013). Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Research & Therapy*, 15(5), R141. doi:10.1186/ar4323 ».
- [74] « <https://www.accessante.fr/actualites-mutuelle-seniors-6.html/polyarthrite-rhumatoide-anemie-causes-a781.html> ».
- [75] « Baer, A. N., Dessypris, E. N., & Krantz, S. B. (1990). The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: A clinical and laboratory analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 19(4), 209–223. doi:10.1016/0049-0172(90)90001-v ».
- [76] « Bernard F, Baccini V, Bagnères D, et al. Severe thrombocytosis and leukocytosis associated with iron deficiency anaemia: a case-report. *Rev Med Interne* 2008;29:662–5. »
- [77] « *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992;59(6 bis):30–6S ».
- [78] « Siebert S, Williams BD, Henley R, et al. Single value of serum transferrin receptor is not diagnostic for the absence of iron stores in anaemic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Lab Haematol* 2002;25:155–60 ».
- [79] « Doyle, M. K., Rahman, M. U., Han, C., Han, J., Giles, J., Bingham, C. O., & Bathon, J. (2009). Treatment with Infliximab plus Methotrexate Improves Anemia in Patients with Rheumatoid Arthritis Independent of Improvement in Other Clinical Outcome Measures—A Pooled Analysis from Three Large, Multicenter, Double-

- Blind, Randomized Clinical Trials. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39(2), 123–131. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.08.002 ».
- [80] « https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf ».
- [81] « http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/15-nephrologie_8e-edition_chap15.pdf ».
- [82] « Santos-Silva, A., Ribeiro, S., Reis, F., & Belo, L. (2019). Heparidin in chronic kidney disease anemia. *Vitamins and Hormones*. doi:10.1016/bs.vh.2019.01.012 ».
- [83] « Drawz, P., & Rahman, M. (2015). Chronic Kidney Disease. *Annals of Internal Medicine*, 162(11), ITC1. doi:10.7326/aitc201506020) ».
- [84] « https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatinine_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_buts.pdf ».
- [85] « Collister, D., Rigatto, C., & Tangri, N. (2017). Anemia management in chronic kidney disease and dialysis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 26(3), 214–218. doi:10.1097/mnh.0000000000000317 ».
- [86] « Musio, F. (2019). Kidney Disease and Anemia in Elderly Patients. *Clinics in Geriatric Medicine*. doi:10.1016/j.cger.2019.03.009 ».
- [87] « Cases, A., Egocheaga, M. I., Tranche, S., Pallarés, V., Ojeda, R., Górriz, J. L., & Portolés, J. M. (2018). Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Nefrología*, 38(1), 8–12. doi:10.1016/j.nefro.2017.09.004 ».
- [88] « Lankhorst, C. E., & Wish, J. B. (2010). Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Reviews*, 24(1), 39–47. doi:10.1016/j.blre.2009.09.001 ».
- [89] « Brunet, P., Faure, V., Burtay, S., Sichez, H., & Berland, Y. (2006). Anémie de l'insuffisance rénale chronique. *EMC - Néphrologie*, 1(1), 1–12. doi:10.1016/s1762-0945(06)40516-7 ».
- [90] « Mikhail, A., Brown, C., Williams, J. A., Mathrani, V., Shrivastava, R., Evans, J., ... Bhandari, S. (2017). Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrology*, 18(1). doi:10.1186/s12882-017-0688-1 ».
- [91] « Locatelli, F. (2003). Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18(90008), 29viii–35. doi:10.1093/ndt/gfg1089 ».
- [92] « Ueda, N., & Takasawa, K. (2018). Impact of Inflammation on Ferritin, Heparidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 10(9), 1173. doi:10.3390/nu10091173 ».
- [93] « <https://fr.wikipedia.org/wiki/P%C3%A9gin%C3%A9satide> ».
- [94] « Hermanson, T., Bennett, C. L., & Macdougall, I. C. (2016). Peginesatide for the treatment of anemia due to chronic kidney disease – an unfulfilled promise. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15(10), 1421–1426. doi:10.1080/14740338.2016.1218467 ».
- [95] « <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-375/Prise-en-charge-de-l-anemie-renale-en-2013> ».

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



رقم الأطروحة: 136

سنة: 2021

فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة: الجوانب الفسيولوجية المرضية والتشخيصية والعلاجية أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2021/ /
من طرف

السيدة الكرواني نسرین
المزداة في 18 يناير 1996 بالقنيطرة
لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: فقر الدم الالتهابي، استقلاب الحديد، هيبسيدين، عوامل تحفيز تكون الكريات الحمراء.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

مشرف

عضو

عضو

السيدة سعاد بنكيران
أستاذة في علم الدم البيولوجي
السيد عز العرب مسرار
أستاذ في علم الدم البيولوجي
السيد عبد الله الدامي
أستاذ في علم الكيمياء الحيوية
السيد أناس الجعدي
أستاذ في علم الدم البيولوجي