

Année: 2023

Thèse N°: 10

Exploration biochimique des carences mariétales au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Yousra BOUGHALEM

Née le 26 Février 1998 à Marrakech

Pharmacienne Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés: Exploration biochimique; Carence martiale; MICI; Anémie

Membres du Jury :

Monsieur Jamal EL FENNI

Professeur de Radiologie

Madame Sanae BOUHSAIN

Professeur de Biochimie et Chimie

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie et Chimie

Madame Mouna TAMZAOURTE

Professeur Agrégé de Gastro-Entérologie

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ

الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ ﴿٣٦﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**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

ORGANISATION DÉCANALE :

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

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

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. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – Doyen de la FMPR

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

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

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

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

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*

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

Rabat

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

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

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

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*

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

****Enseignant militaire***

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

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
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE 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

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

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. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH 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

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

****Enseignant militaire***

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. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
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. 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*

****Enseignant militaire***

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
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 [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS 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*
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. AOUFI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
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*

****Enseignant militaire***

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
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

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

Rabat

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*
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 Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
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

****Enseignant militaire***

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

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
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. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
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

****Enseignant militaire***

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

Pharmacie

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*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
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. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

****Enseignant militaire***

Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

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*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

JUIN 2017

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

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

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
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad

Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

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 Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
Pr. ATOUF OUFAA
Pr. BAKALI Youness

**Enseignant militaire*

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

Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale
Immunologie
Chirurgie Générale

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des

 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces





A Allah

Le tout puissant et très miséricordieux.

*Merci de m'avoir donné le courage et la force afin
d'accomplir ce modeste travail.*

*Merci de m'avoir guidé vers le droit chemin et aidé
à dépasser tous les obstacles durant mon long cursus.*

*Merci de m'avoir permis d'aller jusqu'au bout de mes objectifs
et de réaliser mes rêves.*





A mon très cher père Mohammed :

Ma force, mon pilier et mon ultime exemple.

Aucun mot ne saurait exprimer tout le respect, l'amour et l'admiration que je te porte, ni toute la considération et la gratitude que j'ai envers les sacrifices que tu as consentis pour mon bien-être, mon éducation et mon instruction.

*Tu es la droiture, tu es l'honnêteté, tu es la personne
à qui je dois absolument tout.*

*Je voudrais te remercier pour ta présence, ta générosité,
ta patience et pour toutes les vraies valeurs que tu m'as inculquée.
Je te dédie ce travail qui, je l'espère, te rendra fier et je te fais la promesse
qu'il ne sera que le début d'une multitude d'accomplissements
que je te dédie déjà.*

Je t'aime Papa.

*Que Dieu le tout puissant te préserve et t'accorde bonheur,
santé et longue vie.*





A ma très chère mère Hanane :

la douceur, la bonté et le courage incarnés.

*Aucune adicace ne pourrait suffisamment exprimer l'amour,
l'admiration et la gratitude que je te porte.*

*Je ne te remercierais jamais assez pour ton soutien, ton dévouement
et toutes les nuits blanches que tu as passée à mes côtés.*

*Je te dédie ce travail en guise de reconnaissance envers
tes sacrifices et tes encouragements.*

Je t'aime Maman.

*Que Dieu le tout puissant te préserve
et t'accorde bonheur, santé et longue*





mes chers frères Younes et Amine :

mes deux petits frères, mes deux grands piliers.

Les mots ne pourraient jamais exprimer toute

l'affection et l'amour que je vous porte.

*Votre générosité et votre soutien ont été pour moi une source
de confiance et de courage.*

*J'aimerais vous dire que je suis fière des hommes que vous êtes devenus,
sachez que vous pouvez toujours compter sur moi.*

Que dieu le tout puissant vous donne santé, courage et réussite,

Et puisse la fraternité nous unir à jamais





***A la mémoire de mes grands-parents
paternels et maternels :***

*Qui ont toujours été dans mon cœur et dans mon esprit,
je vous dédie aujourd'hui cette réussite.
Que Dieu, le miséricordieux, ait vos âmes et vous accepte
dans son éternel paradis.*

A mes oncles et mes tantes et à toute ma grande famille :

*J'aurais voulu citer chacun de vous par son nom, mais même mille pages ne
pourraient suffire pour vous exprimer toute moi
Merci d'être là.*





***A mes très chères amies Houda RHIRHAY,
Meriem AMAHZOUNE, Nada RERHAYE,
Fatima Zahra CHARIFI, Rhizlane SIBA, Mouna SIRAJ SANI, Nada
OULADALI, Tasnim BENLAMKADDEM, Hajar BOUAOUDA :***

*Je ne saurais trouver les bons mots, justes et sincères,
pour vous exprimer à quel point vous comptez pour moi.
Merci d'être à mes côtés dans le meilleur comme dans le pire.*

*Merci pour votre temps, pour vos conseils en or,
pour votre honnêteté et votre soutien.*

*A tous les bons moments passés ensemble, à tous nos fous rires
et à tous nos souvenirs. Je vous souhaite
une vie pleine de bonheur et d'épanouissement.
Je vous dédie ce travail en hommage à notre amitié
qui, je l'espère, ne s'arrêtera jamais.*





A tous mes amis et collègues :

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon respect,
je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de prospérité.*

***A toutes celles et ceux qui me sont chers
et que j'ai involontairement omis de citer, Merci.***





Remerciements





***A notre Maître et Président de thèse
Monsieur Jamal EL FENNI
Professeur de Radiologie :***

*C'est pour moi un immense honneur de vous voir présider
ma thèse et siéger au sein de cet honorable jury. Je vous prie d'accepter,
cher maître, l'expression de mon grand respect, de ma profonde
reconnaissance et de mes vifs remerciements.*

*Que ces quelques lignes puissent témoigner
de ma gratitude et de ma très haute considération.*





A notre Maître et Rapporteur de thèse

Madame Sanae BOUHSAIN

Professeur de Biochimie et Chimie :

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de diriger ce travail avec rigueur, gentillesse et bienveillance.

Je vous remercie pour votre grande patience, votre disponibilité irréprochable et vos précieux conseils qui m'ont permis de réaliser ce travail, qui je l'espère sera à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

Vos qualités pédagogiques, scientifiques et humaines ont suscité en moi un profond respect, une grande d'admiration et me servent d'exemple.

Veillez accepter, cher maître, l'assurance de mon profond respect et de ma reconnaissance infinie.





***A notre Maître et juge de thèse
Monsieur Abdellah DAMI
Professeur de Biochimie et Chimie :***

Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous m'accordez en acceptant de juger cette thèse. Votre courtoisie et votre modestie demeurent pour moi des qualités exemplaires. Veuillez croire, cher maître, en l'expression de ma grande reconnaissance et ma profonde estime.





***A notre Maître et juge de thèse
Madame Mouna TAMZAOURTE
Professeur agrégé de Gastro-Entérologie :***

Je vous suis très reconnaissante pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce modeste travail. Votre gentillesse ainsi que votre accueil très aimable m'ont tout particulièrement marquée. Veuillez accepter, cher maître, l'expression de mon profond respect et de mes sincères remerciements.





***A notre Maître et juge de thèse
Madame Souad BENKIRANE
Professeur d'Hématologie biologique :***

Je suis infiniment sensible à l'insigne honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail de thèse. Je tiens à vous remercier pour votre grande amabilité et à l'intérêt que vous avez porté à ce sujet. Qu'il me soit permis, cher maître, de vous témoigner de mon grand respect et ma profonde reconnaissance.





*Liste des
abréviations*

LISTE DES ABREVIATIONS

5-ASA	: 5-Aminosalicylate
ACTR2A	: Activin receptor type-2A
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAS2	: Delta-aminolévulinate synthase 2
ALAT	: Alanine aminotransférase
ALK2 et 3	: Activin receptor-like kinase 2 et 3
Apo-Tf	: Apo-transferrine
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ASAT	: Asparate aminotransferase
ASCA	: Anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae
ASE	: Agents stimulant l'érythropoïèse
ATG16L1	: Autophagy related 16 like 1
BMP	: Bone morphogenetic protein
BMPR2	: Bone morphogenetic protein receptor type 2
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CHr	: Teneur en hémoglobine des réticulocytes
CLIA	: Chemiluminescent immunoassay
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CMIA	: Chemiluminescent microparticle immunoassay
CMV	: Cytomégalovirus
CPK	: Créatine phosphokinase
CPRE	: Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
CRP	: Protéine C réactive
CSP	: Cholangite sclérosante primitive

CST	: coefficient de saturation de la transferrine
CTCAE	: Common terminology criteria for adverse events
CTF	: Capacité totale de fixation de la transferrine
CV	: Coefficient de variation
Dcytb	: Duodenal cytochrome b
DMT1	: Divalent metal transporter 1
ECCO	: European crohn's and colitis organisation
ECLIA	: Electro-chemiluminescent immunoassay
ECM1	: Extracellular matrix protein 1
EDTA	: Acide éthylène diamine tétra-acétique
EIA	: Enzyme immunoassay
ELISA	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
EN	: Erythème noueux
EPO	: Erythropoïétine
ERFE	: Erythroferrone
FBXL5	: F-box and leucine-rich repeat protein 5
GR	: Globule rouge
GWAS	: Genome wide association study
HAMP	: Hepcidin anti microbial peptide
HAS	: Haute autorité de santé
Hb	: Hémoglobine
HBD	: Hepcidin binding domain
HCP1	: Heme carrier protein 1
HDAC3	: Histone désacétylase 3
HIF-2α	: Facteur induit par l'hypoxie 2 alpha
HJV	: Hémojuveline
HLAB27	: Human leucocyte antigen B27

HO-1 : Hème oxygénase 1

Holo-Tf : Holo-transferrine

IBSEN : Inflammatory Bowel in South Eastern Norway

IFN : interféron

IgA : Immunoglobuline A

IgG : Immunoglobuline G

IL1 : Interleukine-1

IL10 : Interleukine-10

IL-1b : Interleukine-1 bêta

IL23R : Récepteur de l'interleukine-23

IL-6 : Interleukine-6

IM : Intramusculaire

IRE : Iron responsive elements

IRIDA : Iron-refractory iron deficiency anemia

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRP : Iron regulatory protein

IS : International Standard

IV : Intraveineux

JAK : Janus kinase

LC : Chromatographie liquide

LDH : Lactate déshydrogénase

LPS : lipopolysaccharide

MAdCAM-1 : Mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1

MALDI-TOF MS : Matrix assisted laser desorption ionization Time Of Flight Mass Spectrometry

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

MTHFR	: méthylène-tétrahydrofolate-réductase
mTOR	: Mechanistic target of rapamycin
NAD	: Nicotinamide adénine dinucléotide
NCOA4	: Nuclear receptor coactivator 4
NFS	: Numération formule sanguine
NIBSC	: National institute for Biological Standards and Control
NK	: Natural killer
NOD2	: Nucleotide-binding oligomerization domain 2
Nrf2	: nuclear factor erythroid 2-related factor
NTBI	: Non Transferrin Bound Iron
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAL	: Phosphatase alcaline
pANCA	: auto-anticorps périmucléaires anti-cytoplasme de polynucléaires
PCBP1	: Chaperons poly(rC) binding protein 1
PCBP2	: Chaperons poly(rC) binding protein 2
PCR	: Amplification en Chaîne par Polymérase
PG	: Pyoderma gangrenosum
POD	: Peroxydase
PPZ	: Protoporphyrine zinc
QoL	: Quality of life
RCH	: Rectocolite hémorragique
RDW	: Largeur de distribution des globules rouges
RET-He	: Teneur en hémoglobine des réticulocytes
RIA	: Radio immunoassay
RsTf	: Récepteur soluble de la transferrine
RTf1	: Récepteur de la transferrine 1
RTf2	: Récepteur de la transferrine 2

SA : Spondylarthrite ankylosante

SAA : Spectrométrie d'absorption atomique

SC : Sous-cutané

SELDI-TOF MS : Surface enhanced laser desorption ionization Time Of Flight Mass Spectrometry

SMAD : Mothers against decapentaplegic

SRE : Système réticulo-endothélial

STAT : Signal transducer and activators of transcription

STEAP3 : Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3

TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

Tf : Transferrine

TGF-β : Transforming growth factor beta

TIBC : Total Iron Binding Capacity

TMPRSS6 : Protéase à sérine transmembranaire 6

TNF : Tumor necrosis factor

TSH : Thyréostimuline

UTR : Région non traduite

VGM : Volume globulaire moyen

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VS : Vitesse de sédimentation



*Liste des
illustrations*

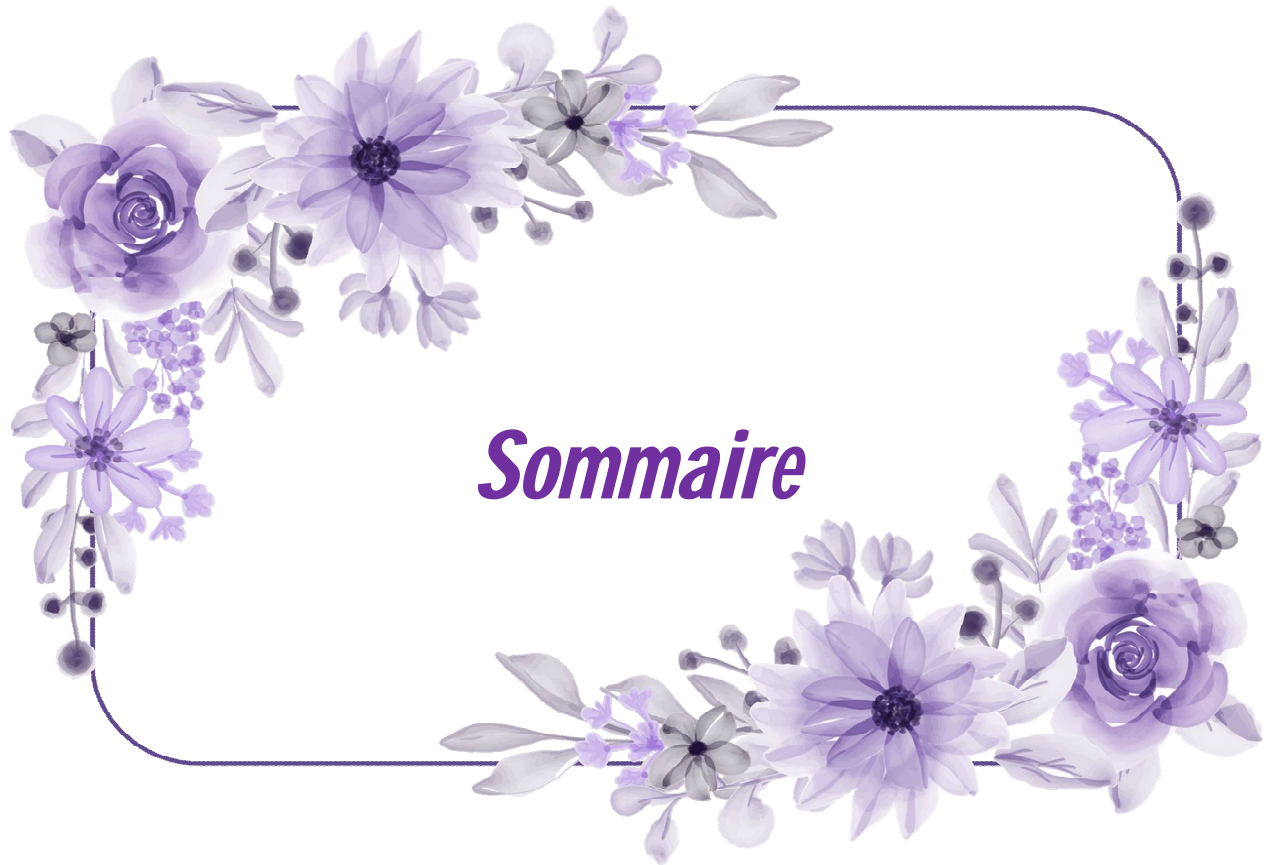
LISTE DES FIGURES

Figure 1: Le tube digestif	5
Figure 2: Localisations des atteintes digestives de la maladie de Crohn	7
Figure 3: Localisations des atteintes digestives de la rectocolite hémorragique	8
Figure 4: Prévalence estimée des MICI durant les dix dernières années	9
Figure 5: Physiopathologie des MICI	11
Figure 6: Facteurs influençant le microbiote intestinal et leurs conséquences sur les MICI...16	
Figure 7: Immunopathogénèse des MICI	20
Figure 8: Principales causes de l'anémie au cours des MICI	30
Figure 9: Cycle du fer	48
Figure 10: Absorption intestinale du fer	51
Figure 11: Érythrophagocytose	53
Figure 12: Apport tissulaire du fer	55
Figure 13: Structure de la ferritine	57
Figure 14: Contrôle post-transcriptionnel du métabolisme cellulaire du fer via le système IRE/IRP.....	60
Figure 15: Régulation de l'efflux de fer des entérocytes et des macrophages par l'hepcidine	63
Figure 16: Mécanisme de régulation de l'hepcidine par le fer.....	64
Figure 17: Mécanismes de régulation de l'hepcidine par les signaux inflammatoire.....	66
Figure 18: Mécanisme de suppression de l'hepcidine par l'érythroferrone (ERFE)	67
Figure 19: Anémie inflammatoire et carence en fer.....	73
Figure 20: Manifestations cliniques de l'anémie ferriprive.	77

Figure 21: Courbe de précipitation des complexes Ag-Ac.....	84
Figure 22: Principe de l'immunonéphélométrie	84
Figure 23: Principe de l'immunoturbidimétrie	85
Figure 24: Principe de la technique immunométrique « sandwich »	86
Figure 25: Détection par SELDI des 3 isoformes de l'hepcidine dans des urines humaines d'un échantillon témoin.	97
Figure 26 : Thomas Plot	106
Figure 27 : Hpcidine-25 plot pour l'identification de différents états de carence en fer.	109
Figure 28 : Prise en charge d'une maladie de Crohn.	117
Figure 29 : Prise en charge d'une rectocolite hémorragique.....	118

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principaux éléments permettant de distinguer une rectocolite hémorragique d'une maladie de Crohn.....	39
Tableau 2: Classification de la carence en fer	68
Tableau 3: Seuils d'intensité de l'anémie.....	80
Tableau 4: Performances analytiques recommandée par SFBC et Ricos pour le dosage des paramètres du bilan martial.....	91
Tableau 5: Caractéristiques des différentes méthodes de dosage de l'hepcidine dans le plasma et les urines.....	99
Tableau 6: Principales causes d'hyperferritinémie indépendantes d'une surcharge en fer..	100
Tableau 7: Valeurs seuils recommandées pour définir une carence martiale.....	101
Tableau 8: Principales variations du CST.	102
Tableau 9: Degré de carence en fer évalué par la ferritine sérique ou la saturation de la transferrine chez les adultes	103
Tableau 10: Valeurs de référence du RsTf.....	103
Tableau 11: Variation des paramètres biologiques du métabolisme du fer au cours des anémies ferriprives, inflammatoires et mixtes	105
Tableau 12: Valeurs de référence de l'hepcidine selon les données de la littérature.....	107
Tableau 13: Estimation des besoins en fer	126
Tableau 14: Préparations intraveineuses à base de fer.....	126
Tableau 15: Principales spécialités à base de fer commercialisées au Maroc.....	127



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES MICI	4
A. DEFINITION DES MICI :	6
B. EPIDEMIOLOGIE :	9
C. PHYSIOPATHOLOGIE :	11
1- Facteurs génétiques :	12
2- Microbiote intestinal :	13
3- Facteurs environnementaux :	17
4- Dérèglements immunitaires :	18
D. DIAGNOSTIC CLINIQUE :	21
E. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :	31
1- Examens biologiques :	31
a. Examens sanguins :	31
b. Examen des selles :	33
2- Endoscopie et histologie :	34
a. Endoscopie :	35
b. Histologie :	37
3- Imagerie non endoscopique :	38
F. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	39
1- Diagnostic différentiel entre MC et RCH.....	39
2- Diagnostic différentiel des MICI avec les autres colites :	40
G. COMPLICATIONS :	43
CHAPITRE II : CARENCES MARTIALES AU COURS DES MICI	45
A. RAPPELS SUR LE METABOLISME DU FER :	46
1- Le fer dans l'organisme	46
a. Répartition :	47
b. Besoins, apports et pertes :	48

c. Transport plasmatique et apport tissulaire du fer :.....	54
d. Réserves du fer dans l'organisme :.....	56
2- Régulation de l'homéostasie du fer :.....	59
B. CARENCES MARTIALES :.....	68
1- Classification :	68
2- Stades d'évolution :.....	69
3- Carences martiales au cours des MICI :.....	69
a. Epidémiologie :.....	69
b. Physiopathologie :.....	70
c. Manifestations cliniques :.....	75
CHAPITRE III : EXPLORATION BIOCHIMIQUE DES CARENCES MARTIALES	
AU COURS DES MICI.....	78
A. HEMOGRAMME :.....	80
B. PARAMETRES BIOCHIMIQUES :.....	82
1- Phase préanalytique :.....	82
2- Phase analytique :.....	82
a. Ferritine :	82
b. Coefficient de saturation de transferrine (CST) :	89
c. Récepteur soluble de la transferrine (RsTf) :.....	92
d. Hpcidine :.....	94
3- Phase post-analytique :.....	99
a. Valeurs de référence et variations :.....	99
b. Variations des paramètres du bilan martial au cours des MICI :.....	109
CHAPITRE IV : TRAITEMENT DES MICI ET DES CARENCES MARTIALES	
ASSOCIÉES	111
A. TRAITEMENT DES MICI :.....	112
1- Traitement médical :.....	112
2- Traitement chirurgical :.....	119
B. PRISE EN CHARGE DE LA CARENCE MARTIALE ET DE L'ANEMIE	
FERRIPRIVE DANS LES MICI :	121

C. SUIVI DE L'EVOLUTION DU TRAITEMENT DE LA CARENCE MARTIALE ET DE L'ANEMIE FERRIPRIVE DES MICI :.....	130
D. ROLES DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE PARCOURS DU SOIN DES PATIENTS :	133
CONCLUSION	136
RÉSUMÉS	139
RÉFÉRENCES	143



Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont un groupe de maladies inflammatoires chroniques et récidivantes qui affectent le tractus digestif, aboutissant à des ulcérations et des saignements de la muqueuse (1). Ces pathologies sont caractérisées par une inflammation d'une partie du tractus digestif, suite à une dérégulation du système immunitaire intestinal. Il s'agit de pathologies évoluant par poussées et dont la durée et la fréquence sont variables selon le type de patient (2). L'inflammation incontrôlée est à l'origine de lésions tissulaires pouvant être parfois irréversibles. Les MICI se différencient entre elles par la nature de l'inflammation, la localisation, les facteurs de risques, les signes cliniques, les complications, ainsi que la réponse au traitement. L'étiologie exacte n'est pas claire ; cependant, la pathogenèse est multifactorielle, impliquant la susceptibilité génétique, l'immunité, l'environnement et le microbiote intestinal. L'incidence et la prévalence de ces maladies augmentent dans le monde entier, les taux les plus élevés étant observés dans les pays occidentaux (1). Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques incluant l'aspect endoscopique de la muqueuse en plus des caractéristiques histologiques du tissu malade. Il repose sur l'association de plusieurs critères cliniques, biologiques et d'imagerie médicale. Le diagnostic de MICI devra être évoqué devant toute diarrhée prolongée et/ou de syndrome dysentérique, quelques fois associés à des signes généraux et/ou à des manifestations systémiques. Dans environ 20% des cas, les crises sont sévères et exigent une hospitalisation (2).

Par ailleurs, les MICI sont associés à de multiples manifestations extra-intestinales, touchant les systèmes musculo-squelettique, dermatologiques, hépato-pancréato-biliaire, oculaires, rénaux et même pulmonaire. Cependant, la

complication la plus courante est l'anémie (1). Plus de la moitié des cas d'anémie au cours des MICI sont dus à une carence en fer. De multiples facteurs contribuent à la carence en fer dans les MICI : les pertes sanguines intestinales, la diminution de l'apport en fer alimentaire, ainsi que l'implication d'une atteinte duodénale ou l'ablation chirurgicale du duodénum entraînant une diminution de l'absorption du fer. Les réserves de fer sont alors épuisées et il en résulte un impact négatif supplémentaire sur la qualité de vie des patients (1). Cette carence martiale est souvent sous-estimée et reste maltraitée au cours des MICI d'autant plus que les tests biologiques utilisés pour le diagnostic de la carence martiale ne sont pas faciles à interpréter et exigent une connaissance des perturbations de l'homéostasie du métabolisme du fer au cours de ces pathologies.

Les objectifs de notre travail sont de :

- Présenter la complexité physiopathologique et diagnostique des MICI.
- Insister sur l'importance de la connaissance de la régulation du métabolisme du fer pour une meilleure compréhension de la physiopathologie de la carence martiale lors des MICI.
- Détailler les différents marqueurs biochimiques pouvant être utilisés pour le diagnostic positif et différentiel de la carence martiale au cours des MICI (phase préanalytique, analytique et post analytique).
- Insister sur le rôle du pharmacien clinicien dans le parcours du soin des patients ayant des MICI.



Chapitre I :
Généralités sur les MICI

Sur un plan anatomique, l'intestin fait suite à l'estomac. On trouve tout d'abord l'intestin grêle, qui mesure 4 à 7 mètres de longueur ; Celui-ci est composé de trois segments successifs : le duodénum, suivi du jéjunum puis de l'iléon. Les aliments continuent d'être digérés au niveau de l'intestin, et l'absorption des nutriments (tels que les vitamines, les protéines, les glucides, les lipides...) se fait presque exclusivement au niveau de l'intestin grêle. Il permet également l'absorption de l'eau et des électrolytes. Le côlon fait suite à l'intestin grêle. Il mesure entre 1 et 1,5 mètres de longueur et est plus large que l'intestin grêle. Il est composé de quatre parties distinctes : le côlon ascendant, transverse, descendant puis sigmoïde. Son rôle principal est l'absorption de l'eau et des électrolytes, particulièrement au niveau du côlon ascendant. Il a donc un rôle dans la régulation de l'équilibre hydro-électrolytique. Le tube digestif se termine par le rectum puis l'anus (Figure 1) (3).

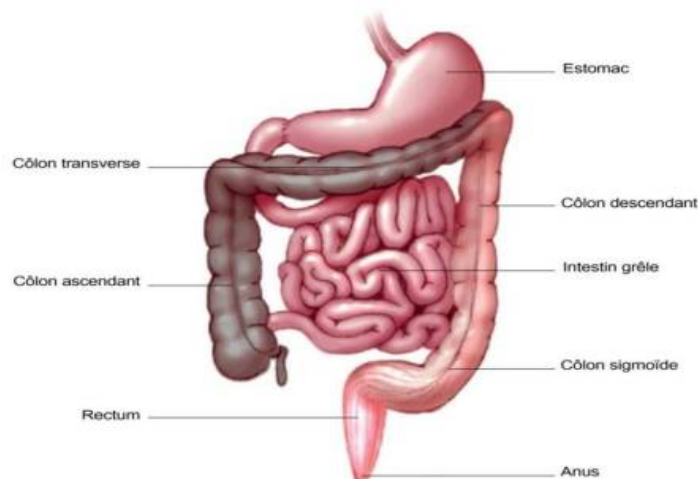


Figure 1: Le tube digestif (3).

A. DEFINITION DES MICI :

Le terme MICI désigne un groupe de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, se caractérisant par une atteinte inflammatoire récurrente de certains segments intestinaux spécifiques et entraînant des manifestations cliniques diverses caractérisées par des exacerbations et des rémissions imprévisibles. Ces MICI sont divisées en deux grandes catégories : la MC et la RCH (4). Leurs caractéristiques cliniques, endoscopiques, histologiques, et radiologiques permettent de diagnostiquer l'une ou l'autre et environ 7 à 10 % des MICI entrent dans la catégorie mal définie des colites indéterminées (5). Avec le temps, cette dernière peut évoluer vers un phénotype prédominant ou rester indéterminée (4).

L'inflammation de la muqueuse intestinale dans les MICI se caractérise par des épisodes de douleurs abdominales, de diarrhée, de selles sanguinolentes, de perte de poids et l'afflux de neutrophiles et de macrophages qui produisent des cytokines, des enzymes protéolytiques et des radicaux libres entraînant ainsi une inflammation et une ulcération (6). Malgré la similitude entre les symptômes, il existe certaines différences entre la MC et la RCH (7).

La MC se caractérise par une réaction inflammatoire qui peut s'étendre sur toute l'épaisseur de la paroi intestinale (4). Elle touche généralement l'iléon terminal, le cæcum, la région périanale et le côlon, mais elle peut affecter n'importe quelle région du tube digestif, de la bouche à l'anus, de manière segmentaire et discontinue (6). On relève quatre types de formes (2):

- Forme iléale pure : 18 à 30% des cas
- Atteinte iléo-colique : 20 à 48% des cas

- Atteinte iléo-colique : 12 à 44% des cas
- Forme qui touche l'amont de l'intestin grêle : 6 à 20% des cas

La figure suivante schématise les localisations des atteintes digestives de la MC :

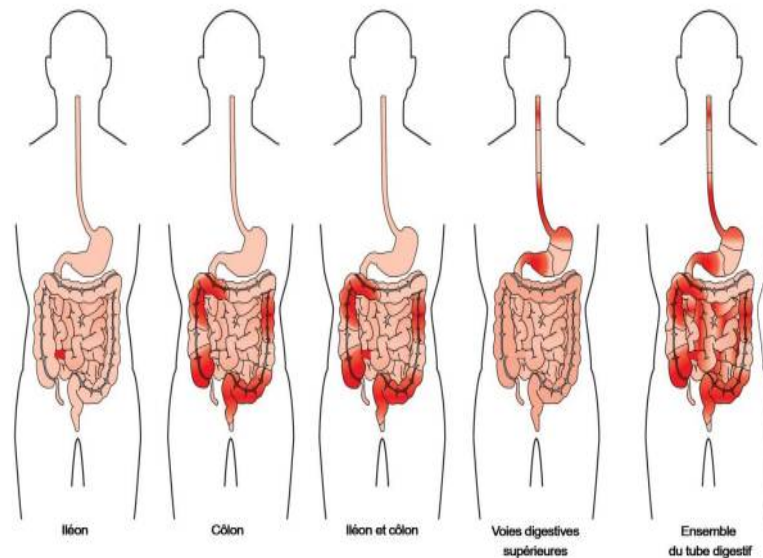


Figure 2: Localisations des atteintes digestives de la maladie de Crohn (3).

Dans la RCH , la réponse inflammatoire est largement limitée à la muqueuse et à la sous-muqueuse colique (4). Elle implique le rectum et peut affecter une partie ou l'ensemble du côlon de façon continue (6). Quelle que soit l'extension de l'inflammation, l'intestin grêle et l'anus ne sont jamais atteints par la RCH. L'étendue, associée à la sévérité de l'atteinte digestive, va en déterminer la gravité. Ainsi, on distingue trois formes de RCH : légère, modérée et sévère (2):

- La RCH distale dite rectite où l'inflammation concerne uniquement le rectum, celle-ci se manifeste par des besoins impérieux liés à l'irritation de la muqueuse, une incontinence anale ainsi que des rectorragies avec souvent des épisodes de constipation.

- La colite gauche, qui est située entre les formes distales et la pancolite et qui s'étend à la partie gauche du côlon, elle se manifeste par les mêmes symptômes, auxquels s'ajoutent la diarrhée, les douleurs ainsi que l'asthénie.

- La RCH pancolite qui touche l'ensemble du côlon ; une fièvre et un amaigrissement viennent assombrir le tableau clinique de la colite gauche. La complication la plus redoutée étant le cancer du côlon. Le risque dépend à la fois de l'ancienneté de la maladie, de la surface touchée et des antécédents familiaux.

La figure suivante récapitule les localisations des atteintes digestives de la RCH :

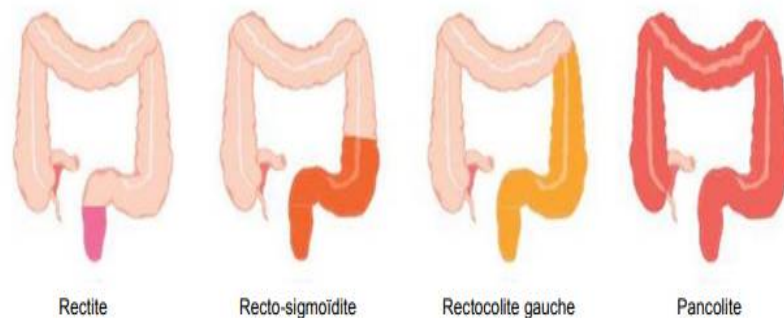


Figure 3: Localisations des atteintes digestives de la rectocolite hémorragique (3).

B. EPIDEMIOLOGIE :

Les MICI sont plus fréquentes dans les pays occidentaux, en particulier ceux d'Europe du Nord et d'Amérique du Nord (8). En effet, la prévalence la plus élevée des MICI a été signalée en Europe (RCH : 505 pour 100 000 personnes dans le sud-est de la Norvège ; MC : 322 pour 100 000 personnes à Hesse en Allemagne) et en Amérique du Nord (RCH : 286,3 pour 100 000 personnes dans le comté d'Olmsted aux États-Unis ; MC : 318,5 pour 100 000 personnes en Nouvelle-Écosse au Canada) (6). La figure 4 présente la prévalence estimée des MICI durant les 10 dernières années.

Au Maroc, l'épidémiologie des MICI est mal connue en raison de nombreuses difficultés : un diagnostic difficile à établir basé sur des critères non spécifiques et l'absence d'un registre national des MICI. Néanmoins, le Maroc peut être considéré comme étant un pays de faible incidence même si l'on ne dispose pas de statistiques globales à l'heure actuelle. Les chiffres disponibles ne concernent que des séries hospitalières recrutées au niveau des 4 centres hospitaliers universitaires du Royaume (9).

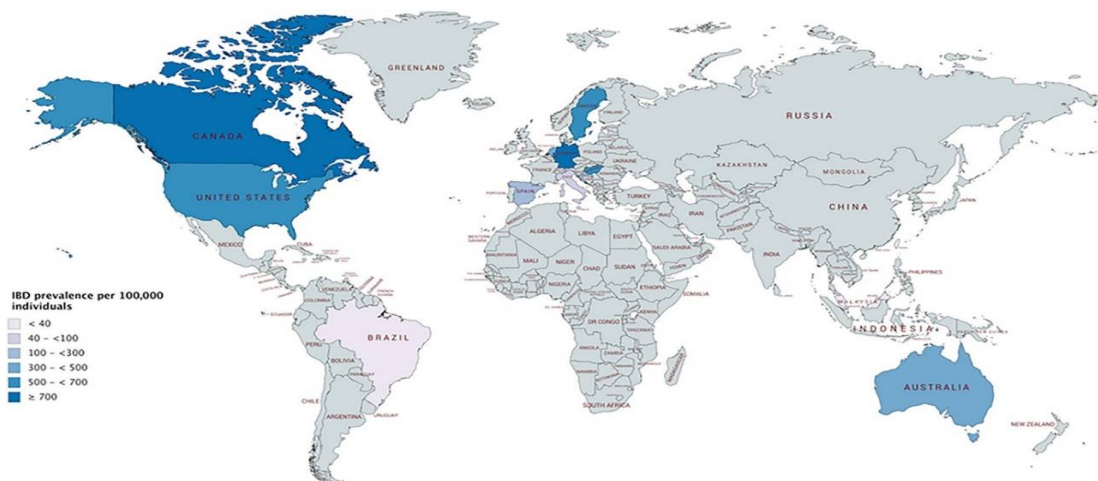


Figure 4: Prévalence estimée des MICI durant les dix dernières années (10).

Dans le monde, l'incidence des MICI augmente au fur et à mesure que les pays s'industrialisent. De même, les personnes qui vivent dans des centres urbains sont également plus susceptibles d'être atteints que ceux qui vivent dans un environnement rural.

Les études ont également montré que les personnes qui émigrent de régions à faible prévalence vers des régions à forte prévalence présentent un risque accru de MICI, en particulier chez les enfants de ces personnes qui sont ensuite nés dans des zones à forte prévalence (8).

Les données relatives à la race et à l'origine ethnique montrent que l'incidence est la plus élevée chez les Blancs en particulier ceux d'origine juive ashkénaze et la plus faible chez les noirs, mais qu'elle a augmenté plus récemment dans les populations asiatiques et hispaniques (5).

Par ailleurs, la RCH et la MC présentent des répartitions similaires en termes d'âge et de sexe, avec une apparition plus probable dans la deuxième ou la quatrième décennie de la vie, sans prédilection particulière pour le sexe. La MC tend à toucher les patients un peu plus tôt dans la vie, à un âge moyen de 15 à 25 ans, tandis que la RCH est plus susceptible de se manifester entre 25 et 35 ans (8).

C. PHYSIOPATHOLOGIE :

Selon les estimations, les MICI résultent d'une réponse immunitaire aberrante et continue aux bactéries de l'intestin, catalysée par la susceptibilité génétique de l'individu. Bien que l'étiologie des MICI reste largement inconnue, elle implique une interaction complexe entre les facteurs génétiques, environnementaux ou microbiens et les réponses immunitaires. Parmi les quatre composantes de la pathogenèse des MICI, les progrès les plus rapides ont été réalisés dans l'étude génétique de l'inflammation intestinale (11).

La figure suivante récapitule les principaux facteurs qui interviennent dans la physiopathologie des MICI.

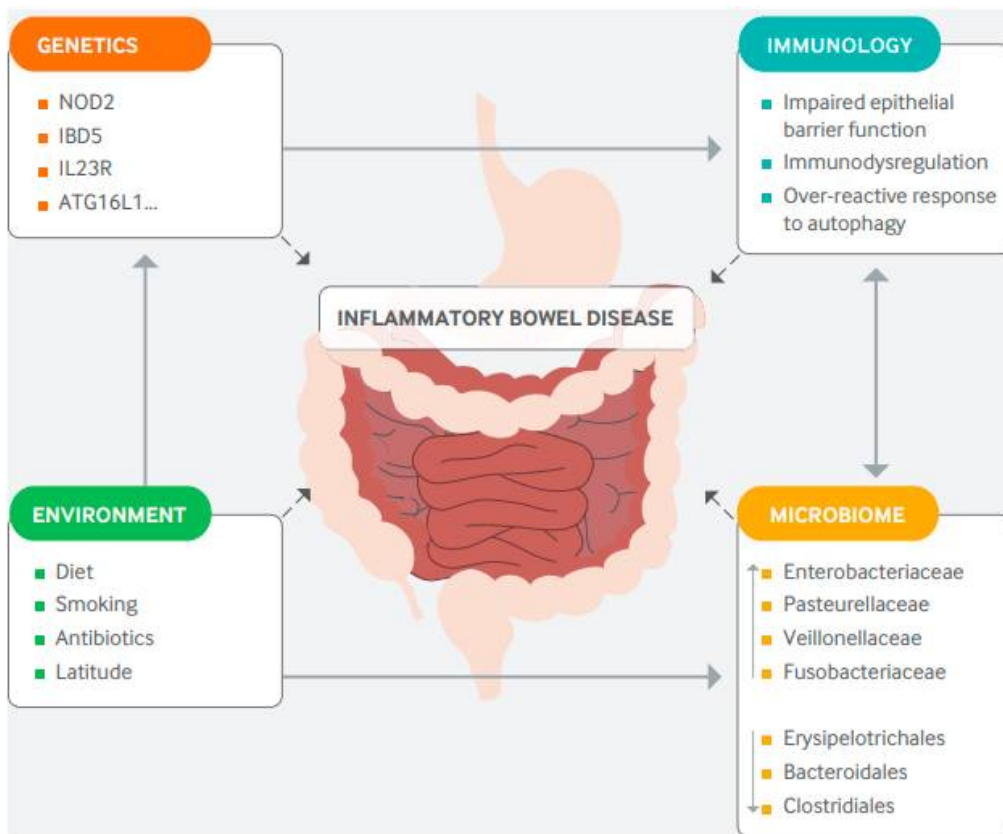


Figure 5: Physiopathologie des MICI (12).

1-Facteurs génétiques :

Bien que la recherche d'un marqueur génétique spécifique pour les MICI soit restée sans résultat, plusieurs éléments suggèrent l'existence d'une prédisposition génétique aux MICI et un risque héréditaire plus important pour la MC que pour la RCH (4,12–14). En effet, de nombreuses études ont affirmé l'existence d'une prédisposition héréditaire au sein d'une même fratrie : le risque relatif de MICI varie de 30 à 40 pour la MC et de 10 à 20 pour la RCH (15). En s'intéressant aux cas des jumeaux monozygotes, si l'un d'eux est malade il y aura plus de risque que le second soit atteint aussi (50-58% pour la MC, 6-14% pour la RCH). Pour le cas des jumeaux dizygotes, au contraire, le risque sera plus faible (0-12% pour la MC, 0-5% pour la RCH). Ceci suggère donc le grand rôle des facteurs génétiques (16).

À ce jour, les études d'association pangénomique (en anglais *genome wide association study* ou GWAS) ont permis d'identifier plus de 240 loci associés aux MICI, dont environ 30 sont communs à la MC et à la RCH. Ces gènes affectent les voies intracellulaires reconnaissant les produits microbiens (par exemple, NOD2) ; la voie de l'autophagie, qui facilite le recyclage des organelles intracellulaires et l'élimination des micro-organismes intracellulaires (par exemple, ATG16L1) ; la fonction de barrière épithéliale (par exemple, ECM1) ; et les voies de régulation de l'immunité innée et adaptative (par exemple, IL23R et IL10).

L'analyse de ces gènes indique que ces diverses voies jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie intestinale. La perméabilité de la barrière épithéliale permet l'incursion microbienne, qui est reconnue par le système immunitaire inné, lequel lance alors les réponses tolérogènes, inflammatoires et restitutives appropriées, en partie en sécrétant des médiateurs extracellulaires qui recrutent d'autres cellules, y compris les cellules immunitaires adaptatives.

Bien que la majorité des loci associés au risque soient communs au sein des populations, certains loci présentent une hétérogénéité entre les populations ; par exemple, les variantes de NOD2 et IL23R sont présentes chez la majorité des patients européens, mais pas chez les patients d'ascendance asiatique de l'est. Cependant, tous les loci identifiés ne contribuent individuellement qu'à un faible pourcentage de l'héritabilité attendue des MICI. Des facteurs environnementaux supplémentaires et des interactions entre le microbiote intestinal et le système immunitaire sont nécessaires au développement des MICI (6,12,17,18).

2-Microbiote intestinal :

Il semblerait que les MICI résultent de réponses immunitaires anormales de l'hôte vis à vis du microbiote intestinal (19–21). A la naissance, le tractus gastro-intestinal est colonisé par une vaste gamme de micro-organismes dont le nombre dépasse d'environ 10 fois celui des cellules hôtes (21,22).

Les intestins contiennent 1 000 à 5 000 espèces différentes de bactéries dont 99 % appartiennent aux phylums des Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria et des Actinobacteria (19).

Le microbiote intestinal est nécessaire à l'homéostasie et à la fonction intestinale (21–23). Il peut être influencé par l'alimentation, les probiotiques, les prébiotiques, les antibiotiques, les enzymes exogènes, la transplantation de microbiote fécal et d'autres facteurs environnementaux (20). L'équilibre du microbiote intestinal doit être maintenu pour bénéficier de la coexistence des différents micro-organismes; au contraire, la colonisation par certains microbes pathogènes spécifiques peut être préjudiciable à l'hôte et entraîner une maladie (22). En effet, les micro-organismes commensaux sont nécessaires au développement et à la différenciation du système immunitaire local et systémique et des composants non immunitaires (21,22). Ils peuvent protéger l'hôte des infections entéropathogènes en lui conférant une résistance à la colonisation et par la synthèse de facteurs favorisant le mutualisme (22).

Dans la complexité et la multiplicité du microbiote intestinal, notre compréhension des rôles des microorganismes commensaux et pathogènes dans l'établissement d'une barrière épithéliale intestinale saine et dans la perturbation de l'homéostasie intestinale a considérablement augmenté au cours des dernières décennies (20,24). Des études animales ont démontré que le microbiote intestinal joue un rôle à la fois pro-inflammatoire et anti-inflammatoire dans la pathogénèse des MICI. Cependant, chez l'homme, il est difficile de démontrer une relation de cause à effet définitive entre microbiote intestinal et MICI (24). En effet, en se basant sur des études menées sur des modèles d'infection humains et animaux, il est peu probable qu'une seule infection provoque ou déclenche une MICI chez l'homme.

Cependant le déséquilibre du microbiote intestinal favoriserait le développement des MICI (21,22). Par exemple, la présence de *Mycobacterium avium paratuberculosis* et d'*Escherichia coli* adhérente-invasive est accrue chez les patients atteints de la MC ; la présence de *Clostridium difficile* est accrue à la fois dans la patients atteints de la MC et de la RCH, en rechute et en rémission (25) . Une diminution de *Faecalibacterium prausnitzii*, espèce commensale ayant une action anti-inflammatoire, est également observée chez les patients atteints de la MC (25,26). Cette dysbiose joue un rôle prépondérant dans la pathogenèse des MICI (25). En résumé, les facteurs microbiens jouent des rôles importants dans la physiopathologie des MICI en ayant un impact majeur sur le système immunitaire et en affectant le métabolisme de l'hôte et le développement gastro-intestinal (20–22,24).

La figure 6 récapitule les facteurs influençant le microbiote intestinal et leurs conséquences sur les MICI.

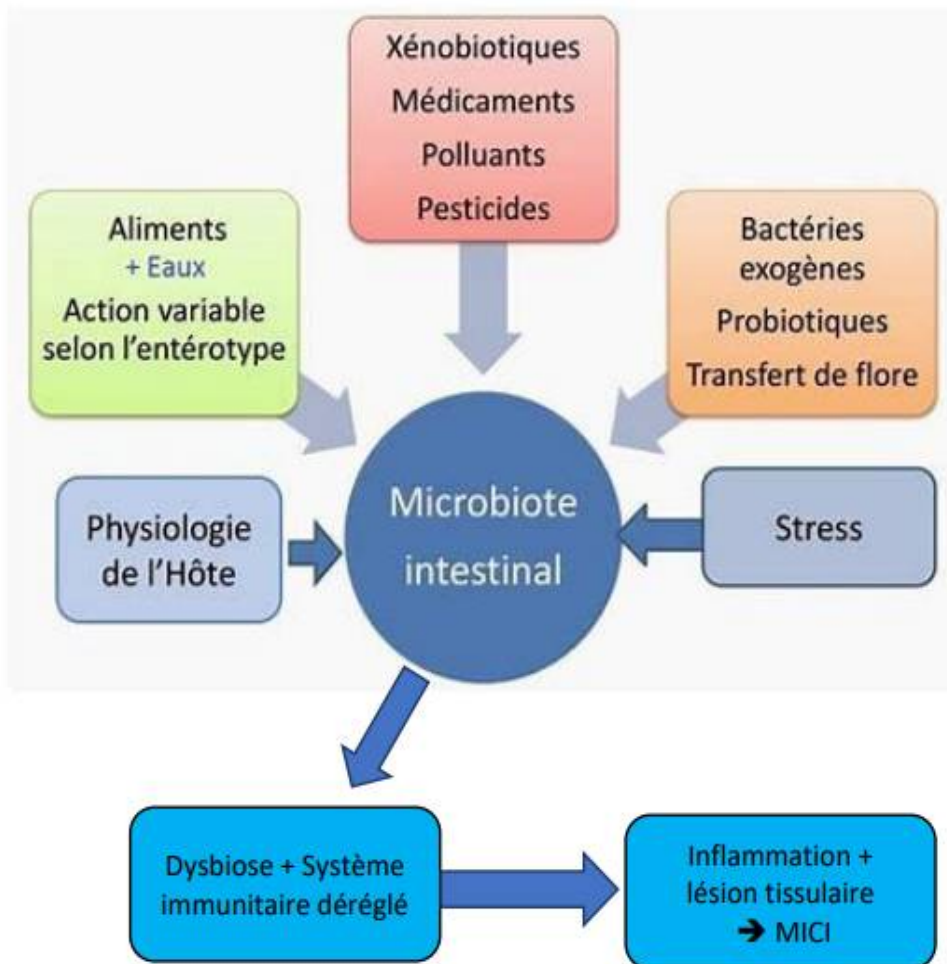


Figure 6: Facteurs influençant le microbiote intestinal et leurs conséquences sur les MICI (2).

3-Facteurs environnementaux :

Des études récentes sur l'épidémiologie des MICI ont confirmé le rôle important des facteurs environnementaux dans la pathogenèse des MICI. En effet, la fréquence de la MC a considérablement augmenté dans les pays les plus développés au cours des 50 dernières années, et la reconnaissance de la maladie correspondant à l'industrialisation progressive dans les pays moins développés a également augmenté (27,28).

Les habitudes alimentaires sont un facteur environnemental important qui participe au développement des MICI (29). Des études ont démontré que la consommation de fruits et de légumes était associée à une diminution du risque de MC (30) ; la consommation de fast-foods riches en graisses et en sucres peut exacerber le développement de la MC (29). Une étude montre également que les acides gras à chaîne moyenne sont susceptibles d'accélérer l'inflammation intestinale comparée aux acides gras à chaîne longue (31). Dans la plupart des pays occidentaux développés, les aliments riches en sucre ont été reconnus comme l'un des facteurs de risque de la MC (29), et les additifs alimentaires artificiels peuvent favoriser l'inflammation intestinale en interférant avec la fonction de barrière dans l'intestin (30).

Le tabagisme est un autre exemple de facteur qui semble aggraver la MC tout en étant protecteur contre la RCH (27,28). Il a été démontré que le tabagisme affecte les réponses immunitaires cellulaires et humorales et favorise la production de mucus colique (27,29). La nicotine, un contenu essentiel des cigarettes, a un effet inhibiteur sur la fonction des cellules Th2, mais n'a aucun effet sur la fonction des cellules Th1 (27). Des preuves suggèrent également que le tabagisme nuit à l'autophagie, un processus qui serait particulièrement impliqué dans la MC (32).

Il existe d'autres facteurs environnementaux qui influencent le développement des MICI, notamment le stress psychologique, l'appendicectomie et les médicaments (33). Par exemple, l'appendicectomie est un facteur de risque indépendant pour le développement de la MC, alors qu'elle est protectrice contre la RCH (34).

Bien que de nombreuses études épidémiologiques ont déjà identifié ces facteurs environnementaux comme affectant l'évolution des MICI, l'exploration des mécanismes de leur impact sur l'évolution de la maladie reste un défi (33).

4-Dérèglements immunitaires :

Le système immunitaire intestinal comporte l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée comprend la muqueuse intestinale qui joue un rôle de barrière, le pH acide de l'estomac qui a pour but de limiter la croissance microbienne, les protéines antimicrobiennes (complément, défensines, etc.), les cellules immunitaires innées (neutrophiles, macrophages, CD4 et les cellules natural killer NK) et les cytokines de l'immunité innée (IL-1 et TNF). L'immunité adaptative est spécifique à l'agent pathogène et est généralement initiée plusieurs jours après l'exposition à celui-ci. Les réponses immunitaires adaptatives font appel aux lymphocytes T et B (35).

L'intestin constitue une interface immunologique importante qui permet de maintenir l'équilibre immunologique en reconnaissant et en tolérant de manière appropriée les bactéries commensales, les antigènes alimentaires et les auto-antigènes (réponse tolérogène), tout en identifiant et en agissant contre les organismes pathogènes (réponse immunogène) (36). Une perturbation de l'équilibre de ces réponses peut provoquer une MICI (18).

On pense que les dérèglements immunologiques survenant au cours des MICI qui entraînent des déséquilibres dans les voies pro- et anti-inflammatoires, jouent un rôle central dans le développement et la persistance de l'inflammation dans les MICI (37). L'altération de la fonction de barrière de l'épithélium associée à une infiltration cellulaire au niveau de la Lamina Propria, notamment des macrophages, des cellules dendritiques et des neutrophiles, la clairance défectueuse des antigènes par les macrophages et l'altération du conditionnement des cellules dendritiques sont autant de facteurs d'immunité innée qui contribueraient à la persistance de l'inflammation (38). Les cellules dendritiques font le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative en induisant l'immunogénicité parmi les cellules T et B (39). La réponse immunitaire adaptative est, dans ce cas, caractérisée par des lymphocytes T effecteurs activés, une présence accrue de lymphocytes B producteurs d'anticorps, ainsi qu'une production accrue de médiateurs pro-inflammatoires. En temps normal, l'équilibre entre les cellules T effectrices (TH1, TH2, TH17 et TH9) et les cellules T régulatrices (Treg) est crucial au maintien de la tolérance. Mais au cours des MICI, l'absence de contrôle des réponses inflammatoires par des mécanismes de régulation et par les cytokines anti-inflammatoires IL-10 et TGF- β participe au maintien inapproprié de l'inflammation et conduit à une inflammation intestinale chronique (40).

De plus, l'intestin enflammé exprime de manière accrue la protéine MAdCAM-1 ce qui entraîne un recrutement accru de cellules T spécifiques, de l'intestin vers la Lamina Propria et perpétue le cycle de l'inflammation, conduisant à des lésions tissulaires chroniques et à des dommages épithéliaux (40).

Les principales cellules immunitaires innées et adaptatives impliquées dans la pathogenèse des MICI ainsi que les cytokines produites par les différents sous-ensembles cellulaires dans la muqueuse affectée sont présentées dans la figure 7.

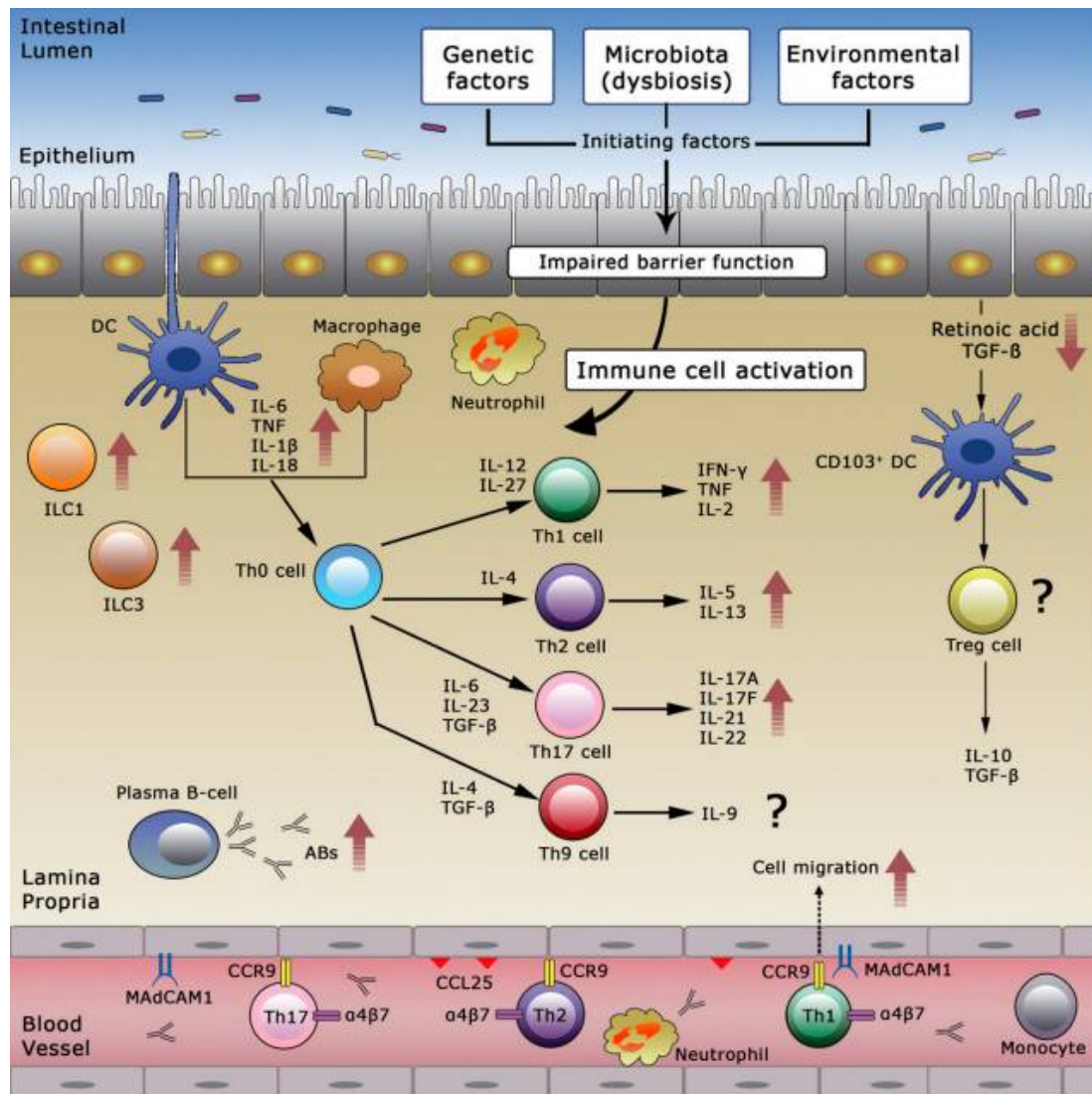


Figure 7: Immunopathogénèse des MICI (40).

D. DIAGNOSTIC CLINIQUE :

Le diagnostic d'une MICI consiste à identifier et à préciser s'il s'agit d'une MC ou d'une RCH. Il se base sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Le diagnostic repose sur l'association de nombreux critères cliniques, biologiques (de l'inflammation) et d'imagerie médicale. Aucun test ne permet, à lui seul, de diagnostiquer fermement la maladie. La confirmation diagnostique est basée sur un faisceau d'arguments qui incluent l'aspect endoscopique de la muqueuse et les différentes caractéristiques histologiques du tissu malade (2).

La présentation clinique de la MC et de la RCH peut varier considérablement. Les facteurs contribuant à cette variabilité comprennent la localisation de la maladie, l'intensité de l'inflammation, la sévérité des lésions touchant le tube digestif et la présence de manifestations extra-intestinales (41).

❖ Manifestations intestinales :

Dans la MC, l'iléon terminal est atteint chez environ 70 % des patients. L'atteinte iléale primaire se manifeste chez 30 % des patients, tandis que l'atteinte iléocolique se manifeste chez 40 % d'entre eux. Les symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, généralement dans le quadrant inférieur droit, de la diarrhée, une hématochézie et de l'asthénie. Dans le cas d'une atteinte plus grave, la fièvre et la perte de poids peuvent être présentes. Certains patients peuvent également présenter des signes d'obstruction telle qu'une distension abdominale et des nausées. Environ 5 % des patients développent une MC dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Ceux-ci peuvent présenter une dysphagie, une odynophagie, des douleurs thoraciques ou des brûlures de l'estomac. L'atteinte gastro-duodénale survient chez 0,5 à 4 % des

patients et s'accompagne souvent d'une atteinte distale. Les symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales supérieures. L'atteinte isolée du jéjunum est rare ; Si le jéjunum est touché, il y a également une atteinte de l'intestin grêle distal. Jusqu'à 30 % des patients présentent une atteinte périanale entraînant le développement de fistules, d'abcès et de fissures. La fièvre peut être présente en cas d'abcès (42).

Comme pour la MC, les symptômes de la RCH dépendent de l'étendue et de la gravité de la maladie. Au moment du diagnostic, 14 à 37% des patients ont une pancolite, 36 à 41% ont une maladie qui s'étend au-delà du rectum, et 44 à 49% ont une proctosigmoïdite. Les symptômes comprennent une hématochézie, de la diarrhée, un ténesme, une production excessive de mucus, un besoin urgent de déféquer et des douleurs abdominales. Dans le cadre d'une proctite ou d'une proctosigmoïdite, les patients peuvent présenter une constipation avec des difficultés à déféquer. En cas d'atteinte colique plus étendue et plus grave, les patients peuvent également présenter une perte de poids et de la fièvre, des nausées et vomissements à cause de la douleur abdominale, de l'asthénie et un œdème périphérique dû à l'hypoalbuminémie (42).

❖ **Manifestations extra-intestinales :**

Environ 50 à 60 % des patients atteints de MICI souffrent de manifestations extra-intestinales et environ 25 % d'entre eux présentent plus d'une manifestation extra-intestinale (43).

Lésions cutanées, buccales et oculaires :

L'érythème noueux (EN) est la lésion cutanée la plus fréquente dans les MICI. Il se présente comme une lésion érythémateuse, chaude, nodulaire (environ 2 cm de diamètre), extrêmement douloureuse qui est souvent localisée au niveau pré-tibial de la jambe inférieure. L'extrême sensibilité de la peau est typique et incite souvent les patients à remonter leur pantalon lors de la visite chez le médecin. L'EN est plus fréquente chez les femmes (jusqu'à 6 fois plus fréquente que chez les hommes (44)) et survient chez environ 4 % des patients atteints de RCH et jusqu'à 15 % des patients atteints de MC au cours de leur vie. L'apparition est soudaine et souvent indépendante de l'activité inflammatoire intestinale.

Le pyoderma gangrenosum (PG) est une dermatose neutrophilique grave, ulcérante et non infectieuse qui survient chez 1 % à 10 % des patients atteints de RCH et 0,5 % à 20,0 % des patients atteints de MC. (45) Le PG peut survenir indépendamment de l'activité inflammatoire intestinale dans les MICI (46,47). Comme l'EN, le PG est également localisé le plus souvent sur les extrémités inférieures, mais il peut toucher n'importe quelle région de la peau, y compris le dos des mains ou le visage. Il survient aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Bien que le PG se présente généralement sous la forme d'un ulcère purulent profond et stérile ou de pustules extrêmement douloureuses, il peut être infecté par des bactéries gram-négatives, dont *Pseudomonas*. Cela conduit souvent un diagnostic erroné, suivi de débridements et d'une antibiothérapie intensive avant qu'un diagnostic précis ne soit posé et qu'un traitement immunosuppresseur ne soit mis en place (43).

Les lésions orofaciales sont principalement observées chez les patients atteints de MC. Diverses formes sont observées, notamment des lésions œdémateuses ou ulcéreuses au niveau des lèvres ou des lésions aphteuses ou ulcéreuses au niveau de la muqueuse gingivale ou des joues. Le diagnostic différentiel se fait avec les lésions de la maladie coéliqua, de l'infection par le VIH, du virus de l'herpès simple ou des infections par le virus Coxsackie (48).

Certaines lésions orofaciales typiques peuvent être le symptôme d'une carence en fer (glossite de Hunter, glossodynie, langue lisse " laquée ", ongles cassants), d'une carence en acide folique et/ou en vitamine B12, en zinc (eczéma péribuccal, fissures buccales, arthropathie), ou d'un manque d'immunoglobuline A (43).

Les manifestations ophtalmologiques sont rares dans les MICI et se produisent dans 10 % des cas (49), avec une prédominance dans la MC. Elles peuvent concerner tous les compartiments anatomiques de l'œil, notamment la sclérite et l'épisclérite (hyperémie de la conjonctive et de la sclère) ainsi que l'iridocyclite (inflammation de la chambre antérieure). L'iridocyclite peut entraîner un dysfonctionnement permanent de la pupille. L'importance clinique est souvent sous-estimée et peut conduire à une morbidité importante si le diagnostic et le traitement sont retardés. Les manifestations cliniques comprennent une vision trouble, des yeux larmoyants, brûlants ou qui démangent ; douleur oculaire ; photophobie ; hyperémie conjonctivale ou sclérale ; perte de l'acuité visuelle ; et perte de la vision (50). Les symptômes oculaires doivent être impérativement évalués par un ophtalmologue (43).

✚ Affections articulaires :

Les arthropathies (arthralgie et arthrite) peuvent être divisées en arthrite périphérique, sacroiliite et spondylarthrite ankylosante (SA) séronégative. De plus, il existe un chevauchement avec la spondylarthrite ankylosante HLAB27-positif.

La mono- ou polyarthrite est la manifestation extra-intestinale la plus fréquente. L'arthropathie périphérique entéropathique sans atteinte axiale peut être subdivisée en une forme pauci articulaire, arthropathie des grosses articulations, et une polyarthropathie symétrique bilatérale, chacune se distinguant par sa distribution articulaire et son histoire naturelle. L'arthrite pauci articulaire (<5 articulations enflées) est observée chez environ 4 % des patients atteints de RCH (83 % aiguës et spontanées) et chez 6,0 % des patients atteints de MC (79 % spontanées). L'arthrite polyarticulaire (≥ 5 articulations enflées) a été observée chez environ 3 % des patients atteints de RCH et 4,0 % de ceux atteints de MC (51). En général, l'arthrite liée à l'activité inflammatoire intestinale concerne 2 ou 3 articulations de taille moyenne (principalement les genoux et les chevilles). L'arthrite peut être un symptôme qui apparaît bien avant les manifestations cliniques des symptômes intestinaux et le diagnostic de MICI. L'arthralgie est plus fréquemment observée que l'arthrite. Contrairement à l'arthrite, on ne trouve pas de gonflement ni de surchauffe. Les symptômes sont souvent instables et concernent surtout (de manière asymétrique) les grosses articulations. L'arthralgie peut être associée à des tendinopathies (par exemple, du tendon d'Achille). Ni l'arthrite liée aux MICI ni l'arthralgie n'entraînent de lésions articulaires.

La sacro-iléite est diagnostiquée chez jusqu'à 10 % des patients atteints de MICI, si des examens radiologiques et scintigraphiques sont réalisés systématiquement (52,53). La plupart des patients présentant des anomalies radiologiques ne présentent aucun symptôme. La sacro-iléite, en tant que manifestation extra-intestinale des MICI, est négative pour le HLA-B27 et les symptômes ne vont pas de pair avec l'activité inflammatoire intestinale.

La SA dans les MICI ne peut pas être différenciée radiologiquement des formes idiopathiques. Elle survient plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes (52,53). Jusqu'à 60 % des patients atteints de MICI HLAB27-positifs développent une SA, avec toutes les complications associées à cette maladie. L'incidence de la SA chez les patients atteints de MICI n'est pas élevée, mais le risque de développer une SA est accru chez les porteurs du gène HLA-B27 s'ils sont également atteints de MICI (54).

Manifestations hépatiques et biliaires :

Une stéatose hépatique est souvent observée et peut être suivie d'une cholangite sclérosante primitive (CSP), d'une cholélithiase et d'une hépatite granulomateuse. Dix-sept pour cent à 27 % des patients atteints de la RCH et jusqu'à 40 % des patients atteints de la MC présentent une augmentation des taux sériques de transaminases, de bilirubine et de la phosphatase alcaline (55).

La CSP se manifeste plus fréquemment chez les patients atteints de RCH que de MC (56,57). Les hommes sont plus fréquemment touchés que les femmes et 70 % des patients touchés ont 45 ans. Le diagnostic de la CSP est très important pour les patients atteints de MICI, car elle est associée à un risque fortement accru de développer un carcinome hépatocellulaire et, en cas de colite, un carcinome colorectal. Des auto-anticorps périnucléaires anti-cytoplasme de

polynucléaires (pANCA) sont détectés dans le sérum de jusqu'à 88 % des patients atteints de CSP (58). Le diagnostic est posé par une CPRE (Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique) et une biopsie du foie. Les biopsies hépatiques peuvent être négatives si les petits canaux biliaires ne sont pas touchés et peuvent montrer une hépatite non spécifique, qui est souvent observée en association avec la CSP (43).

Anomalies systémiques non spécifiques :

L'ostéopénie et l'ostéoporose sont des observations courantes chez les patients atteints de MICI. Environ 20 à 30 % des patients atteints de MC souffrent d'ostéopénie et environ 7 % des patients développent des signes d'ostéoporose cliniquement pertinents (59). Bien que l'ostéoporose soit un effet secondaire courant de la glucocorticothérapie chronique, il semble que l'activité inflammatoire des MICI elle-même soit un facteur de risque. La durée et l'évolution de la maladie sont associées à un risque accru d'ostéoporose. Les patients présentant une inflammation intestinale chronique persistante présentent plus fréquemment des signes de perte osseuse que les patients souffrant d'une maladie légère (43).

La diarrhée chologénique et les calculs biliaires sont plus fréquents chez les patients atteints de la MC en raison de l'inflammation iléale qui réduit l'absorption des acides biliaires, qui sont ensuite transportés dans le côlon et provoquent une diarrhée chologénique. La perte des acides biliaires de la circulation entéro-hépatique entraîne une sursaturation de la bile hépatique en cholestérol favorisant la formation de calculs biliaires. Jusqu'à 34 % des patients atteints de MC iléale développent des calculs biliaires (60).

La néphrolithiase est observée chez jusqu'à 10 % des patients présentant une manifestation iléale de la MC ou après une résection iléale. La microprotéinurie est fréquemment observée chez les patients atteints de MICI et n'est probablement pas cliniquement pertinente. Dans certains cas, elle peut être un signe d'amylose, une complication rare, liée à l'inflammation (43).

Manifestations vasculaires et hématologiques :

Une tendance prothrombotique a été observée à la fois dans la MC et la RCH (41). Plusieurs études ont rapporté un risque de thrombose veineuse deux à quatre fois plus élevé chez les patients atteints de MICI (61), tandis que la thrombose artérielle est moins fréquente (62). Chez ces patients, la coagulation et la fibrinolyse sont activées en raison d'une inflammation active et chronique (63). Les patients atteints de MICI présentent un risque élevé de développer une thrombose particulièrement en cas de maladie intestinale active. Les facteurs génétiques induisant une hypercoagulabilité, tels que le facteur V Leiden, la mutation du facteur II, la mutation du gène de la méthylène-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR) et d'autres, ont été étudiés de manière intensive chez les patients atteints de MICI, mais les données disponibles ne confirment pas une augmentation des taux de ces mutations génétiques chez ces patients (64,65). Cependant, des taux plasmatiques accrus d'homocystéine ont été détectés chez les patients atteints de MICI en comparaison aux témoins. Une carence en vitamine B12, en folates et l'utilisation de certains médicaments tels que le méthotrexate ou la sulfasalazine pourraient aggraver cette hyperhomocystéinémie. Cependant, on ne sait pas encore si l'hyperhomocystéinémie contribue à l'augmentation de la fréquence des accidents thromboemboliques (66). La thrombose veineuse, y compris la

thrombose de la veine portale ou de la veine splénique, survient fréquemment après une colectomie au cours de la RCH (41). En raison du risque accru de thrombose veineuse, tous les patients hospitalisés et immobilisés atteints de MICI doivent être traités par une héparine à faible dose à titre prophylactique (67).

L'anémie est une manifestation extra-intestinale courante chez les patients atteints de MICI, avec une prévalence de 19 à 32 % dans les études de population (68–70). Elle est le plus souvent multifactorielle et sa survenue peut se faire selon différents mécanismes. L'anémie ferriprive représente la première cause d'anémie au cours des MICI et peut avoir un effet marqué sur la qualité de vie des patients (71). L'anémie des maladies chroniques ou plus spécifiquement l'anémie inflammatoire en est la seconde cause, elle est associée à une activation chronique de l'immunité à médiation cellulaire. Une carence en vitamine B12 et en folates peut également entraîner une anémie mégalo-blastique macrocytaire. En raison de l'absorption de ces vitamines dans l'iléon, les patients atteints de MC sont plus fréquemment touchés que les patients atteints de RCH. Une attention particulière doit être accordée aux patients atteints de MC après résection de parties distales de l'iléon car ils présentent un risque élevé de développer une carence en vitamine B12 en fonction de la longueur des segments intestinaux réséqués. Les carences peuvent apparaître jusqu'à 24 mois après la chirurgie en raison du stockage important de la vitamine B12 dans le foie (72).

La figure 8 récapitule les principales causes des anémies au cours des MICI. Nous allons détailler ultérieurement l'anémie par carence martiale.

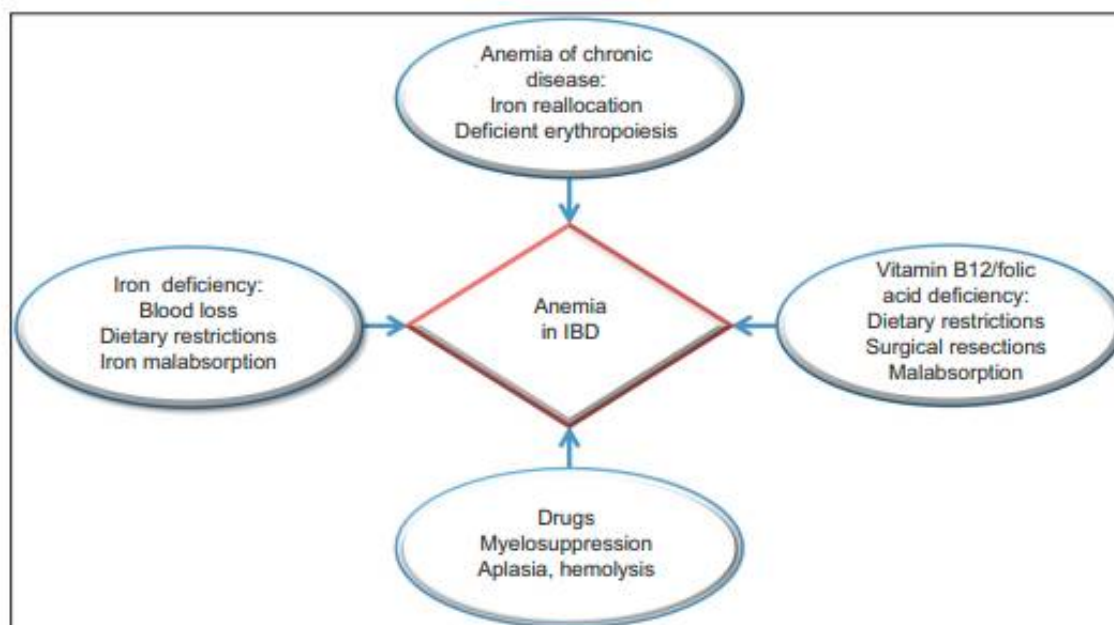


Figure 8: Principales causes de l'anémie au cours des MICI (73).

E. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :

Il associe les examens biologiques, endoscopiques et autres techniques d'imagerie médicale ainsi que l'étude anatomopathologique des biopsies.

1- Examens biologiques :

a. Examens sanguins :

La prise de sang est le premier examen devant être effectué. Elle ne permet en aucun cas de diagnostiquer la maladie, mais fournit cependant des arguments qui justifient la poursuite ou non les recherches. Elle révèle dans le cas des MICI (2):

- Une vitesse de sédimentation élevée ainsi qu'une Protéine C Réactive (CRP) élevée (CRP > 5 mg/L et VS > 8 mm à la 1^{ère} heure).
- Une diminution de l'hémoglobine définissant l'anémie selon l'OMS :
 - Hémoglobine < 13 g/dl chez l'homme
 - Hémoglobine < 12 g/dl chez la femme
 - Anémie sévère : Hémoglobine < 8 g/dl
- Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles peut être observée. Une élévation du taux de fibrinogène et de l'haptoglobine ;
- Les marqueurs sérologiques :
 - Recherche d'auto-anticorps périnucléaires anti-cytoplasme de polynucléaires (pANCA), caractéristiques de certaines maladies auto-immunes et présents chez 50 à 60% de personnes atteintes de RCH.

- Recherche d'anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA), caractéristiques de la MC (40 à 70 %) et chez moins de 15 % des patients atteints de RCH (42). L'association de titres élevés d'IgA et d'IgG ASCA est hautement spécifique de la MC, allant de 89 à 100 %. Les maladies ASCA-positives et pANCA-négatives sont associées à une sensibilité de 55 % et une spécificité de 93 % pour la MC. Par ailleurs, les anticorps antimicrobiens anti-I2 (protéine liée à la MC provenant de Pseudomonas fluorescens), anti-Cbir1 (antigène de type flagelline) et anti-OmpC (porine C de la membrane externe d'E. coli) sont également associés à la MC (42).

On peut également retrouver une hypo protidémie et une hypo albuminémie suggérant une perte protéique grave ou une malabsorption. L'évaluation des taux de vitamines ou d'oligoéléments n'est justifiée que pour le diagnostic différentiel de complications (par exemple, anémie macrocytaire due à une diminution de l'absorption iléale de la vitamine B12 ou eczéma oro-facial et arthropathie comme signe de carence en zinc). En cas de diarrhée chronique, la fonction thyroïdienne doit également être évaluée. Il n'est pas nécessaire d'évaluer les marqueurs tumoraux dans le cadre d'un dépistage (43).

Il convient d'accorder une attention particulière à une éventuelle thrombocytose due à l'activité inflammatoire ; les complications thromboemboliques survenant chez 1 à 6 % des patients atteints de MICI, notamment la thrombose veineuse profonde (>60 %). En plus de la thrombocytose, l'hypercoagulation par les complexes immuns circulants et les anticorps anti-cardiolipine sont des facteurs de risque supplémentaires. Les évaluations de laboratoire guident la décision pour la prophylaxie à l'héparine (43).

b. Examen des selles :

En cas de symptômes incluant diarrhées et/ou selles sanglantes (74), un examen des selles est indispensable afin d'éliminer une éventuelle colite infectieuse. Ainsi, des coprocultures standardisées associées à la recherche de *Clostridium difficile* et de ses toxines A et B, d'*Escherichia coli* O157:H7 et de *Campylobacter jejuni* sont réalisées. Selon le contexte clinique, des examens supplémentaires peuvent être réalisés, notamment à la recherche d'une amibiase ou d'autres parasites. Une recherche de surinfection par le cytomégalo virus (CMV) doit être réalisée en cas de poussée de colite sévère. La recherche de CMV peut être réalisée par plusieurs techniques : biopsies avec immunohistochimie ou réalisation d'une Amplification en Chaîne par Polymérase (PCR) dans le sang ou les selles (75).

Les biomarqueurs fécaux, par opposition aux marqueurs sérologiques, sont plus spécifiques de l'inflammation luminale (76). De nombreux marqueurs fécaux ont été explorés pour être utilisés dans le diagnostic et la surveillance de l'activité de la maladie dans les MICI, bien qu'aucun ne soit validé cliniquement pour remplacer l'endoscopie avec biopsie. Les marqueurs les plus utilisés sont la calprotectine fécale et la lactoferrine fécale (76–78). Les concentrations de calprotectine et de lactoferrine fécales augmentent souvent dans les selles des patients atteints de MICI actives. Elles ont été utilisées pour distinguer les MICI du syndrome du côlon irritable, qui peuvent avoir des présentations similaires et un chevauchement des symptômes. Cependant, aucun des deux biomarqueurs ne permet de distinguer la MC de la RCH (79). La concentration en calprotectine fécale étant corrélée au degré d'inflammation de la muqueuse, tel que documenté par les scores endoscopiques, son dosage contribue à l'évaluation du

degré d'activité de la maladie et au suivi de la réponse au traitement (80). Elle est indicatrice de l'infiltration muqueuse par les leucocytes caractéristiques des MICI. Cependant, elle ne peut être utilisée comme outil diagnostique définitif des MICI (2).

Chez l'adulte, les éléments d'interprétation de la calprotectine fécale sont (2):

- < 50 mg/kg de selles : absence de trouble fonctionnel intestinal.
- 50 à 200 mg/kg de selles : il s'agit d'une zone grise où il est difficile de savoir si l'inflammation est responsable d'un trouble fonctionnel intestinal.
- > 200 mg/kg de selles : est en faveur d'un trouble fonctionnel intestinal.

Chez l'enfant (2):

- De 0 à 1 an : absence de pathologie organique pour une calprotectine < 350 µg/g de selles
- De 1 à 3 ans : absence de pathologie organique pour une calprotectine < 275 µg/g de selles

2- Endoscopie et histologie :

En cas de suspicion de MICI, l'examen de première intention est la coloscopie avec iléoscopie associée à une biopsie. Il est possible d'effectuer auparavant une recto-sigmoïdoscopie, réalisée sans anesthésie générale et permettant de faire des prélèvements histologiques rectaux. Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale ou fibroscopie haute peut être associée, pour la recherche d'une localisation haute de la maladie, qui permettrait de confirmer le diagnostic

d'une MC en cas de doute avec une RCH. Une exploration du côlon en entier est nécessaire lors de l'endoscopie initiale ; il est également important de réaliser des biopsies des zones lésées mais également des zones d'apparence saine afin de permettre d'orienter soit vers une MC soit vers une RCH. En effet, dans la RCH les lésions sont continues sans intervalle microscopique sain ; tandis que dans la MC les lésions sont hétérogènes avec des zones saines. La coloscopie avec iléoscopie permet de constater l'étendue des lésions, la sévérité de la poussée, et permet également de distinguer les formes mineures (ulcérations aphtoïdes, rares ulcérations superficielles et érythème), les formes moyennes (ulcérations superficielles, aspect congestif, hémorragique et boursoufflé de la muqueuse), les formes sévères (ulcérations de profondeur intermédiaire) et les formes graves (ulcérations atteignant la musculature, décollements muqueux avec ou sans ulcérations en puits) (3).

a. Endoscopie :

✚ Coloscopie avec iléoscopie:

La coloscopie avec iléoscopie permet la visualisation directe et la réalisation de biopsies de la muqueuse du rectum, du côlon et de l'iléon terminal. Des études prospectives ont démontré que la coloscopie avec iléoscopie est une procédure sûre avec un faible taux d'événements indésirables chez les patients atteints de MICI (81). Les contre-indications relatives à la réalisation de procédures endoscopiques chez les patients atteints de MICI comprennent la colite sévère et le mégacôlon toxique. Sauf contre-indication, une coloscopie complète avec intubation de l'iléon terminal doit toujours être réalisée lors de l'évaluation initiale des patients présentant des tableaux cliniques évocateurs de MICI. Les régimes de nettoyage intestinal à base de phosphate de sodium (81–

84) et l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doivent être déconseillés avant l'examen (85), car ils peuvent tous deux provoquer des modifications de la muqueuse mimant les MICI. Idéalement, au moins 2 échantillons de biopsies doivent être prélevés sur 5 sites de l'intestin examiné, y compris l'iléon et le rectum, au cours de l'évaluation endoscopique initiale (86).

Les patients atteints d'autres colites peuvent avoir des présentations cliniques et des caractéristiques endoscopiques similaires à celles observées au cours des MICI. Ces colites comprennent la colite infectieuse, la colite médicamenteuse, la colite ischémique et la colite segmentaire associée à une diverticulose. La valeur de l'endoscopie seule pour distinguer les colites des MICI des colites non MICI est limitée (87), et des données cliniques et histologiques supplémentaires sont souvent nécessaires (88).

L'acquisition d'informations détaillées à partir d'une coloscopie de référence avant d'initier un traitement est importante pour différencier la MC et la RCH. Le traitement, une fois instauré, peut masquer les caractéristiques discriminantes de la MC par rapport à la RCH (89,90).

Sigmoïdoscopie flexible :

La sigmoïdoscopie flexible peut fournir des informations utiles chez les patients atteints de MICI ; cependant, il est important de reconnaître qu'elle est inadéquate pour évaluer les colites proximales isolées. La sigmoïdoscopie flexible doit être réalisée de préférence lorsque la coloscopie est considérée comme étant à haut risque (en cas de colite fulminante par exemple) (86).

✚ Fibroscopie oeso-gastro-duodénale :

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale peut être utile dans l'évaluation des patients atteints de MC. L'atteinte du tube digestif supérieur se produit chez jusqu'à 16% des patients atteints de MC (91,92) et peut concerner l'œsophage, l'estomac (93) et le duodénum (93–96).

Chez les patients atteints de MICI, l'atteinte du tube digestif supérieur peut faciliter le diagnostic de la MC (97). Il faut prélever au moins 2 biopsies de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum lors d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale en cas de suspicion de MICI du tractus gastro-intestinal supérieur (98). Il existe une forte corrélation entre la MC du tractus gastro-intestinal supérieur et la présence d'une maladie dans l'iléon terminal, le côlon ou la région périanales (99) ; par conséquent, la fibroscopie oeso-gastro-duodénale de routine n'est pas recommandée chez les patients adultes soupçonnés d'être atteints d'une MC. En addition à cela, les patients atteints de RCH peuvent présenter une inflammation du tube digestif supérieur, comme une œsophagite, une gastrite ou une duodénite diffuse (100–102).

b. Histologie :

L'évaluation anatomopathologique des biopsies, confrontée à un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques et d'imagerie, joue un rôle important dans le diagnostic des MICI et la mise en place du traitement (103).

Dans la RCH, le diagnostic histologique repose sur l'association de nombreux critères dont une plasmocytose basale, un afflux cellulaire inflammatoire diffus au niveau de la lamina propria et une distorsion cryptique sur toute la hauteur de la muqueuse. L'invasion cellulaire et l'irrégularité de surface de la muqueuse ainsi que la distorsion et l'atrophie cryptique apparaissent plus tardivement, environ quatre semaines après le début de la RCH (104).

Le diagnostic histologique de MC est le plus souvent associé aux lésions caractéristiques suivantes : une lymphoplasmocytose dans la lamina propria, une irrégularité architecturale focale des villosités et des cryptes et l'existence de granulomes géantocellulaires et épithélioïdes, avec absence de nécrose caséuse. Il est important de bien différencier les granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse qui sont spécifiques de la MC, des petits granulomes inflammatoires, non spécifiques, qui peuvent être liés à des agents infectieux (*Chlamydia* spp., *Campylobacter* spp., *Mycobacterium* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia* spp.) ou à des lésions cryptiques (105).

3- Imagerie non endoscopique :

L'indication de l'imagerie non endoscopique est l'exploration de l'intestin grêle en cas de suspicion de la MC et la recherche de complications telles qu'une occlusion, une perforation ou un éventuel abcès. Le scanner associé à l'ingestion d'un liquide destiné à distendre la muqueuse permet son analyse. Au cours de la MC, les parois de l'intestin grêle sont épaissies, il est possible d'observer un œdème de la paroi ainsi qu'une infiltration de graisse autour des lésions. On recherche systématiquement un abcès, une fistule ou un épanchement intrapéritonéal. L'imagerie par résonance magnétique entérale (dite entéro-IRM) acquiert une place de plus en plus importante dans l'évaluation des lésions liées à la MC et permet également d'éviter le caractère irradiant du scanner. Elle constitue la technique de choix pour le suivi à long terme. L'IRM périnéale peut être utilisée afin de détecter et d'évaluer les complications perforantes telles que les abcès et les fistules au cours de la MC. La vidéo-capsule endoscopique est une technique parfois utilisée pour la détection des lésions muqueuses de l'intestin grêle qui ne peuvent être détectées par d'autres examens (3).

F. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1-Diagnostic différentiel entre MC et RCH

Lorsque le diagnostic de MICI est posé mais que la maladie ne peut être classée avec certitude en MC ou RCH, il s'agit de colite indéterminée (représente moins de 10% des cas). L'évolution de la maladie permet le plus souvent de la classer ultérieurement. La différenciation entre les deux types de MICI n'est pas d'une grande nécessité en ce qui concerne la stratégie médicamenteuse, qui est similaire pour la MC et la RCH ; mais elle joue un rôle important lorsqu'une opération chirurgicale d'exérèse est envisagée. Le tableau suivant résume les principales différences entre la RCH et la MC (3).

	Rectocolite hémorragique	Maladie de Crohn
Topographie des lésions	Lésions pouvant toucher le rectum et le côlon Lésions homogènes et continues	<ul style="list-style-type: none">• Lésions pouvant toucher tout le tube digestif (de la bouche à l'anus)• Lésions segmentaires, plurifocales et discontinues (on trouve des plages épithéliales de muqueuse saine et des plages de muqueuse atteinte)
Lésions macroscopiques	<ul style="list-style-type: none">• Lésions superficielles• Inflammation épithéliale continue• Ulcérations circonscrites dans les formes sévères	<ul style="list-style-type: none">• Lésions profondes• Ulcérations aphtoïdes• Ulcérations creusantes
Lésions ano-périnéales	<ul style="list-style-type: none">• Fissures• Abscesses et fistules simples	<ul style="list-style-type: none">• Ulcération canalaire anale• Fissures multiples• Abscesses et fistules complexes

Tableau 1: Principaux éléments permettant de distinguer une rectocolite hémorragique d'une maladie de Crohn (3).

2- Diagnostic différentiel des MICI avec les autres colites :

Aucun des critères morphologiques ou cliniques n'est spécifique d'une MICI, d'autres affections devront donc être évoquées et éliminées lors du diagnostic (3) :

- Les causes infectieuses et parasitaires :

Certains agents pathogènes peuvent entraîner des symptômes prolongés similaires à ceux d'une MICI :

- *Campylobacter jejuni* est à l'origine d'infections pouvant parfois évoquer une RCH, elles présentent des lésions endoscopiques du côlon similaires à celles observées au cours de la RCH et des rectorragies sont possibles. On peut réaliser une coproculture pour éliminer cette cause.
- D'autres bactéries entéro-invasives (*Salmonelles*, *Shigelles*, etc...) peuvent simuler une poussée de RCH ou de MC colique, avec parfois présence d'ulcérations sévères.
- *Yersinia enterocolitica* entraîne des infections pouvant ressembler à la MC, en atteignant principalement la partie terminale de l'iléon, avec des ulcérations hémorragiques et des manifestations articulaires ou cutanées dans certains cas.
- Les infections à *Escherichia coli* peuvent être responsables d'une colite hémorragique, la muqueuse est alors œdémateuse et présente parfois des ulcérations. La recherche vérotoxines dans les selles permet d'établir le diagnostic.

- Les colites aiguës post antibiotiques dues à *Klebsiella oxytoca* sont hémorragiques. La culture de la biopsie se révèle positive le plus souvent.
 - Les rectites infectieuses à *Treponema pallidum*, à Gonocoques, à *Chlamydiae* et à Herpès Simplex Virus doivent être également discutées. De plus, une colite à Cytomégalovirus doit être envisagée chez tout patient atteint de VIH puisqu'elle peut simuler une RCH.
 - La tuberculose iléo-caecale ou colique peut engendrer des lésions endoscopiques similaires à celles de la MC telles que des ulcérations superficielles et des sténoses. Les lésions peuvent toucher aussi bien l'intestin grêle que le côlon ou même l'anus. Le diagnostic est cependant difficile ; en cas de doute, il est possible de proposer un traitement antituberculeux au patient. L'absence de réponse au traitement antituberculeux dans les trois mois est en faveur d'une MC.
 - L'amibiase intestinale peut simuler une MC. On retrouve des ulcérations aphtoïdes et parfois des sténoses. Les amibes sont généralement retrouvées par biopsie.
- Les autres causes :
 - Un diagnostic de syndrome de l'intestin irritable ou de saignement hémorroïdaire peut être donné devant les symptômes d'une MC d'intensité légère ou d'une RCH.
 - Une colite ischémique peut provoquer les symptômes d'une MC, avec des lésions endoscopiques similaires, une muqueuse boursouflée et parfois des ulcérations longitudinales. L'atteinte touche principalement

le côlon gauche mais elle peut également atteindre le côlon transverse et le côlon droit.

- Une colite médicamenteuse peut être considérée lors du diagnostic. Elle peut être responsable d'ulcérations. Les médicaments impliqués sont par exemple l'aspirine, les AINS, les oestroprogestatifs, l'ergotamine etc.

Au total, de nombreuses pathologies peuvent présenter le même tableau clinique d'une MICI, c'est pourquoi le diagnostic d'une MICI repose sur un faisceau d'arguments cliniques, mais aussi biologiques, histologiques et endoscopiques.

G. COMPLICATIONS :

❖ Maladie de Crohn :

Les abcès, qui sont des complications fréquentes de la MC, résultent de la fuite du contenu intestinal à travers une fissure dans la cavité péritonéale. Les abcès surviennent chez 15 à 20% des patients atteints de la MC, en particulier dans l'iléon terminal. Les manifestations cliniques typiques d'un abcès intra-abdominal sont la fièvre, les douleurs abdominales, la sensibilité abdominale et la leucocytose (42).

L'obstruction est également une complication fréquente de la MC, en particulier dans l'intestin grêle, et constitue l'une des principales indications de la chirurgie. Dans la MC, l'épaississement de la muqueuse résultant d'une inflammation aiguë, d'une hyperplasie musculaire et de cicatrices secondaires à une inflammation antérieure peuvent provoquer une obstruction de l'intestin grêle. L'obstruction peut également se produire en raison de l'impaction d'un bolus d'aliments fibreux dans une sténose stable et ancienne. Des crampes abdominales et une diarrhée, qui s'aggravent après les repas et disparaissent avec le jeûne, suggèrent une obstruction (42).

La maladie périanale est une complication potentiellement invalidante de la MC. Les ulcérations du canal anal peuvent coalescer et entraîner la formation de fistules. Les ouvertures fistuleuses se trouvent le plus souvent dans la peau périanale mais peuvent se produire dans l'aîne, la vulve ou le scrotum. Les fistules s'accompagnent d'un écoulement séreux ou purulent. Si la fistule ne s'écoule pas librement, il y a une accumulation locale de pus (abcès périanal) avec rougeur, douleur et induration. La douleur d'un abcès périanal est exacerbée par la pression locale qui peut résulter de la défécation, de la position

assise ou de la marche. La manifestation physique typique d'un abcès est une rougeur avec une sensibilité à l'examen digital ; une fluctuation peut également être présente. Une MC périanale grave et persistante peut entraîner la destruction du sphincter anal et une incontinence fécale ultérieure. Une évaluation adéquate de la maladie périanale nécessite généralement un examen proctoscopique sous anesthésie (42).

❖ **Rectocolite hémorragique :**

L'une des complications les plus importantes de RCH est le mégacôlon toxique, qui est une dilatation du côlon jusqu'à un diamètre supérieur à 6 cm associée à une aggravation de l'état clinique du patient et à l'apparition de fièvre, de tachycardie et de leucocytose. L'examen physique peut révéler une hypotension posturale, une sensibilité abdominale et des bruits intestinaux absents ou hypoactifs. Les agents qui réduisent la motilité gastro-intestinale, tels que les antispasmodiques et les agents antidiarrhéiques, peuvent déclencher ou exacerber le mégacôlon toxique.

Par ailleurs, les personnes atteintes de MICI présentent un risque accru de développer un cancer dans les dix années suivant l'arrivée de la maladie. C'est la complication la plus appréhendée. Le cancer se manifeste par des polypes situés sur la muqueuse du côlon à l'origine de celui-ci. Lors de la coloscopie, on recherche justement ce genre de lésions afin de pouvoir prévenir un éventuel cancer (2).



***Chapitre II :
Carences martiales
au cours des MICI***

Chez les patients atteints de MICI, , plus de la moitié des cas d'anémie sont dus à une carence en fer (1). En effet, l'anémie est l'une des manifestations extra-intestinales les plus fréquentes et peut être d'origine multifactorielle (73). La compréhension de la physiopathologie et des moyens d'exploration des carences martiales passent par la connaissance du métabolisme du fer et des mécanismes assurant son homéostasie.

A. RAPPELS SUR LE METABOLISME DU FER :

1-Le fer dans l'organisme

Le fer est un élément indispensable à la vie, c'est le cofacteur de nombreuses enzymes intervenant dans le processus de détoxification cellulaire, la chaîne respiratoire, la synthèse et la réparation de l'ADN, le fonctionnement des cytochromes ainsi que le transport de l'oxygène par l'hémoglobine. Le fer peut également se lier à de nombreuses protéines (106).

Le fer peut exister sous deux états d'oxydation (106):

- Fer ferreux (Fe^{2+}) : forme réduite, soluble à pH neutre, elle s'oxyde facilement en présence d'oxygène et peut traverser les membranes.
- Fer ferrique (Fe^{3+}) : forme oxydée, stable en aérobiose et insoluble.

Au-delà de son rôle positif, le fer peut aussi constituer un réel enjeu pour la cellule vu sa capacité à générer des radicaux libres par sa participation à des chaînes de transfert d'électrons, ce qui le rend potentiellement nocif pour un grand nombre de composants cellulaires qui se trouvent à proximité directe de son site de production (107).

a. Répartition :

Chez l'homme, le contenu total en fer est évalué à environ 35 à 45 mg/kg, soit approximativement 3 à 5 g chez un adulte de 70 kg (108,109). Le fer est essentiellement localisé au sein des érythroblastes et des globules rouges circulants sous forme liée à l'hémoglobine (2100 mg), ce qui constitue 50 à 60% du contenu total en fer. Les hépatocytes et les macrophages du système réticulo-endothélial (SRE), qui constituent les principaux sites de réserve du fer, ainsi que la myoglobine des muscles squelettiques se partagent le fer restant, soit à peu près 1600mg et 300mg de fer respectivement. Une petite partie (environ 10 mg) est associée à de multiples protéines héminiques (cytochromes, catalases..) et non héminiques (aconitases, NADH déshydrogénase...) (108–111).

La plus petite fraction, soit environ 4mg, est représentée par le fer circulant lié à la transferrine et constitue 0,1% du contenu total en fer de l'organisme. Cette fraction joue un rôle important dans les échanges entre les divers sites d'utilisation et de réserve du fer. Ces échanges ont lieu avant tout entre l'érythron et les macrophages du SRE avec un renouvellement quotidien de 20 mg (109). En parallèle, il y a des échanges entre les hépatocytes et le fer circulant (5 mg/jour) (109). Ces échanges sont obligatoires afin d'assurer le recyclage permanent et la stabilité du fer dans les différents compartiments de l'organisme (figure 9) (108).

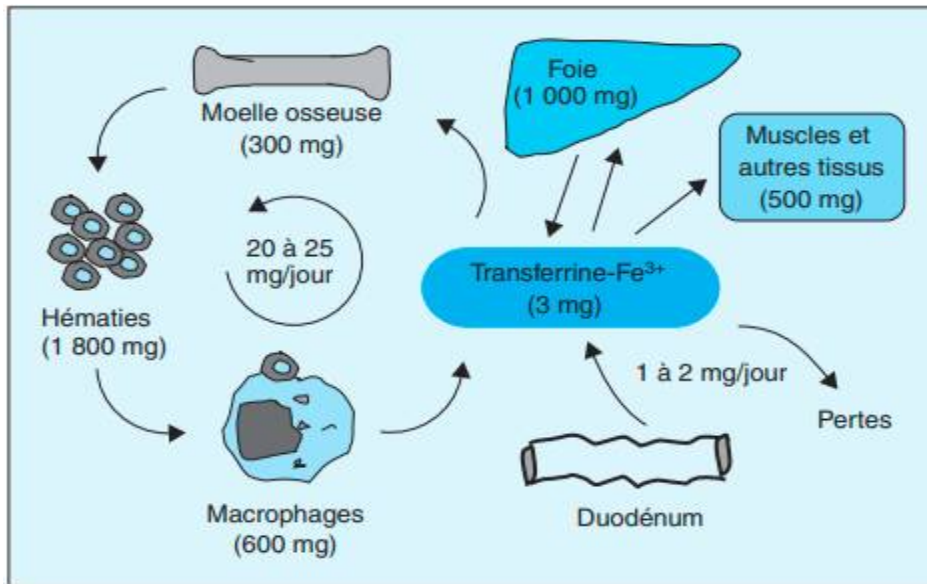


Figure 9: Cycle du fer (108).

b. Besoins, apports et pertes :

La teneur totale en fer de l'organisme est particulièrement stable et découle d'un équilibre entre les entrées et les sorties de ce métal (112).

Un adulte en bonne santé assimile 1 à 2 mg de fer par jour. La quantité de fer nécessaire aux enfants, aux adolescents, aux femmes enceintes et allaitantes ainsi qu'au cours des menstruations est beaucoup plus élevée afin de faire face à l'expansion du volume sanguin, à l'augmentation de la masse corporelle et aux pertes sanguines chez la femme (113).

Dans des conditions physiologiques, les érythroblastes médullaires ont besoin de 20 à 25 mg de fer quotidiennement afin d'assurer la biosynthèse de l'hème des hématies. Le fer entrant ne constitue donc qu'une faible fraction des besoins journaliers et permet de compenser les pertes quotidiennes (desquamation des cellules épithéliales et cutanées, micro saignements, pertes biliaires et urinaires, transpiration). La compensation de ces pertes par absorption intestinale du fer alimentaire est donc fondamentale (114).

L'organisme n'ayant aucun moyen de maîtriser l'excrétion du fer, son absorption représente une étape essentielle qui doit être étroitement régulée. Les apports doivent strictement compenser les pertes : tout déséquilibre pourrait aboutir à une carence ou une surcharge en fer plus ou moins importante (114).

❖ **Apport exogène : absorption intestinale du fer**

Le fer contenu dans l'organisme est exclusivement issu de l'alimentation. Il y existe principalement sous deux formes: une forme liée à l'hème (fer héminique) et une forme libre non liée à l'hème (fer non héminique) (113). La teneur des aliments en fer varie considérablement et sa biodisponibilité alimentaire dépend de sa forme (113).

Le fer héminique est principalement présent dans les produits d'origine animale (viande, volaille, abats, poisson), sa biodisponibilité est de 20 à 30%. Son absorption n'est que peu influencée par le bol alimentaire, le pH gastrique et les sécrétions digestives. Cependant, le calcium inhibe son absorption (113).

Le fer non héminique est retrouvé dans les aliments d'origine végétale, et certains aliments d'origine animale : lait et produits laitiers, œufs. Il est présent dans un certain nombre de protéines dont l'hémosidérine, la ferritine, la transferrine ainsi que certaines enzymes. Son absorption est moindre que celle du fer héminique, elle est influencée par le bol alimentaire. Sa biodisponibilité est de 2 à 5% (113).

L'absorption du fer héminique et non héminique s'effectue au travers des entérocytes différenciés du duodénum et du jéjunum proximal (115). L'absorption par le côlon reste possible dans certaines situations, comme l'ont rapporté plusieurs études (113).

✚ Absorption du Fer non héminique :

Après libération à partir des nutriments, sous l'effet d'enzymes gastriques, la plus grande partie du fer non héminique d'origine alimentaire se retrouve au niveau du tractus gastro-intestinal sous forme de fer ferrique (Fe^{3+}) (113). Pour pouvoir être absorbée, cette forme est réduite en fer ferreux (Fe^{2+}). Cette réduction peut être effectuée par différents composants alimentaires, notamment l'acide ascorbique. Leur action se déroule sans doute au niveau de l'environnement acide de l'estomac (113).

Il est à noter que, contrairement aux différents facteurs favorisant la solubilisation du fer, d'autres sont responsables de l'inhibition de son absorption. C'est le cas des oxalates, des phytates et des tanins qui séquestrent ce métal sous forme peu soluble, et des polyphénols qui chélatent le fer au niveau de la lumière intestinale (113).

Par ailleurs, le fer ferrique est également réduit en fer ferreux par une réductase ferrique localisée au niveau de la surface externe des microvillosités duodénales, appelée Dcytb ou Duodenal cytochrome b (113). Suite à sa réduction, le fer ferreux est capable de traverser le pôle apical de la bordure en brosse à l'aide d'un transporteur appelé DMT1 (pour Divalent Metal Transporter 1) couplé au co-transport d'un proton H^+ . Ce transfert est facilité par le pH plus ou moins faible du duodénum proximal et par le microenvironnement acide qui permet de stabiliser le fer ferreux sous cette forme (113). La figure suivante récapitule les mécanismes d'absorption du fer non héminique et héminique.

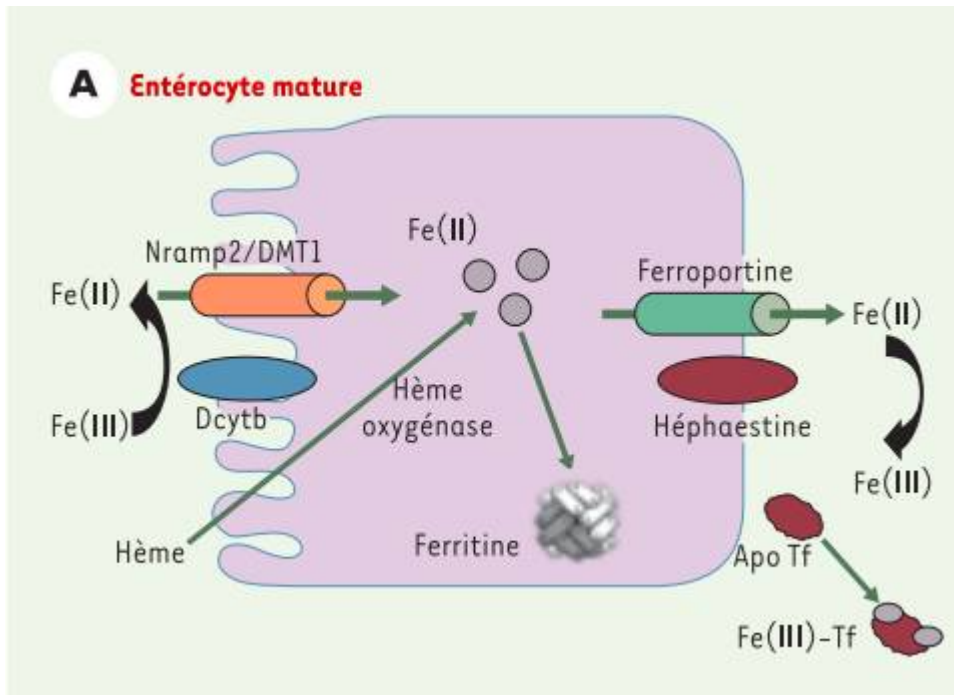


Figure 10: Absorption intestinale du fer (116).

🚩 Fer héminique :

L'absorption intestinale du fer héminique reste encore peu connue. Sous l'effet du pH acide de l'estomac et des enzymes protéolytiques gastriques, l'hème est libéré des différentes hémoprotéines, principalement l'hémoglobine et la myoglobine (113).

La protéine HCP1 (pour Heme Carrier Protein 1), exprimée de manière élevée au niveau de la membrane apicale des entérocytes, pourrait être impliquée dans le passage du fer à travers la membrane (113).

Au niveau de l'entérocyte, l'hème est dégradé par l'action d'une enzyme appelée hème oxygénase 1 ou HO-1 en fer ferreux, en biliverdine et en monoxyde de carbone (113).

Le fer ferreux ainsi libéré forme avec le fer provenant de l'absorption du fer non héminique un pool intracellulaire commun (113).

🚧 Devenir du fer au niveau des entérocytes :

Le devenir du fer entérocytaire est sous la dépendance des besoins de l'organisme (113).

En cas d'excès en fer, celui-ci peut être stocké dans l'entérocyte sous forme de ferritine, puis éliminé par desquamation des cellules intestinales (113).

En cas de besoin en fer, ce dernier se dirige vers le pôle basal de l'entérocyte où il est exporté vers la circulation générale sous l'action de la ferroportine, seule protéine exportatrice du fer connue jusqu'à aujourd'hui, et oxydé en fer ferrique par une ferroxydase nommée héphaestine (113). Cela garantit de très faibles concentrations de fer ferreux à la surface des cellules, créant ainsi un gradient qui entraîne la sortie du fer (117). Après action de ces deux protéines transmembranaires, le fer ferrique pourra se lier à l'apoferritine pour ensuite être délivré aux différentes cellules de l'organisme (113,117).

❖ Apport endogène du fer : Érythrophagocytose ou recyclage du fer par les macrophages

Les macrophages tissulaires sont responsables de l'élimination des globules rouges vieillissants selon un processus nommé érythrophagocytose. Ce sont les macrophages de la moelle osseuse, des cellules de Kupffer du foie et plus particulièrement ceux de la pulpe rouge de la rate qui assurent ce processus. Cette voie d'élimination extracellulaire concerne à peu près 90% des globules rouges, les 10% restants sont éliminés par hémolyse intravasculaire (113).

Dans le cytoplasme des macrophages, l'hémoglobine est métabolisée par l'HO-1 libérant ainsi du fer ferreux, du dioxyde de carbone et de la bilirubine (113). Selon les besoins, le fer ainsi libéré peut, soit être stocké sous forme de ferritine, soit être libéré dans la circulation sanguine grâce à la (113). Par la suite, le fer ferreux est oxydé en fer ferrique sous l'action de la céruloplasmine, une ferroxidase sérique afin de se lier à l'apo-tansferrine pour être distribué aux différents sites d'utilisation (116).

La figure suivante récapitule les étapes de l'érythrophagocytose.

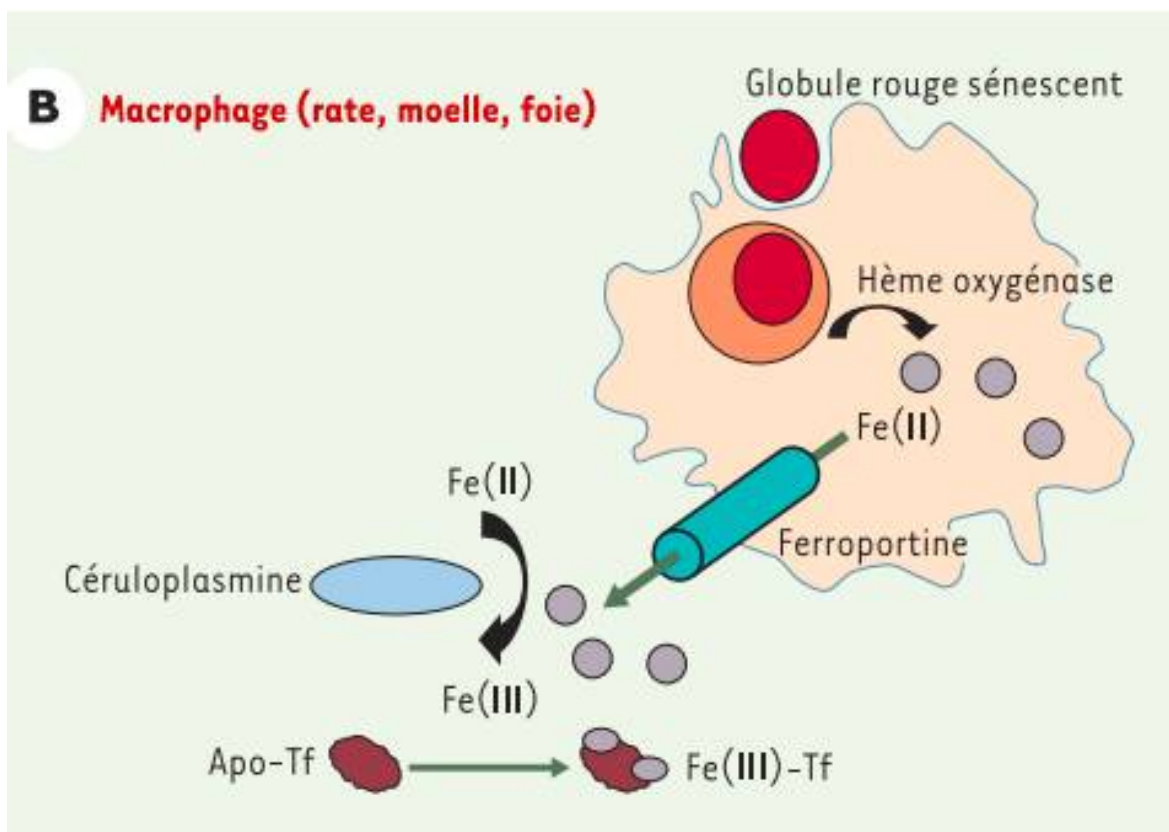


Figure 11: Érythrophagocytose (116).

c. Transport plasmatique et apport tissulaire du fer :

La transferrine ou Tf est la protéine qui assure le transport plasmatique du fer extracellulaire (118). C'est une glycoprotéine principalement synthétisée par le foie (113). La transferrine est capable de fixer deux atomes de fer ferrique, on distingue alors deux formes de transferrine: l'apo-transferrine (apo-Tf) qui est la forme dépourvue d'ions ferriques et l'holo-transferrine (holo-Tf) qui est la forme liée aux ions ferriques (113).

La synthèse de la transferrine varie en fonction des réserves en fer : la production de la transferrine est augmentée lorsque les réserves sont faibles. En situation d'homéostasie martiale, entre 20 et 40% des sites de fixation de la transferrine sont normalement occupés par le fer, c'est ce que l'on appelle le coefficient de saturation de la transferrine. Ce coefficient se calcule en utilisant la transferrinémie et la sidérémie. Il sera donc diminué dans le cas d'une carence en fer (119).

Afin de délivrer le fer aux différentes cellules de l'organisme, la transferrine a besoin de se fixer à un récepteur spécifique présent à la surface de celles-ci (113). Dans les cas où le fer dépasse la capacité totale de fixation de la transferrine, du fer non lié à la transferrine (Non Transferrin Bound Iron ou NTBI) peut circuler. Ce fer libre, toxique et réactif, est capable d'être absorbé par des organes tels que le foie, le pancréas et le cœur où il entraîne des lésions organiques (113,120).

Le fer obtenu par absorption intestinale ou recyclage par les macrophages va être acheminé par la transferrine au niveau des différentes cellules de l'organisme, où il sera stocké ou utilisé dans de nombreuses réactions (113).

La transferrine apporte le fer aux tissus grâce au récepteur de la transferrine 1 (RTf1) exprimé de manière ubiquitaire à la surface des cellules de l'organisme (121), mais il est surtout abondant à la surface de précurseurs érythroïdes et des cellules en prolifération (113).

La figure suivante résume les différentes étapes de cet apport.

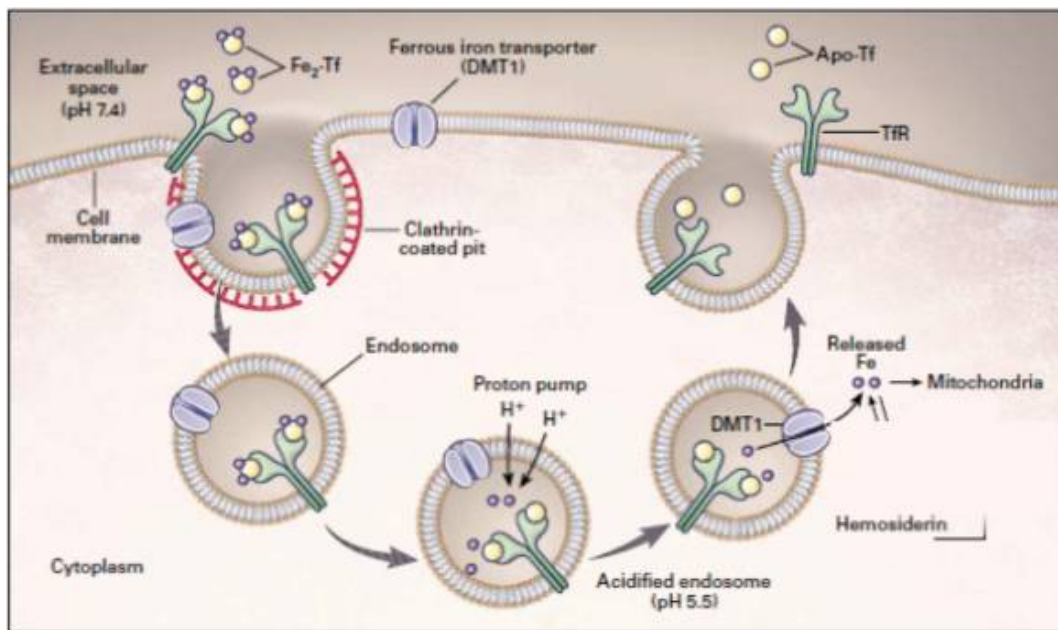


Figure 12: Apport tissulaire du fer (122).

Le complexe Tf-RTf1 formé par liaison de la transferrine à son récepteur pénètre dans la cellule par endocytose, formant ainsi un endosome. Sous l'action des pompes à protons, le contenu de l'endosome est acidifié ce qui entraîne un changement de la conformation de la transferrine et de son récepteur et une libération du fer ferrique du complexe Tf-RTf1 (113).

Le fer ferrique est ensuite réduit en fer ferreux sous l'action d'une métallo-réductase nommée STEAP3 présente au niveau des endosomes (113). Par la suite, le fer Fe^{2+} est transporté vers le cytoplasme de la cellule par

l'intermédiaire du transporteur DMT1, également impliqué dans l'absorption intestinale du fer, et présent au niveau de la membrane endosomale (113). L'apo-transferrine et son récepteur RTf1 sont recyclés au niveau de la membrane cellulaire, où le passage d'un pH endosomale acide à un pH plasmatique plus neutre permet leur dissociation (113). L'apo-transferrine ainsi libérée dans la circulation, va être prête à fixer deux nouveaux ions ferriques, engageant un nouveau cycle d'endocytose. Le cycle complet dure entre 4 et 15 minutes (113).

Une forme soluble du récepteur (RsTf) existe dans le sérum. Cette dernière circule dans le plasma, couplée à la transferrine. Sa fonction n'a toujours pas été bien établie, mais son dosage reste utilisé en routine clinique (123). Il a pour utilité de distinguer entre une anémie chronique inflammatoire d'une anémie ferriprive. Etant un marqueur pur de l'érythropoïèse, ses taux ne sont pas affectés par l'inflammation et l'infection (113).

Un homologue du RTf1, dont l'expression est plus restreinte, nommé récepteur de la transferrine 2 (RTf2), fonctionne probablement comme un senseur du niveau de fer lié à la transferrine dans d'autres tissus, notamment le foie et les érythrocytes (124,125).

d. Réserves du fer dans l'organisme :

La ferritine, une métalloprotéine ubiquitaire, est le principal moyen de stockage du fer dans l'organisme et est essentielle à l'homéostasie du fer. La ferritine rend le fer disponible pour les différents processus cellulaires tout en protégeant les lipides, l'ADN et les protéines des effets potentiellement toxiques du fer (126). C'est une protéine cytosolique constituée par l'assemblage de 24 sous-unités de deux types : les sous unités de type H (pour Heart, heavy ou

chaîne lourde) dotée d'une activité ferroxidase et les sous unités de type L (pour Liver, light ou chaîne légère) (113,126). Une isoforme distincte de cette ferritine est localisée au niveau des mitochondries de certains types cellulaires (127).

L'assemblage de ces différentes sous unités forme une enveloppe protéique sphérique renfermant une cavité centrale, au sein de laquelle 4500 atomes de fer ferrique peuvent être séquestrés sous forme de ferrihydrite (113,126).

La proportion de ces deux sous-unités varie largement en fonction du type de tissu ; la ferritine tissulaire riche en sous-unité H est retrouvée principalement dans le cœur et les reins tandis que la ferritine riche en sous-unités L est retrouvée principalement au niveau du foie et de la rate. Cependant, ces proportions sont également influencées par l'inflammation et l'infection (126).

L'apo-ferritine désigne la forme sans fer de la protéine ; la forme contenant du fer est appelée holo-ferritine ou simplement ferritine (126).

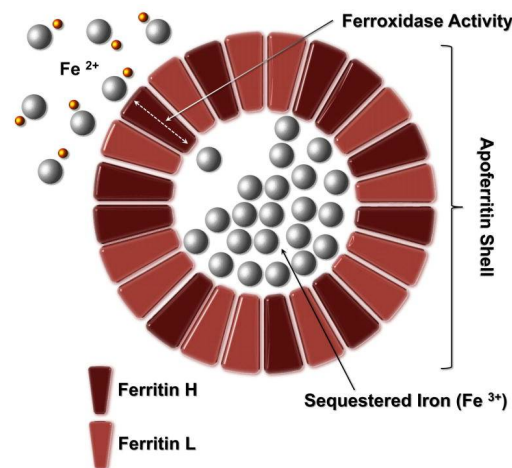


Figure 13: Structure de la ferritine (126).

La ferritine fonctionne comme une ferroxidase, convertissant le Fe²⁺ en Fe³⁺ afin qu'il puisse être internalisé et séquestré dans son noyau minéral (126).

Le Fe²⁺ cytosolique est délivré à la ferritine via les protéines chaperons « chaperons poly(rC) binding proteins » 1 et 2 (PCBP1 et PCBP2) (128).

Le fer stocké dans la ferritine est mobilisable selon les besoins, via un processus de renouvellement autophagique appelé ferritinophagie (129). Cette voie implique la protéine NCOA4 (Nuclear Receptor Coactivator 4), un récepteur cargo qui dirige la ferritine vers la dégradation lysosomale, et la protéine HERC2, une ubiquitine ligase E3 (130). La ferritine, bien que majoritairement cytosolique, est également retrouvée dans le sérum, le liquide synovial et le lait. Les mécanismes contrôlant la sécrétion de la ferritine n'ont toujours pas été élucidés à ce jour, mais les macrophages semblent jouer un rôle majeur dans cet export (113).

À noter qu'il existe un intermédiaire de dégradation de la ferritine au niveau des lysosomes nommé hémossidérine, retrouvé principalement au niveau des lysosomes des tissus en surcharge de fer qui sont alors appelés sidérosomes. Contrairement à la ferritine, l'hémossidérine n'est pas retrouvée sous forme circulante et le fer qui y est stocké n'est pas mobilisable (113).

2- Régulation de l'homéostasie du fer :

La régulation de l'homéostasie du fer est à la fois cellulaire et systémique et s'exerce de manière finement coordonnée.

❖ Régulation post-transcriptionnelle de l'homéostasie cellulaire du fer par le système IRE/IRP (Iron Responsive Elements/ Iron Regulatory Protein) :

Le métabolisme cellulaire du fer est contrôlé de manière coordonnée par le système IRE/IRP (131). IRP1 et IRP2 sont des régulateurs du fer cytosolique et appartiennent à la famille des isomérasas à cluster fer-soufre. IRP1 est une protéine bi-fonctionnelle. Ainsi, dans les cellules appauvries en fer, elle se lie à un cluster fer-soufre [4Fe-4S] qui la transforme en aconitase cytosolique. Inversement, dans les cellules privées de fer, IRP1 perd le cluster [4Fe-4S] et subit un changement conformationnel permettant ainsi la liaison à l'ARN (132,133). IRP2 ne possède pas d'activité aconitase et est régulé de façon irréversible par FBXL5, une ubiquitine ligase E3 qui favorise sa dégradation dépendante du fer (134,135) (figure 14).

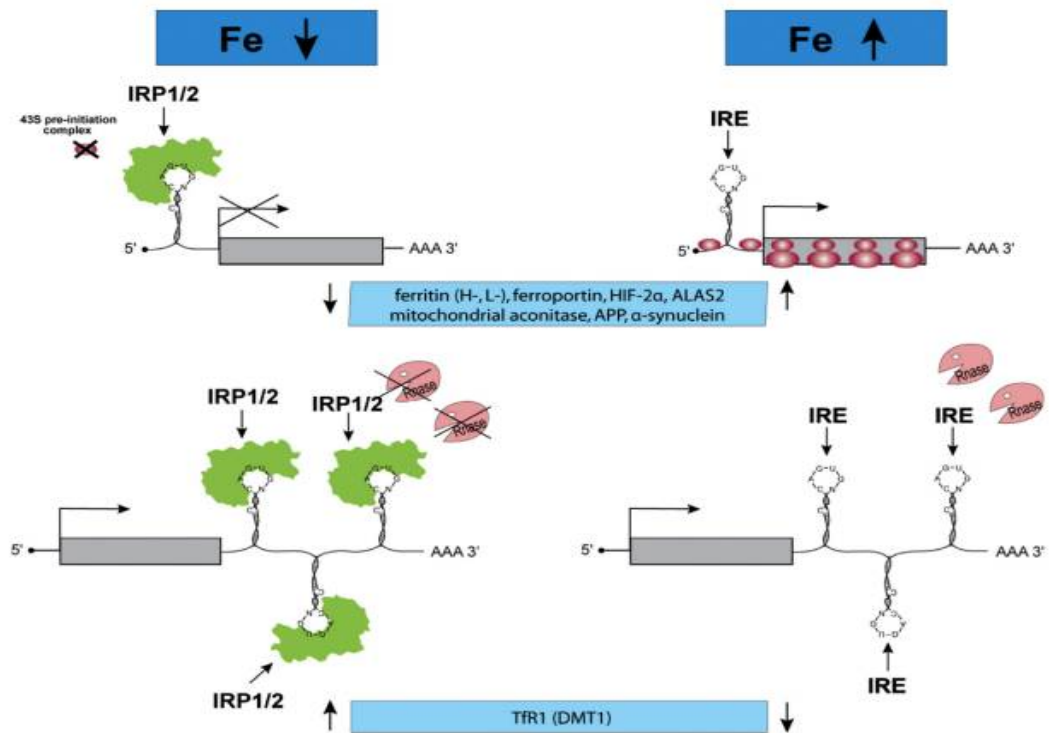


Figure 14: Contrôle post-transcriptionnel du métabolisme cellulaire du fer via le système IRE/IRP (127).

Au niveau des cellules appauvries en fer, les protéines régulatrices du fer IRP1 et IRP2 sont activées pour se lier aux éléments de réponse au fer phylogénétiquement conservés dans les régions non traduites (UTRs) des ARNm codant pour le RTf1, la ferritine, la ferroportine et autres. L'ARNm du RTf1 possède de multiples IREs dans sa région 3' non traduite (3'UTR) et la liaison des IRP le protège contre la dégradation nucléolytique. Les ARNm de la ferritine (chaines H et L) et de la ferroportine contiennent un seul IRE dans leur région 5' non traduite (5'UTR), et la liaison des IRP inhibe leur traduction par un mécanisme stérique qui empêche le recrutement des complexes de pré-initiation de la traduction (136). Ces réponses favorisent l'absorption du fer et empêchent son stockage ou son efflux (127).

A l'inverse, dans les cellules riches en fer, l'absence d'interactions IRE/IRP permet la dégradation de l'ARNm du RTf1, qui semble nécessiter l'endonucléase regnase-1 (137), et la synthèse de la ferritine et de la ferroportine. Par conséquent, l'absorption du fer est inhibée et l'excès de fer est stocké dans le cytosol ou exporté (127).

Des cribles informatiques et biochimiques ont permis d'identifier d'autres ARNm contenant des IRE ; la plupart d'entre eux sont directement ou indirectement liés au métabolisme du fer (131,138). Par exemple, l'ARNm codant pour DMT1 contient un seul IRE 3' UTR, qui semble contribuer à sa régulation post-transcriptionnelle.

❖ Régulation hormonale de l'homéostasie systémique du fer par l'hepcidine :

La libération du fer à partir des macrophages, des entérocytes et d'autres cellules dans le plasma est contrôlée négativement par l'hepcidine, une hormone peptidique dont l'ARN messenger est fortement exprimé au niveau du foie (127,139).

L'hepcidine est produite par les hépatocytes sous la forme d'un pré-peptide précurseur de 84 acides aminés; celui-ci est clivé en un peptide mature de 25 acides aminés, qui est sécrété dans la circulation sanguine (127) et éliminé dans les urines. L'hepcidine possède une structure compacte très particulière, elle est composée de huit cystéines conservées dans l'évolution formant quatre ponts disulfure (140) dont un est formé par deux cystéines adjacentes (139).

Initialement identifiée pour son activité antimicrobienne, cette hormone s'est révélée jouer un rôle déterminant dans le métabolisme du fer (140). Chez l'homme, l'hepcidine est codée par le gène HAMP (Hepcidin Anti Microbial Peptide) situé en position q13.12 du chromosome 19 (139). L'hormone bioactive agit en se liant à la ferroportine au niveau des cellules cibles (141,142) (dont les cellules de Kupffer, les macrophages spléniques, les entérocytes duodénaux, les hépatocytes et même les globules rouges). Cela favorise l'ubiquitination et l'internalisation de la ferroportine dans les lysosomes, où elle subit une dégradation (141). La fixation de l'hepcidine peut également entraîner l'occlusion du canal d'exportation du fer de la ferroportine et empêcher ainsi l'efflux de fer ; ce mécanisme est particulièrement pertinent dans les globules rouges (143).

L'expression de l'hepcidine est principalement stimulée en cas de surcharge en fer ou au cours de l'inflammation (aigüe ou chronique) et est réprimée par une carence en fer ou dans des conditions de fort besoin érythropoïétique (144). L'apport en fer stimule l'hepcidine pour prévenir l'absorption intestinale accrue du fer et éviter une éventuelle surcharge. L'induction inflammatoire de l'hepcidine favorise la baisse du taux de fer circulant et la séquestration du fer dans les tissus, ce qui est considéré comme une protection contre les infections dans le contexte de « l'immunité nutritionnelle » (145). La suppression érythropoïétique de l'hepcidine sert à augmenter la mobilisation du fer pour l'érythropoïèse (127).

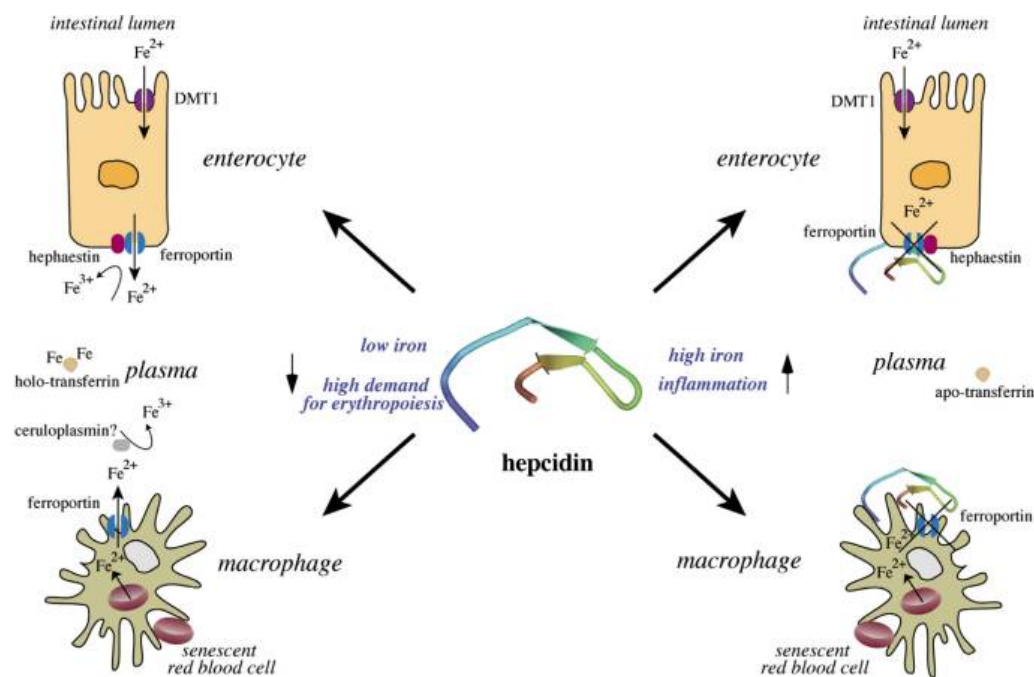


Figure 15: Régulation de l'efflux de fer des entérocytes et des macrophages par l'hepcidine (127).

Le déficit en hepcidine entraîne une hyperabsorption du fer alimentaire, une augmentation de l'efflux de fer à partir des macrophages, une saturation de la transferrine, une accumulation de NTBI et un dépôt progressif du fer dans les cellules parenchymateuses des tissus. Ce sont les caractéristiques de l'hémochromatose héréditaire, un trouble génétique se caractérisant par une surcharge en fer de l'organisme. La forme la plus répandue est associée à des mutations inactivatrices du gène HFE, qui code pour la protéine HFE, une protéine atypique du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I. La perte du gène HFE entraîne un déficit relativement léger en hepcidine et une surcharge en fer tardive, qui se manifeste généralement au cours de la quatrième décennie de vie. En revanche, la perte du gène de l'hémojuveline (HJV), qui code pour un corécepteur de la protéine BMP (bone morphogenetic protein), entraîne une suppression spectaculaire de l'hepcidine et une surcharge en fer

précoce qui se manifeste dès l'adolescence ou au début de la vingtaine. Un phénotype similaire d'hémochromatose juvénile est causé par la perte du gène HAMP codant pour l'hepcidine. Ces résultats suggèrent que l'HJV est un puissant inducteur de l'hepcidine et soulignent l'importance de la signalisation BMP pour la régulation de l'hepcidine. D'autres études ont permis de découvrir que la perte du gène RTf2, qui code pour le récepteur de la transferrine 2 (RTf2), provoque également un déficit en hepcidine et une hémochromatose héréditaire de phénotype intermédiaire (128).

La régulation de l'hepcidine par le fer implique la voie de signalisation BMP/SMAD. La figure 16 présente ce mécanisme de régulation.

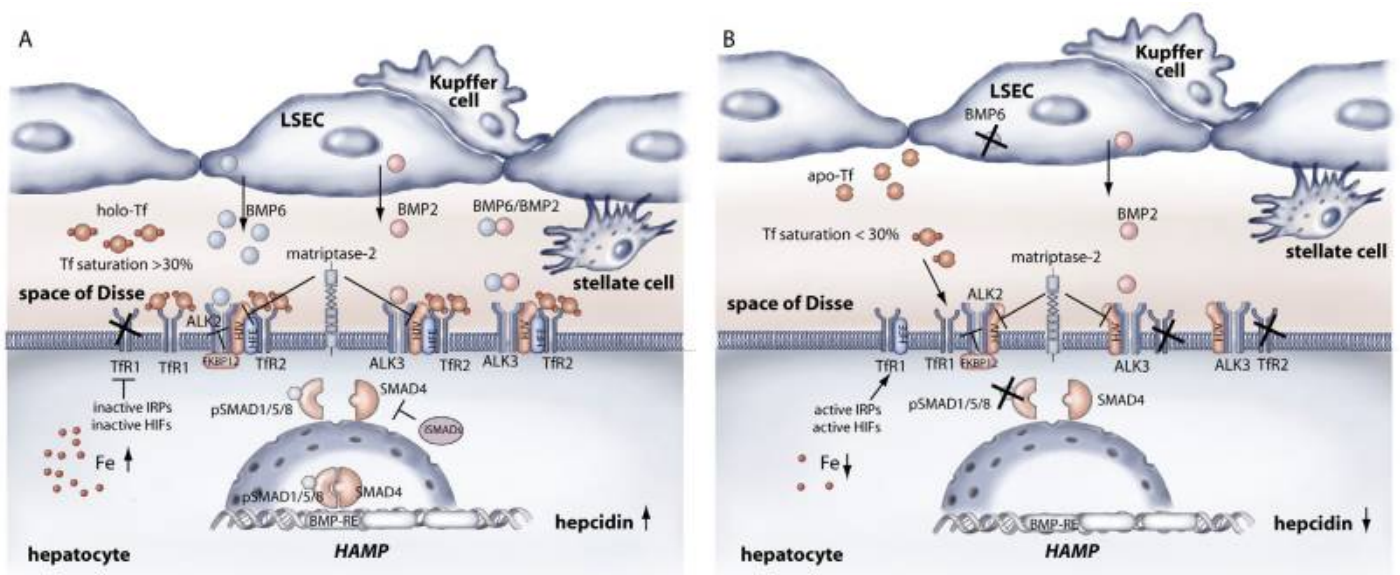


Figure 16: Mécanisme de régulation de l'hepcidine par le fer (128).

BMP6 et BMP2 sont des activateurs clés en amont, qui sont produits par les cellules endothéliales sinusoidales du foie en réponse au fer. Les événements précoces conduisant à la sécrétion de la BMP6 et BMP2 sont incomplètement compris. Des données récentes suggèrent que le fer déclenche la transcription de la BMP6 après activation du facteur de transcription Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor), probablement en réponse au stress oxydatif. La BMP6 et la BMP2 interagissent avec les récepteurs de type I (ALK2 et ALK3) et de type II (ACTR2A et BMPR2) sur les hépatocytes ; cela conduit à l'induction transcriptionnelle de l'hepcidine suite à la phosphorylation régulatrice de SMAD1/5/8, au recrutement de SMAD4 et à la translocation du complexe SMAD vers le noyau. Pour être efficaces, la détection du fer et la signalisation BMP/SMAD nécessitent l'expression hépatocellulaire de l'hémojuveline, de la protéine HFE et du récepteur 2 de la transferrine (RTf2). La protéase à sérine transmembranaire 6 (TMPRSS6 ou matriptase2) est le principal régulateur négatif de la voie (127). Les autres régulateurs négatifs sont les iSMADs inhibiteurs (SMAD6 et SMAD7), qui entrent en compétition avec SMAD1/5/8 pour la liaison à SMAD4 (146). Au niveau des hépatocytes déficients en fer, la contribution de la protéine HFE à la signalisation BMP/SMAD est limitée par son interaction avec le RTf1 (127).

La régulation inflammatoire de l'hepcidine implique la voie de signalisation JAK/STAT. La figure 17 illustre ce mécanisme de régulation.

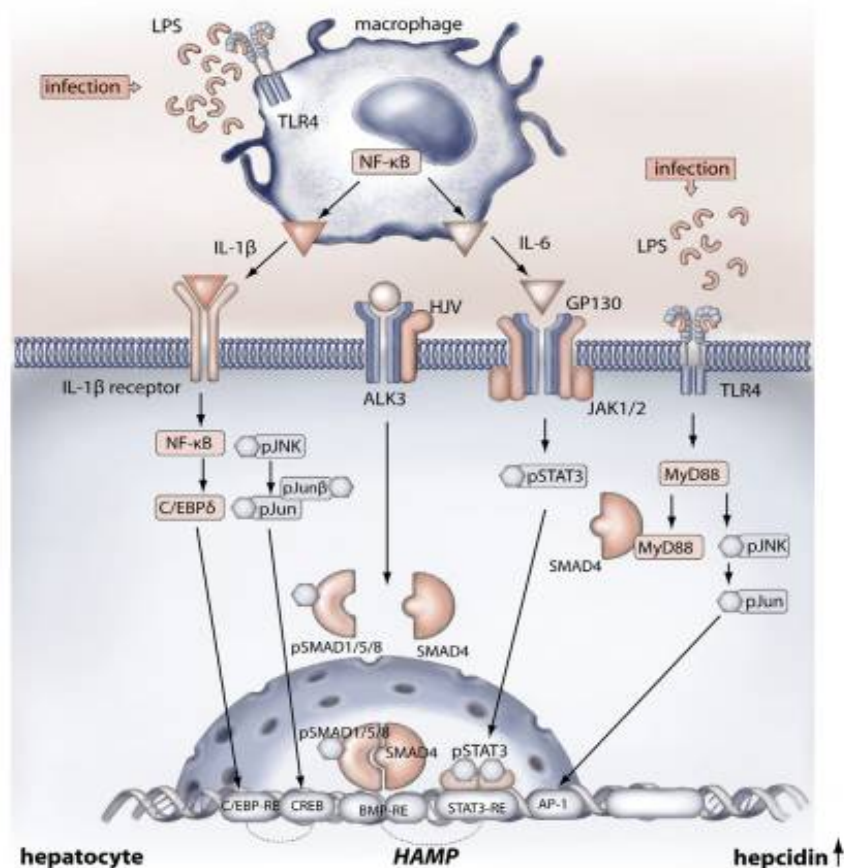


Figure 17: Mécanismes de régulation de l'hepcidine par les signaux inflammatoire (128).

L'activateur clé est l'interleukine 6 (IL-6), qui est un activateur en amont principalement sécrété par les macrophages activés. L'IL-6 se lie à son récepteur sur les hépatocytes, entraînant ainsi la phosphorylation de STAT3 par les kinases JAK1/2, la translocation de STAT3 sous forme phosphorylée vers le noyau puis l'activation transcriptionnelle de l'hepcidine (127). La signalisation inflammatoire est atténuée en l'absence de SMAD4, ALK3, BMP6 ou HJV (147–150), ce qui démontre une interaction croisée entre les voies IL-6/JAK/STAT et BMP/SMAD (128).

Par ailleurs, la suppression érythropoïétique de l'hepcidine est médiée (au moins en partie) par l'érythroferrone ou ERFE (figure 18) (127), une hormone produite au niveau des érythroblastes (151). L'ERFE est une cible de l'érythropoïétine, une cytokine d'origine rénale qui stimule l'érythropoïèse. L'inhibiteur se lie à la BMP6 (152) mais aussi aux hétérodimères BMP6/BMP2 (153) et agit comme un piège à ligands afin d'inhiber la voie de signalisation BMP/SMAD (128).

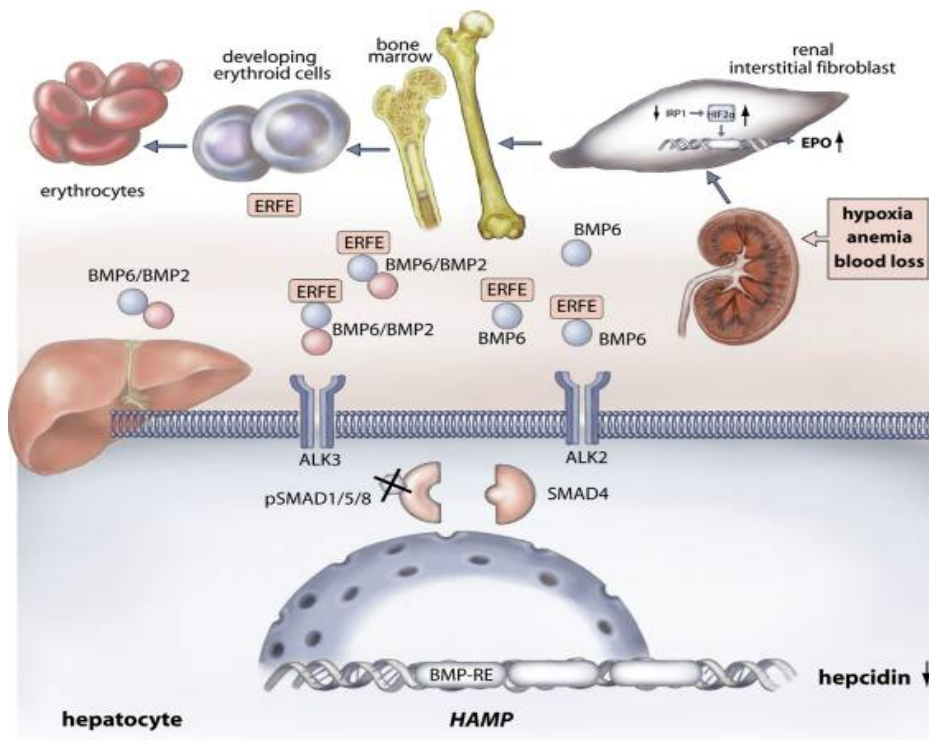


Figure 18: Mécanisme de suppression de l'hepcidine par l'érythroferrone (ERFE) (128).

B. CARENCES MARTIALES :

La carence martiale est la carence nutritionnelle la plus répandue dans le monde, sans doute avec plus de 2 milliards de personnes atteintes. Elle se caractérise par la présence d'un stock en fer insuffisant pour répondre aux besoins de l'organisme. Cette carence peut exister avec ou sans anémie microcytaire, cette dernière étant habituellement associée à une carence plus importante (154).

1- Classification :

L'approche étiologique et physiopathologique permet de distinguer la carence en fer absolue et la carence en fer relative ou fonctionnelle, l'approche clinico-biologique permet de distinguer la carence martiale (sans anémie) et l'anémie par carence martiale (155). La carence en fer est généralement acquise, bien qu'il existe une prédisposition génétique à celle-ci ; une forme génétique d'anémie ferriprive réfractaire au fer (iron-refractory iron deficiency anemia ou IRIDA) (156) est d'ailleurs reconnue comme étant une maladie rare. Une classification des différents types de carences en fer est présentée dans le Tableau 2 (157).

	Mechanisms
<i>Based on pathophysiology</i>	
Absolute iron deficiency	Decreased iron stores
Relative iron deficiency	Iron deficiency in selected tissues with normal/high iron stores (e.g. iron restricted erythropoiesis, ID in chronic heart failure)
<i>Based on clinical data</i>	
Iron deficiency	Decreased iron stores, absence of anemia Other tissue deficiency manifestations?
Iron deficiency anemia	ID + anemia of variable degree Microcytic and hypochromic red cells
<i>Based on inheritance</i>	
Genetic (rare)	
IRIDA	Constitutive excess hepcidin production
Acquired (common)	Increased iron demands, decreased intake, blood loss, reduced absorption

Tableau 2: Classification de la carence en fer (157).

2-Stades d'évolution :

Il est possible de distinguer trois stades de l'évolution de la carence martiale selon la profondeur du déficit en fer (158) :

- **Stade 1 « carence latente »** (159): correspond à un épuisement précoce des réserves tissulaires disponibles et caractérisé par une baisse isolée de la ferritinémie. L'érythropoïèse n'est pas ferriprive (160).

- **Stade 2 « carence installée »** (159) : correspond à un épuisement des réserves, accompagné d'un déficit de l'érythropoïèse qui devient alors ferriprive. L'hypoferritinémie est associée à une diminution du fer sérique et de la saturation de la transferrine et à une augmentation de la transferrinémie et de la capacité totale de fixation de la transferrine (160).

- **Stade 3 « anémie »** (159): correspond à l'anémie ferriprive au sens stricte, microcytaire hypochrome, caractérisée par une diminution de la concentration en hémoglobine, du volume globulaire moyen (VGM) et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) (160).

3-Carences martiales au cours des MICI :

a. Epidémiologie :

Malgré de nombreuses études, la prévalence précise de l'anémie chez les patients atteints de MICI reste inconnue. En effet, l'incidence de l'anémie varie de 9 à 73 % chez les patients ambulatoires et de 32 à 74 % à l'admission (63,161,162). La prévalence de la carence en fer au cours de l'anémie associée aux MICI est estimée à environ 36-90% (163,164). Selon Wo'zniak et al, la carence en fer chez les patients atteints de MICI nouvellement diagnostiquée atteint 77,53 % (165). D'autre part, dans l'étude de cohorte Inflammatory Bowel

in South Eastern Norway (IBSEN) de Hoivik et al, qui comprenait 756 patients atteints de MICI au moment du diagnostic et lors des suivis à 1, 5 et 10 ans, l'auteur a rapporté que 48,8 % des patients nouvellement atteints de MC et 20,2 % des patients atteints de RCH présentaient une anémie au moment du diagnostic. Au total, 6,5 % des patients étaient anémiques plus d'un an avant le diagnostic de la MICI, tandis que 13 % des patients atteints de la MC et 7,5 % des patients atteints de la RCH présentaient une anémie 10 ans après le diagnostic (166–168). Dans une revue systématique et une méta-analyse incluant 2192 patients, Filmann et al. ont constaté que l'incidence globale de l'anémie chez les patients atteints de MICI était de 24 % et celle de l'anémie sévère de 2,75 %. Parallèlement, 57 % des patients anémiques présentaient une carence en fer (169). En Italie, la prévalence de l'anémie associée aux MICI s'élève à 37 %, avec des cas graves à 8,3 %. Enfin, Wilson et al. ont effectué une revue systématique et ont rapporté que chez les patients atteints de MC, la fréquence de l'anémie varie de 10,2 à 72,7 %, et de 8,8 à 66,6 % pour la RCH (170). De plus, Wo'zniak et al. ont démontré que l'anémie inflammatoire était prédominante dans la MC, contrairement à la RCH, où l'anémie ferriprive était plus fréquente (165).

b. Physiopathologie :

De multiples facteurs complexes contribuent à la carence en fer chez les patients atteints de MICI associant une carence martiale absolue et fonctionnelle et aboutissant le plus souvent à une anémie mixte.

L'association des pertes sanguines intestinales chroniques, des restrictions alimentaires et/ou d'une malabsorption du fer causée par l'inflammation de la muqueuse ou par des résections intestinales chirurgicales (en particulier dans la

MC) entraîne un déséquilibre entre la demande et l'absorption de fer (171–173). Il est fréquent aussi pour les patients atteints de MICI de souffrir de saignements gastro-intestinaux chroniques dus à l'inflammation de la muqueuse et aux ulcérations gastro-intestinales. Ces épisodes récurrents de saignement prédisposent les patients à la carence martiale, avec ou sans anémie. En effet, l'apport en fer ne suffit pas à couvrir les besoins ou à compenser les pertes sanguines pathologiques et les réserves en fer de l'organisme s'épuisent, entraînant ainsi une carence martiale absolue (280).

Cette carence en fer affecte profondément l'homéostasie du fer en induisant des mécanismes adaptatifs au niveau de l'axe hepcidine-ferroportine et du système IRE/IRP ainsi que d'autres régulateurs. L'objectif étant d'optimiser l'utilisation du fer pour l'érythropoïèse et de contrer l'inhibition physiologique de l'absorption du fer (174). L'hepcidine est supprimée au cours de la carence martiale absolue, entraînant à la fois une augmentation de l'absorption du fer à partir de la lumière intestinale et sa libération par les macrophages spléniques dans la circulation (141). La suppression de l'hepcidine est déclenchée par une diminution des taux de fer lié à la transferrine (l'apotransferrine est augmentée) et des réserves de fer hépatiques (mécanisme inconnu), ce qui entraîne une augmentation de l'activité de l'inhibiteur Tmprss6 et une réduction des taux de l'activateur BMP6 (155,175). Des facteurs épigénétiques tels que l'histone désacétylase HDAC3 éliminent les marqueurs d'activation du locus de l'hepcidine, ce qui contribue également à la suppression de l'hepcidine (176).

En outre, l'hypoxie tissulaire au cours de l'anémie ferriprive augmente les niveaux du HIF-2 α qui stimule la production d'érythropoïétine par le rein, ce qui entraîne l'expansion de l'érythropoïèse et la libération d'érythrocytes

microcytaires hypochromes. Cette augmentation de l'érythropoïèse au cours de l'anémie supprime encore plus l'hépcidine par le biais du ERFE, libéré par les érythroblastes (151). HIF-2 α augmente également l'expression du DMT1 et du DcytB sur la surface apicale des entérocytes, augmentant ainsi l'absorption du fer à partir de la lumière intestinale (177). Un rôle de la ferroportine érythrocytaire dans le maintien des niveaux de fer plasmatique a également été signalé récemment (178). Une fois que les réserves sont épuisées (macrophages puis hépatocytes), les taux de fer plasmatiques diminuent car l'absorption du fer ne peut pas répondre à la demande. Le recyclage du fer à partir des érythrocytes hypochromes diminue également parallèlement à la gravité de la carence martiale. La captation du fer par les récepteurs de la transferrine est ensuite diminuée dans tous les tissus de l'organisme (179).

La teneur cellulaire en fer est contrôlée par les IRP qui, en cas de carence en fer, se lient aux IRE dans les régions non traduites des ARNm afin de coordonner de manière post-transcriptionnelle les protéines d'absorption, d'exportation, d'utilisation et de stockage du fer (180). Les IRP stabilisent ainsi l'ARN messager du RTf1 et de DMT1 et répriment la traduction de la ferritine, de la ferroportine, de l'ALAS2 et de HIF-2 α .

D'autres mécanismes indépendants des IRP optimisent l'utilisation du fer au cours de la carence en fer. L'inhibition de mTOR active la tristetraproline, qui réduit l'expression du RTf1 et de la ferroportine afin de réserver le fer pour les besoins métaboliques des tissus (181). Les cellules peuvent également récupérer leur propre fer stocké dans la ferritine. En cas de carence en fer, la ferritine est acheminée vers les autophagosomes pour y être dégradée (ferritinophagie) (182). Il a été démontré que la ferritinophagie fournit du fer pour la

différenciation érythroïde in vitro (183). Cependant, il n'a pas été évalué si la ferritine est réduite dans le plasma lorsqu'elle subit la ferritinophagie. Bien que la ferritine sérique soit le meilleur biomarqueur de la carence en fer, les mécanismes de sa libération ainsi que sa fonction dans l'organisme ne sont pas connus (184).

D'autre part, l'état de carence en fer absolu, est exacerbé par un état de carence en fer fonctionnel secondaire à l'inflammation (173). La figure suivante résume les mécanismes mis en jeu lors des anémies inflammatoires.

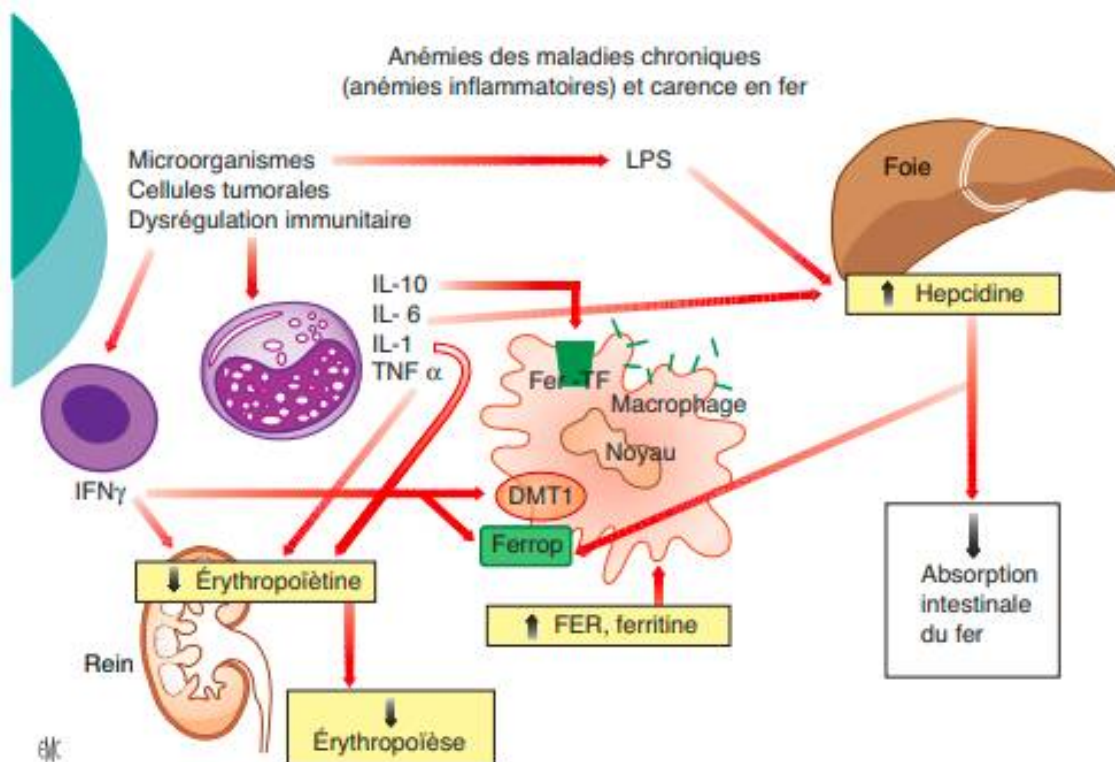


Figure 19: Anémie inflammatoire et carence en fer (158).

Lors des états inflammatoires chroniques, le mécanisme de l'anémie est plus complexe. L'inflammation chronique peut conduire dans ce cas à une anémie modérée par le biais de plusieurs mécanismes non liés au fer et médiés par des cytokines pro-inflammatoires. En effet, les cytokines telles que l'IL-1b, l' Interféron γ et le TNF α ont une influence négative sur l'érythropoïèse : elles réduisent la production de l'érythropoïétine (EPO), l'expression du récepteur de l'EPO sur les cellules érythroïdes et en général la réactivité à l'EPO (157). C'est ce que l'on appelle anémie inflammatoire, qui se résout généralement lorsque la cause sous-jacente est traitée (157,185,186).

Ces dernières années, l'inflammation chronique a également été associée au dérèglement du métabolisme du fer (186). Les interleukines IL-6, IL1b et IL-22 augmentent l'expression de l'hepcidine, entraînant la dégradation de la ferroportine et la séquestration du fer dans les entérocytes (qui finissent par être éliminés par excrétion) et les macrophages. La stimulation des TLR 2 et 6 en cas d'inflammation chronique réduit également la ferroportine dans les macrophages par des mécanismes indépendants de l'hepcidine (187). Cela rend le fer moins disponible pour les différents tissus de l'organisme en raison de la diminution des quantités de fer plasmatique lié à la transferrine et conduit à un état d'érythropoïèse restreinte en fer et à une carence martiale fonctionnelle en présence de réserves de fer normales ou accrues (188–191). A long terme, cela conduit également à une carence martiale absolue en raison de la diminution de l'absorption du fer (157).

D'où l'intérêt d'un diagnostic précoce, d'un diagnostic différentiel entre carence martiale absolue, carence martiale fonctionnelle et carence mixte pour une meilleure prise en charge de ces patients puisque les traitements diffèrent. Une juste prescription des marqueurs biologiques du métabolisme du fer sont d'une importance capitale. D'où l'intérêt d'une juste prescription et une justesse des marqueurs biologiques.

c. Manifestations cliniques :

Le fer est essentiel à de nombreuses fonctions biologiques, notamment la respiration cellulaire, la production d'énergie, la synthèse d'ADN, la synthèse de l'hème dans les cellules érythroïdes et la prolifération cellulaire. L'anémie ferriprive se développe généralement lentement à partir de la progression de la carence martiale. Elle est associée à une diminution des performances cognitives et à un retard du développement moteur et cognitif chez les enfants, à une diminution des performances physiques et de la qualité de vie chez les adultes, en particulier chez les femmes en âge de procréer, et à un déclin cognitif chez les personnes âgées (192–194). Bien que ces symptômes ne soient pas spécifiques, ils peuvent être attribués à un faible apport d'oxygène aux tissus de l'organisme en cas d'anémie. Ils peuvent également être un effet direct de la carence en fer (195–198), probablement en raison de la réduction des taux de fer dans les tissus musculaires ou cérébraux, et de leur impact sur la production d'énergie, la synthèse de la myoglobine et le développement cérébral. D'autres effets de la carence martiale sont attribués à l'impact de faibles taux de fer sur la réplication de l'ADN et le cycle cellulaire (lésions buccales, perte de cheveux, anomalies des ongles), la réponse immunitaire (susceptibilité accrue aux infections), la myélogénèse et la neurotransmission (syndrome des jambes sans

repos) et l'inhibition de la production du cytochrome P450 (altération du métabolisme des médicaments) (199).

Chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques, l'impact de l'anémie ferriprive peut être grave et entraîner une exacerbation maladie, en particulier chez les patients âgés souffrant de morbidités multiples (200). L'anémie ferriprive est associée à la progression de la maladie, une diminution de la qualité de vie et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (201,202). La carence martiale sans anémie a également été associée à une augmentation de la fatigue, à l'intolérance à l'effort, à une baisse de la qualité de vie, à une augmentation des taux d'hospitalisation et à une survie réduite par rapport aux patients sans carence ou à ceux qui reçoivent une supplémentation en fer (191).

La figure suivante récapitule les principales manifestations cliniques de l'anémie ferriprive.

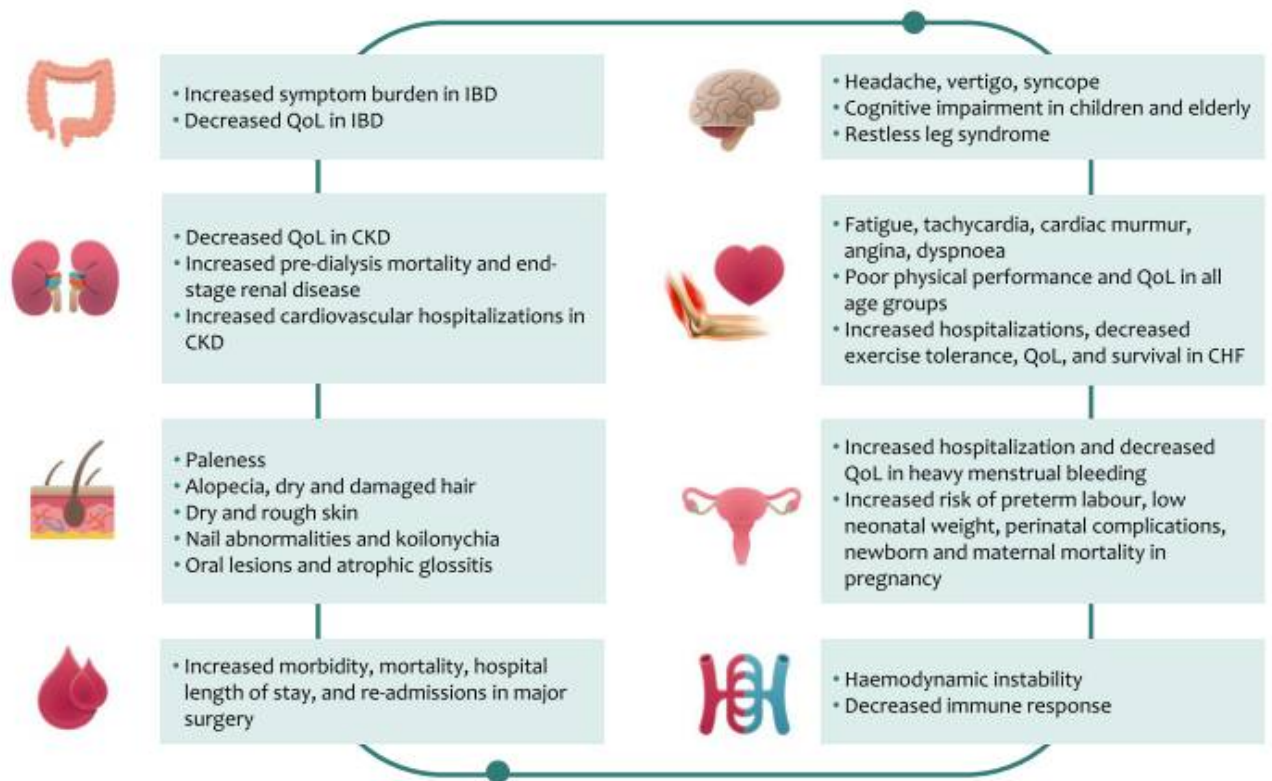


Figure 20: manifestations cliniques de l'anémie ferriprive (179).

Au total, la carence martiale et l'anémie ferriprive sont susceptibles d'affecter la qualité de vie des patients ainsi que l'évolution de la maladie sous-jacente.



***Chapitre III :
Exploration biochimique
des carences martiales
au cours des MICI***

Le diagnostic biologique d'une carence martiale doit être effectué avant toute mise en place d'un traitement correctif, notamment pour l'évaluation de l'efficacité du traitement à son issue, et sa réadaptation si besoin.

Selon les recommandations de la HAS 2011, le bilan minimal afin d'identifier une carence martiale est (106):

- NFS (Hémoglobine et pourcentage d'hématies hypochromes, permettent d'évaluer le fer fonctionnel)
- Ferritinémie (permet d'évaluer le fer de réserve) : dosage réalisé en 1ère intention, quel que soit la situation clinique du patient.
- Fer sérique et Transferrine : n'ont pas d'indication en dosage seuls puisqu'ils n'apportent pas d'informations supplémentaires, mais permettent de calculer le CST : intérêt dans les situations inflammatoires et d'insuffisance rénale chronique.

Selon le contexte clinique (recherche étiologique), il est possible d'évaluer : réticulocytes, CTFT, CRP, vitamines B9 et B12, haptoglobine et TSH. Le dosage du RsTf et de l'Hepcidine ne sont pas très utilisés en pratique et restent à discuter.

A. HEMOGRAMME :

Le prélèvement sanguin se fait sur tube EDTA (203).

On peut distinguer différents seuils d'intensité de l'anémie en fonction du taux de l'hémoglobine (tableau 3).

Seuils CTCAE V4	Taux d'Hb (g/dL)
Grade 0 - normal	Femme : 12-16 / Homme : 13-17
Grade 1 - légère	10 – valeur normale basse
Grade 2 - modérée	8 - 10
Grade 3 – sévère	< 8

Tableau 3: Seuils d'intensité de l'anémie (106).

L'anémie ferriprive est une anémie microcytaire hypochrome arégénérative. Un VGM et une TCMH faibles (<80 fL et <26 pg respectivement) sont typiques de l'anémie ferriprive (204).

La largeur de distribution des globules rouges (RDW), une mesure de la variation du volume des globules rouges, est augmentée, en particulier dans les phases initiales de la carence martiale lorsque de petits globules rouges hypochromes nouvellement produits coexistent avec les normaux. Le RDW est également augmenté après une thérapie ferrique qui induit la production de cellules mieux hémoglobinisées dans un contexte d'hypochromie et de microcytose. Toutefois, le RDW ainsi que les indices érythrocytaires ne sont pas affectés au cours de l'anémie inflammatoire et les patients traités par Azathioprine ou Mercaptopurine peuvent avoir un VGM normal (205).

La diminution de la teneur en hémoglobine des réticulocytes (RET-He), un paramètre qui mesure le fer fonctionnel disponible pour l'érythropoïèse au cours des 3 à 4 jours précédents, est un signe précoce d'une érythropoïèse restreinte en fer. D'autre part, son augmentation est une mesure d'une réponse précoce (2-4 jours après le début du traitement) après une thérapie ferrique intraveineuse. Le pourcentage d'hématies hypochromes est moins utile car il n'est pas un signe aussi précoce que la teneur en hémoglobine des réticulocytes (205).

La carence en fer affecte la dernière étape de la synthèse de l'hème, ce qui conduit à l'accumulation de la protoporphyrine IX et à l'incorporation du zinc au lieu du fer au niveau de celle-ci, entraînant ainsi la formation de protoporphyrine zinc (PPZ). L'augmentation du taux de PPZ dans les globules rouges peut être utilisée comme test de dépistage de la carence en fer. Cependant, les PPZ peuvent également augmenter dans les rares anémies sidéroblastiques dues à des défauts enzymatiques de la synthèse de l'hème (205).

B. PARAMETRES BIOCHIMIQUES :

1- Phase préanalytique :

Le Prélèvement sanguin peut être réalisé sur tube sec (sérum) ou hépariné (plasma) le matin à jeun, en raison de l'existence d'un cycle nyctéméral pour le fer avec un maximum le matin. Lors du prélèvement, il est important de minimiser la stase veineuse et d'éviter l'hémolyse en raison du risque d'interférences analytiques sur les techniques de dosage. Les dosages doivent également être réalisés au moins 8 jours après l'arrêt d'un éventuel traitement à base de fer, qu'il soit administré par voie orale ou parentérale. Les tubes EDTA ou citratés sont à éviter car ces anticoagulants complexent le fer (158).

L'acheminement du prélèvement au laboratoire doit être effectué rapidement et à température ambiante (206). Le prélèvement est centrifugé dès que possible (entre 10 et 15 min à 3000 g, 20 °C) (207). Après centrifugation, la ferritine, le fer sérique et la transferrine restent stable dans le sérum ou le plasma pendant 7 jours à 20-25 °C, 7 jours à 4-8 °C et 1 année à -20 °C (208). L'hepcidine peut rester stable jusqu'à 1 jour à température ambiante, jusqu'à 6 jours à 4 °C et 8 mois à -80 °C. L'hepcidine peut tolérer jusqu'à 3 cycles de congélation-décongélation successifs (209).

2- Phase analytique :

a. Ferritine :

A l'heure actuelle, il n'existe pas de méthode de référence permettant le dosage de la ferritine sérique. Un large choix de techniques d'immunoanalyse peut être utilisé (160). Elles utilisent toutes des anticorps dirigés contre la sous-unité L de la ferritine et sont donc plus exactes lorsque, comme dans un sérum

normal, les sous-unités de ferritine sérique sont en grande majorité de type L. Cependant, elles sont moins exactes au cours de pathologies où la proportion de sous-unités de type H augmente tel que (210). En effet, de nombreux travaux ont montré que l'expression de la sous-unité de type H augmente au cours de plusieurs pathologies cancéreuses, notamment le cancer du sein et du pancréas, le carcinome hépatocellulaire, le lymphome de Hodgkin, et les mélanomes (211,212).

Le dosage peut être réalisé par des techniques d'immunoprécipitation en milieu liquide (immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie), ou par des techniques immunochimiques immunométriques (sandwich) (213).

➤ **Techniques d'immunoprécipitation en milieu liquide :**

Les nombreux déterminants antigéniques d'une protéine peuvent, en solution, s'associer aux sites anticorps correspondants pour former des complexes immuns de taille variable. Ces complexes immuns dispersés en solution pourront être détectés ou dosés grâce à leurs propriétés de diffusion (néphélométrie) ou d'atténuation (turbidimétrie) d'une radiation lumineuse incidente (206).

Les dosages par immunoprécipitation en milieu liquide ont lieu en présence d'un excès d'anticorps (zone I) comme le montre la figure 21.

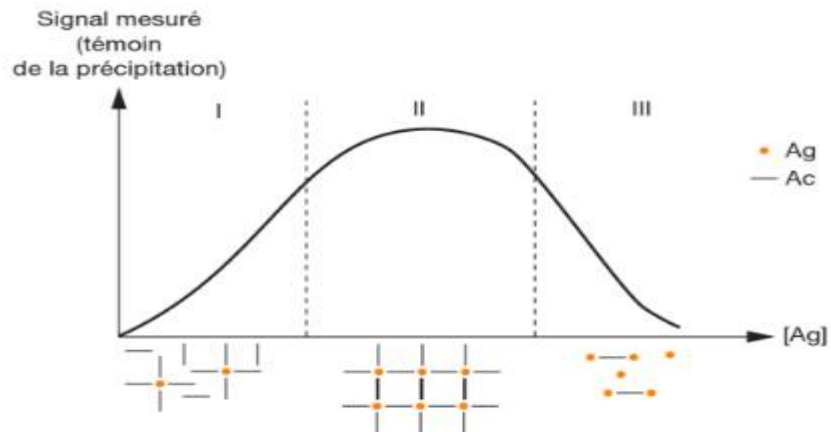


Figure 21: Courbe de précipitation des complexes Ag-Ac (206).

En immunonéphélométrie, on mesure l'intensité de la lumière diffusée par les complexes immuns en suspension dans un angle différent de celui du rayon incident (70° à 5°) et à une longueur d'onde bien déterminée. L'intensité de la lumière diffusée dépendra de plusieurs facteurs dont la longueur d'onde choisie, la taille des particules en suspension et leur concentration (206). La figure 22 présente le principe de l'immunonéphélométrie.

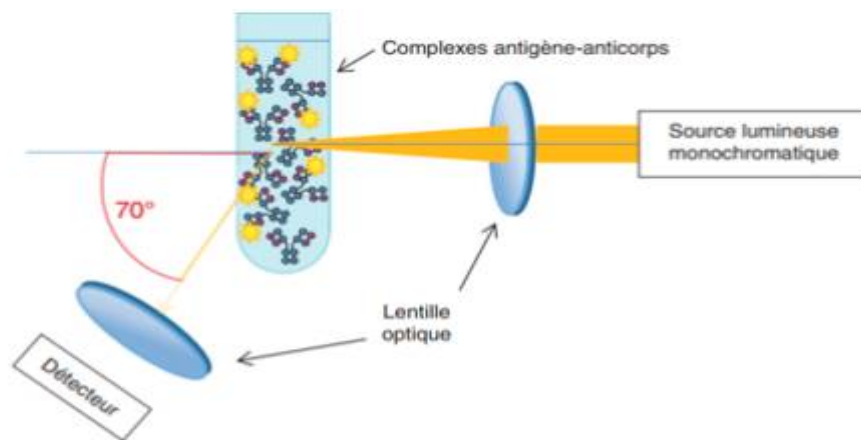


Figure 22: Principe de l'immunonéphélométrie (214).

En immunoturbidimétrie, on mesure la diminution (par absorption, diffusion ou réflexion) de l'intensité de la lumière incidente par les complexes immuns en suspension dans le prolongement du rayon incident (180°). Le choix de la longueur d'onde doit tenir compte des interférences causées par les porphyrines et la bilirubine (206). La figure 23 illustre le principe de l'immunoturbidimétrie.

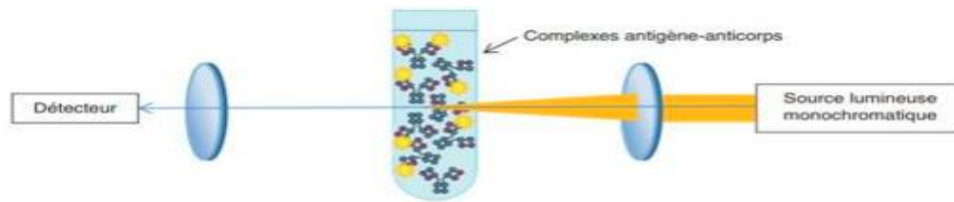


Figure 23: Principe de l'immunoturbidimétrie (214).

Afin d'augmenter la sensibilité de la méthode, en particulier lorsque l'antigène est présent en faible concentration dans l'échantillon, il est possible d'avoir recours à des particules de latex recouvertes de l'anticorps d'intérêt. C'est ce que l'on appelle « Particle Enhanced Immunoassay ». Cette approche permet un élargissement des complexes immuns formés et une amplification du signal, permettant ainsi d'obtenir une meilleure sensibilité. Pour le dosage de la ferritine, on utilise des particules de latex recouvertes d'un anticorps anti-ferritine humaine spécifique. Celles-ci sont agglutinées lorsqu'elles sont mélangées à des échantillons contenant de la ferritine (206).

➤ **Technique immunométrique « sandwich » :**

La technique immunométrique est une méthode de dosage dans laquelle l'antigène à doser est pris en sandwich entre deux anticorps spécifiques, introduits en excès par rapport à l'antigène : Ac de capture et Ac traceur (Ac marqué). Ces deux anticorps ont généralement des spécificités différentes (figure 24) (206).

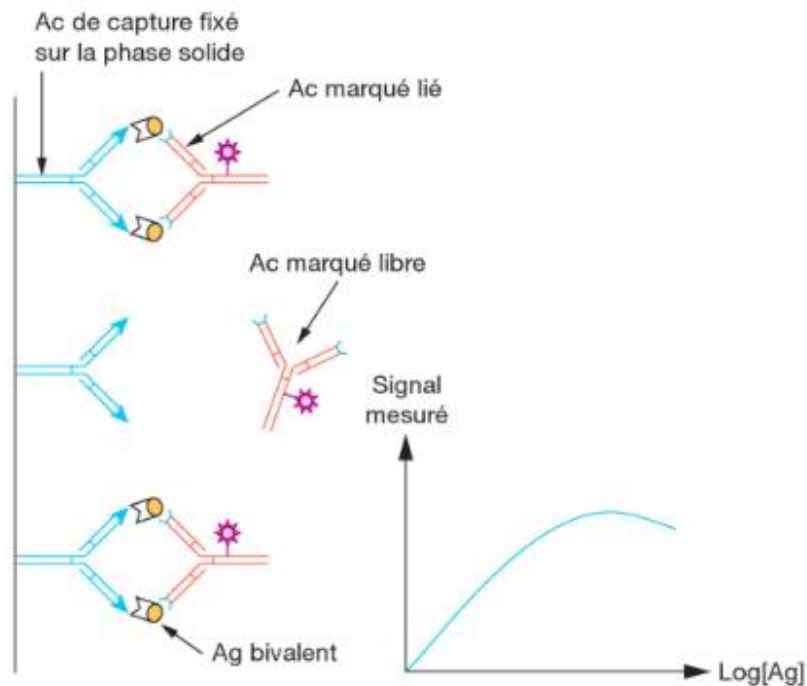


Figure 24: Principe de la technique immunométrique « sandwich » (206).

Il existe une multitude de marqueurs pouvant être utilisés pour générer un signal (206). Le marqueur peut être une enzyme (méthode immuno-enzymatique EIA) ou un marqueur chimiluescent (méthodes CLIA, ECLIA, CMIA) (215). Les techniques radioimmunologiques basées sur un marqueur isotopique ne sont plus réalisées (206).

✓ Marqueurs enzymatiques :

La méthode immuno-enzymatique est basée sur la mesure d'un signal généré par une réaction enzymatique. Il en résulte la mesure de l'activité catalytique de l'enzyme (206).

Les enzymes les plus utilisées sont :

- La peroxydase (POD) avec révélation colorimétrique (son substrat est l'ortho phénylenediamine) ou révélation par chimiluminescence (son substrat est le luminol) (216).
- La phosphatase alcaline (PAL) avec révélation colorimétrique (le substrat est le para-nitrophenyl phosphate), révélation fluorimétrique (le substrat est le 4-méthylombélliferyl phosphate) ou révélation par chimiluminescence (216) (le substrat est l'adamentyl 1,2 dioxetane arylphosphate) (206).
- La β -galactosidase avec révélation fluorimétrique (le substrat est le 4-méthylombélliferyl β -D-galactopyranoside) (216).

✓ Marqueurs chimiluminescents :

En chimiluminescence, le signal provient des composés luminescents nouvellement formés qui émettent un signal lumineux à l'issue d'une réaction chimique (206).

Dans la technique CLIA (Chemiluminescent Immunoassay), le signal chimiluminescent est généré selon une réaction chimique (par exemple : oxydation des esters d'acridinium ou du sulfonamide) qui est suivie de l'émission d'un flash de lumière. La demi-vie du signal maximum est de 0,9 secondes, il est obtenu en 0,4 secondes (206).

L'immunodosage électro-chimiluminescent ECLIA (Electro-Chemiluminescent Immunoassay) utilise des marqueurs électro-chimiluminescents pour l'émission d'un signal lumineux. Le ruthénium Ru^{2+} par exemple est capable d'être excité par une réaction électrochimique afin d'émettre de la lumière. Ce signal émis est mesuré dans une cellule électrochimique en flux continu (206).

La technique CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay) est une technologie qui utilise des Ac de capture fixés sur des microbilles paramagnétiques et des Ac traceurs marqués par un dérivé d'acridinium. Après séparation des formes liées et des formes libres de l'Ac traceur par lavage, ce dernier est libéré de la phase solide par l'ajout d'un réactif dissociant. Un champ magnétique est ensuite appliqué pour fixer les microbilles à la paroi de la cuve réactionnelle, l'Ac traceur libéré reste en solution. L'ajout du réactif de révélation permet l'émission d'un signal chimiluminescent en solution (206).

Dans un effort de standardisation, divers étalons internationaux (IS = International Standard) sont recommandés par l'OMS et distribués par le « National Institute for Biological Standards and Control » (NIBSC). Le 1er IS établi en 1985 (code 80/602, ferritine de foie humaine), remplacé par le 2eme IS établi en 1992 (code 80/578, ferritine de rate humaine), suivi du 3eme IS établi en 1997 (code 94/572, ferritine recombinante humaine). Ce dernier est le standard international de niveau supérieur actuellement disponible auquel devraient être calibrées les trousse des fabricants (215). Cependant, malgré l'effort de standardisation de l'étalonnage, des écarts sont parfois observés. Ils sont notamment liés au principe analytique, à la nature des anticorps et/ou à l'étalon international utilisé pour la calibration. C'est pour cela qu'il est recommandé d'effectuer le suivi biologique de chaque patient en se basant sur la même technique (215).

Les mêmes méthodes de dosage de la ferritine sérique sont utilisées pour déterminer la ferritine intra-érythrocytaire. Certaines étapes préalables sont cependant nécessaires (210):

- Numération des globules rouges et détermination de l'hémoglobine sur le sang total (sur un autre prélèvement avec un anticoagulant adapté) ;
- Préparation d'un culot globulaire ;
- Obtention d'un hémolysat par sonication du culot globulaire ;
- Détermination de l'hémoglobine sur l'hémolysat ;
- Dosage de la ferritine.

b. Coefficient de saturation de transferrine (CST) :

Le dosage concomitant du taux de fer sérique et de la transferrine permet le calcul du coefficient de saturation de la transferrine. Ce coefficient est utile au diagnostic des carences martiales absolues ou fonctionnelles lorsque la ferritine contribue peu, notamment en cas d'inflammation associée (206). Il informe sur le transport du fer aux différentes cellules utilisatrices et reflète donc le fer disponible pour l'érythropoïèse (204).

➤ Dosage du fer sérique :

La méthode de référence pour le dosage du fer, comme pour beaucoup de métaux, est la technique physique d'absorption atomique (SAA). Mais son utilisation en biologie médicale est très restreinte ; elle est utilisée pour les analyses environnementales et toxicologiques (eau, aliments, phanères, etc.) (158).

Le fer est dosé directement dans le sérum ou le plasma par colorimétrie. De nombreuses trousse sont commercialisées et nécessitent toutes les trois étapes suivantes (160) :

- La libération du fer de la transferrine par acidification ;
- la réduction du fer ferrique en fer ferreux ;
- la réaction du fer ferreux avec un chromogène afin de former un complexe coloré photométable, mesuré par spectrophotométrie (160).

Deux grands principes peuvent être appliqués selon que le sérum ou le plasma est déprotéiné ou non au cours de l'acidification, avec les mêmes agents réducteurs et chromogènes (160).

Les protocoles sans déprotéinisation, adaptés sur automates de mesure, sont les plus utilisés même si aucun n'est à l'abri des interférences (160). L'acidification est réalisée à l'aide d'un tampon acide le plus souvent ; le réducteur peut être de l'acide ascorbique, de l'acide thioglycolique, de l'hydroxylamine ou du dithionite. Les chromogènes utilisés sont des dérivés triaziniques à haut coefficient d'extinction moléculaire (ϵ) à leur longueur d'onde d'absorbance maximale (λ). On distingue (216):

- Les dipyridyl : la ferrozine ($\epsilon=27\ 900 - \lambda= 562\ \text{nm}$) et le férène S ($\epsilon=35\ 500 - \lambda= 593\ \text{nm}$), ils sont les plus employés (216).
- Les tripyridyl : Le 2,4,6 tripyridyl-S-triazine ou TPTZ ($\epsilon=22\ 600 - \lambda=593\ \text{nm}$) (216).

L'ajout de chlorure de guanidine lors de l'acidification par tampon acide permet d'accélérer la réaction et de dénaturer les lipoprotéines (éclaircit les spécimens troubles) (160).

Une technique de chimie sur support solide avec mesure réflectométrique est également disponible sur le marché. Elle utilise le pyridyl azo comme chromogène (160).

➤ **Dosage de la transferrine :**

La transferrine est dosée par des techniques automatisées d'immunoprécipitation en milieu liquide : immunoturbidimétrie le plus souvent ou immunonéphélométrie. La transferrine présente dans l'échantillon à doser réagit de manière spécifique avec un anticorps anti-transferrine (160).

Les industriels ont tous comme étalon de référence le CMR 470 afin de standardiser l'anticorps utilisé pour le dosage, en raison du degré de sialylation variable de la transferrine (160).

Les coefficients de variations tels que définis par la SFBC (Société française de biologie clinique) et Ricos et al. pour le fer, la transferrine et la ferritine sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Paramètres	CV (%) SFBC			CV (%) RICOS	
	Bas	Moyen	Elevé	Imprécision	Biais
Fer	10	8	8	7,1	5,2
Fer sérique	8	5	4	13,3	8,8
Ferritine	8	6	5	1,5	1,3

Tableau 4: Performances analytiques recommandée par SFBC et Ricos pour le dosage des paramètres du bilan martial (217,218).

➤ **Calcul du coefficient de saturation de la transferrine :**

Pour pouvoir calculer le CST, il faut tout d'abord calculer la Capacité Totale de Fixation de la Transferrine (CTFT) ou Total Iron Binding Capacity (TIBC) en anglais.

Sachant que la transferrine a une masse moléculaire de 80 kDa et peut fixer deux atomes de fer au maximum par molécule, la capacité totale de fixation de la transferrine est donnée par la formule suivante :

$$\text{CTFT } (\mu\text{mol/l}) = \frac{10^6 \times 2 \times \text{transferrine (g/l)}}{80\ 000} = \text{Transferrine (g/l)} \times 25$$

Le coefficient de saturation de la transferrine est obtenu par la formule suivante :

$$\text{CST (\%)} = \frac{\text{Fer sérique } (\mu\text{mol/l})}{\text{CTFT } (\mu\text{mol/l})} \times 100$$

c. Récepteur soluble de la transferrine (RsTf) :

Le récepteur soluble de la transferrine est un marqueur plus ou moins récent du métabolisme du fer. C'est un marqueur de l'activité érythroblastique médullaire et du déficit tissulaire en fer. Son avantage principal est son indépendance par rapport à l'inflammation, lui donnant une place dans la stratégie diagnostique de la carence martiale en cas d'inflammation ou de maladie hépatique, lorsque les autres marqueurs du métabolisme du fer sont mis à défaut (ferritine, CST). Le ratio RsTf/Log ferritine, également appelé index du RsTf, a été proposé pour augmenter les performances du dosage (219).

Actuellement, de nombreux kits sont disponibles sur le marché, faisant appel à des techniques immunologiques avec différents marqueurs et principes de mesure. Si la technique immuno-enzymatique ELISA a historiquement été

très utilisée, elle est actuellement supplantée au niveau des laboratoires par des techniques immunoturbidimétriques et immunonephelométriques sur particules de latex sensibilisées (158).

La principale limite de ce dosage reste l'absence de standardisation internationale, entraînant une hétérogénéité des résultats et une disparité des valeurs de référence qui dépendent de la méthode de dosage utilisée (158). C'est pour cela qu'il faut veiller à utiliser la même technique et les mêmes réactifs lors de la surveillance thérapeutique d'un même patient (220).

➤ **Technique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay):**

Le RsTf est dosé grâce à la technique immunoenzymatique ELISA de type sandwich sur microplaque, deux anticorps monoclonaux spécifiques à deux épitopes différents sur le RsTf sont utilisés. Les échantillons sont pipetés au niveau des puits d'une microplaque pré-induite d'un anticorps de capture, immobilisant ainsi le RsTf dans les puits. Après avoir éliminé par lavage les protéines non liées, un deuxième anticorps marqué à la peroxydase de raifort est ajouté. L'anticorps marqué termine l'immunocapture. Les anticorps marqués non liés sont éliminés par lavage. Le signal est ensuite mesuré après incubation avec un substrat chromogène, il est directement proportionnel à la quantité de RsTf présente dans l'échantillon (221).

➤ **Technique immunoturbidimétrique et immunonephelométrique :**

Le dosage du RsTf par turbidimétrie ou néphélométrie met en jeu des particules de latex recouvertes d'anticorps monoclonaux dirigés contre les RsTf humains. Ces particules s'agglutinent en présence de RsTf contenu dans l'échantillon. La mesure optique est ensuite effectuée selon la technique utilisée (222,223).

d. Hepcidine :

Différentes techniques peuvent être utilisées pour doser l'hepcidine dans les milieux biologiques. Ce dosage est délicat, en raison de la structure particulière du peptide. Ainsi, son caractère amphiphile est à l'origine de phénomènes d'agrégation et d'adhésion à de nombreuses surfaces, en particulier les milieux pauvres en protéines tel que les urines (209).

Par ailleurs, certaines difficultés sont liées à la technique utilisée pour la mesure de l'hepcidine. En ce qui concerne les essais immunologiques, la production d'anticorps anti-hepcidine constitue la difficulté majeure en raison du haut degré de conservation de sa structure entre les espèces. En plus, l'accès des anticorps aux épitopes correspondants est limité par la structure compacte et la petite taille du peptide. Enfin, la présence d'isoformes à 20 et 22 acides aminés, clivées à l'extrémité N-terminale et ne liant pas la ferroportine, sont à l'origine de réactions croisées (209).

Une grande disparité des résultats est observée entre les différentes méthodes de dosage de l'hepcidine. Celle-ci résulte de l'absence d'une technique de référence et d'un matériel de référence standard. Actuellement, de nombreux efforts sont développés dans le but d'harmoniser la mesure de l'hepcidine par la mise en place d'un matériel de référence secondaire (209).

➤ **Méthodes immunologiques :**

✓ Dosage radio-immunologique (RIA) :

Le dosage radio-immunologique est une technique hautement sensible et spécifique, permettant le dosage d'un antigène déterminé dans un échantillon complexe. Une quantité bien déterminée d'un antigène radiomarqué est ajoutée à un échantillon contenant le même antigène à doser non radiomarqué et une concentration connue de l'anticorps correspondant. Les deux antigènes (radiomarqué et non radiomarqué ou froid) entrent alors en compétition pour se lier à l'anticorps spécifique (224).

En raison de l'utilisation nécessaire de la radioactivité pour sa mise en œuvre, la technique RIA a été progressivement remplacée par une technique plus sécuritaire de type ELISA (224).

✓ Dosage immuno-enzymatique ELISA :

Le dosage immuno-enzymatique ELISA permet la détection et le dosage d'un antigène déterminé dans un échantillon biologique. L'antigène à doser est détecté par des anticorps marqués par une enzyme, dont le substrat permet de réaliser une réaction colorimétrique, d'intensité proportionnelle (méthode sandwich) ou inversement proportionnelle (méthode par compétition) à la quantité d'antigène à doser présent dans l'échantillon. De nombreux dosages ELISA, permettant de quantifier la pro-hepcidine ou l'hepcidine-25, ont ainsi pu voir le jour depuis 2005 (224).

✓ Ligand binding assay :

De Domenico et al. ont décrit un test fonctionnel de type ligand-binding assay. Ce test est basé sur un principe de compétition entre l'hepcidine non radiomarquée présente dans l'échantillon à doser et une hepcidine radiomarquée pour le site de liaison de l'hepcidine à la ferroportine, nommé HBD ou hepcidin binding domain. Cependant, ce dosage n'a toujours pas été utilisé à des fins cliniques. Sa stabilité, spécificité et reproductibilité restent à préciser (224).

➤ **Méthodes utilisant la spectrométrie de masse :**

La spectrométrie de masse est une technique permettant de déterminer la structure et la composition de petites molécules telles que les peptides. Le principe de cette méthode repose sur l'ionisation des molécules afin de générer différents fragments chargés, suivi de la mesure des rapports masse/charge de ces différents fragments (224).

✓ Surface enhanced laser desorption ionization (SELDI) et Matrix-assisted laser desorption ionization (MALDI) :

Les premières méthodes permettant, à l'aide d'un spectromètre de masse, de quantifier l'hepcidine sérique et urinaire étaient semi quantitatives et fondées sur l'utilisation du SELDI-TOF MS (Surface Enhanced Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry) et du MALDI-TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry) (209).

Le MALDI est une technique d'ionisation dite douce qui permet de détecter les molécules labiles. Le SELDI constitue une variante du MALDI, dans laquelle la molécule à ioniser est incorporée au niveau d'une surface chimique (phase inverse, surface d'échange anionique, cationique...) (224).

Ces techniques présentent de nombreux avantages dont la possibilité d'identifier et de quantifier les trois isoformes de l'hepcidine (figure 25) (209).

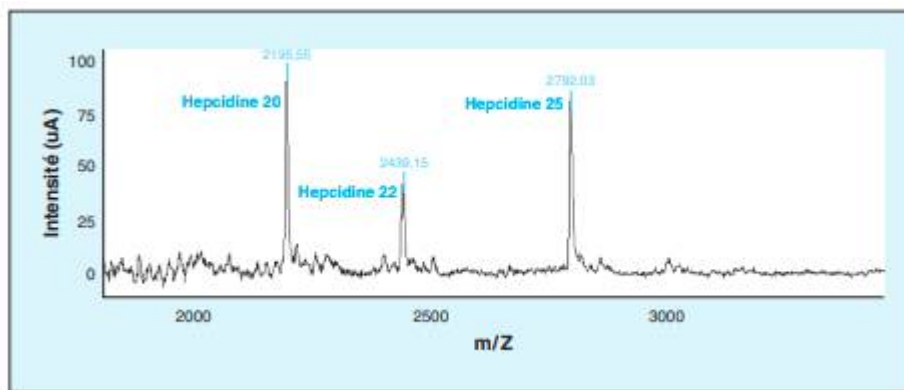


Figure 25: Détection par SELDI des 3 isoformes de l'hepcidine dans des urines humaines d'un échantillon témoin (224).

✓ Chromatographie liquide LC-MS/MS :

Les méthodes combinant une séparation chromatographique suivie d'une détection par spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) sont des techniques très spécifiques et sensibles pour la mesure de l'hepcidine-25 (209).

Dans l'analyse LC-MS/MS, l'échantillon est séparé au préalable par chromatographie liquide. L'éluant est ensuite analysé directement, ce qui contraste avec les techniques SELDI-TOF MS et MALDI-TOF MS, dans lesquelles tout l'échantillon est ionisé (224).

➤ **Comparaison des différentes techniques : Etude Round Robin**

Le but de cette étude est de comparer et d'harmoniser les étapes initiales du dosage de l'hepcidine dans les différents liquides biologiques. Ainsi, il est apparu que la concentration moyenne d'hepcidine, mesurée dans un même échantillon, varie d'un facteur 10 entre les techniques de spectrométrie de masse hautement sensibles et les techniques ELISA. Dans cette étude internationale, le

dosage de l'hepcidine sérique et urinaire dans des échantillons identiques a été réalisé par différentes méthodes (ELISA, MALDI, SELDI, LC-MS/MS) et les valeurs moyennes obtenues ont été comparées. Il en ressort, d'une part, que la variabilité analytique est assez faible et comparable pour les différentes techniques testées (CV <5%) et, d'autre part, que les valeurs moyennes mesurées sont remarquablement différentes entre les techniques, ce qui peut être affecté à plusieurs facteurs :

1. Les solutions de calibration varient d'une méthode à une autre ;
2. L'agrégation possible de l'hepcidine dans l'échantillon, aux protéines plasmatiques ou au standard ;
3. L'existence des isoformes 20, 22 et 25 de l'hepcidine, non distinguées par la plupart des techniques de dosage.

Ces différents éléments peuvent influencer variablement les résultats, en fonction de la méthode de dosage utilisée. Enfin, cette étude recommande d'introduire un même standard interne pour toutes les techniques de spectrométrie de masse, un consensus ainsi qu'une harmonisation de la phase pré-analytique et des niveaux de calibration (225). Le tableau suivant récapitule les caractéristiques des différentes méthodes de dosage de l'hepcidine dans le plasma et les urines au cours de cette étude.

Method	Principle	Method	Hepcidin extraction	Standard	Urine	Plasma
I	Mass spectrometry	SELDI-TOF MS	Normal phase	None		X X
II	Mass spectrometry	SELDI-TOF MS	Weak cation exchange	Internal	Synthetic hepcidin-24	X X
III	Mass spectrometry	MALDI-TOF MS	Reversed phase	External	Synthetic hepcidin-25	X
		SELDI-TOF MS	Immobilized metal affinity Chromatography	External	Synthetic hepcidin-25	X
IV	Mass spectrometry	LC-MS/MS	Weak cation exchange	Internal	[¹⁵ N, ¹³ C ₂]Gly-12,20-hepcidin	X X
V	Immunochemical	Competitive ELISA	None	External	Synthetic hepcidin-25	X X
VI	Immunochemical	Competitive RIA	None	External	Synthetic hepcidin-25	X X
VII	Mass spectrometry	LC-MS/MS	None	Internal	Synthetic hepcidin-25	X
VIII	Immunochemical	Competitive ELISA	None	External	Recombinant hepcidin-25-His	X

X: participation in hepcidin round robin for urine and/or plasma.

Tableau 5: Caractéristiques des différentes méthodes de dosage de l'hepcidine dans le plasma et les urines (225).

3-Phase post-analytique :

a. Valeurs de référence et variations :

➤ Ferritine :

Les valeurs de référence de la ferritine sérique varient selon les laboratoires et les trousse (206). A titre indicatif, des valeurs entre 20 et 200 µg/l chez la femme et 30 et 300 µg/l chez l'homme peuvent être considérées comme normales (160).

Classiquement, une valeur diminuée de ferritine sérique est le signe majeur de l'épuisement des réserves en fer et est synonyme de carence martiale. Cependant, il faut se méfier d'une valeur normale observée dans certains cas de vraie carence en fer, en présence d'une cause d'hyperferritinémie (Tableau 6) (210). L'interprétation de la ferritinémie dans ce cas ne pourra se faire isolément et nécessitera de disposer d'autres paramètres, en particulier les autres paramètres du bilan martial (219).

Causes	Examens complémentaires
Syndrome inflammatoire	CRP, VS
Cytolyse :	
- Hépatique	ALAT/ASAT
- Musculaire	CPK
Alcoolisme	Test de sevrage
Tumeurs et hémopathies malignes	

Tableau 6: Principales causes d'hyperferritinémie indépendantes d'une surcharge en fer (210).

En conséquence, les valeurs seuils en dessous desquelles est définie une carence martiale sont différentes selon la population étudiée, elles sont bien plus élevées chez les sujets présentant une maladie inflammatoire ou infectieuse que chez les sujets ne présentant pas ces maladies (204). Selon les *lignes directrices 2020 de l'OMS sur l'utilisation des taux de ferritine pour établir le bilan martial fer chez les individus et les populations*, les valeurs seuils recommandées pour définir une carence martiale chez ces différentes populations de sujets sont représentées dans le tableau ci-dessous (226).

Ferritine sérique (µg/l)		
	Carence en fer	
	Sujets apparemment sains	Sujets atteints d'une inflammation ou d'une infection
Nouveau-nés et enfants (moins de 5 ans)	<12	<30
Enfants (5 ans à moins de 10 ans)	<15	<70
Adolescents (10 ans à moins de 20 ans)	<15	<70
Adultes (20 ans à 59 ans)	<15	<70
Personnes âgées (60 ans et plus)	<15	<70
Femmes enceintes	<15 (premier trimestre) *	-

*Anciennes recommandations et nouvelles données.

Tableau 7: Valeurs seuils recommandées pour définir une carence martiale (226).

Les valeurs de la ferritine intra-érythrocytaire sont les suivantes (213) :

- Homme adulte : 5 à 38 attog/GR
- Femme adulte : 3 à 24 attog/GR

La ferritine intra-érythrocytaire est diminuée en cas de carences en fer et augmentée en cas de surcharge. Elle n'est pas influencée par l'inflammation (210).

➤ **CST :**

Les valeurs de référence du CST varient en fonction de l'âge. Elles sont de 55%-65% chez le nouveau-né, 10-30% chez le nourrisson et l'enfant, 20%-40% chez l'homme adulte et 15%-35% chez la femme adulte (213).

Une élévation du CST au-delà de 45% ou de 55% selon les auteurs, est un paramètre indispensable pour le diagnostic d'une surcharge martiale, particulièrement afin d'orienter vers une hémochromatose liée au gène HFE (210). Au contraire, une diminution du CST témoigne d'une érythropoïèse carencée en fer, soit par carence vraie, soit dans un contexte de syndrome inflammatoire où le fer est séquestré par les macrophages du fait de l'augmentation de la synthèse de l'hepcidine et donc indisponible pour l'érythropoïèse. Les principales variations du CST sont représentées au niveau du tableau ci-dessous (210) :

Augmentation du CST	Baisse du CST
Surcharge en fer Insuffisance hépatocellulaire, cytolyse hépatique, alcoolisme chronique Hémolyse Hémopathies malignes Insuffisance rénale terminale	Carence martiale Syndrome inflammatoire et infectieux Contraceptifs oraux Grossesse

Tableau 8: Principales variations du CST (210).

Le tableau suivant présente le degré de carence en fer évalué par la ferritine et le CST.

	Serum Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	Transferrin Saturation %
Depleted iron stores in healthy adults or patients with quiescent IBD	<30	<16
Depleted iron stores during active IBD	<100	<16
Adequate iron stores	>100	16–50
Potential iron overload	>800	>50

Tableau 9: Degré de carence en fer évalué par la ferritine sérique ou la saturation de la transferrine chez les adultes (227).

➤ **Récepteur soluble de la transferrine :**

Les variations interindividuelles sont plus ou moins élevées, de l'ordre de 20% environ. Chez le sujet adulte sain, il n'existe pas de variation liée au sexe ou durant le nycthémère (158). Des taux plus élevés d'environ 10% sont retrouvés chez les individus vivant en altitude. Au cours de la grossesse, la concentration en RsTf est augmentée au cours du 1^{er} et du 2^{eme} trimestre ainsi que de la 1^{ere} partie du troisième trimestre, par stimulation de l'érythropoïèse. Les valeurs diminuent à la fin de la grossesse et se normalisent en post-partum (219). La variabilité intra-individuelle est, quant à elle, faible. Elle est d'environ 13% (158). Les taux sont très stables chez un même individu à l'état normal (210).

Les valeurs de référence varient en fonction de la technique de dosage utilisée. Ainsi, elles sont données à titre indicatif dans le tableau ci-dessous (219) :

	ELISA	TURBIDIMETRIE
HOMMES ADULTES	0,74 – 2,39 mg/l	2,2 – 5 mg/l
FEMMES ADULTES	0,74 – 2,39 mg/l	1,9 – 4,4 mg/l

Tableau 10: Valeurs de référence du RsTf (219).

Le RsTf présente l'avantage d'être indépendant de l'inflammation et du statut hormonal du sujet (Œstrogènes, hormones thyroïdiennes). Sa concentration dépend directement du nombre de récepteurs membranaires (222,223). Ainsi, sa concentration dépend du statut martial et de l'activité érythropoïétique. On observe une augmentation de la concentration du RsTf au cours des carences martiales et dans les situations où l'érythropoïèse est stimulée. Notamment au cours des hémolyses chroniques (anémie hémolytique auto-immune, drépanocytose, sphérocytose héréditaire), les thalassémies majeures ou intermédiaires, paludisme, anémies mégalo-blastiques, myélodysplasies, dysérythropoïèses congénitales et polyglobulies secondaires, ainsi qu'au cours du traitement par érythropoïétine. Au contraire, la concentration du RsTf diminue en cas de surcharge en fer et en cas d'aplasie médullaire, de chimiothérapie intensive, dans l'insuffisance rénale chronique – par inhibition de la synthèse de l'érythropoïétine) et chez les sujets polytransfusés (219).

C'est dans le contexte du déficit fonctionnel en fer que le RsTf a tout son intérêt puisque sa concentration n'est pas influencée par l'inflammation (158).

Afin de mieux évaluer le statut en fer, il a été proposé d'utiliser le rapport RsTf/Log (ferritine), encore appelé index du RsTf qui permet de poser le diagnostic d'une carence en fer lorsque celle-ci est associée à un syndrome inflammatoire (158). La sensibilité et la spécificité de cet index semble meilleure que celle du RsTf seul (219). La valeur de ce paramètre n'est que faiblement limitée par l'inflammation car le logarithme de la ferritine est utilisé pour le calcul de l'index (228).

Le tableau suivant résume les variations des paramètres biologiques permettant de faire un diagnostic différentiel entre les différents types d'anémie.

Valeurs normales	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte
PARAMETRES HEMATOLOGIQUES			
Hb (H : 13-17 g/dL F : 12-16 g/dL)	↓↓	↓	↓
VGM (80-100 fl)	↓↓	N ou ↓ modérément	↓
CCMH (32-35 %)	↓	↓ ou N	↓ ou N
Réticulocytes (20-80 G/L)	N	N	N
MARQUEURS DU BILAN MARTIAL			
Fer sérique (10-30µmol/L)	↓	↓	↓
Transferrine (2-4 g/L)	↑	↓ ou N	↓ ou N ou ↑
CST (20-40 %)	↓↓↓	↓	↓↓
Ferritine (H : 20-250 µg/L F : 15-150 µg/L)	↓	↑ ou N	↓ ou N ou ↑
RsTf (0,76-1,76 mg/L)	↑	N	↑
MARQUEUR INFLAMMATOIRE CRP (< 5 g/L)	N	↑	↑

Tableau 11: Variation des paramètres biologiques du métabolisme du fer au cours des anémies ferriprives, inflammatoires et mixtes (106).

Il existe un graphique décrit par Thomas et al., nommé « thomas plot » qui permet de différencier quatre états des carences en fer (figure 26) : Carence en fer latente, anémie ferriprive, anémie inflammatoire et anémie mixte (229). Celui-ci utilise un marqueur biochimique de l'apport en fer : le rapport sTfR/log ferritine ou index du RsTf, avec un marqueur hématologique de la demande en fer par l'érythropoïèse : la teneur en hémoglobine des réticulocytes (CHr ou RET-He). Les patients avec une Ret-Hb ≥ 28 pg n'ont pas de carence martiale fonctionnelle, tandis que ceux qui ont une un Ret-Hb de < 28 pg ont un carence martiale fonctionnelle en raison de la demande en fer de la moelle osseuse. Il est également important de savoir si un syndrome inflammatoire coexiste ou non.

En effet, chez les patients présentant des valeurs de CRP ≤ 5 mg/L, un index du RsTf $>1,5$ (3,2) indique des réserves en fer épuisées, tandis qu'un index du RsTf $<1,5$ (3,2) indique des réserves en fer reconstituées. Chez les patients présentant une concentration de CRP > 5 mg/l, la valeur seuil de l'index du RsTf est de 0,8 (2,0). Les valeurs seuils de l'index du RsTf dépendent de la technique de dosage du RsTf : les valeurs obtenues à l'aide du test de Dade Behring sont indiquées sans parenthèses, tandis que celles du test de Roche sont indiquées entre parenthèses (228).

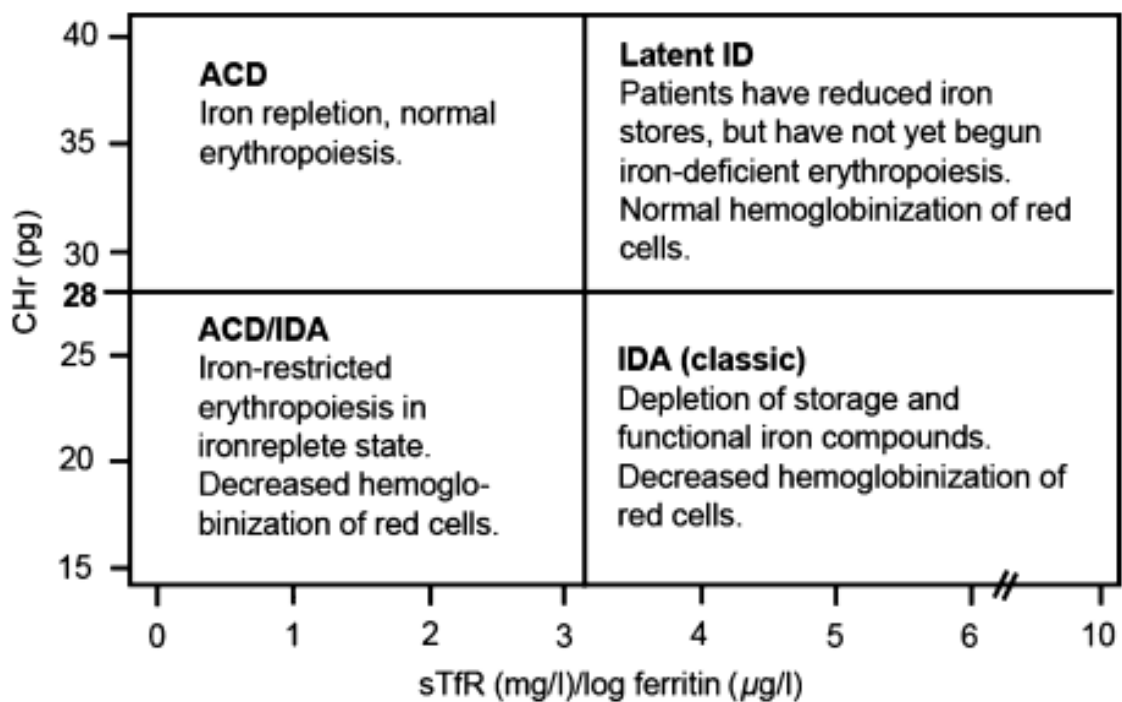


Figure 26 : Thomas Plot (230).

➤ **Hepcidine :**

Les valeurs de référence retrouvées dans différentes publications sont regroupées dans le tableau ci-dessous (231):

Publication	Méthode de dosage de l'hepcidine	Population	Intervalle de référence (en ng/ml)
Kroot et al. 2009 (232)	LC/MS-MS	Hommes	3,9 – 30,1
		Femmes	1,4 – 20,1
Itkonen et al. 2012 (233)	LC/MS-MS	Hommes	3,1 – 43,5
		Femmes < 50 ans	1,12 – 25,7
		Femmes > 50 ans	1,95 – 45,2
Wolff et al. 2013 (234)	LC/MS-MS	Hommes et Femmes	3,35 – 42,13
Galestoot et al. 2011 (235)	ELISA compétitive	Hommes	1,67 – 64,9
		Femmes < 55 ans	1,11 – 54,9
		Femmes ≥ 55 ans	3,34 – 56,5
DRG-Diagnostics	ELISA compétitive	Hommes et Femmes	1,49 - 41,46

Conversion : ng/ml= nmol/l x 2,789

Tableau 12: Valeurs de référence de l'hepcidine selon les données de la littérature.

La concentration plasmatique de l'hepcidine augmente au cours des surcharges en fer non génétiques et des syndromes inflammatoires et diminue au cours des carences en fer, dans les situations d'hypoxie ou d'érythropoïèse accélérée, et au cours des hémochromatoses génétiques liées aux gènes HAMP, HJV, HFE et RTf2 (210).

Au cours de l'anémie ferriprive absolue, les concentrations plasmatiques et urinaires de l'hepcidine sont très diminuées voir indétectables. L'hepcidine constitue donc un indicateur sensible du déficit en fer, même en cas d'absence d'anémie. En effet, l'hepcidine est un marqueur précoce qui est associé à un CST bas et à une ferritine sérique diminuée. Ces modifications sont observées avant la diminution de l'hémoglobine ou de l'hématocrite (209).

La combinaison des dosages de l'hepcidine-25 et de la teneur en hémoglobine des réticulocytes (RET-He ou CHr) ont permis de différencier les patients présentant une anémie ferriprive de ceux qui ont une anémie inflammatoire ou une anémie mixte. C'est ce qu'on appelle « Hpcidin-25 plot » (209). Dans l'hepcidine-25 plot (figure 27), les valeurs d'hepcidine ≤ 4 nmol/l reflètent la carence martiale latente et l'anémie par carence martiale, tandis que les valeurs > 4 nmol/l correspondaient à l'anémie inflammatoire et à l'anémie mixte. Les patients avec une RET-He ≥ 28 pg ne présentent pas d'érythropoïèse restreinte en fer, tandis que les patients avec une RET-He < 28 pg en souffrent. L'hepcidine-25 n'est pas un marqueur de l'érythropoïèse restreinte en fer, mais plutôt un marqueur de l'approvisionnement et de la rétention du fer, ce qui est soutenu par des études précédentes qui ont montré que des réserves en fer accrues induisent la production d'hepcidin-25. À des concentrations sériques d'hepcidine-25 ≤ 4 nmol/l, l'anémie ferriprive a pu être différenciée de l'anémie inflammatoire et de l'anémie mixte. En raison de l'absence de différence significative dans les concentrations d'hepcidin-25 entre l'anémie inflammatoire et l'anémie mixte, l'hepcidin-25 n'est pas un bon marqueur pour les différencier. L'Hpcidine-25 plot, utilisant l'hepcidine-25 et la RET-He, a été proposé pour discriminer davantage l'anémie inflammatoire de l'anémie mixte (230).

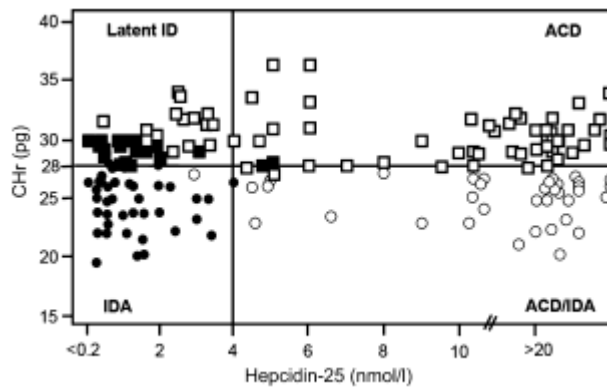


Figure 27 : Hepcidine-25 plot pour l'identification de différents états de carence en fer (230).

b. Variations des paramètres du bilan martial au cours des MICI :

Au cours des MICI, et selon *les lignes directrices sur le diagnostic et la prise en charge de la carence en fer et de l'anémie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*, les critères de diagnostic de la carence martiale dépendent du niveau de l'inflammation. En l'absence de signes cliniques ou de marqueurs biologiques de l'inflammation, le critère est une ferritine sérique <30 µg/l. En présence d'inflammation, le critère est une ferritine sérique <100 µg/l. Cependant, entre 30 et 100 µg/l, la combinaison entre une anémie par carence martiale et une anémie inflammatoire est vraisemblable (204). Alors que les critères de diagnostic de la carence martiale basés sur le CST, en présence ou en absence d'inflammation, sont un CST <16% (204).

L'index du RsTf peut être un outil utile pour exclure une carence en fer lorsque le ratio est inférieur à 1 (204). Selon l'étude d'*Oustamanolakis et al.* menée chez des patients atteints de MICI (236), les valeurs du RsTf et de l'index du RsTf étaient significativement plus élevées chez les patients atteints d'anémie ferriprive que chez les autres patients (patients avec d'autres causes d'anémie, y

compris l'association anémie ferriprive/anémie inflammatoire, et les patients sans anémie). Un index RsTf élevé ($>1,4$) avait un meilleur pouvoir discriminant (sensibilité 91 %, spécificité 92 %) que des taux élevés de RsTf ($>1,8$ mg/L) (81 % et 80 % respectivement) dans le diagnostic de l'anémie ferriprive (236).

Les résultats de cette étude semblent être en accord avec la littérature sur l'index du RsTf, bien qu'il y ait peu de rapports publiés. Un pouvoir diagnostique élevé de l'index du RsTf ou de la concentration du RsTf pour différencier l'anémie ferriprive, de l'anémie inflammatoire et de l'anémie mixte a été suggéré par plusieurs études effectuées sur différents groupes de patients. L'indice du RsTf a été suggéré comme étant capable de différencier plus précisément l'AF de l'AI ou d'évaluer le statut martial chez les patients présentant une anémie de type mixte (236).

Les données de la littérature concernant le rôle de l'hepcidine chez les patients atteints de MICI sont limitées. (237) Selon l'étude de Bergamaschi et al, chez les patients anémiques avec un CST $< 16\%$ et une ferritine sérique allant de 190 à 200 ng/mL, une concentration sérique d'hepcidine inférieure à 2,10 nmol/l permet de détecter une carence en fer, avec ou sans inflammation, avec une sensibilité de 87 % et une spécificité de 87 %. Si ces résultats sont confirmés par des études de plus grande envergure sur les MICI et d'autres maladies inflammatoires, ces résultats pourraient indiquer que la mesure du taux sérique d'hepcidine peut être d'une grande utilité dans la pratique clinique (238).



***Chapitre IV :
Traitement des MICI
et des carences martiales
associées***

La première étape du traitement réside dans la maîtrise de la maladie inflammatoire. La deuxième étape consiste, quant à elle, à discuter l'utilité du traitement médical (239).

A. TRAITEMENT DES MICI :

Il n'existe aujourd'hui aucun médicament pour guérir définitivement la MC et la RCH, mais des traitements permettent de réduire la fréquence et la durée des poussées, ainsi que de soulager les symptômes.

1-Traitement médical :

L'objectif du traitement médical est de réduire l'inflammation et, par la suite, d'induire et de maintenir une rémission clinique tout en guérissant la muqueuse. Les médicaments utilisés pour traiter les MICI comprennent les catégories suivantes : 5-aminosalicylates, antibiotiques, corticostéroïdes, immunomodulateurs et anticorps monoclonaux. Le traitement médical spécifique choisi est basé sur la localisation, l'étendue, la gravité de la maladie et du pronostic (240). Un traitement médical de soutien, tel que des médicaments anti diarrhéiques et antispasmodiques, peut également être utilisé. Chez les patients âgés de plus de 60 ans, qui représentent environ 15 % des cas nouvellement diagnostiqués, le rapport risque-bénéfice de traitements plus agressifs peut être moins favorable (241).

Les dérivés aminosalicylés : le 5-Aminosalicylate (5-ASA) qui agit comme un anti-inflammatoire topique dans la lumière de l'intestin, est utilisé pour traiter la colite ulcéreuse légère à modérée et comme traitement d'entretien pour les patients en rémission (242,243). La sulfasalazine est l'association d'une sulfapyridine et du 5-ASA ; le 5-ASA est responsable de la propriété anti-

inflammatoire de ce médicament, tandis que la sulfapyridine est le composé qui permet au 5-ASA d'être délivré au côlon. La sulfasalazine, l'olsalazine et le balsalazide sont libérés dans l'intestin par clivage bactérien d'une liaison covalente entre le 5-ASA et un composé inactif, tandis que la mésalazine est libérée dans l'intestin selon un mécanisme de libération dépendant du pH. Pour la maladie rectale et sigmoïde, les préparations de 5-ASA en suppositoires et en lavement sont également efficaces pour l'induction et le maintien de la rémission chez les patients atteints de RCH (244). Les effets indésirables associés aux 5-ASA sont peu fréquents, mais peuvent inclure des nausées, une dyspepsie, une perte de cheveux, des maux de tête, diarrhée et des réactions d'hypersensibilité, en particulier avec la sulfasalazine (42).

Les Corticostéroïdes : sont principalement utilisés pour traiter les poussées de RCH et de MC. Les formulations orales peuvent être utilisées pour les maladies légères à modérées, tandis que les corticostéroïdes systémiques sont utilisés pour les maladies modérées à sévères. Le budésonide entérosoluble, une formulation à libération iléale dépendante du pH, est un corticostéroïde oral à forte activité topique et à faible biodisponibilité systémique (10 %). Il est indiqué pour le traitement de la MC iléocœcale active légère à modérée. Le budésonide MMX est libéré dans le côlon et est disponible pour le traitement de la RCH légère à modérée active. La mousse de budésonide est administrée par voie rectale avec un applicateur dans le côlon pour la RCH légère à modérément active limitée au rectum et au côlon sigmoïde (42). Les corticostéroïdes systémiques tels que la prednisone et la méthylprednisolone sont utilisés pour les maladies modérées à sévères, en commençant par des doses allant de 40 à 60 mg/jour pendant 1 à 2 semaines, puis généralement réduites sur une période de 8

à 12 semaines. La méthylprednisolone par voie intraveineuse est utilisée pour les maladies graves avec des doses allant de 40 à 60 mg/jour. Lorsque les symptômes sont contrôlés, les corticostéroïdes systémiques ne sont pas recommandés en raison de leurs effets secondaires importants et de leur manque d'efficacité pour maintenir la rémission (42).

La Thérapie immunomodulatrice : Chez les patients qui restent symptomatiques malgré un traitement par 5-ASA ou qui présentent une MC ou une RCH modérée à sévère, les analogues de la thiopurine (6-mercaptopurine et azathioprine) peuvent être utilisés (245). Le méthotrexate peut également être utilisé pour une MC modérée à sévère (246). Ces immunomodulateurs ont un délai d'action lent, nécessitant souvent plusieurs mois d'administration avant d'obtenir des résultats, ils sont donc principalement utilisés pour le maintien de la rémission. L'azathioprine, la prodrogue de la 6-mercaptopurine, est généralement prescrite à une dose de 2 à 3 mg/kg/jour ; la dose équivalente de 6-mercaptopurine est de 1,5 mg/kg/jour. L'un des inconvénients des analogues de la thiopurine est la lenteur de la réponse clinique, qui peut ne pas se manifester avant 12 semaines. Leurs effets secondaires comprennent des réactions allergiques, une pancréatite, une myélosuppression, des nausées, des infections, une hépatotoxicité et des tumeurs malignes, notamment des lymphomes. La fonction hépatique et la formule leucocytaire doivent être évaluées régulièrement. Le méthotrexate, qui est un antagoniste de l'acide folique, est administré à raison de 25 mg par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) une fois par semaine pendant 16 semaines pour la MC active et, 15 mg à 25 mg IM ou SC une fois par semaine pour le maintien de la rémission (42).

Les antibiotiques : Le mécanisme d'action exact des antibiotiques à large spectre dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin n'est pas connu. Les mécanismes potentiels comprennent l'élimination de la surcroissance bactérienne de l'intestin grêle, l'éradication d'un déterminant antigénique d'origine bactérienne et les propriétés immunosuppressives potentielles de certains antibiotiques (par exemple le métronidazole) (42).

Les Anticorps monoclonaux : Les traitements par anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF α comprennent l'infliximab (Remicade®), qui est un anticorps monoclonal chimérique souris-humain de type IgG1, approuvé pour le traitement de la MC modérée à sévère, la MC fistulisante et la RCH modérée à sévère qui n'a pas répondu au traitement conventionnel. L'adalimumab (Humira®) et le certolizumab pegol (Cimzia®) ont été approuvés pour traiter la MC modérée à sévère qui n'a pas répondu au traitement conventionnel tandis que l'adalimumab (Humira®) et le golimumab (Simponi®) ont été approuvés pour le traitement de la RCH modérée à sévère qui n'a pas répondu au traitement conventionnel. L'adalimumab et le golimumab sont des anticorps IgG1 entièrement humains qui sont auto-administrés par voie sous-cutanée. Le certolizumab pegol, qui est un fragment Fab pégylé chimérique du TNF α , est également administré par voie sous-cutanée (42).

Chez les patients atteints de la MC au stade précoce, l'utilisation en temps opportun et l'escalade du traitement anti-TNF α en fonction des symptômes et des biomarqueurs (par exemple, une calprotectine fécale ≥ 250 $\mu\text{g/g}$ de selles, un taux de protéine C-réactive ≥ 5 mg/L, un indice d'activité de la MC ≥ 150 , ou l'utilisation de prednisone au cours de la semaine précédente) entraîne de meilleurs résultats cliniques et endoscopiques que les décisions fondées uniquement sur les symptômes (247). Cependant, avant d'envisager un

traitement par anti-TNF, il convient d'évaluer le rapport risque/bénéfice pour chaque patient, étant donné les risques potentiels, y compris l'infection et la malignité (42).

Le natalizumab (Tysabri®), un anticorps monoclonal IgG4 humanisé, se lie à la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$ exprimées sur tous les leucocytes, à l'exception des neutrophiles. Le natalizumab inhibe les interactions entre les intégrines $\alpha 4$ à la surface des leucocytes et les molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales vasculaires dans le tractus gastro-intestinal, empêchant ainsi l'adhésion et le recrutement des leucocytes. Le natalizumab est autorisé pour le traitement de la MC modérée à sévère réfractaire aux autres thérapies, mais il existe des directives strictes pour la prescription du natalizumab en raison du risque associé de leucoencéphalopathie multifocale progressive (42).

Une autre petite molécule d'adhésion, le vedolizumab (Entyvio®), est approuvée pour les patients atteints de RCH modérée à sévère et les patients adultes atteints de la MC modérée à sévère lorsqu'un ou plusieurs traitements standard (corticostéroïdes, immunomodulateurs ou bloqueurs du TNF) n'ont pas apporté une réponse adéquate. Cet agent étant sélectif de l'intestin et n'étant pas associé à une altération de l'immunosurveillance du système nerveux central, le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive semble très faible avec cette molécule (42).

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité p40 de l'interleukine-12 et de l'interleukine-23. L'ustekinumab (utilisé en tant que traitement d'induction intraveineux suivi d'un traitement d'entretien sous-cutané) peut induire et maintenir une rémission clinique chez les patients atteints de RCH modérément à sévèrement active (248,249).

Les figures 28 et 29 récapitulent respectivement les prises en charges de la MC et de la RCH.

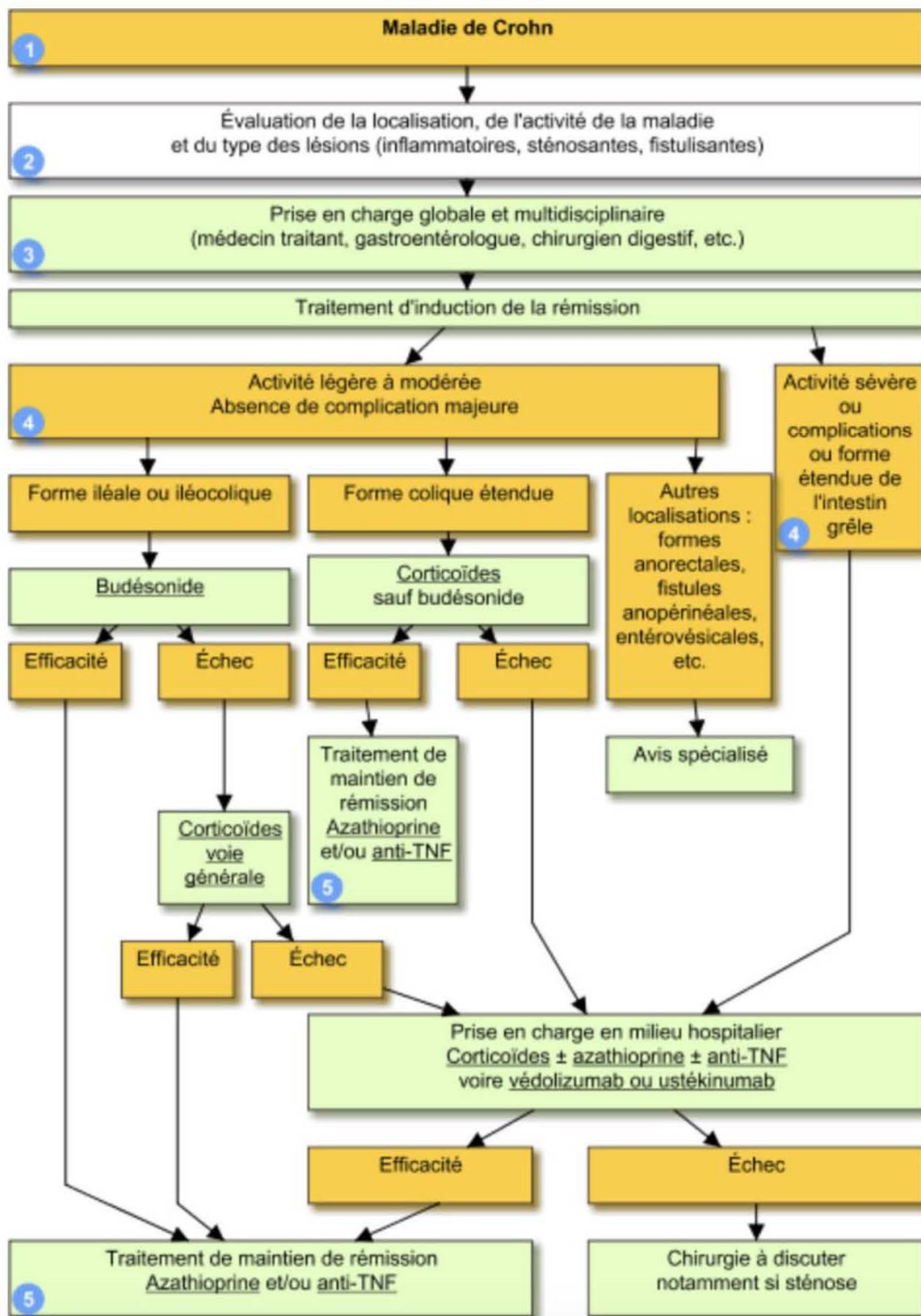


Figure 28 : Prise en charge d'une maladie de Crohn (2).

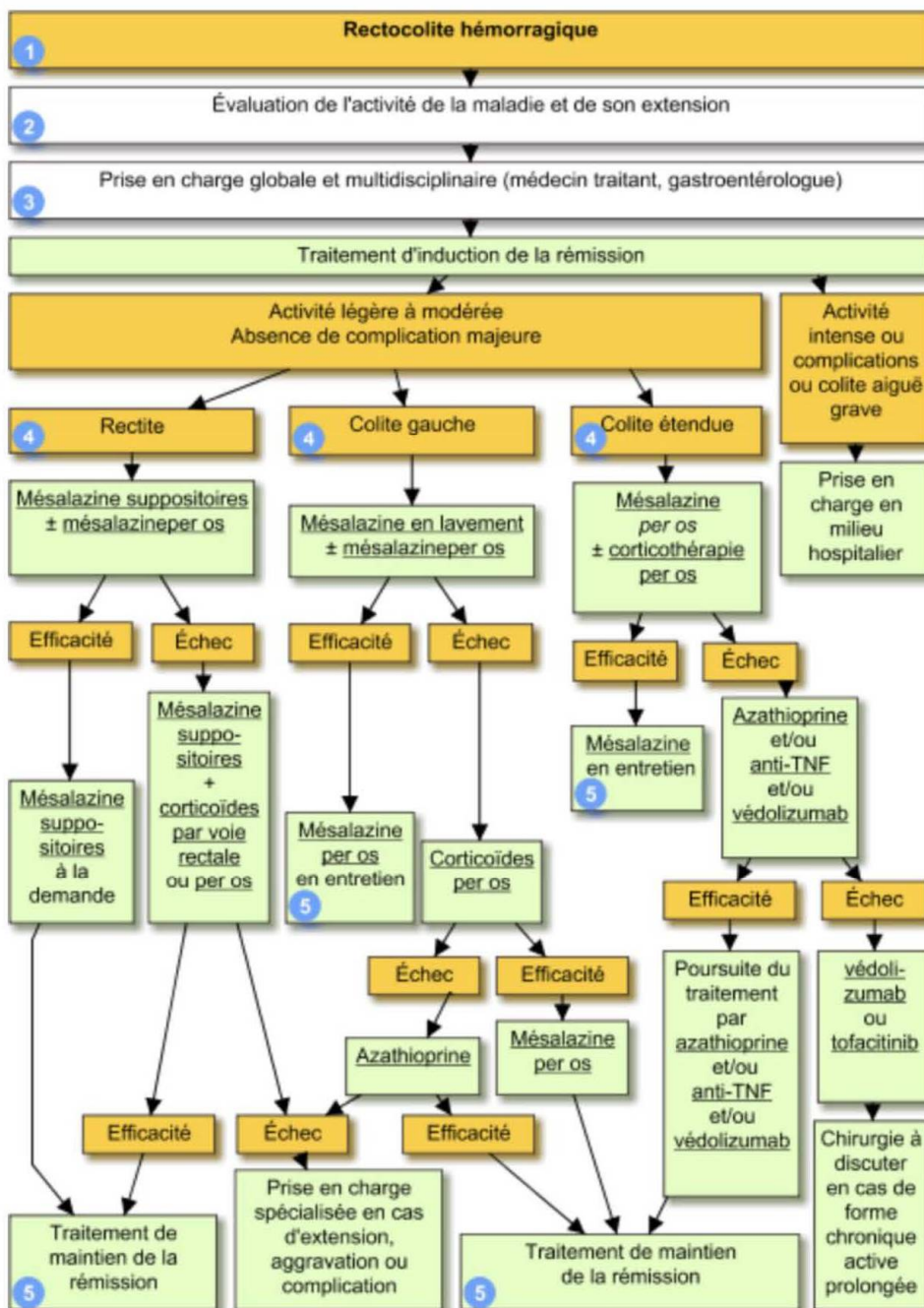


Figure 29 : Prise en charge d'une rectocolite hémorragique (2).

2- Traitement chirurgical :

❖ Maladie de Crohn :

La résection chirurgicale ne guérit pas la MC et des récurrences sont probables après la résection, de sorte que l'approche doit être conservatrice en termes de quantité d'intestin réséqué. Néanmoins, près de 50 % des patients atteints de la MC sont opérés dans les 10 ans suivant le diagnostic. L'échec de la prise en charge médicale est une cause fréquente de résection chez les patients atteints de la MC, mais les complications (par exemple, l'obstruction, la fistule et l'abcès) sont souvent des indications de la résection. Pour la MC de l'intestin grêle, la procédure chirurgicale la plus courante est la résection segmentaire pour une obstruction ou une fistule ; l'incidence d'une récurrence suffisamment grave pour nécessiter une nouvelle intervention chirurgicale après une résection iléale ou iléo-colique est d'environ 25 % après 10 ans et 35 % après 15 ans. Pour les patients avec une maladie colique étendue qui inclut le rectum, la procédure de choix est la proctocolectomie totale avec une iléostomie de Brooke (extrémité). La colectomie totale avec anastomose de la poche iléale n'est pas appropriée dans la colite de Crohn car la récurrence de la MC dans le segment iléal de la nouvelle poche nécessiterait une nouvelle opération et la perte d'un long segment d'iléon. La monothérapie par anti-TNF semble être la stratégie la plus efficace pour la prophylaxie postopératoire de la MC (250).

❖ Rectocolite hémorragique :

Pour la RCH, la colectomie est une procédure curative. Environ 40 % des patients atteints de RCH étendue finissent par subir une colectomie, généralement parce que leur maladie n'a pas répondu de manière adéquate au traitement médical. Une colectomie d'urgence peut être nécessaire chez les

patients présentant un mégacôlon toxique ou une crise fulminante grave sans mégacôlon toxique. L'opération standard pour la RCH est la proctocolectomie et une iléostomie de Brooke. L'opération alternative la plus populaire est la proctocolectomie totale avec une anastomose de la poche iléale. Dans cette procédure, une poche est construite à partir des 30 cm terminaux de l'iléon et l'extrémité distale de la poche est tirée à travers le canal anal. L'anastomose iléoanale est parfois compliquée d'une inflammation de la poche iléale (appelée pochite), qui peut être traitée par des antibiotiques (généralement, métronidazole, 500 mg trois fois par jour ou 20 mg/kg/jour, ou ciprofloxacine, 500 mg deux fois par jour pendant 2 semaines). La réalisation d'une colectomie et le choix entre les différents types de chirurgie sont influencés par l'âge du patient, les conditions sociales et la durée de la maladie, et nécessitent l'avis d'un spécialiste. Lorsque les autres indications sont équivoques, le risque de malignité peut être une indication pour la colectomie (42).

B. PRISE EN CHARGE DE LA CARENCE MARTIALE ET DE L'ANEMIE FERRIPRIVE DANS LES MICI :

Il n'y a pas de recommandations définitives pour le traitement de la carence en fer sans anémie manifeste. Celle-ci doit être traitée de la même façon que les patients non atteints de MICI (239). Par conséquent, la décision de traiter cette carence en fer nécessite une approche individualisée fondée sur les symptômes de chaque patient. Dans une étude rétrospective menée chez des patients atteints de MICI et souffrant de carence martiale, seul un quart des patients s'est rétabli dans l'année qui a suivi la mise en place du traitement. La guérison était plus fréquente chez les patients de sexe masculin ou dont le taux de ferritine était compris entre 30 et 100 µg/l. Les autres patients continuaient à souffrir de carence martiale ou ont évolué vers l'anémie (251). Ainsi, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition d'une éventuelle anémie ou de symptômes pouvant avoir un impact sur la qualité de vie, tel que la fatigue (252).

D'après les recommandations de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation), l'apport en fer est recommandé chez l'ensemble des patients atteints de MICI ayant une anémie par carence martiale (239). L'objectif thérapeutique du traitement de l'anémie par carence martiale est d'augmenter les taux d'hémoglobine de $>2\text{g/dL}$ ou de les normaliser en 4 semaines, de reconstituer les réserves en fer de l'organisme, de soulager les symptômes de l'anémie et d'améliorer ainsi la qualité de vie (161). La supplémentation en fer par voie orale ou intraveineuse est le traitement de base, mais il existe d'autres options thérapeutiques telles que les agents stimulant l'érythropoïétine et la transfusion sanguine (253).

❖ Fer par voie orale :

La supplémentation orale en fer est généralement considérée comme le traitement standard de première intention dans l'anémie ferriprive. Cependant, bien que pratique et relativement peu coûteux, le fer oral est souvent mal absorbé et donc mal toléré par les patients atteints de MICI, provoquant des effets secondaires gastro-intestinaux tels que des douleurs abdominales, des nausées, des flatulences, des diarrhées et des érosions gastriques, en particulier chez les patients âgés (254). Par conséquent, jusqu'à 50 % des patients atteints de MICI interrompent prématurément leur traitement par fer oral (255,256).

Des études cliniques récentes ont confirmé les résultats obtenus sur des modèles animaux, montrant que le fer oral non absorbé modifie la composition du microbiote intestinal, augmentant la concentration de pathogènes intestinaux et favorisant ainsi l'inflammation intestinale et la cancérogénèse (257). De plus, l'hepcidine augmentée dans le cadre de l'inflammation empêche la libération dans la circulation du fer absorbé par les entérocytes (258).

Il est intéressant de noter que, bien que certaines études sur la supplémentation en fer par voie orale chez les adultes signalent une aggravation des symptômes d'activité de la maladie (259–261), d'autres ne le font pas (262). Pour l'instant, aucune donnée d'essai clinique ne montre une augmentation constante des marqueurs inflammatoires chez les patients atteints de MICI traités par fer oral. Cependant, deux études récentes menées chez des enfants africains non atteints MICI (263,264) ont démontré que la prise de fer par voie orale pendant 4 à 6 mois est associée à une augmentation de la calprotectine fécale. On peut donc supposer que les effets pro-inflammatoires de la supplémentation orale en fer, qu'ils soient dus à son action oxydante ou aux

modifications du microbiome intestinal qui en découlent, ou à une combinaison des deux, prennent plus de temps que la période d'observation de 6 à 8 semaines pour se manifester. Cela peut être particulièrement pertinent pour les patients atteints de MICI qui ont besoin de traitements prolongés ou répétés de fer par voie orale pour maintenir les taux d'hémoglobine sérique (258).

De ce fait, si le fer oral doit être utilisé, il doit être limité aux patients atteints de MICI présentant une anémie légère ($Hb \geq 11,0$ g/dL), sans maladie active et sans intolérance préalable au fer oral. L'ECCO recommande une dose ne dépassant pas 100 mg de fer élémentaire par jour (161). Cependant, des doses plus faibles (15-30 mg) se sont avérées efficaces dans d'autres populations de patients (265,266). En effet, seuls 10 à 20 mg de fer sont absorbés dans le duodénum et, dans une moindre mesure, dans l'iléon proximal, le fer restant non absorbé qui est exposé à la muqueuse intestinale enflammée augmente l'inflammation et l'activité de la maladie. De plus, comme les effets secondaires sont liés à la dose, des doses plus élevées ne sont pas recommandées, d'autant plus qu'il n'y a pas d'augmentation de l'absorption et donc de l'efficacité (161,267,268). L'administration simultanée d'un comprimé d'acide ascorbique de 250 mg ou un demi-verre de jus d'orange avec le fer améliore son absorption (268). Moretti et al. ont rapporté que les patients qui recevaient du fer par voie orale (60 mg de $FeSO_4$) une fois tous les deux jours pendant 28 jours contre une fois par jour pendant 14 jours (même dose cumulée), ont montré une plus grande absorption du fer (269). De plus, la prise de médicaments tel que les antiacides, les anti-histaminiques H₂, les inhibiteurs de la pompe à protons, les quinolones et le régime alimentaire riche en phytates et en tanins du thé peuvent limiter l'absorption orale du fer (270–273).

Les suppléments oraux de fer comprennent 1) les formes ferreuses : fumarate ferreux, sulfate ferreux et gluconate ferreux ; 2) les formes ferriques : maltol ferrique et pyrophosphate ferrique ; et 3) complexe ferreux polysaccharidique. Parmi ces produits, Il n'existe pas de preuve que l'un soit plus efficace qu'un autre ou qu'il ait moins d'effets secondaires que l'autre. Cependant, plusieurs grandes études cliniques passées comparant les préparations de sulfate ferreux aux préparations à base de complexe de fer ferrique polymaltose ont montré que le sulfate ferreux reste le traitement établi et standard de l'anémie ferriprive, quelle que soit l'indication, en raison de sa bonne biodisponibilité, de son efficacité et de son innocuité (259,274–276). Il existe également des formulations plus récentes à base de fer ferrique, tel que le maltol ferrique, qui ont été efficaces chez les patients atteints de MICI ne pouvant pas tolérer les formulations ferreuses standard (277). L'Hb doit augmenter d'au moins 2 g/dL dans les 4 premières semaines de traitement pour être considéré comme efficace. Si ce n'est pas le cas un passage au fer intraveineux peut s'avérer nécessaire (1).

❖ **Fer par voie intraveineuse :**

Chez les patients atteints de MICI et présentant une anémie modérée à sévère, ou une maladie active, ou lorsque le fer oral n'est pas toléré ou est inefficace, le fer intraveineux (IV) est le traitement de choix (161). Le fer par voie IV contourne le blocage de l'absorption intestinale du fer induit par l'inflammation et permet une réplétion en fer plus rapide. Une méta-analyse des études comparant le fer intraveineux et le fer oral au cours des MICI a montré que le fer intraveineux était plus efficace pour augmenter le taux d'hémoglobine et que la fréquence d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables ou

d'intolérance était plus faible (278). Le principal inconvénient est le coût élevé du médicament et la nécessité d'une administration par un professionnel de la santé.

Cependant, une étude menée par Stein et al (279) en Allemagne a montré que les résultats des patients étaient meilleurs avec le fer intraveineux, avec moins d'hospitalisations et un coût total des soins de santé inférieur à celui du fer oral. Le coût immédiat du fer IV peut donc être compensé par les coûts à long terme de l'inefficacité du traitement par fer oral.

Dans le passé, des réactions graves ont été signalées en réponse au fer dextran de haut poids moléculaire. Ces réactions sont rares avec les formulations actuellement utilisées ; une étude rétrospective menée aux États-Unis a révélé 0,24 réaction anaphylactique pour 1 000 perfusions dans les MICI (280). Les décès et autres séquelles graves à long terme sont très rares, environ un pour cinq millions de doses (281).

Le calcul de la dose appropriée était classiquement effectué à l'aide de la formule de Ganzoni (dose totale de fer = [poids corporel réel × (15- Hb réel)] × 2,4 + réserves de fer) (282). Cependant, cette formule n'est pas pratique et peut sous-estimer les besoins en fer (283,284). Un schéma de dosage simple est recommandé par l'ECCO, car il présente une meilleure efficacité et une meilleure observance par rapport au dosage basé sur la formule de Ganzoni (tableau 13) (161,285).

Severity of iron deficiency	Hb, g/dL	BW <70 kg	BW ≥70 kg
No anaemia	Normal	500 mg	1,000 mg
Mild to moderate anaemia	10–12 (women) 10–13 (men)	1,000 mg	1,500 mg
Severe anaemia	7–10	1,500 mg	2,000 mg
Critical anaemia	<7	2,000 mg	2,500 mg

BW, body weight; Hb, haemoglobin.

Tableau 13: Estimation des besoins en fer (1)

Le tableau 14 présente les formulations de fer IV ainsi que les doses à administrer par session.

Formulation	Dose per session
<i>Low dose</i>	
Iron gluconate	62.5–125 mg/100 mL 0.9% NaCl for 20 min to 1 h
Iron sucrose	100–200 mg/100 mL 0.9% NaCl over 30 min minimum
<i>High dose</i>	
Ferric carboxymaltose	500 mg/100 mL 0.9% NaCl 1,000 mg/250 mL 0.9% NaCl Administered over 15 min
Iron dextran	1,000 mg/500 mL 0.9% NaCl over 4–6 h
Iron isomaltoside 1000	500 mg/250 mL 0.9% NaCl over 30 min 1,000 mg/500 mL 0.9% NaCl over 1 h
Ferumoxytol	510 mg IV at 30 mg/s or infusion over 15 min

Tableau 14: Préparations intraveineuses à base de fer (1).

Le tableau ci-dessous regroupe l'ensemble des spécialités à base de fer commercialisées au Maroc.

Nom de spécialité	DCI	Forme galénique	Dosage	Prix public de vente unitaire (Dh)
ENCIFER ®	Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose	Solution injectable pour perfusion	100mg/5ml	61,20
FERINJECT ®	Carboxymaltose ferrique	Solution pour injection/perfusion	50 mg/ml	1371,0
FERIVINE ®	Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose	Solution injectable	20mg/ml	61,20
FERMED ®	Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose	Solution injectable pour perfusion	100mg/5ml	48,8
FERPLEX ®	Fer protéinsuccinylate	Solution buvable	40 mg	60
FER SP ®	Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose	Solution injectable pour perfusion	20mg/ml	48,8
FUMAFER ®	Fumarate ferreux	Comprimé pelliculé	66 mg	25,10
IV FER ®	Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose	Solution injectable pour perfusion	100 mg/5ml	48,8
MALTOFER ®	Complexe d'hydroxyde de fer polymaltose	Comprimé pelliculé	100 mg	38,5
		Solution buvable	10 mg	35,7
POLYFER ®	Complexe d'hydroxyde de fer polymaltose	Sirop	50mg/5ml	30,30
TARDYFERON ®	Sulfate ferreux	Comprimé pelliculé	80 mg	40,5
VENOFER ®	Complexe d'hydroxyde de Fer III	Solution injectable	100 mg/5ml	101,4

Tableau 15: Principales spécialités à base de fer commercialisées au Maroc (286,287).

L'avantage des formulations à haut poids moléculaire est que des doses plus importantes peuvent être administrées en une seule séance, alors que les formulations à faible poids moléculaire nécessitent plus de séances et augmentent le coût d'administration associé (1).

Bien que le risque de réaction grave au fer IV soit faible, il ne doit être administré que par un personnel qualifié dans un établissement équipé pour la réanimation. L'Agence européenne des médicaments n'exige plus de dose test et recommande plutôt une surveillance étroite pendant au moins 30 minutes après la perfusion pour toutes les formulations de fer IV (288). L'Hb devrait augmenter de 2 g/dL dans les 4 semaines suivant le remplacement du fer. La ferritine est fortement élevée au cours des deux premières semaines suivant la perfusion de fer et n'est fiable que 8 à 12 semaines après la fin du traitement. Un CST > 50% indique une surcharge en fer et le traitement doit être modifié en conséquence (173). Selon la gravité initiale et la cause sous-jacente, la correction de l'Hb peut prendre jusqu'à 3 mois et voire plus pour remplacer les réserves de fer. Les patients présentant des taux de ferritine post-traitement < 100 µg/L sont plus susceptibles de récidiver dans les 4 premiers mois, 100–400 µg/L au cours de l'année suivante et > 400 µg/L après 2 ans (289). De ce fait, il serait plus bénéfique d'avoir comme objectif un niveau de ferritine plus élevé lors de l'utilisation du fer par voie IV (161).

Les patients qui ne répondent pas au fer IV peuvent présenter une anémie inflammatoire concomitante et on peut envisager de les traiter avec des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE). En outre, les autres causes potentielles d'anémie doivent être réévaluées (1).

❖ Les agents stimulant l'érythropoïèse :

Les patients atteints de MICI présentant une anémie symptomatique qui ne répond pas à l'administration de fer par voie intraveineuse doivent être soumis à un essai d'ASE. Les lignes directrices 2015 de l'ECCO recommandent l'administration de fer intraveineux complémentaire avec un taux de ferritine cible de plus de 200 g/l pour prévenir une carence martiale fonctionnelle (161). Il existe peu de données sur l'utilisation des ASE chez les patients atteints de MICI présentant une anémie par carence en fer. En outre, l'utilisation d'ASE chez les patients atteints de MICI augmente le risque d'événements thromboemboliques (accident vasculaire cérébral, maladie cardiovasculaire et décès). De plus, les ASE peuvent également provoquer de l'hypertension, des œdèmes, de la fièvre et des vertiges. Ils peuvent également provoquer une aplasie érythrocytaire secondaire à la présence d'anticorps anti-érythropoïétine (276). Par conséquent, l'ECCO recommande un taux d'Hb cible inférieur à 12 g/dL pour minimiser les effets secondaires des ASE (161,258).

❖ Transfusion sanguine :

La transfusion sanguine est indiquée pour les patients souffrant d'anémie sévère ($Hb < 7$ g/dL), d'instabilité hémodynamique, de maladie coronarienne concomitante ou de maladie pulmonaire chronique. Il ne remplace pas le traitement de l'anémie ferriprive par une supplémentation en fer par voie orale ou IV. Son utilisation dans l'anémie chronique doit être évitée en raison des effets secondaires potentiels et du coût (227). En revanche, un traitement précoce de l'anémie ferriprive par supplémentation en fer peut réduire la fréquence des transfusions sanguines nécessaires (290).

C. SUIVI DE L'EVOLUTION DU TRAITEMENT DE LA CARENCE MARTIALE ET DE L'ANEMIE FERRIPRIVE DES MICI :

L'objectif de la supplémentation en fer est la normalisation complète de l'Hb et du stock en fer afin de prévenir la récurrence de l'anémie par carence martiale dans les MICI. En fonction de la gravité de l'anémie et de la pathologie sous-jacente, la reconstitution des réserves en fer (c'est-à-dire la ferritine et le CST) peut prendre plus de temps, même après la normalisation de l'Hb (161). Les lignes directrices de l'ECCO sur l'anémie ferriprive dans les MICI définissent une réponse adéquate comme étant une augmentation de l'Hb d'au moins 2 g/dL ou une normalisation dans les 4 semaines suivant le traitement (161). Par conséquent, pour évaluer la réponse au traitement, l'hémoglobine doit être mesurée dans les 4 semaines chez les patients asymptomatiques et plus tôt chez les patients symptomatiques afin d'adapter le traitement en conséquence (227). La ferritine et le CST doivent être vérifiés 1 à 2 semaines après le début du traitement oral ou IV. De même, les taux de ferritine doivent être vérifiés 8 à 12 semaines après le début de la thérapie IV, ceux-ci pouvant être faussement élevés (1). Les paramètres de stockage du fer doivent être au-dessus de la limite inférieure de la normale pour prévenir la récurrence de l'anémie ferriprive (161). La numération des réticulocytes et l'indice de production des réticulocytes peuvent également augmenter rapidement dans les 1 à 2 semaines suivant le début d'un traitement oral ou IV. Il est important de noter que des taux de ferritine de 800 µg/L et une saturation de la transferrine de 50 % doivent être utilisés comme limites supérieures pour prévenir la surcharge en fer (291).

Les patients doivent être surveillés pour détecter toute récurrence (par ex, contrôle de l'Hb, de la ferritine, du CST et de la CRP) tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 à 12 mois. Conformément aux directives de l'ECCO, les patients doivent être immédiatement remis sous traitement par voie orale ou IV dès que le taux de ferritine est inférieur à 100 (161). Kulnigg et al. ont rapporté que les patients ayant reçu une substitution en fer ont de plus grandes chances de récurrence dans les 4 premiers mois si le taux de ferritine est si le taux de ferritine est 400 µg/L (289).

Une anémie ferriprive persistante ou une récurrence rapide de l'anémie malgré un traitement approprié peut être un signe d'activité continue de la maladie, qui doit être prise en charge de manière appropriée. Chez les femmes préménopausées atteintes de MICI, les pertes sanguines menstruelles doivent également être prises en compte (1).

L'algorithme suivant présente la conduite à tenir en pratique devant une carence martiale au cours des MICI, selon les *lignes directrices sur le diagnostic et la prise en charge de la carence en fer et de l'anémie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin* (227) et les lignes directrices 2015 de l'ECCO (161) :

D. ROLES DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE PARCOURS DU SOIN DES PATIENTS :

Les nouvelles missions des pharmaciens d'officine leur confèrent un rôle majeur dans l'accompagnement des patients, plus particulièrement ceux atteints de maladies chroniques, ainsi que dans leur éducation thérapeutique. Selon l'OMS, « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec leur maladie chronique ». Les MICI représentent un véritable problème de santé publique et font souvent l'objet de prescriptions en officine de ville. De plus, ces dernières années, les stratégies thérapeutiques se sont complexifiées avec l'apparition de nouvelles molécules d'efficacité supérieure et avec un rapport bénéfice/risque positif, sous réserve d'un suivi thérapeutique adéquat (3). De ce fait, les pharmaciens d'officine occupent une place importante dans ce suivi et doivent insister auprès des patients sur l'importance de (2):

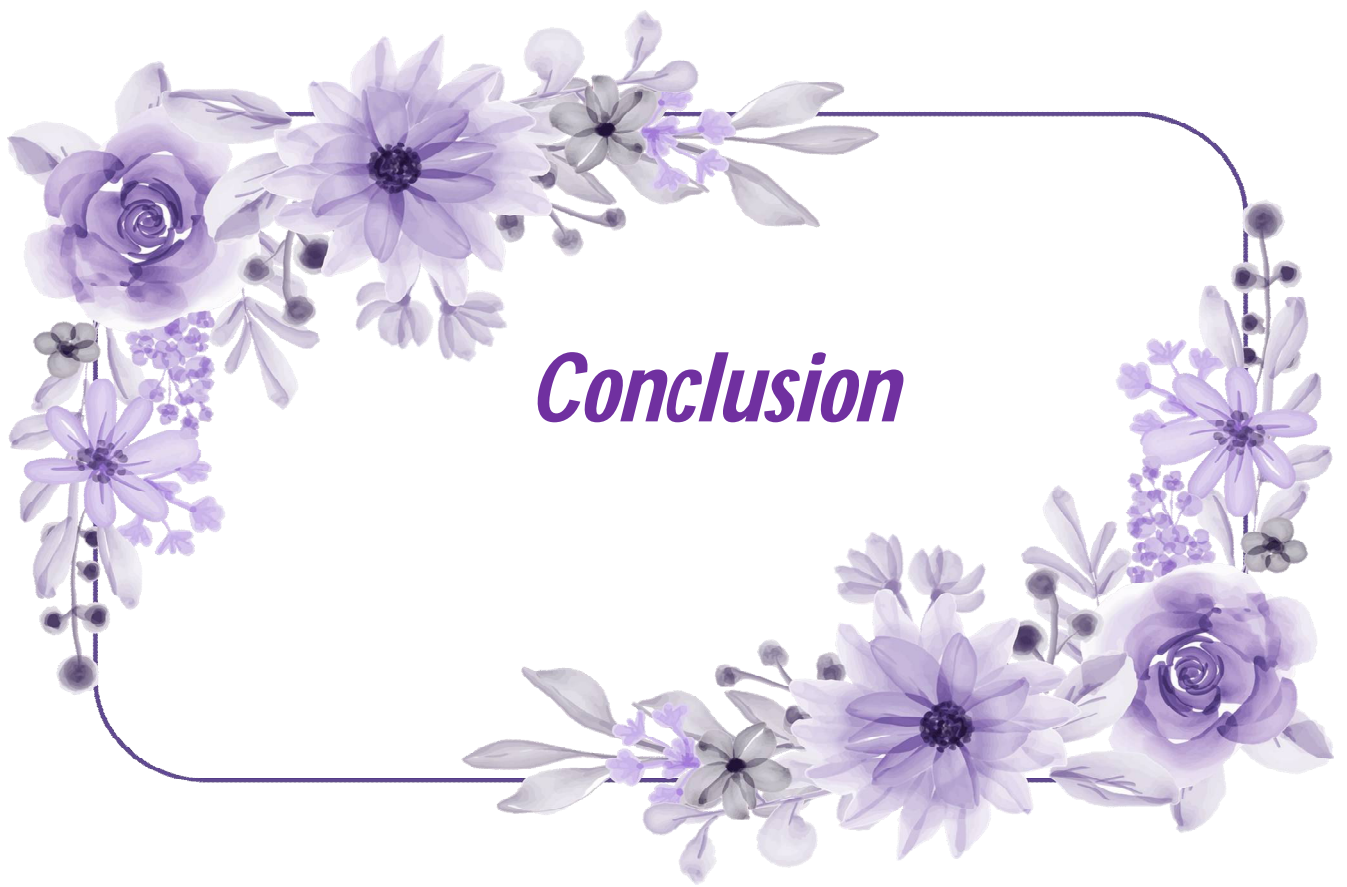
- L'observance thérapeutique.
- La surveillance des effets indésirables en cas de traitement par le fer par voie orale.
- L'hydratation chez les patients sous dérivés aminosalicylés. L'hypovolémie constituerait un facteur de risque de néphropathies secondaires à ces traitements (syndromes néphrotiques et néphrites tubulo-interstitielles).
- La durée de traitement par les corticoïdes : au comptoir, il est indispensable pour le pharmacien de vérifier que le médecin a bien prévu une date d'arrêt du traitement !

- Des conseils hygiéno-diététiques en cas de traitement à longue durée par les corticoïdes :
 - Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyper protidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.
 - Une rétention hydro sodée est habituellement observée au cours du traitement, elle est responsable en partie de l'élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg.
 - La supplémentation potassique n'est nécessaire que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'association à un médicament hypokaliémiant.

Le pharmacien peut également jouer un rôle important dans l'observance d'un régime alimentaire équilibré (2):

- Assurer une bonne hydratation (2 litres par jour) répartie sur la journée.
- Fractionner l'alimentation (trois repas et deux collations).
- Prendre le temps de manger et bien mâcher les aliments.
- Apporter une bonne source de protéines à chaque repas.
- Bien cuire les légumes et les fruits.
- Préférer la cuisson sans matières grasses : eau, four.

- Suivre un régime sans résidus.
- Réduire sa consommation de sucre.
- Limiter son apport en lipides.
- Eviter les aliments irritants : boissons gazeuses, café, thé, épices.
- Adopter la consommation de protéines végétales.
- La prise de probiotiques possède un effet positif sur les MICI puisqu'elle diminue l'inflammation et entraîne également la baisse de la perméabilité intestinale et de la sensibilité à la douleur. Les lactobacilles, les bifidobactéries, et les streptocoques sont des bactéries qui vont permettre la régulation du flux de bactéries et qui ont un effet bénéfique dans la réduction de la prévalence des diarrhées.



L'anémie est la complication extra intestinale la plus fréquente au cours des MICI. Parmi les différentes causes de cette anémie, la carence martiale en est la plus fréquente et reste très souvent sous-estimée et mal traitée. La carence en fer peut être absolue (due à une baisse des réserves en fer) ou fonctionnelle (à la suite d'un syndrome inflammatoire). La carence martiale et l'anémie ont un impact important sur la qualité de vie des patients qui en sont atteints, il est donc indispensable de diagnostiquer et de traiter rapidement cette carence en fer (1).

Pour le diagnostic d'une carence martiale et d'une anémie au cours des MICI, les tests biologiques standards sont quelques fois insuffisants afin de déterminer les réserves en fer chez ces patients. La ferritine étant l'examen de première intention pour la recherche d'une carence en fer. Une valeur de ferritine < 30 ng/ml reflète cette carence en fer en l'absence d'inflammation. Cependant, au cours des MICI, cette valeur peut être normale ou augmentée alors que les stocks en fer sont insuffisants, en particulier au cours des poussées inflammatoires. Dans ce cas, le dosage conjoint du coefficient de saturation de la transferrine saura être utile. Ainsi une valeur de ferritine sérique < 100 ng/ml avec un coefficient de saturation de la transferrine < 16 % sont témoins d'une carence en fer. Le dosage des récepteurs solubles de la transferrine n'a pas d'indication en pratique courante, mais son taux augmente au cours des carences martiales et il est plus sensible et plus précoce que la ferritinémie au cours des anémies des MICI en présence d'un syndrome inflammatoire (204).

La première étape du traitement réside dans la maîtrise de la maladie inflammatoire. La deuxième étape consiste, quant à elle, à discuter l'utilité du traitement martial. L'objectif thérapeutique du traitement dans l'anémie ferriprive est la correction de l'insuffisance en fer afin d'augmenter le taux

d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl ou d'être dans des valeurs normales en 4 semaines. Dans les MICI, l'apport de fer par voie IV est plus rapide et efficace dans la correction des réserves en fer que l'apport par voie orale. L'apport IV permet de ce fait de répondre aux objectifs thérapeutiques et devra être la voie à privilégier (161).

Le pharmacien d'officine possède un rôle majeur dans la prise en charge des MICI. Il doit s'intéresser particulièrement à la physiopathologie de ces maladies afin de pouvoir répondre au mieux aux différents besoins de ses patients. De plus, il se doit d'être informé des mécanismes d'action et des effets indésirables ainsi que des surveillances particulières liées au traitement médical. Ses conseils nutritionnels et diététiques, mais également l'approche individualisée des patients sont d'une importance majeure dans le parcours de soin des patients atteints de MICI (3).



RESUME :

Titre : Exploration biochimique des carences martiales au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Auteur : BOUGHALEM YOUSRA

Rapporteur : Pr. BOUHSAIN SANAE

Mots clés : Exploration biochimique – Carence martiale – MICI – anémie

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) constituent un ensemble de maladies inflammatoires chroniques et récidivantes affectant le tractus digestif et dont l'étiologie exacte n'est pas claire. Leur physiopathologie implique de nombreux facteurs dont la susceptibilité génétique, l'immunité, le microbiote intestinal et l'environnement. Le diagnostic des MICI repose sur des arguments cliniques et paracliniques. Les MICI sont associés à multiples manifestations extra-intestinales dont l'anémie, qui est la plus fréquente. Celle-ci est généralement due à une carence martiale. La carence martiale et l'anémie peuvent altérer la qualité de vie des patients et doivent donc être systématiquement diagnostiquées et traitées au cours des MICI. Pour le diagnostic d'une carence en fer et d'une anémie dans les MICI, l'exploration biochimique prend toute sa place mais les tests biologiques standards sont parfois insuffisants pour déterminer le stock en fer chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire comme les MICI. La connaissance des différents éléments du métabolisme du fer permet une meilleure interprétation des résultats. Le dosage de la ferritine est l'examen de première intention mais son interprétation est difficile au cours des poussées inflammatoires. Le dosage conjoint de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine pourra être utile dans cette situation. Le dosage des récepteurs solubles de la transferrine et de l'hepcidine ne sont pas réalisés en pratique courante et leur intérêt reste à discuter. Concernant le traitement, l'objectif est la normalisation de l'hémoglobine et des réserves en fer. Le traitement par voie intraveineuse est le traitement de première ligne chez les patients atteints de MICI active. Après un traitement efficace, la surveillance des patients permet de dépister une récurrence de carence martiale. Le pharmacien d'officine possède un rôle majeur dans la prise en charge et le suivi des patients atteints de MICI.

ABSTRACT :

Title : Biochemical exploration of iron deficiencies in inflammatory bowel diseases

Author : BOUGHALEM YOUSRA

Supervisor : Pr BOUHSAIN SANAE

Key words : Biochemical exploration – iron deficiency – IBD – Anemia

Inflammatory bowel diseases (IBD) is a group of chronic and recurrent inflammatory diseases affecting the digestive tract, the exact etiology of which is not clear. Their pathophysiology involves many factors including genetic susceptibility, immunity, intestinal microbiota and the environment. The diagnosis of IBD is based on clinical and paraclinical evidence. IBD is associated with multiple extra-intestinal manifestations, including anemia, which is the most frequent. This is most often due to iron deficiency. Iron deficiency and anemia can impair the quality of life of patients and must therefore be systematically diagnosed and treated during IBD. For the diagnosis of iron deficiency and anemia in IBD, biochemical exploration is essential, but standard biological tests are sometimes insufficient to determine the iron stock in patients with an inflammatory disease such as IBD. Knowledge of the different elements of iron metabolism allows for a better interpretation of the results. Ferritin is the first-line test, but its interpretation is difficult during inflammatory flare-ups. The combined determination of ferritin and transferrin saturation may be useful in this situation. The determination of soluble transferrin receptors and hepcidin are not performed in current practice and their value remains to be discussed. The goal of treatment is to normalize hemoglobin and iron stores. Intravenous therapy is the first-line treatment for patients with active IBD. After effective treatment, patients should be monitored to detect a recurrence of iron deficiency. The pharmacist has a major role in the management and monitoring of IBD patients.

ملخص

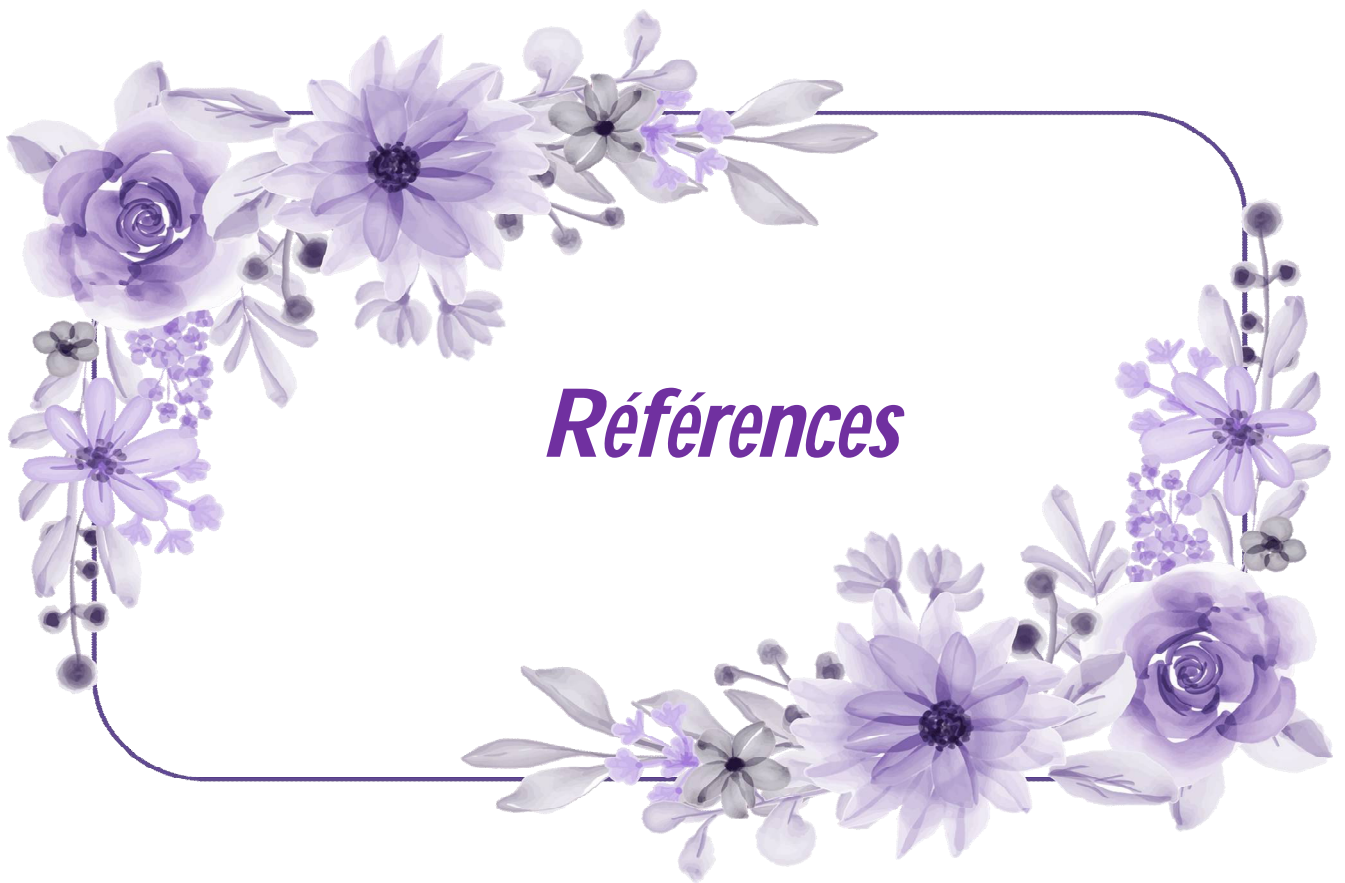
العنوان: الاستكشاف البيوكيميائي لنقص الحديد خلال أمراض الأمعاء الالتهابية

المؤلف: بوغالم يسرى

المشرف: الأستاذة بوحساين سناء

الكلمات الأساسية: الاستكشاف البيوكيميائي - نقص الحديد - أمراض الأمعاء الالتهابية - فقر الدم

أمراض الأمعاء الالتهابية هي مجموعة من الأمراض الالتهابية المزمنة والمتكررة التي تصيب الجهاز الهضمي، والتي مسبباتها غير واضحة. تتضمن الفيزيولوجيا المرضية الخاصة بها العديد من العوامل بما في ذلك القابلية الوراثية والمناعة والجراثيم المعوية والبيئة. يعتمد تشخيص أمراض الأمعاء الالتهابية على الأدلة السريرية والشبه السريرية. ترتبط أمراض الأمعاء الالتهابية بالعديد من المظاهر الخارجة عن الجهاز الهضمي، بما في ذلك فقر الدم، وهو الأكثر شيوعاً. يحدث هذا غالباً بسبب نقص الحديد. يمكن أن يؤدي نقص الحديد وفقر الدم إلى إضعاف جودة حياة المرضى وبالتالي يجب تشخيصهما وعلاجهما بشكل منهجي خلال أمراض الأمعاء الالتهابية. لتشخيص نقص الحديد وفقر الدم في أمراض الأمعاء الالتهابية، فإن الاستكشاف البيوكيميائي ضروري، لكن الاختبارات البيولوجية الاعتيادية لا تكفي أحياناً لتحديد مخزون الحديد عند المرضى الذين يعانون من مرض التهابي مثل مرض الأمعاء الالتهابي. تسمح معرفة العناصر المختلفة لاستقلاب الحديد بتفسير أفضل للنتائج. اختبار الفيريتين هو الاختبار الذي ينجز في الخط الأول، لكن تفسيره صعب أثناء اندلاع التهاب. قد يكون التحديد المشترك للفيريتين وإشباع الترانسفيرين مفيداً في هذه الحالة. لا يتم إجراء تحديد مستقبلات الترانسفيرين القابلة للذوبان والهيبيسيدين في الممارسة الحالية ولا يزال يتعين مناقشة قيمتهما. الهدف من العلاج هو إعادة الخضاب الدموي ومخزون الحديد إلى قيمها الاعتيادية. العلاج عن طريق الوريد هو علاج الخط الأول للمرضى الذين يعانون من أمراض الأمعاء الالتهابية النشطة. بعد العلاج الفعال، يجب مراقبة المرضى للكشف عن عودة نقص الحديد. للصيدلي دوراً رئيسياً في رعاية ومراقبة مرضى داء الأمعاء الالتهابي.



Références

- [1] Jimenez KM, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Disease. *Acta Haematol.* 2019;142(1):30-6.
- [2] Layet V. Prise en charge thérapeutique et nutritionnelle des MICI et étude de cas dans l'optimisation de traitements par thiopurines.
- [3] Guillaume V, Cartigny L. Connaissances des pharmaciens d'officine sur les médicaments liés aux maladies inflammatoires chroniques intestinales; enquête de pratique et actions de formation.
- [4] Mullin GE. Inflammatory Bowel Disease (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis). In: *Textbook of Natural Medicine* [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 14 sept 2021]. p. 1473-1487.e3. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323430449001862>
- [5] Sairenji T. An Update on Inflammatory Bowel Disease. :20.
- [6] Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research.* 1 déc 2019;2019:1-16.
- [7] Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. 2019;12(2):10.
- [8] Flynn S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. :12.
- [9] El Yousfi M, Aqodad N, Benajah DA, El Abkari M, Ibrahim A. P.292 La recto-colite hémorragique à Fès : quels aspects épidémiologiques et cliniques ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 1 mars 2009;33(3, Supplement 1):A194.
- [10] Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* mars 2020;35(3):380-9.
- [11] Zhang YZ. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *WJG.* 2014;20(1):91.

- [12] Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 31 mai 2017;j2083.
- [13] Borg-Bartolo SP, Boyapati RK, Satsangi J, Kalla R. Precision medicine in inflammatory bowel disease: concept, progress and challenges. *F1000Res*. 28 janv 2020;9:54.
- [14] Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Deutsches Arzteblatt Online* [Internet]. 5 févr 2016 [cité 17 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2016.0072>
- [15] Cho JH. Inflammatory bowel disease: genetic and epidemiologic considerations. *World J Gastroenterol*. 21 janv 2008;14(3):338-47.
- [16] John Libbey Eurotext - Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin - E. Louis, P. Marteau [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: https://www.jle.com/en/ouvrages/e-docs/maladies_inflammatoires_chroniques_de_l_intestin_300890/ouvrage.phtml
- [17] Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 30 déc 2020 [cité 17 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2002697>
- [18] Abraham BP, Ahmed T, Ali T. Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. In: Greenwood-Van Meerveld B, éditeur. *Gastrointestinal Pharmacology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 17 sept 2021]. p. 115-46. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 239). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/164_2016_122
- [19] Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. févr 2018;11(1):1-10.
- [20] Richard ML, Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. juin 2019;16(6):331-45.

- [21] Saleh M, Elson CO. Experimental inflammatory bowel disease: insights into the host-microbiota dialog. *Immunity*. 25 mars 2011;34(3):293-302.
- [22] Nell S, Suerbaum S, Josenhans C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. *Nat Rev Microbiol*. août 2010;8(8):564-77.
- [23] Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. juill 2018;15(7):440-52.
- [24] Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. oct 2017;14(10):573-84.
- [25] Melgar S, Shanahan F. Inflammatory bowel disease—from mechanisms to treatment strategies. *Autoimmunity*. nov 2010;43(7):463-77.
- [26] Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2016;37(6):418-23.
- [27] Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2005;65(16):2253-86.
- [28] Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Dig Dis*. 2009;27(3):215-25.
- [29] Hibi T, Ogata H. Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. janv 2006;41(1):10-6.
- [30] Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. janv 2017;61(1).
- [31] Tsujikawa T, Ohta N, Nakamura T, Yasuoka T, Satoh J, Fukunaga T, et al. Medium-chain triglyceride-rich enteral nutrition is more effective than low-fat enteral nutrition in rat colitis, but is equal in enteritis. *J Gastroenterol*. oct 2001;36(10):673-80.

- [32] Monick MM, Powers LS, Walters K, Lovan N, Zhang M, Gerke A, et al. Identification of an autophagy defect in smokers' alveolar macrophages. *J Immunol*. 1 nov 2010;185(9):5425-35.
- [33] Ho SM, Lewis JD, Mayer EA, Plevy SE, Chuang E, Rappaport SM, et al. Challenges in IBD Research: Environmental Triggers. *Inflamm Bowel Dis*. 16 mai 2019;25(Suppl 2):S13-23.
- [34] Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol*. juin 2010;45(6):571-83.
- [35] Ince MN, Elliott DE. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am*. juin 2007;87(3):681-96.
- [36] Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 26 juill 2007;448(7152):427-34.
- [37] Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, Shin JI. IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev*. avr 2017;16(4):416-26.
- [38] de Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. janv 2016;13(1):13-27.
- [39] Rescigno M, Di Sabatino A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *J Clin Invest*. sept 2009;119(9):2441-50.
- [40] Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 3 avr 2018;53(4):379-89.
- [41] Kaplan GG. Chapter 115 - Epidemiology, Pathogenesis, and Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. :37.
- [42] Lichtenstein GR. 132 - Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Disease*. :14.
- [43] Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. nov 2007;133(5):1670-89.

- [44] L R, C R. Erythema nodosum. *Dermatology online journal* [Internet]. juin 2002 [cité 2 mars 2022];8(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12165214/>
- [45] Lebwohl M, Lebwohl O. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. mai 1998;4(2):142-8.
- [46] Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol*. mars 1996;34(3):395-409; quiz 410-2.
- [47] Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J*. févr 2004;6(2):88-90.
- [48] Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part I. *J Am Acad Dermatol*. févr 1992;26(2 Pt 1):153-66.
- [49] Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. mars 2004;10(2):135-9.
- [50] Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, Unsal B. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. sept 2007;22(9):1027-30.
- [51] Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. mars 1998;42(3):387-91.
- [52] Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol*. mars 2002;29(3):511-5.
- [53] Dekker-Saeys BJ, Meuwissen SG, Van Den Berg-Loonen EM, De Haas WH, Agenant D, Tytgat GN. Ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. II. Prevalence of peripheral arthritis, sacroiliitis, and ankylosing spondylitis in patients suffering from inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis*. févr 1978;37(1):33-5.

- [54] de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthritis is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol.* déc 2000;27(12):2860-5.
- [55] Broomé U, Glaumann H, Hellers G, Nilsson B, Sörstad J, Hultcrantz R. Liver disease in ulcerative colitis: an epidemiological and follow up study in the county of Stockholm. *Gut.* janv 1994;35(1):84-9.
- [56] Ahmad J, Slivka A. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* mars 2002;31(1):329-45.
- [57] Talwalkar JA, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2005;11(1):62-72.
- [58] Terjung B, Worman HJ. Anti-neutrophil antibodies in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* août 2001;15(4):629-42.
- [59] Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology.* oct 1994;107(4):1031-9.
- [60] Hutchinson R, Tyrrell PN, Kumar D, Dunn JA, Li JK, Allan RN. Pathogenesis of gall stones in Crohn's disease: an alternative explanation. *Gut.* janv 1994;35(1):94.
- [61] Tichelaar YIGV, Kluin-Nelemans HJC, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost.* mai 2012;107(5):827-37.
- [62] Di Fabio F, Lykoudis P, Gordon PH. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: an insidious association requiring a high degree of vigilance. *Semin Thromb Hemost.* avr 2011;37(3):220-5.
- [63] Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schwartz M, et al. Five-Year Period Prevalence and Characteristics of Anemia in a Large US Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Journal of Clinical Gastroenterology.* sept 2016;50(8):638-43.
- [64] Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Thrombosis and inflammatory bowel disease-the role of genetic risk factors. *World J Gastroenterol.* 28 juill 2008;14(28):4440-4.

- [65] Liang J, Wu S, Feng B, Lei S, Luo G, Wang J, et al. Factor V Leiden and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* oct 2011;46(10):1158-66.
- [66] Oussalah A, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L. Meta-analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2011;34(10):1173-84.
- [67] Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* oct 2013;10(10):585-95.
- [68] 68. Ott C, Liebold A, Taksas A, Strauch UG, Obermeier F. High prevalence but insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:595970.
- [69] Voegtlin M, Vavricka SR, Schoepfer AM, Straumann A, Voegtlin J, Rogler G, et al. Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. *J Crohns Colitis.* déc 2010;4(6):642-8.
- [70] Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswang H, et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol.* mars 2011;46(3):304-9.
- [71] Leitgeb C, Pecherstorfer M, Fritz E, Ludwig H. Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin. *Cancer.* 15 mai 1994;73(10):2535-42.
- [72] Heyssel RM, Bozian RC, Darby WJ, Bell MC. Vitamin B12 turnover in man. The assimilation of vitamin B12 from natural foodstuff by man and estimates of minimal daily dietary requirements. *Am J Clin Nutr.* mars 1966;18(3):176-84.
- [73] Mücke V, Mücke MM, Raine T, Bettenworth D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):15-22.

- [74] Sandberg K, Yarger E, Saeed S. Updates in diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. mai 2020;50(5):100785.
- [75] Buisson A, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Rectocolite hémorragique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique. *EMC - Gastro-entérologie*. oct 2012;7(4):1-19.
- [76] Wright EK. Calprotectin or Lactoferrin: Do They Help. *Dig Dis*. 2016;34(1-2):98-104.
- [77] Sipponen T, Kolho KL. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. janv 2015;50(1):74-80.
- [78] Mendall MA, Chan D, Patel R, Kumar D. Faecal calprotectin: factors affecting levels and its potential role as a surrogate marker for risk of development of Crohn's Disease. *BMC Gastroenterology*. 7 oct 2016;16(1):126.
- [79] Winter MW, Weinstock JV. Inflammatory Bowel Disease. In: *The Autoimmune Diseases* [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 4 mars 2022]. p. 871-94. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128121023000464>
- [80] Kapel N. Calprotectine fécale : intérêt du dosage pour le diagnostic et la prise en charge des maladies inflammatoires de l'intestin. *Biologie médicale*. :5.
- [81] Terheggen G, Lanyi B, Schanz S, Hoffmann RM, Böhm SK, Leifeld L, et al. Safety, feasibility, and tolerability of ileocolonoscopy in inflammatory bowel disease. *Endoscopy*. août 2008;40(8):656-63.

- [82] Lawrance IC, Willert RP, Murray K. Bowel cleansing for colonoscopy: prospective randomized assessment of efficacy and of induced mucosal abnormality with three preparation agents. *Endoscopy*. mai 2011;43(5):412-8.
- [83] Rejchrt S, Bures J, Siroký M, Kopáčová M, Slezák L, Langr F. A prospective, observational study of colonic mucosal abnormalities associated with orally administered sodium phosphate for colon cleansing before colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. mai 2004;59(6):651-4.
- [84] Zwas FR, Cirillo NW, el-Serag HB, Eisen RN. Colonic mucosal abnormalities associated with oral sodium phosphate solution. *Gastrointest Endosc*. mai 1996;43(5):463-6.
- [85] Lengeling RW, Mitros FA, Brennan JA, Schulze KS. Ulcerative ileitis encountered at ileo-colonoscopy: likely role of nonsteroidal agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. mai 2003;1(3):160-9.
- [86] Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. mai 2011;60(5):571-607.
- [87] Tedesco FJ, Hardin RD, Harper RN, Edwards BH. Infectious colitis endoscopically simulating inflammatory bowel disease: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc*. août 1983;29(3):195-7.
- [88] Dundas SA, Dutton J, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. *Histopathology*. juill 1997;31(1):60-6.
- [89] Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, Weinstein WM. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. sept 1995;42(3):232-7.
- [90] Kim B, Barnett JL, Kler CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. nov 1999;94(11):3258-62.

- [91] Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci.* juin 2012;57(6):1618-23.
- [92] Witte AM, Veenendaal RA, Van Hogezaand RA, Verspaget HW, Lamers CB. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: the value of endoscopic examination. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1998;225:100-5.
- [93] Rutgeerts P, Onette E, Vantrappen G, Geboes K, Broeckaert L, Talloen L. Crohn's disease of the stomach and duodenum: A clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy.* nov 1980;12(6):288-94.
- [94] Heresbach D, Alexandre JL, Branger B, Bretagne JF, Cruchant E, Dabadie A, et al. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. *Gut.* févr 2005;54(2):215-22.

- [95] Nugent FW, Roy MA. Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases. *Am J Gastroenterol.* mars 1989;84(3):249-54.
- [96] Schmitz-Moormann P, Malchow H, Pittner PM. Endoscopic and bioptic study of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease patients. *Pathol Res Pract.* janv 1985;179(3):377-87.
- [97] Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* févr 2010;4(1):7-27.
- [98] Paerregaard A. What does the IBD patient hide in the upper gastrointestinal tract? *Inflamm Bowel Dis.* juill 2009;15(7):1101-4.
- [99] Wagtmans MJ, van Hogezaand RA, Griffioen G, Verspaget HW, Lamers CB. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Neth J Med.* févr 1997;50(2):S2-7.
- [100] Tobin JM, Sinha B, Ramani P, Saleh AR, Murphy MS. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2001;32(4):443-8.
- [101] Lin J, McKenna BJ, Appelman HD. Morphologic findings in upper gastrointestinal biopsies of patients with ulcerative colitis: a controlled study. *Am J Surg Pathol.* nov 2010;34(11):1672-7.
- [102] Valdez R, Appelman HD, Bronner MP, Greenson JK. Diffuse duodenitis associated with ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol.* oct 2000;24(10):1407-13.
- [103] Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* nov 2013;7(10):827-51.
- [104] Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* mars 2008;2(1):1-23.

- [105] Altwegg R. Maladie de Crohn chez l'adulte. :18.
- [106] Piton M. ANEMIE ET CANCER : EVALUATION DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DE FER INJECTABLE, DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER [Internet]. [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/85660278-Anemie-et-cancer-evaluation-des-pratiques-de-prescription-de-fer-injectable-dans-un-centre-de-lutte-contre-le-cancer.html>
- [107] Beaumont C. Métabolisme du fer : physiologie et pathologie.
- [108] Omar S, Feki M, Kaabachi N. Le métabolisme du fer : revue générale et récents développements. *Annales de Biologie Clinique*. 1 nov 2006;64(6):523-34.
- [109] Andrews NC. Iron metabolism: iron deficiency and iron overload. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:75-98.
- [110] Brissot P, Pigeon C, Moirand R. Le métabolisme du fer et son exploration en Biologie clinique. *Annales de Biologie Clinique*. 1998;56:5-10.
- [111] Le métabolisme du fer chez l'homme – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-metabolisme-du-fer-chez-lhomme/>
- [112] Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2007;69:69-85.
- [113] Vaulont S. Métabolisme du fer. *Archives de Pédiatrie*. mai 2017;24(5):5S32-9.
- [114] Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 9 juill 2010;142(1):24-38.
- [115] Cadet E, Gadenne M, Capron D, Rochette J. Données récentes sur le métabolisme du fer : un état de transition. *La Revue de Médecine Interne*. avr 2005;26(4):315-24.

- [116] Beaumont C. Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer. *Med Sci (Paris)*. janv 2004;20(1):68-72.
- [117] Florez AF, Alborzinia H, éditeurs. *Ferroptosis: Mechanism and Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cité 9 sept 2022]. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1301). Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-62026-4>
- [118] Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug Discov Today*. 15 févr 2005;10(4):267-73.
- [119] Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease: Iron metabolism in health and disease. *Hemodialysis International*. avr 2017;21:S6-20.
- [120] Wood JC. Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 5 déc 2014;2014(1):210-5.
- [121] Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*. 24 juill 2012;51(29):5705-24.
- [122] Trompetero-González AC. Comportamiento de los indicadores de la eritropoyesis y el estado del hierro en población universitaria colombiana a diferentes alturas. 2014.
- [123] Braga F, Infusino I, Dolci A, Panteghini M. Soluble transferrin receptor in complicated anemia. *Clin Chim Acta*. 20 avr 2014;431:143-7.
- [124] Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. oct 2013;93(4):1721-41.
- [125] Nai A, Lidonnici MR, Rausa M, Mandelli G, Pagani A, Silvestri L, et al. The second transferrin receptor regulates red blood cell production in mice. *Blood*. 12 févr 2015;125(7):1170-9.
- [126] Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV. Ferritin for the Clinician. *Blood Rev*. mai 2009;23(3):95-104.

- [127] Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. déc 2019;1866(12):118535.
- [128] Katsarou A, Pantopoulos K. Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine*. oct 2020;75:100866.
- [129] Santana-Codina N, Mancias JD. The Role of NCOA4-Mediated Ferritinophagy in Health and Disease. *Pharmaceuticals*. déc 2018;11(4):114.
- [130] Nai A, Lidonnici MR, Federico G, Pettinato M, Olivari V, Carrillo F, et al. NCOA4-mediated ferritinophagy in macrophages is crucial to sustain erythropoiesis in mice. *Haematologica*. 2021;106(3):795-805.
- [131] Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochemical Journal*. 24 févr 2011;434(3):365-81.
- [132] Sanchez M, Galy B, Schwanhaeusser B, Blake J, Bähr-Ivacevic T, Benes V, et al. Iron regulatory protein-1 and -2: transcriptome-wide definition of binding mRNAs and shaping of the cellular proteome by iron regulatory proteins. *Blood*. 24 nov 2011;118(22):e168-79.
- [133] Walden WE, Selezneva AI, Dupuy J, Volbeda A, Fontecilla-Camps JC, Theil EC, et al. Structure of Dual Function Iron Regulatory Protein 1 Complexed with Ferritin IRE-RNA. *Science*. 22 déc 2006;314(5807):1903-8.
- [134] Vashisht AA, Zumbrennen KB, Huang X, Powers DN, Durazo A, Sun D, et al. Control of Iron Homeostasis by an Iron-Regulated Ubiquitin Ligase. *Science*. 30 oct 2009;326(5953):718-21.
- [135] Salahudeen AA, Thompson JW, Ruiz JC, Ma HW, Kinch LN, Li Q, et al. An E3 Ligase Possessing an Iron-Responsive Hemerythrin Domain Is a Regulator of Iron Homeostasis. *Science*. 30 oct 2009;326(5953):722-6.
- [136] Muckenthaler M, Gray NK, Hentze MW. IRP-1 Binding to Ferritin mRNA Prevents the Recruitment of the Small Ribosomal Subunit by the Cap-Binding Complex eIF4F. *Molecular Cell*. 1 sept 1998;2(3):383-8.

- [137] Yoshinaga M, Nakatsuka Y, Vandenbon A, Ori D, Uehata T, Tsujimura T, et al. Regnase-1 Maintains Iron Homeostasis via the Degradation of Transferrin Receptor 1 and Prolyl-Hydroxylase-Domain-Containing Protein 3 mRNAs. *Cell Reports*. 23 mai 2017;19(8):1614-30.
- [138] Anderson CP, Shen M, Eisenstein RS, Leibold EA. Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 1 sept 2012;1823(9):1468-83.
- [139] Viatte L, Vaulont S. L'hepcidine : un nouveau regard sur le métabolisme du fer. 2005;12:11.
- [140] Delaby C, Deybach JC, Beaumont C. L'hepcidine et le métabolisme du fer. *La Revue de Médecine Interne*. juill 2007;28(7):510-2.
- [141] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science*. 17 déc 2004;306(5704):2090-3.
- [142] Qiao B, Sugianto P, Fung E, del-Castillo-Rueda A, Moran-Jimenez MJ, Ganz T, et al. Hepcidin-Induced Endocytosis of Ferroportin Is Dependent on Ferroportin Ubiquitination. *Cell Metabolism*. 6 juin 2012;15(6):918-24.
- [143] Aschemeyer S, Qiao B, Stefanova D, Valore EV, Sek AC, Ruwe TA, et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood*. 22 févr 2018;131(8):899-910.
- [144] Rishi G, Wallace DF, Subramaniam VN. Hepcidin: regulation of the master iron regulator. *Bioscience Reports*. 19 mai 2015;35(3):e00192.
- [145] Hood MI, Skaar EP. Nutritional immunity: transition metals at the pathogen–host interface. *Nat Rev Microbiol*. août 2012;10(8):525-37.

- [146] Vujić Spasić M, Sparla R, Mleczko-Sanecka K, Migas MC, Breitkopf-Heinlein K, Dooley S, et al. Smad6 and Smad7 are co-regulated with hepcidin in mouse models of iron overload. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 1 janv 2013;1832(1):76-84.
- [147] Fillebeen C, Wilkinson N, Charlebois E, Katsarou A, Wagner J, Pantopoulos K. Hepcidin-mediated hypoferremic response to acute inflammation requires a threshold of Bmp6/Hjv/Smad signaling. *Blood*. 25 oct 2018;132(17):1829-41.
- [148] Latour C, Besson-Fournier C, Gourbeyre O, Meynard D, Roth MP, Coppin H. Deletion of BMP6 worsens the phenotype of HJV-deficient mice and attenuates hepcidin levels reached after LPS challenge. *Blood*. 23 nov 2017;130(21):2339-43.
- [149] Mayeur C, Lohmeyer LK, Leyton P, Kao SM, Pappas AE, Kolodziej SA, et al. The type I BMP receptor Alk3 is required for the induction of hepatic hepcidin gene expression by interleukin-6. *Blood*. 3 avr 2014;123(14):2261-8.
- [150] Wang RH, Li C, Xu X, Zheng Y, Xiao C, Zerfas P, et al. A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression. *Cell Metabolism*. 1 déc 2005;2(6):399-409.
- [151] Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. juill 2014;46(7):678-84.
- [152] Arezes J, Foy N, McHugh K, Sawant A, Quinkert D, Terraube V, et al. Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6. *Blood*. 4 oct 2018;132(14):1473-7.
- [153] Wang CY, Xu Y, Traeger L, Dogan DY, Xiao X, Steinbicker AU, et al. Erythroferrone lowers hepcidin by sequestering BMP2/6 heterodimer from binding to the BMP type I receptor ALK3. *Blood*. 6 févr 2020;135(6):453-6.

- [154] Peoc'h K, Nicolas G, Cacoub P. Mieux dépister la carence martiale pour mieux la traiter, un objectif réaliste. *Annales de Biologie Clinique*. 1 nov 2020;78(6):589-91.
- [155] Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 7 mai 2015;372(19):1832-43.
- [156] Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet*. mai 2008;40(5):569-71.
- [157] Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Reviews*. juill 2017;31(4):225-33.
- [158] Baudin B. Fer, ferritine et récepteur soluble de la transferrine. *Biologie médicale*. :11.
- [159] Valdiguié P. *Biochimie clinique, 2e édition*. 2e éd. édition. Editions médicales internationales; 2000. 340 p.
- [160] Durand G, Beaudeau JL. *Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives*. Lavoisier; 2011. 643 p.
- [161] Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. mars 2015;9(3):211-22.
- [162] Resál T, Farkas K, Molnár T. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: What Do We Know? *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:686778.
- [163] Aksan A, Schoepfer A, Juillerat P, Vavricka S, Bettencourt M, Ramirez de Arellano A, et al. Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cost-Effectiveness Analysis in Switzerland. *Adv Ther*. janv 2021;38(1):660-77.

- [164] Eriksson C, Henriksson I, Brus O, Zhulina Y, Nyhlin N, Tysk C, et al. Incidence, prevalence and clinical outcome of anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2018;48(6):638-45.
- [165] Woźniak M, Barańska M, Małecka-Panas E, Talar-Wojnarowska R. The prevalence, characteristics, and determinants of anaemia in newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(1):39-47.
- [166] Foteinogiannopoulou K, Karmiris K, Axiaris G, Velegraki M, Gklavas A, Kapizioni C, et al. The burden and management of anemia in Greek patients with inflammatory bowel disease: a retrospective, multicenter, observational study. *BMC Gastroenterology.* 29 juin 2021;21(1):269.
- [167] Poscia A, Stojanovic J, Kheiraoui F, Proli EM, Scaldaferrri F, Volpe M, et al. Sustainability of Endovenous Iron Deficiency Anaemia Treatment: Hospital-Based Health Technology Assessment in IBD Patients. *BioMed Research International.* 6 juill 2017;2017:e3470893.
- [168] Kang EA, Chun J, Im JP, Lee HJ, Han K, Soh H, et al. Anemia is associated with the risk of Crohn's disease, not ulcerative colitis: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238244.
- [169] Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, et al. Prevalence of Anemia in Inflammatory Bowel Diseases in European Countries: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases.* 1 mai 2014;20(5):936-45.
- [170] Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 5 avr 2004;116 Suppl 7A:44S-49S.
- [171] Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Inflamm Bowel Dis.* mai 2016;22(5):1198-208.

- [172] Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2006;24(11-12):1507-23.
- [173] Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* nov 2010;7(11):599-610.
- [174] Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 3 janv 2019;133(1):30-9.
- [175] Zhang AS, Anderson SA, Wang J, Yang F, DeMaster K, Ahmed R, et al. Suppression of hepatic hepcidin expression in response to acute iron deprivation is associated with an increase of matriptase-2 protein. *Blood.* 3 févr 2011;117(5):1687-99.
- [176] Pasricha SR, Lim PJ, Duarte TL, Casu C, Oosterhuis D, Mleczko-Sanecka K, et al. Hepcidin is regulated by promoter-associated histone acetylation and HDAC3. *Nat Commun.* 1 sept 2017;8(1):403.
- [177] Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaud C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood.* 8 août 2013;122(6):885-92.
- [178] Zhang DL, Wu J, Shah BN, Greutelaers KC, Ghosh MC, Ollivierre H, et al. Erythrocytic ferroportin reduces intracellular iron accumulation, hemolysis, and malaria risk. *Science.* 30 mars 2018;359(6383):1520-3.
- [179] Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* févr 2020;287(2):153-70.
- [180] Zhang DL, Ghosh MC, Rouault TA. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis - an update. *Front Pharmacol.* 2014;5:124.
- [181] Bayeva M, Khechaduri A, Puig S, Chang HC, Patial S, Blackshear PJ, et al. mTOR regulates cellular iron homeostasis through tristetraproline. *Cell Metab.* 7 nov 2012;16(5):645-57.
- [182] Mancias JD, Wang X, Gygi SP, Harper JW, Kimmelman AC. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. *Nature.* 1 mai 2014;509(7498):105-9.

- [183] Ryu MS, Zhang D, Protchenko O, Shakoury-Elizeh M, Philpott CC. PCBP1 and NCOA4 regulate erythroid iron storage and heme biosynthesis. *J Clin Invest.* 1 mai 2017;127(5):1786-97.
- [184] Truman-Rosentsvit M, Berenbaum D, Spektor L, Cohen LA, Belizowsky-Moshe S, Lifshitz L, et al. Ferritin is secreted via 2 distinct nonclassical vesicular pathways. *Blood.* 18 janv 2018;131(3):342-52.
- [185] Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 3 janv 2019;133(1):40-50.
- [186] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 10 mars 2005;352(10):1011-23.
- [187] Guida C, Altamura S, Klein FA, Galy B, Boutros M, Ulmer AJ, et al. A novel inflammatory pathway mediating rapid hepcidin-independent hypoferremia. *Blood.* 2 avr 2015;125(14):2265-75.
- [188] Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* août 2004;53(8):1190-7.
- [189] Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood.* 2 déc 2010;116(23):4754-61.
- [190] Tsagalis G. Renal anemia: a nephrologist's view. *Hippokratia.* janv 2011;15(Suppl 1):39-43.
- [191] Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* mars 2013;34(11):827-34.
- [192] Steiber A, Leon JB, Secker D, McCarthy M, McCann L, Serra M, et al. Multicenter study of the validity and reliability of subjective global assessment in the hemodialysis population. *J Ren Nutr.* sept 2007;17(5):336-42.
- [193] Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 25 janv 2010;9:4.

- [194] Andro M, Le Squere P, Estivin S, Gentric A. Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. *Eur J Neurol.* sept 2013;20(9):1234-40.
- [195] Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr.* mars 2004;79(3):437-43.
- [196] Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr.* févr 2001;131(2S-2):676S-688S; discussion 688S-690S.
- [197] Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet.* 12 oct 1996;348(9033):992-6.
- [198] Wang W, Bourgeois T, Klima J, Berlan ED, Fischer AN, O'Brien SH. Iron deficiency and fatigue in adolescent females with heavy menstrual bleeding. *Haemophilia.* mars 2013;19(2):225-30.
- [199] Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? *Curr Med Res Opin.* janv 2018;34(1):81-93.
- [200] Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood.* 15 mai 2006;107(10):3841-6.
- [201] Cleland JGF, Zhang J, Pellicori P, Dicken B, Dierckx R, Shoaib A, et al. Prevalence and Outcomes of Anemia and Hematinic Deficiencies in Patients With Chronic Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 1 août 2016;1(5):539-47.
- [202] Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 17 déc 2009;361(25):2436-48.
- [203] Freynet N. Hémogramme : prélèvement de sang. *Biologie médicale.*

- [204] Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer - Rapport d'évaluation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1051506/fr/choix-des-examens-du-metabolisme-du-fer-en-cas-de-suspicion-de-carence-en-fer-rapport-d-evaluation
- [205] Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology*. 5 déc 2015;2015(1):8-13.
- [206] Béné MC, Martinez-Aguilar P, Lasne D, Pirenne F, Ugo V, Fischer AM, et al. Exploration des anomalies du métabolisme du fer et hémolyse. In: *Guide des Analyses en Hématologie* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 17 déc 2022]. p. 59-68. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294753596000044>
- [207] Simonnet C. C. SIMONNET, LABM RUFFIE BORDEAUX.
- [208] World Health Organization. Diagnostic Imaging and Laboratory Technology. Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations [Internet]. World Health Organization; 2002 [cité 17 déc 2022]. Report No.: WHO/DIL/LAB/99.1 Rev.2. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65957>
- [209] Wolff F, de Verneuil H, Rucheton B, Lefebvre T, Vialaret J, Ropert-Bouchet M, et al. Hpcidin: immunoanalytic characteristics. *Annales de biologie clinique*. nov 2018;76(6):705-15.
- [210] cahier BIOFORMA n°48 Métabolisme du fer physiologie et pathologie | Labac [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: https://www.labac.eu/bdd_biologie/cahier-bioforma-n48-metabolisme-du-fer-physiologie-et-pathologie/
- [211] Gray CP, Arosio P, Hersey P. Association of increased levels of heavy-chain ferritin with increased CD4+ CD25+ regulatory T-cell levels in patients with melanoma. *Clin Cancer Res*. juill 2003;9(7):2551-9.
- [212] Ali A, Shafarin J, Abu Jabal R, Aljabi N, Hamad M, Sualeh Muhammad J, et al. Ferritin heavy chain (FTH1) exerts significant antigrowth effects

in breast cancer cells by inhibiting the expression of c-MYC. FEBS Open Bio. 6 oct 2021;11(11):3101-14.

- [213] Samama MM, Germain D, Kamoun P, Collectif. Précis de Biopathologie: Analyses médicales spécialisées. Lyon: Biomnis; 2008. 799 p.
- [214] St-Jacques MA. Réactions de précipitation [Internet]. [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/118745944-Reactions-de-precipitation-reactions-d-agglutination-et-d-hemagglutination.html>
- [215] Contrôle national qualité - 15BIO2 - ANSM [Internet]. [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/contrôle-national-qualité/15bio2>
- [216] Burnat P, Renaudeau C, yvert J. Anémies par carence en fer. Lyon pharmaceutique. 1 janv 1993;44:449-64.
- [217] C. Ricós, V. Alvarez, F. Cava, J. V. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. janv 1999;59(7):491-500.
- [218] Vassault A, Grafmeyer D, Graeve J de, Cohen R, Beaudonnet A, Bienvenu J. Analyses de biologie médicale : spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques. Annales de Biologie Clinique. 24 nov 1999;57(6):685-95.
- [219] Précis de Biopathologie Biomnis - Août 2016 [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/files/book/files/assets/basic-html/page-2.html>
- [220] Goussault Y. Récepteur soluble de la transferrine. EMC - Biologie Médicale. janv 2006;1(1):1-3.
- [221] Human sTfR Quantikine IVD ELISA Kit [Internet]. Novus Biologicals. [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: https://www.novusbio.com/products/human-stfr-quantikine-ivd-elisa-kit_dtfr1

- [222] Drouillard I, Ould-Ahmed M, Adam F, Corbé H. Évaluation du réactif tina quant® récepteur soluble de la transferrine sur l'analyseur Cobas® Integra 700. *Revue Française des Laboratoires*. 1 nov 2002;2002(347):55-7.
- [223] Bouhsain S, Dami A, Rabhi M, Doghmi K, Mikdame M, El Mechtani S, et al. Le récepteur soluble de la transferrine: Intérêt dans le diagnostic de la carence martiale. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 nov 2006;2006(386):55-8.
- [224] Delaby C, Beaumont C. Serum hepcidin assay in 2011: where do we stand? *Annales de biologie clinique*. juill 2012;70(4):377-86.
- [225] Kroot J, Kemna E, Bansal S, Busbridge M, Campostrini N, Girelli D, et al. Results of the first international round robin for the quantification of urinary and plasma hepcidin assays: need for standardization. *Haematologica*. 1 déc 2009;94(12):1748-52.
- [226] World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>
- [227] Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. déc 2007;13(12):1545-53.
- [228] Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, Thomas L. The Diagnostic Plot: A Concept for Identifying Different States of Iron Deficiency and Monitoring the Response to Epoetin Therapy. *MO*. 2006;23(1):23-36.
- [229] Speeckaert MM, Speeckaert R, Delanghe JR. Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. déc 2010;47(5-6):213-28.
- [230] Thomas C, Kobold U, Balan S, Roeddiger R, Thomas L. Serum hepcidin-25 may replace the ferritin index in the Thomas plot in assessing iron status in anemic patients: SERUM HEPCIDIN-25 MAY

REPLACE THE FERRITIN-INDEX. *International Journal of Laboratory Hematology*. avr 2011;33(2):187-93.

- [231] Kroot JJC, van Herwaarden AE, Tjalsma H, Jansen RTP, Hendriks JCM, Swinkels DW. Second round robin for plasma hepcidin methods: First steps toward harmonization. *American Journal of Hematology*. 2012;87(10):977-83.
- [232] Kroot JJC, Hendriks JCM, Laarakkers CMM, Klaver SM, Kemna EHJM, Tjalsma H, et al. (Pre)analytical imprecision, between-subject variability, and daily variations in serum and urine hepcidin: Implications for clinical studies. *Analytical Biochemistry*. juin 2009;389(2):124-9.
- [233] Itkonen O, Parkkinen J, Stenman UH, Hämäläinen E. Preanalytical factors and reference intervals for serum hepcidin LC–MS/MS method. *Clinica Chimica Acta*. avr 2012;413(7-8):696-701.
- [234] Wolff F, Deleers M, Melot C, Gulbis B, Cotton F. Hepcidin-25: Measurement by LC–MS/MS in serum and urine, reference ranges and urinary fractional excretion. *Clinica Chimica Acta*. août 2013;423:99-104.
- [235] Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, Klaver SM, Kroot JJ, van Tienoven D, et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood*. 23 juin 2011;117(25):e218-25.
- [236] Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, Niniraki M, Kouroumalis EA. Soluble transferrin receptor-ferritin index in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Annals of Gastroenterology*.
- [237] Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: Beyond the established markers. *Journal of Crohn's and Colitis*. oct 2011;5(5):381-91.

- [238] Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Costanzo F, Guerci M, Masotti M, et al. Serum Hepcidin in Inflammatory Bowel Diseases: Biological and Clinical Significance. *Inflammatory Bowel Diseases*. sept 2013;19(10):2166-72.
- [239] Abitbol V. La carence martiale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 2018;25:5.
- [240] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. déc 2019;68(Suppl 3):s1-106.
- [241] Ananthakrishnan AN, Nguyen GC, Bernstein CN. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. *Gastroenterology*. janv 2021;160(1):445-51.
- [242] Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 mai 2016;(5):CD000544.
- [243] Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 avr 2016;4:CD000543.
- [244] Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 nov 2012;11:CD004118.
- [245] Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 26 oct 2016;10:CD000545.
- [246] McDonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 août 2014;(8):CD003459.

- [247] Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 23 déc 2017;390(10114):2779-89.
- [248] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 17 nov 2016;375(20):1946-60.
- [249] Sands BE, Marano C. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. Reply. *N Engl J Med*. 2 janv 2020;382(1):91.
- [250] Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. janv 2015;148(1):64-76.e2; quiz e14.
- [251] Gonçalves TC, Monteiro S, Barbosa M, Moreira MJ, Cotter J. Iron-Deficiency without Anemia in Crohn's Disease: What are the Predictive Factors of Recovery? *Gastroenterology* [Internet]. 2017 [cité 30 nov 2022];152(5). Disponible sur: [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(17\)32715-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(17)32715-4)
- [252] González Alayón C, Pedrajas Crespo C, Marín Pedrosa S, Benítez JM, Iglesias Flores E, Salgueiro Rodríguez I, et al. Prevalence of iron deficiency without anaemia in inflammatory bowel disease and impact on health-related quality of life. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 1 janv 2018;41(1):22-9.
- [253] Shah Y, Patel D, Khan N. Iron deficiency anemia in IBD: an overlooked comorbidity. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 3 juill 2021;15(7):771-81.
- [254] Tay HS, Soiza RL. Systematic review and meta-analysis: what is the evidence for oral iron supplementation in treating anaemia in elderly people? *Drugs Aging*. févr 2015;32(2):149-58.

- [255] Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117383.
- [256] Rampton DS, Goodhand JR, Joshi NM, Karim AB, Koodun Y, Barakat FM, et al. Oral Iron Treatment Response and Predictors in Anaemic Adolescents and Adults with IBD: A Prospective Controlled Open-Label Trial. *J Crohns Colitis*. 1 juin 2017;11(6):706-15.
- [257] Kortman GAM, Raffatellu M, Swinkels DW, Tjalsma H. Nutritional iron turned inside out: intestinal stress from a gut microbial perspective. *FEMS Microbiol Rev*. 1 nov 2014;38(6):1202-34.
- [258] Stein J, Aksan A, Farrag K, Dignass A, Radeke HH. Management of inflammatory bowel disease-related anemia and iron deficiency with specific reference to the role of intravenous iron in current practice. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2 nov 2017;18(16):1721-37.
- [259] de Silva AD, Tsironi E, Feakins RM, Rampton DS. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther*. déc 2005;22(11-12):1097-105.
- [260] Schröder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease--a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. nov 2005;100(11):2503-9.
- [261] Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T. Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 nov 2005;22(9):831-8.
- [262] Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Pérez-Calle JL, Rodríguez M, Algaba A, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis*. oct 2009;15(10):1485-91.

- [263] Zimmermann MB, Chassard C, Rohner F, N'goran EK, Nindjin C, Dostal A, et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr.* déc 2010;92(6):1406-15.
- [264] Jaeggi T, Kortman GAM, Moretti D, Chassard C, Holding P, Dostal A, et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut.* mai 2015;64(5):731-42.
- [265] E R, N K, M K, L M, T M, M N, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *The American journal of medicine* [Internet]. oct 2005 [cité 30 nov 2022];118(10). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16194646/>
- [266] Makrides M, Crowther CA, Gibson RA, Gibson RS, Skeaff CM. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* juill 2003;78(1):145-53.
- [267] Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 15 août 2014;307(4):G397-409.
- [268] Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 15 août 2015;6(3):62-72.
- [269] Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* nov 2017;4(11):e524-33.
- [270] Goldberg ND. Iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2013;6:61-70.

- [271] M K, Bb H, Dw M, Nr C. Clinical and chemical interactions between iron preparations and ciprofloxacin. *British journal of clinical pharmacology* [Internet]. mars 1991 [cité 8 déc 2022];31(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2054264/>
- [272] Hallberg L, Rossander L, Skånberg AB. Phytates and the inhibitory effect of bran on iron absorption in man. *Am J Clin Nutr*. mai 1987;45(5):988-96.
- [273] Pb D, Sr L, Rw C, Jd T, Th B, Rb W, et al. The effect of tea on iron absorption. *Gut* [Internet]. mars 1975 [cité 8 déc 2022];16(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1168162/>
- [274] Ruiz-Argüelles GJ, Díaz-Hernández A, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology*. juin 2007;12(3):255-6.
- [275] Kaltwasser JP, Werner E, Niechzial M. Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations. *Arzneimittelforschung*. janv 1987;37(1A):122-9.
- [276] Malhotra S, Garg SK, Khullar GK, Malhotra AS, Kondal A, Rana H, et al. Kinetics of two different iron formulations and their effect on diurnal variation of serum iron levels. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2004;26(6):417-20.
- [277] Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Büning C, et al. Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. *Inflamm Bowel Dis*. mars 2015;21(3):579-88.
- [278] Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Tsantes A, Peyrin-Biroulet L, et al. Intravenous Versus Oral Iron for the Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. janv 2016;95(2):e2308.

- [279] Lee T, Clavel T, Smirnov K, Schmidt A, Lagkourdos I, Walker A, et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut*. mai 2017;66(5):863-71.
- [280] Akhuemonkhan E, Parian A, Carson KA, Hutfless S. Adverse Reactions After Intravenous Iron Infusion Among Inflammatory Bowel Disease Patients in the United States, 2010-2014. *Inflamm Bowel Dis*. 12 juill 2018;24(8):1801-7.
- [281] Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica*. nov 2014;99(11):1671-6.
- [282] Ganzoni AM. [Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities]. *Schweiz Med Wochenschr*. 14 févr 1970;100(7):301-3.
- [283] Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. mai 2008;103(5):1182-92.
- [284] Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thillainayagam AV, Gratzner C, et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol*. déc 2013;108(12):1877-88.
- [285] Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. sept 2011;141(3):846-853.e1-2.
- [286] Sara MM. Anémies ferriprives chez l'enfant: Place des paramètres biochimiques.

- [287] Medicament.ma [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://medicament.ma>
- [288] Gomollón F, Chowers Y, Danese S, Dignass A, Haagen Nielsen O, Lakatos PL, et al. Letter: European Medicines Agency recommendations for allergic reactions to intravenous iron-containing medicines. *Aliment Pharmacol Ther.* avr 2014;39(7):743-4.
- [289] Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, Waldhör T, Gasche C. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol.* juin 2009;104(6):1460-7.
- [290] Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol.* mai 2004;76(1):74-8.
- [291] Nielsen OH, Ainsworth M, Coskun M, Weiss G. Management of Iron-Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* juin 2015;94(23):e963.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقي دوماً وفيما لتعاليمهم.

أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية. لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 10

سنة : 2023

الاستكشاف البيوكيميائي لنقص الحديد خلال أمراض الأمعاء الالتهابية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرفه

السيدة يسرى بوغالم

المزودة في 26 فبراير 1998 بمراكش

صيدلانية داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الاستكشاف البيوكيميائي؛ نقص الحديد؛ أمراض الأمعاء الالتهابية؛ فقر الدم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد جمال الفني أستاذ في طب الأشعة
مشرفة	السيدة سناء بوحسايين أستاذة في الكيمياء الحيوية والكيمياء
عضو	السيد عبد الله دامي أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء
عضوة	السيدة منى تامزاورت أستاذة مبرزة في طب الجهاز الهضمي
عضوة	السيدة سعاد بنكيران أستاذة في علم الدم البيولوجي