

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE: 2015

THESE 2015/TOU3/2035

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Charlotte BAZY

**CARENCE MARTIALE AU COURS DES MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN :
EXPLORATION ET TRAITEMENT**

8 Juin 2015

Directeur de thèse : Docteur Jacques Moreau

JURY

Président : Sallerin Brigitte, Professeur des Universités
1er assesseur : Duhalde Véronique, Docteur en pharmacie
2ème assesseur : Juillard-Condat Blandine, Docteur en pharmacie
3ème assesseur : Moreau Jacques, Praticien hospitalier

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2014

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PHILIBERT C	Toxicologie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche	
Mme COOL C. (**)	Physiologie	Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme FONTAN C	Biophysique	Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
Mme KELLER L	Biochimie	M. IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique
M. PÉRES M. (*)	Immunologie		
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique		
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique		

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2014

TABLE DES MATIERES

Remerciements	6
Liste des abréviations	8
Liste des figures et tableaux	10
Introduction	11
Partie I: Rappels sur les MICI	12
I.1. Historique	12
I.2. Définition	12
I.3. Epidémiologie	13
I.4. Physiopathologie	13
<i>I.4.1. Facteurs génétiques.....</i>	<i>13</i>
<i>I.4.2. Facteurs environnementaux</i>	<i>15</i>
<i>I.4.3. Influence du microbiote intestinal</i>	<i>17</i>
I.5. Symptomatologie	19
I.6. Classification.....	20
I.7. Diagnostic.....	22
I.8. Traitements.....	23
Partie II : Le métabolisme du fer	25
II.1. Ses localisations	25
II.2. Mécanismes d'absorption	25
II.3. Les mécanismes de transferts : le métabolisme	25
II.4. Homéostasie du fer	27
II.5. Carence martiale : épidémiologie, marqueurs biologiques et signes cliniques	28
Partie III : Exploration de l'anémie dans les MICI	31
III.1. Généralités	31
III.2. Anémie par carence martiale	31
<i>III.2.1. Due au régime alimentaire</i>	<i>31</i>
<i>III.2.2. Par malabsorption intestinale</i>	<i>33</i>
<i>III.2.3. Par saignements intestinaux</i>	<i>35</i>
III.3. Anémie inflammatoire	36

III.3.1. Augmentation des stocks en fer	36
III.3.2. Altération de la prolifération de la lignée érythrocytaire	37
III.3.3. Réponse directe de l'EPO	37
III.3.4. Rôle de l'hepcidine	38
III.4. Diagnostic différentiel entre anémie par carence martiale et anémie inflammatoire ..	39
Partie IV : Traitements	42
IV.1. Fer par voie orale.....	42
IV.1.1. Capacités d'absorption.....	42
IV.1.2. Effets indésirables	42
IV.1.3. Efficacité	44
IV.1.4. Pouvoir antioxydant	44
IV.2. Comparaison fer po et iv	45
IV.2.1. Efficacité	45
IV.2.2. Effets indésirables	47
IV.2.3. Qualité de vie et activité de la maladie	47
IV.3. Fer par voie iv.....	49
IV.3.1. Fer dextran	50
IV.3.2. Fer saccharose	51
IV.3.3. Carboxymaltose ferrique	52
IV.4. Comparaison entre les fers iv	53
IV.4.1. Etude FERGIcor ⁶⁶	54
IV.4.2. Etude FERGImain ⁶⁷	59
IV.5. Les agents stimulants de l'érythropoïèse.....	60
Partie V : Protocole à proposer dans les services de gastroentérologie.....	66
V.1. Diagnostic	66
V.2. Traitement.....	67
V.3. Surveillance post-traitement	68
V.4. Protocole	69
Conclusion	71
Annexes	72
Références	77

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse et membre du jury

Jacques Moreau,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse de pharmacie.

Merci pour tout votre soutien et tous vos conseils depuis le choix du sujet jusqu'à l'aboutissement de ce travail.

Merci également pour les précieuses sources que vous m'avez fournies ainsi que le temps que vous m'avez consacré pour lire et corriger ce travail.

A mon jury

Brigitte Sallerin,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse. Merci pour votre disponibilité.

Merci également pour tous ces enseignements enrichissants qui m'ont accompagné tout au long de mes études.

Véronique Duhalde,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour votre soutien et vos encouragements au moment de l'élaboration de ce projet de thèse lors des mes stages hospitaliers en gastro-entérologie.

Blandine Juillard-Condat

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour votre disponibilité et le temps que vous me consacrez.

A toute l'équipe de la pharmacie Sidobre,

Merci pour ces quatre années passées ensemble. Votre formation a considérablement enrichi mon parcours tant sur le plan des compétences requises que sur le plan des qualités humaines nécessaire pour exercer.

A ma famille,

A mes parents,

Papa : merci pour ton soutien et tes encouragements tout au long de mes études.

Maman : merci d'avoir cru en moi dès le départ et d'avoir rendu tout cela possible : je n'en serai certainement pas là aujourd'hui si tu n'avais pas toujours été là pour moi.

A mon regretté grand-père,

Merci pour tous ces souvenirs d'enfance que tu m'as laissé et qui ne s'effaceront jamais. J'aimerais que tu sois encore parmi nous pour enfin entrevoir la fin de mes études, toi qui en étais si fier.

A mes oncles et tantes,

Josiane, Jean-Luc, Louis, Georgette et Michel,

Merci pour votre soutien, vos encouragements et votre incommensurable confiance en moi. Merci d'avoir toujours répondu présents, dans les bons moments comme dans les mauvais.

A mes amis

A toutes les maows de pharma: **Marie, Carine, Morgane, Julie, Orianne et Sophie**, et à tous les autres : merci tous ces bons moments depuis la P1 (voir même avant) jusqu'à aujourd'hui. Un nombre incalculable de soirées, d'apéros, de repas, de jeux, d'anniversaires, de réveillons, de fous rires, de vacances et de sessions de révisions. Merci pour tous ces bons moments et tous ceux à venir.

A ma coloc' de cœur,

Ilhame

Un grand merci à toi pour ces trois années de colocation : merci pour ton soutien permanent telle une deuxième maman pour moi à l'approche du concours et des partiels qui ont suivis. Ta présence a rendu supportable la terrible épreuve de la première année et à considérablement enrichi les années suivantes.

A ma moitié,

Jérôme,

*« Car vois-tu chaque jour je t'aime davantage,
Aujourd'hui plus qu'hier et bien moins que demain. » Rosemonde Gérard.*

Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes depuis que tu es entré dans ma vie.

Merci pour ton implication dans mes études : pour tes encouragements, ton aide et ta participation à mes séances de révisions quand cela était nécessaire.

Et enfin à Marine,

Sans qui cette thèse n'aurait pas lieu d'être : c'est ton combat quotidien contre la maladie de Crohn qui m'a donné envie de me documenter sur cette maladie tout au long de mes études, pour finalement, en faire mon sujet de thèse.

LISTE DES ABREVIATIONS

A

AIEC : *Escherichia coli* adhérents et invasifs

ALAT : alanine amino transférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASCA : anticorps anti *Saccharomyces cerevisiae*

pANCA : anticorps anti-cytoplasmique des polynucléaires neutrophiles

AUC : aire sous la courbe

AVC : accident vasculaire cérébral

B

BFU-E : erythroid burst forming units

C

CARD : caspase recruitment domain

CAI : Colitis activity index

CDAI : Crohn's disease activity index

CERA : continuous erythropoietin receptor activator CMV : cytomégalovirus

CFU-E : erythroid colony forming units

CRP : protéine C réactive

CST : coefficient de saturation de la transferrine

D

DCTYB : duodenal cytochrome B

E

EBV : Epstein-Barr virus

EPO : érythropoïétine

F

FeII : fer ferreux

FeIII : fer ferrique

FNLT : fer non lié à la transferrine

H

HPV : papillomavirus humain

HCV : virus de l'hépatite C

HBV : virus de l'hépatite B

HIV : virus de l'immunodéficience humaine

IBDQ : inflammatory bowel disease questionnaire

I

IDM : infarctus du myocarde

IREG1 : iron regulated transporter

L

LPS : lipopolysaccharides

LRR : leucine rich repeat

M

MC : maladie de Crohn

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

N

NFS : numération de formule sanguine

NO : monoxyde d'azote

NOD : nucleotide oligomerisation domain

Nramp/DMT1 : natural resistance associated macrophage protein/divalent metal transporter I

O

OMS : organisation mondiale de la santé

OR : odds ratio

R

RCH : rectocolite hémorragique

RTf : récepteur soluble à la transferrine

S

SCCAI : simple clinical colitis activity index

SCF : stem cell factor

SMR : service médical rendu

T

TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

V

VGM : volume globulaire moyen

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : représentation schématique du gène et de la protéine Card15/Nod2 et les 3 mutations les plus fréquentes [5].

Figure 2 : différenciation des lymphocytes T [12].

Figure 3 : sténose du grêle [5].

Figure 4 : ulcération du colon [5].

Figure 5 : localisation et type de maladie [15].

Figure 6 : stratégie thérapeutique médicamenteuse des MICI.

Figure 7 : métabolisme du fer.

Figure 8 : régulation de l'hepcidine [27].

Figure 9 : absorption du fer en phase active et inactive de la maladie [41].

Figure 10 : physiopathologie de l'anémie inflammatoire [25].

Figure 11 : hémoglobinémie et ferritinémie après supplémentation martiale [58].

Figure 12 : corrélation entre hémoglobinémie et score CCVEII-9 [59].

Figure 13 : taux d'Hb, de TSAT et de ferritine après 12 semaines de traitement [65].

Tableau 1 : classification de Montréal et de Vienne pour la maladie de Crohn [14].

Tableau 2 : classification de Montréal pour la RCH [16].

Tableau 3 : critères biologiques d'une carence martiale [32].

Tableau 4 : apport alimentaire de fer [40].

Tableau 5 : comparaison entre anémie inflammatoire et anémie par carence martiale.

Tableau 6 : spécialités de fer intraveineux.

Tableau 7 : dose de fer à administrer [65].

Tableau 8 : taux de patient répondeurs après 12 semaines de traitement [65].

Tableau 9 : coût total d'une injection de Venofer® et Ferinject® [65].

INTRODUCTION

L'anémie est la complication extra-intestinale la plus fréquemment observée au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ³². Bien que celle-ci impacte fortement la qualité de vie des patients atteints de MICI, l'anémie a pendant très longtemps été sous-estimée, et même s'il existe aujourd'hui plusieurs traitements efficaces, rechercher et traiter l'anémie de ces patient n'a pas toujours été une priorité ⁵⁹.

Il est aujourd'hui clairement établi que l'anémie influence grandement la qualité de vie des patients ainsi que leur symptomatologie ; et que cette manifestation extra-intestinale de la maladie qui touche en moyenne 45% des patients ³¹ est à traiter avec la plus grande attention. Les 2 causes d'anémie les plus fréquentes sont l'anémie par carence martiale, avec une carence en fer qui peut être due à une malabsorption du fer, à des saignements intestinaux ou encore à un apport alimentaire trop pauvre en fer ; et l'anémie inflammatoire, due à la surexpression de cytokines pro-inflammatoires qui vont influencer l'érythropoïèse.

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

Afin de faire de l'anémie une priorité pour ces patients, nous allons établir à l'issue de ce travail, un protocole sur le diagnostic et le traitement de la carence martiale chez les patients atteints de MICI, afin de systématiser la recherche d'une carence martiale, dans le but d'améliorer leur qualité de vie, malgré cette maladie invalidante.

Pour cela, nous commencerons par un bref rappel sur la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, ainsi que sur le métabolisme du fer, puis nous aborderons ensuite le diagnostic de l'anémie et enfin son traitement, avant d'aboutir sur un protocole, applicable dans les services de gastro-entérologies où sont fréquemment hospitalisés les patients atteints de MICI.

PARTIE I : RAPPELS SUR LES MICI

I.1. Historique

Les premières descriptions de maladies inflammatoires de l'intestin remontent au I^{er} siècle après J-C dans les textes d'Arétée de Cappadoce ¹. Bien plus tard en 1837 un médecin écossais John Abercrombie décrit dans son ouvrage les lésions de MICI, il parle alors d' « affections inflammatoires de la membrane muqueuse du canal intestinal ». Puis en 1859 Samuel Wilks en décrit la symptomatologie et la caractérise comme une pathologie à part entière. Il donnera d'ailleurs quelques années plus tard son nom à la RCH (ulcerative colitis UC). En 1932 le Dr Crohn et ses confrères s'intéressent à l' « iléite régionale » dans leur article, ce qui donnera plus tard son nom à la maladie ¹.

I.2. Définition

Le terme de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin rassemble maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH). Elles se caractérisent par une inflammation du tube digestif : la MC peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif alors que la RCH touche préférentiellement le rectum et le côlon. Ces maladies sont responsables de symptômes digestifs tels que douleurs abdominales, diarrhées plus ou moins sanglantes, sténoses, fistules, abcès mais aussi parfois de manifestations extra-digestives : troubles articulaires, cutanées, oculaires ou hépatobiliaires. Les MICI se caractérisent par leur caractère chronique, évoluant entre des phases de poussées et de rémissions. Il existe également un risque de complications telles qu'occlusions intestinale, péritonite ou à terme cancer du côlon ². La RCH touche préférentiellement les hommes (60%) ³, avec un pic d'apparition de la maladie entre 30 et 40 ans ⁴ alors que la MC touche plutôt les femmes (60-70%) ³ avec un pic d'apparition entre 20 et 30 ans ⁴.

I.3. Epidémiologie

Les taux d'incidence et de prévalence des MICI ne cessent d'augmenter ces 50 dernières années dans les pays développés, avec un pic d'incidence dans le nord de l'Europe, le Royaume Uni et l'Amérique du Nord⁴.

En occident, l'incidence de la RCH varie selon les études de 8 à 14 pour 10^5 habitants, et 6-15/ 10^5 pour la maladie de Crohn. La prévalence quant à elle, varie de 120-200/ 10^5 pour la RCH, et 50-200/ 10^5 pour la MC⁴.

Aux Etats Unis le nombre de patients atteints de MICI est estimé à plus de 1,3 millions.

En Europe de récentes études estiment à 1 million le nombre de personnes atteintes de la MC avec une prévalence de 8-214/ 10^5 ; et 1,4 millions pour la RCH avec une prévalence de 21-294/ 10^5 ⁴. On retrouve un gradient d'incidence Nord-Sud en Europe avec une incidence plus forte de MICI dans les pays nordiques (Royaume-Uni, Danemark, Islande) que dans le sud (Croatie, Portugal, Grèce)³.

I.4. Physiopathologie

MC et RCH sont des pathologies multifactorielles avec une physiopathologie complexe. Il a été prouvé que les MICI ne sont pas le fait d'une cause unique mais d'une multitude de facteurs prédisposant avec une susceptibilité génétique, l'influence de facteurs environnementaux, et d'importants désordres immunitaires avec le rôle du microbiote intestinal.

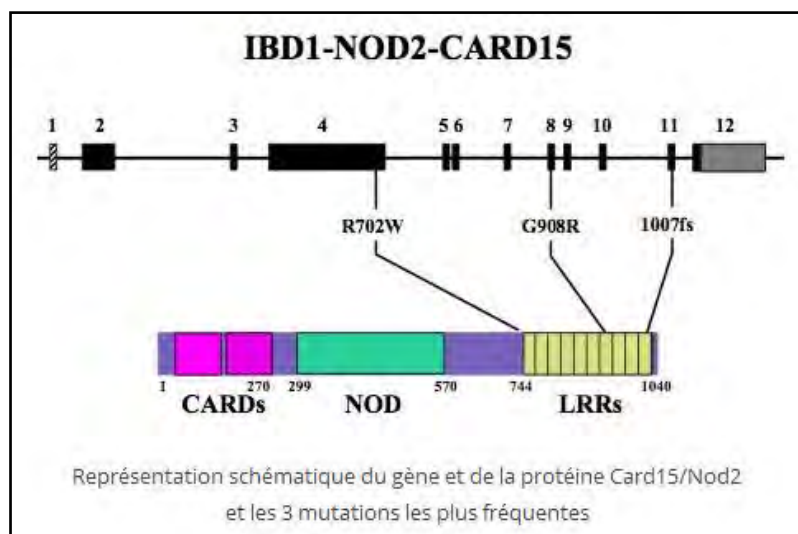
I. 4.1. Facteurs génétiques

Il est établi depuis plusieurs années qu'il existe une forte composante génétique dans les MICI. En effet plusieurs études ont rapportées une prédisposition héréditaire au sein d'une même fratrie : le risque relatif de MICI (risque au sein d'une même fratrie comparé au risque dans la population générale) est de 30-40 pour la MC et de 10-20 pour la RCH⁶. Si on s'intéresse aux cas de jumeaux monozygotes dont l'un est malade : le second aura plus de risques d'être atteint (50-58% pour la MC, 6-14% pour la RCH). A contrario le risque sera

plus faible dans le cas de jumeaux dizygotes (0-12% pour la MC, 0-5% pour la RCH) suggérant donc l'importance de facteurs génétiques³.

Le premier gène de prédisposition identifié et le plus corrélé encore aujourd'hui est NOD2, gène de prédisposition pour la MC situé sur le chromosome 16. 3 variants génétiques ont été identifiés : R702W, G908R et 1007fs. Sa protéine se divise en 3 domaines (voir figure 1) : CARD (Caspase Recruitment Domain) qui est le domaine effecteur, NOD (Nucleotide Oligomerisation Domain), qui est le domaine activateur de la protéine et LRR (Leucine Rich Repeat), domaine de reconnaissance du ligand bactérien. Quand la protéine est inactive, le domaine LRR bloque les autres domaines NOD et CARD. Au moment où le LRR va reconnaître son ligand bactérien, l'inhibition est levée et le domaine CARD va se lier à une kinase et suite à une cascade de signalisation va activer la voie NF- κ B aboutissant à la sécrétion de molécules pro-inflammatoires telles que IL6, IL12, TNF, IL1 β . Dans le cas de mutations, la reconnaissance du LRR avec son ligand est impossible et donc la protéine NOD2 est inhibée, bloquant ainsi la voie d'activation de NF- κ B et entre autre la sécrétion d' α -défensines (protéines bactéricides) aboutissant à une modification pathogène du microbiote intestinal, ce qui dans un second temps, a un effet pro-inflammatoire avec augmentation des taux d'IL1 β ³.

Figure 1 : Représentation schématique du gène et de la protéine Card15/Nod2 et les 3 mutations les plus fréquentes [5].



Il ne s'agit là que d'un exemple car il a été identifié un grand nombre de gènes prédisposant aux MICI, avec un lien plus ou moins avéré : parmi les plus fortement associés, on pourra notamment citer pour la MC les gènes IL23R, impliqué dans le processus de différenciation des lymphocytes Th17, ATG16L1 et IRGM impliqués dans le phénomène d'autophagie de pathogènes intracellulaires, et enfin le gène IL10 pour la RCH.

1.4.2. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux sont également une part importante dans le diagnostic et l'évolution de la maladie. En effet la non concordance de 100% entre des jumeaux monozygotes suffit à prouver que la génétique n'est qu'un des facteurs de risques parmi d'autres. Le tabac, l'appendicectomie, la contraception orale, l'alimentation, le stress et de nombreux autres sont tous des facteurs de l'environnement en lien avec le risque de développer une MICI³.

Le tabac, fortement associé aux MICI, semble présenter un effet protecteur dans la RCH et néfaste dans la MC. Pour le risque de développer une RCH, une méta-analyse a récemment confirmé que les fumeurs ont un OR (Odds Ratio) de 0,58 par rapport aux non fumeurs⁷. Concernant l'évolution de la maladie, une étude a démontré que les fumeurs utilisent moins de corticoïdes que les non fumeurs (52% vs 63%) et subissent moins de colectomie (32% vs 42%)⁷. L'effet favorable de la nicotine a même été étudié en thérapeutique : des patches de nicotine ont un effet thérapeutique supérieur au placebo (OR 2,56), en revanche cette thérapie n'apporte aucun bénéfice par rapport à la thérapie standard⁷.

A contrario, le tabac est un important facteur de risque de développer une MC (OR 1,76). Une récente étude a prouvé que les non fumeurs passent moins de temps en phase de poussées (forme active de la maladie) que les gros fumeurs (>10 cigarettes/ jour) : 33% vs 41%⁷. Concernant l'évolution, l'atteinte est plus conséquente chez les fumeurs : plus de lésions péri-anales, plus de sténoses, plus d'interventions chirurgicales et de façon générale : un risque important de passer d'une simple inflammation à une forme sténosante et invalidante de la maladie⁷. Le risque de poussées de la maladie sera diminué en cas d'arrêt du tabac, par rapport aux patients qui fument toujours. Les fumeurs passifs et notamment les enfants, sont également touchés avec un risque de développer une MICI augmenté : OR 2,04 et 3,02 selon les études. Différentes molécules rentrent en jeu pour expliquer l'impact du tabac sur les

MICI : la nicotine, pour son effet positif dans la RCH, la dioxine pour son activité immunomodulatrice, le cadmium et l'arsenic qui sont à risque de formations d'ulcérations gastriques ⁷.

L'appendicectomie présente également des effets divergents entre MC et RCH. Dans le cas d'une appendicectomie réalisée avant l'âge de 20ans, le risque de développer une RCH est fortement diminué ainsi que le nombre de rechutes ⁸. L'hypothèse retenue est une modification du microbiote intestinal avec un effet protecteur.

A l'inverse le risque de développer une MC est augmenté après une appendicectomie, toutefois ces données sont plus controversées car plus difficile à prouver étant donné que l'appendicite peut être une forme d'entrée dans la maladie ³. En revanche, lorsque l'appendicite perforée constitue une forme d'entrée dans la maladie, cette dernière sera beaucoup plus agressive ³.

Le rôle de la contraception orale est mal établi, il semblerait que cette dernière augmente le risque de MICI mais la contradiction des différentes études ne nous permet pas de conclure sur l'impact exact des contraceptifs oraux ³.

L'alimentation est également un des facteurs de risque pour les MICI : bien que difficile à définir en raison de la diversité alimentaire inter et intra-individuelle, de récentes études sur une large cohorte ont permis de confirmer certaines hypothèses.

Par exemple, la consommation d'une quantité importante de fibres végétales (au moins 24g par jour) diminue le risque de MC ⁸. 2 hypothèses pour justifier cela : premièrement les fibres maintiennent l'intégrité de l'épithélium et empêchent ainsi l'arrivée intempestive de bactéries pathogènes comme *E.Coli*. Deuxièmement les fibres contiennent des ligands permettant d'activer des récepteurs exprimés à la surface de lymphocytes de l'épithélium intestinal, récepteurs impliqués dans la protection contre des antigènes environnementaux.

Une autre étude a mis en évidence le rôle des AG. Une alimentation riche en AG poly-insaturés réduit le risque de RCH ⁸.

De façon plus générale une étude a montré qu'une modification du régime alimentaire pourrait influencer directement le microbiote intestinal, suggérant ainsi que toute modification des habitudes alimentaires pourrait déclencher une poussée de la maladie ⁸.

Le stress, l'anxiété, la dépression sont également une composante importante de la maladie, qui favorisent notamment les rechutes⁸.

Récemment étudié, le sommeil semble également être une donnée importante : selon une récente étude réduire la qualité et le temps de sommeil augmente le risque de rechutes à 6 mois pour la MC mais pas pour la RCH⁹.

1.4.3. Influence du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal renferme 10^{14} bactéries avec plus de 500 espèces différentes¹⁰. Aujourd'hui mieux connu, il est considéré par certains comme un organe à part entière de part ses nombreuses fonctions essentielles à notre organisme : c'est notamment une importante barrière entre l'environnement extérieur et notre système immunitaire. De nombreux arguments sont en faveur d'une influence du microbiote dans les MICI¹¹ : tout d'abord le microbiote des patients diffère de celui des sujets sains avec près de 30% de bactéries habituellement non retrouvées. Il a également été rapporté une diminution de la biodiversité, ainsi qu'une instabilité du microbiote au cours du temps. De plus les lésions sont retrouvées principalement dans les zones du tube digestif où la concentration en bactéries est la plus forte. Et enfin des expérimentations animales, ont montré qu'il est impossible d'induire une MICI sur un animal axénique. Tous ces arguments confirment l'implication du microbiote.

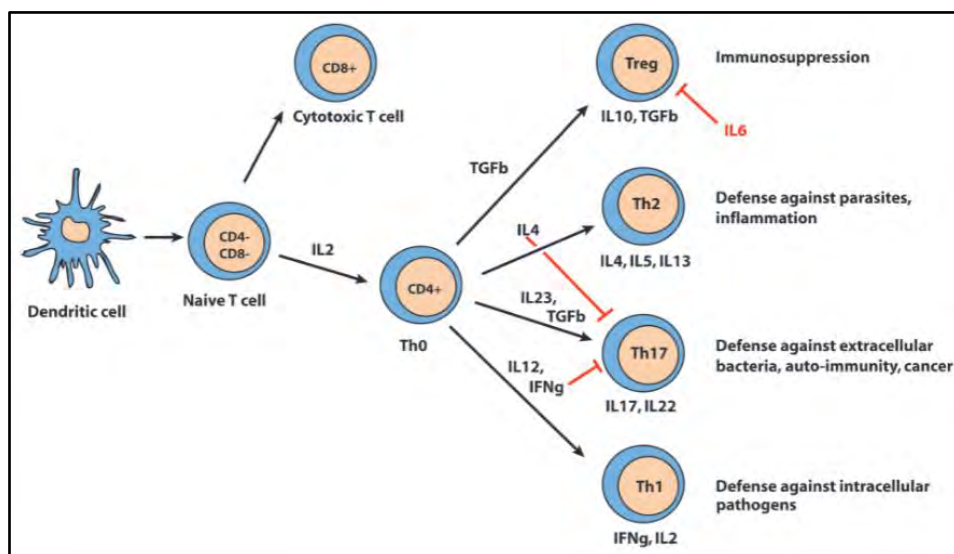
Il a été mis en évidence que le microbiote des patients atteints de MICI contient d'une façon générale moins de bactéries aux propriétés anti-inflammatoires et plus de bactéries pro-inflammatoires¹⁰. Il existe 3 grands groupes bactériens principalement retrouvés dans la flore digestive : *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*³. De nombreuses études ont montré une diminution de la biodiversité du microbiote chez les patients atteints de MICI, notamment dans les groupes *Firmicutes* et *Bacteroidetes*¹⁰ avec une réduction du nombre de bactéries *Faecalibacterium prausnitzii* (groupe *Firmicutes*) et *Bacteroides fragilis* (groupe *Bacteroidetes*), reconnus pour leurs propriétés anti-inflammatoires. A contrario, et notamment dans le cas de la MC, on observe une plus grande proportion d'entérobactéries, habituellement très peu présentes dans le microbiote, avec notamment *Escherichia coli*, qui a développé un nouveau groupe pathogène : les AIEC = *Escherichia coli* adhérents et invasifs, que l'on retrouve en plus grande proportion dans la MC (36% vs 6% dans la population

contrôle). D'autres bactéries pathogènes sont retrouvés en plus grande proportion comme : *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes* et *Yersina enterocolitica*, qui contribuent à la stimulation de cytokines pro-inflammatoires telle que TNF- α .

La barrière intestinale est le siège de l'immunité innée car elle renferme cellules de Paneth, macrophages et cellules dendritiques. Or l'efficacité de cette barrière est remise en cause dans les MICI et on observe une perméabilité de la muqueuse intestinale avec une forte interaction entre la flore digestive et le système immunitaire¹². Ce phénomène pourrait expliquer une perte de tolérance vis-à-vis des bactéries du microbiote. Les cellules dendritiques, considérées comme cellules présentatrice d'antigène aux lymphocytes naïfs Th0, ont pour rôle de favoriser leur différenciation en lymphocytes T régulateurs (Treg) face aux bactéries commensales, et en lymphocytes T effecteurs Th1, Th2 et Th17 en cas d'infection par des pathogènes (voir figure 2). Dans les MICI on retrouve une suractivation des cellules dendritiques avec une très forte différenciation en LT effecteurs et très peu de LTreg¹². Il y a donc perte de tolérance vis-à-vis du microbiote et développement d'une inflammation récurrente.

Tous ces éléments mettent en avant le rôle du microbiote dans les MICI puisque sa modification influence directement notre système immunitaire digestif.

Figure 2 : différenciation des lymphocytes T [12]



I.5. Symptomatologie

Différents symptômes accompagnent les MICI. Tout d'abord une composante digestive où l'on pourra retrouver des douleurs abdominales importantes et parfois invalidantes (spasmes, nausées, vomissement). Egalement des épisodes diarrhéiques majeurs qui pourront être glairo-sanglants ¹. En conséquence il sera fréquemment observé un amaigrissement avec une dénutrition et une altération de l'état général avec asthénie, anorexie, pâleur et anémie.

Les complications que l'on peut observer sont des sténoses du tube digestif avec un risque d'occlusions et d'ulcérations, et des fistules avec un risque de péritonites ou d'abcès (voir figures 3 et 4). À terme le risque principal est le risque de cancer du côlon, notamment pour une maladie évolutive depuis plus de 8 ans ².

Figure 3 : Sténose du grêle [5]

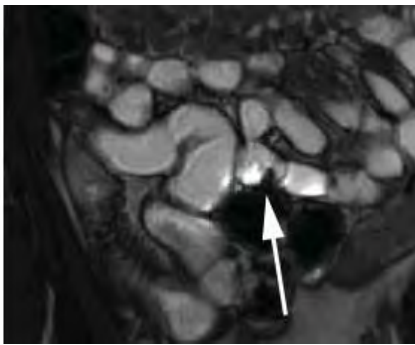
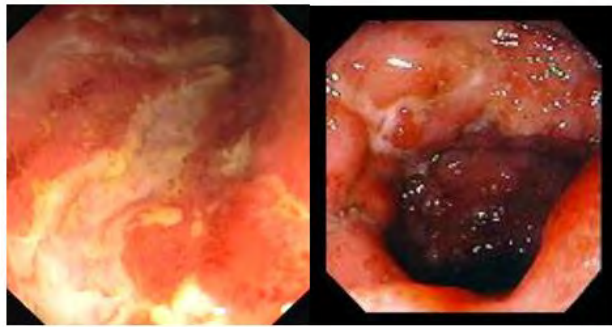


Figure 4 : Ulcérations du colon [5]



Il est également fréquemment associé aux symptômes digestifs des manifestations extra-digestives, qui touchent 1/3 des patients ³. Une étude a montré que ces symptômes sont plus volontiers retrouvés chez des patients sous corticoïdes ou encore chez ceux ayant une atteinte colique ¹³. Ces manifestations sont la conséquence de l'état inflammatoire des MICI, qui ne se limite pas à l'intestin. Parmi les plus fréquents, on retrouve des symptômes articulaires avec des spondylarthrites, des maladies osseuses avec des risques d'ostéopénie voire d'ostéoporose, des manifestations cutanées (érythème noueux par exemple), des manifestations oculaires, principalement des uvéites, des manifestations hépatiques avec un risque de cholangite sclérosante, d'hépatite chronique ou encore de lithiase biliaire. Enfin il peut aussi apparaître des troubles thromboemboliques : en effet l'état inflammatoire perturbe

l'activité de coagulation avec un risque de thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, voire même de complications artérielles (IDM, AVC) ³.

I.6. Classification

La classification de Montréal permet de classer les différentes formes de MC. Elle se base sur 3 critères : l'âge du diagnostic, la localisation et le type de maladie (voir tableau 1).

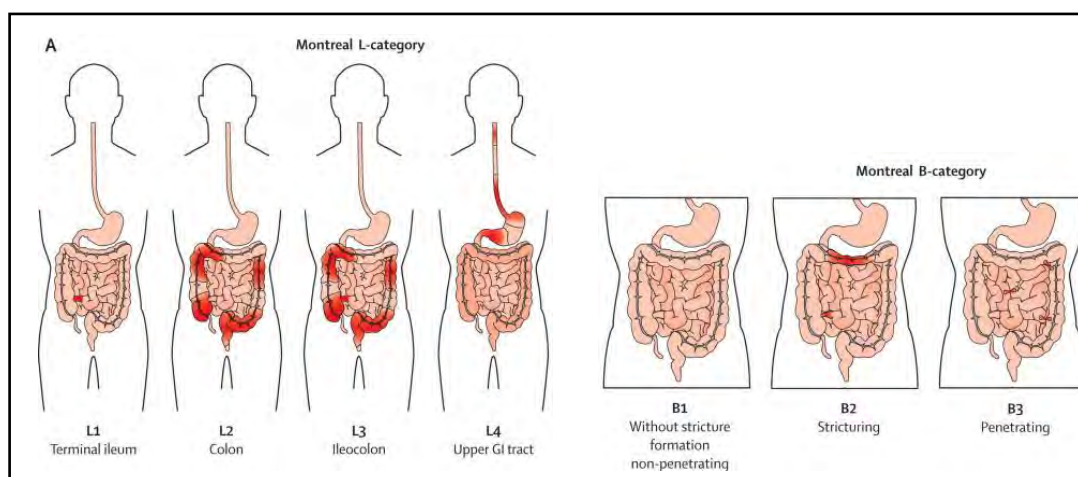
- L'âge de diagnostic se divise en 3 catégories : jusqu'à 16 ans, ce sont les formes pédiatriques, qui sont souvent de localisation plus étendues, de 17 à 40 ans, ce sont les adultes jeunes. Au-delà de 40 ans, ce sont les formes des personnes plus âgées, beaucoup plus rare elles sont souvent moins invalidantes ³.
- La localisation de la maladie est classée en forme iléale pure (partie finale de l'intestin grêle), forme colique pure et forme iléo-colique. A ces 3 localisations peut s'associer une atteinte digestive haute. D'une façon générale les formes iléales sont plus souvent associées à un risque de sténose ou fistule alors que les atteintes coliques sont plutôt associées à des lésions péri-anales ³ (voir figure 5).
- Le type de la maladie est classé en une forme purement inflammatoire ; non sténosante non fistulissante, une forme sténosante et une forme fistulissante.

Tableau 1 : Classification de Montréal et de Vienne pour la maladie de Crohn [14]

	Vienna	Montreal
Age at diagnosis	A1 below 40 y	A1 below 16 y
	A2 above 40 y	A2 between 17 and 40 y
		A3 above 40 y
Location	L1 ileal	L1 ileal
	L2 colonic	L2 colonic
	L3 ileocolonic	L3 ileocolonic
	L4 upper	L4 isolated upper disease*
Behaviour	B1 non-stricturing, non-penetrating	B1 non-stricturing, non-penetrating
	B2 stricturing	B2 stricturing
	B3 penetrating	B3 penetrating
		p perianal disease modifier†

*L4 is a modifier that can be added to L1–L3 when concomitant upper gastrointestinal disease is present.
†“p” is added to B1–B3 when concomitant perianal disease is present.

Figure 5 : Localisation et type de maladie [15]



Pour la RCH, la classification de Montréal se base sur 2 critères : la localisation et la sévérité. La localisation classe les atteintes en 3 catégories : proctite (atteinte du rectum), colite gauche ou colite extensive (au-delà de l'angle gauche). Même si cette localisation peut évoluer dans le temps, cela semble être une classification pertinente pour adapter le traitement : on

proposera un traitement par voie rectale pour les formes basses, et un traitement oral pour les formes extensives ³.

Tableau 2 : Classification de Montréal pour la RCH [16]

	Montréal
Extension	E1 : proctite
	E2 : colite gauche (distale à l'angle splénique)
	E3 : colite étendue (proximale à l'angle splénique)

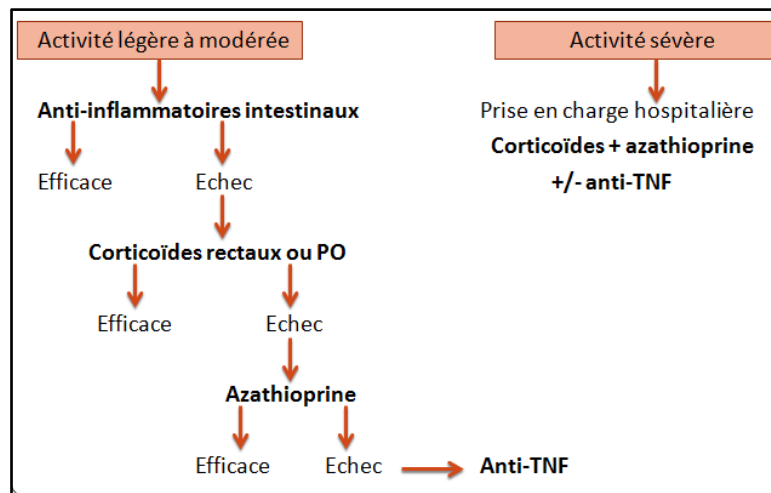
I.7. Diagnostic

Le diagnostic des MICI se fait en 3 temps. D'une part le diagnostic doit être envisagé sur la symptomatologie que l'on vient d'évoquer. Ensuite ce diagnostic devra être confirmé histologiquement par des examens endoscopiques avec biopsies ¹⁷. Et dans un troisième temps le diagnostic pourra être appuyé par un bilan biologique ¹⁷. On recherche la CRP, protéine de l'inflammation qui sera fortement augmentée en phase de poussée. NFS et ferritinémie pour rechercher une anémie par carence matiale. La créatininémie peut être recherché pour vérifier l'absence de néphropathie. ALAT, γ -GT et phosphatases alcalines sont dosés pour un bilan hépatique initial. L'albuminémie, la vitamine B12 et les folates sériques sont recherchés pour vérifier l'état nutritionnel. La calprotectine fécale, facultative car non remboursée, est une protéine de l'inflammation que l'on peut rechercher pour confirmer le diagnostic ¹⁸. La sérologie des ASCA et pANCA, également non remboursée, peut permettre de distinguer une MC d'une RCH en cas de doute ¹⁷. Des examens complémentaires pourront également être faits : échographie, entéro-IRM, etc.

I.8. Traitements

La stratégie thérapeutique médicamenteuse des MICI peut être résumée dans le schéma ci-dessous.

Figure 6 : Stratégie thérapeutique médicamenteuse des MICI



Les médicaments utilisés en première intention d'une poussée légère ou modérée sont les anti-inflammatoires intestinaux qui vont inhiber la synthèse des prostaglandines. Parmi ces médicaments on peut citer la mésalazine (= Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®) en suppositoires ou comprimés ou la sulfasalazine (= Salazopyrine®) en comprimés ¹⁹.

En cas d'échec du traitement, les médicaments de 2^{ème} intention sont les corticoïdes par voie rectale: hydrocortisone (= Colofoam®) et bétaméthasone (=Betnesol®) en lavements.

En 3^{ème} intention viennent les corticoïdes par voie orale, qui pourront être d'action systémique : bétaméthasone (= Celestene®), prednisone (= Cortancyl®), prednisolone(= Solupred®) ou d'action iléale: budésonide (= Entocort®, Mikicort®) qui sont des gélules gastro-résistantes à libération prolongée dans l'iléon et le colon ascendant ¹⁹.

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

Et enfin dans les formes non contrôlées/mal tolérées par un traitement corticoïde ou immunosuppresseur et lors de poussées sévères, on peut proposer un traitement par anti-TNF

¹⁹. 3 anti-TNF α sont utilisés dans les MICI. Le premier est Infliximab (=Remicade®) en perfusion intraveineuse à l'hôpital à 5mg/kg/j (max 10mg/kg/j) selon un schéma d'administration précis: S0, S2, S6, puis toutes les 8 semaines. Le deuxième est Adalimumab (=Humira®) en traitement sous cutanée à domicile selon le schéma d'administration suivant: 80mg à S0 puis 40mg toutes les 2 semaines. En l'absence de réponse thérapeutique il est possible d'augmenter les doses à 160mg (S0), 80mg (S2), puis 40mg toutes les semaines. Enfin un troisième anti-TNF α est maintenant disponible pour la RCH : le golimumab (=Simponi®) administré par voie sous cutanée à la posologie de 200mg à S0, 100mg à S2, puis 50mg toutes les 4 semaines. Pour les patients de plus de 80kg la posologie d'entretien est de 100mg toutes les 4 semaines. Il existe de nombreuses contre-indications et précautions à prendre avant l'instauration d'un traitement anti-TNF. Le traitement sera contre-indiqué en cas de tuberculose évolutive (radio pulmonaire), d'infection sévère (sérologies virales et vaccinations à vérifier : CMV, EBV, HPV, HCV, HBV, HIV...), d'antécédents d'hypersensibilité sévère et en cas d'insuffisance cardiaque. Il faut également un suivi dermatologique régulier (recherche de naevus), et un suivi gynécologique.

Une nouvelle molécule qui vient tout juste d'obtenir l'AMM en France (mai 2014) semble prometteuse pour les MICI. Il s'agit du vedolizumab ²⁰, commercialisé sous le nom d'Entyvio®. C'est un AcMc qui se lie à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ qui est une molécule d'adhésion nécessaire à la migration des LT vers l'intestin. L'intérêt principal ici est qu'il s'agit d'une thérapie très ciblée car cette molécule est retrouvée quasi exclusivement dans l'intestin et de ce fait, les effets indésirables systémiques sont limités. Entyvio® est indiqué dans les formes modérées à sévères chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante/perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF. Le schéma d'administration est semblable au Remicade® : perfusion iv à l'hôpital, S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines.

Dans certains cas les traitements médicamenteux sont inefficaces et il faudra avoir recours à la chirurgie : dans le cas de la MC il s'agira de résections limitées qui ne guérissent pas la maladie, et la récurrence apparaîtra alors le plus souvent sur le siège de la précédente intervention. Dans le cas de la RCH c'est une colectomie totale à visée curative qui sera proposée ¹.

PARTIE II : LE METABOLISME DU FER

II.1. Ses localisations

Notre organisme contient en moyenne 4g de fer, ce qui en fait l'oligo-élément le plus présent chez l'Homme. 25% de ce fer est stocké, principalement via la ferritine qui en est la 1^{ère} protéine de stockage. Les autres 75% constituent le fer fonctionnel, que l'on retrouve dans les molécules d'hémoglobine en grande partie (60%), la myoglobine et d'autres protéines héminiques (peroxydase, cytochrome) ou non héminiques (ribonucléotide réductase). Enfin une faible proportion circule dans le plasma (0,1%) lié à la transferrine (β globuline à rôle de transport du fer)²¹.

II.2. Mécanismes d'absorption

L'apport de fer exogène est fourni par notre alimentation. Il est absorbé par les entérocytes de l'intestin grêle. Le fer héminique ou ferreux (FeII) que l'on retrouve dans la viande a une bonne biodisponibilité (20-30%) tandis que le fer non héminique ou ferrique (FeIII) issu des fruits et légumes n'est absorbé qu'à 5%. Sa biodisponibilité pourra être augmentée en cas d'apport de vitamine C, ou au contraire diminué par un apport en calcium ou la consommation de thé et café²². Au total l'alimentation fournit quotidiennement 1-2mg de fer absorbé, ce qui suffit pour compenser le fer excrété²³.

Le fer endogène quant à lui, est fourni grâce à la phagocytose des globules rouges sénescents via les macrophages, ce qui génère 22mg de fer biodisponible²⁴.

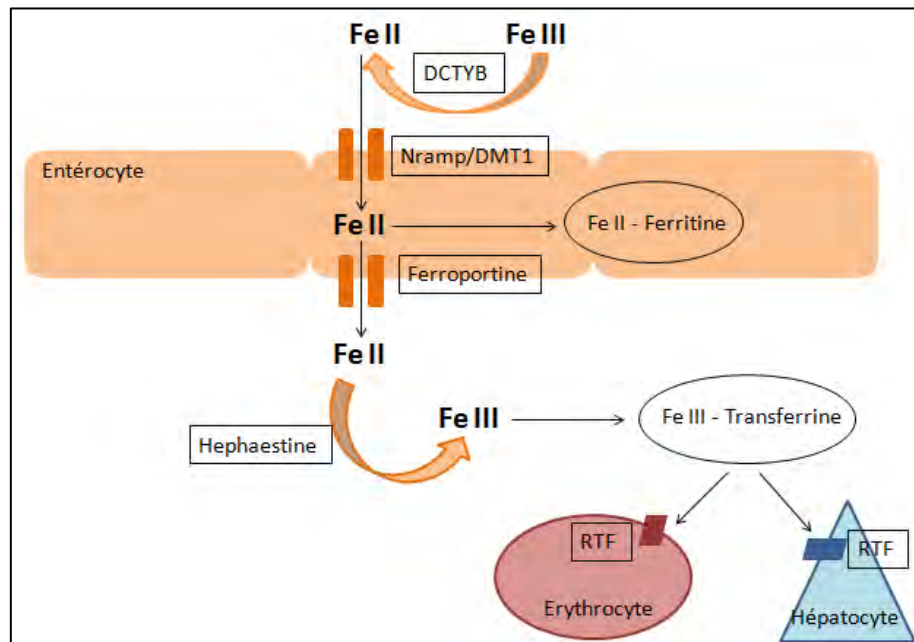
Ces apports endogènes et exogènes permettent de compenser les besoins quotidiens en fer pour l'érythropoïèse²³.

II.3. Les mécanismes de transferts : le métabolisme

Le métabolisme du fer est résumé dans le schéma ci-après (voir figure 7). Le fer, principalement présent sous forme FeIII est d'abord réduit en FeII grâce à des réductases,

telles que DCTYB (Duodenal cytochrome B) dont l'expression est fonction de la quantité de fer présente²². Ensuite FeII pénètre par le pôle apical d'un entérocyte de l'intestin grêle via un transporteur membranaire : Nramp/DMT1 (Natural Resistance Associated Macrophage Protein/Divalent Metal Transporter 1). Il s'agit d'un co-transporteur de protons et FeII, codé par le gène SLC11A2, indispensable à l'absorption intestinale du fer, dont l'expression est fonction du taux de fer aussi bien endogène qu'exogène²². Une fois absorbé, le fer peut être stocké grâce à la ferritine, ou alors transféré au pôle basal de l'entérocyte, où il sera pris en charge par un second transporteur membranaire, la ferroportine (=IREG1 = Iron Regulated Transporter), protéine transmembranaire codée par le gène SLC40A1²² permettant au fer de quitter la cellule. Il est ensuite immédiatement oxydé en FeIII grâce à l'héphaestine²³. A l'état ferrique, il va se fixer à la transferrine ; protéine de transport plasmatique synthétisé au niveau hépatique qui peut fixer jusqu'à 2 atomes de fer et permet à ce dernier de rentrer dans les cellules et tissus de notre organisme. En moyenne le taux de saturation de la transferrine est compris entre 30 et 45% mais lorsque celui-ci augmente trop, il peut apparaître une forme de fer non lié à la transferrine (FNLT), toxique pour notre organisme, qui est capté par le foie²². Afin de permettre l'importation du fer lié à la transferrine, les cellules expriment à leur surface des récepteurs à la transferrine (RTf) qui permettent l'internalisation de ce complexe dans nos cellules (érythroblastes, hépatocytes...) ²⁴. L'affinité du RTf pour la transferrine est régulé par un complexe formé entre la protéine HFE, la $\beta 2$ microglobuline et le RTf afin de moduler l'importation de fer²². Une mutation du gène HFE est d'ailleurs retrouvée dans certaines formes d'hémochromatose empêchant à la protéine HFE de s'associer à la $\beta 2$ microglobuline. Une fois internalisé, le fer peut alors participer à l'érythropoïèse, entre autre, et il sera recyclé au moment de la phagocytose des globules rouges sénescents par les macrophages de la rate et de la moelle osseuse. Là, le fer libéré peut : soit être stocké dans la ferritine (foie et rate), soit être externalisé par la ferroportine, pour à nouveau se lier à la transferrine et participer à un nouveau cycle d'érythropoïèse²³.

Figure 7 : métabolisme du fer



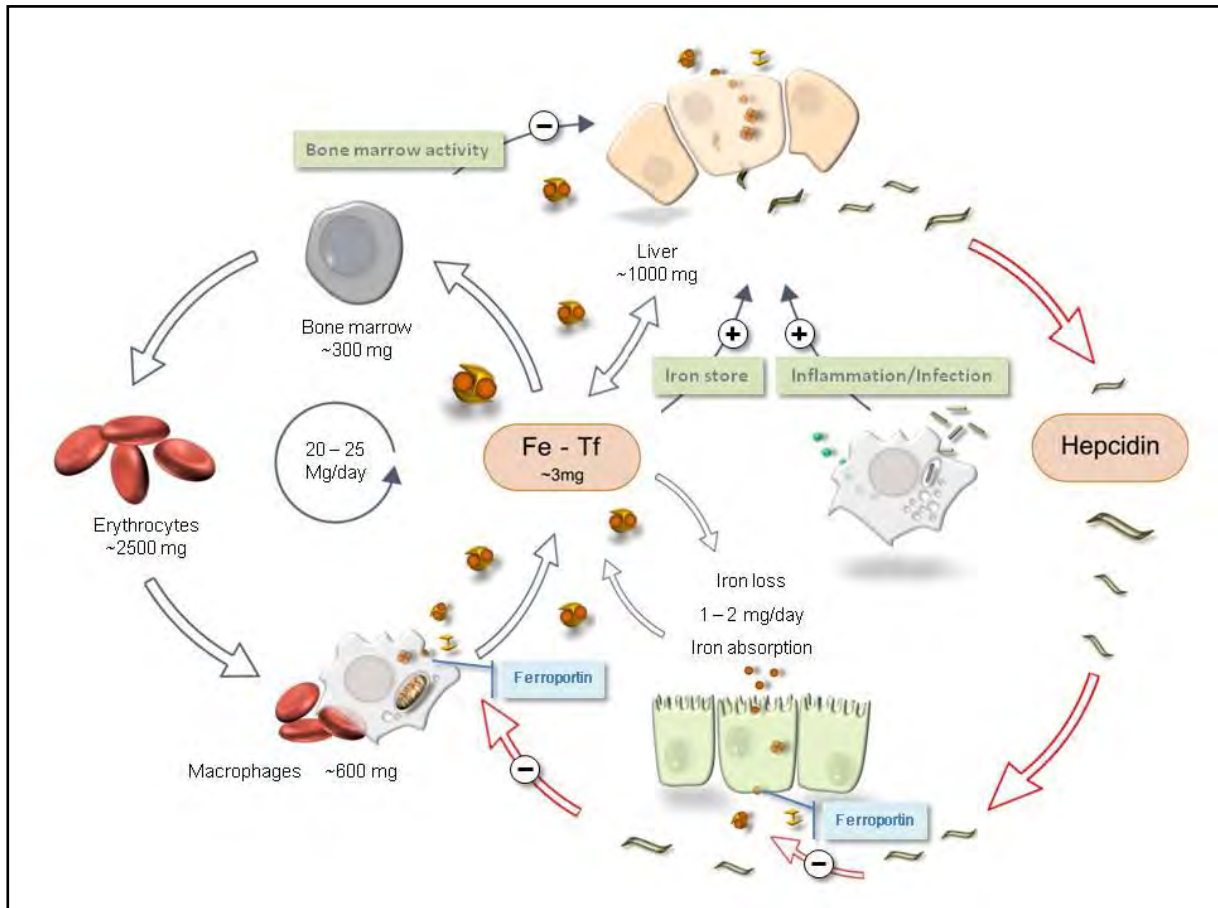
II.4. Homéostasie du fer

L'homéostasie du fer est régulée par l'hépcidine (voir figure 8). L'hépcidine est un peptide circulant anti-infectieux synthétisé par le foie dont la découverte a permis de mieux comprendre les mécanismes de régulation de l'homéostasie du fer ²⁵ : l'hépcidine est un peptide hyposidérémiant qui agit en se liant la ferroportine (protéine exportatrice du fer) afin de dégrader cette dernière. Ainsi, l'hépcidine agit sur 2 points clés : elle inhibe à la fois l'absorption intestinale du fer au niveau des entérocytes ainsi que la libération du fer stocké dans les macrophages ²⁵ et bloque ainsi tout flux cellulaire de fer. L'hépcidine est essentielle à cette fonction d'homéostasie puisque notre organisme est incapable d'éliminer le fer absorbé en excès. La surexpression d'hépcidine sera responsable d'une anémie avec carence martiale et au contraire, son absence conduit à une surcharge en fer.

Physiologiquement, la synthèse d'hépcidine sera inhibée en cas d'anémie, d'hypoxie ou d'accélération de l'érythropoïèse afin de faciliter la biodisponibilité du fer. Au contraire, celle-ci sera stimulée lorsqu'il y a une surcharge en fer ou encore en cas d'inflammation : en effet l'IL-6 produite lors d'états inflammatoires va stimuler la synthèse d'hépcidine ²⁶. Cette dernière est donc en grande partie responsable des anémies dans les maladies inflammatoires

chroniques. L'hépcidine joue donc un rôle essentiel pour l'homéostasie du fer mais est également au cœur du problème des anémies dans les MICI, que nous aborderons plus loin.

Figure 8 : Régulation de l'hépcidine [27]



II.5. Carence martiale : épidémiologie, marqueurs biologiques et signes cliniques

La carence martiale, bien que longtemps sous-estimée, est la principale cause d'anémie chez les patients atteints de MICI. La prévalence de la carence martiale au cours des MICI varie selon les études : en fonction des cohortes de patients et de la définition de la carence martiale²⁸. Elle peut aller de 36% pour une étude de 254 patients atteints de MC²⁹ (critères de carence martiale non précisés) à 90% pour une étude avec 33 patients non anémiés atteints de MC³⁰ (CST < 20%). La prévalence moyenne de la carence martiale, calculée à partir des différentes

études disponibles dans la littérature est de 45% ³¹, ce qui en fait donc un problème récurrent au cours des MICI qu'il est important de prendre en considération.

Les principaux marqueurs biologiques permettant de définir une carence martiale dans les MICI sont la ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine. Une anémie (Hb < 13g/dl chez l'homme et < 12g/dl chez la femme selon l'OMS) hypochrome (TCMH < 28 pg/GR) et microcytaire (VGM < 80 fl) peut faire évoquer une carence martiale, toutefois leur évolution trop tardive n'est que peu utile à l'évaluation du fer fonctionnel.

La ferritine, principale protéine de stockage du fer est le marqueur qui reflète le mieux les réserves en fer. Les valeurs physiologiques varient de 20 à 200 µg/L pour la femme et de 30 à 300 µg/L pour l'homme ²³. Une ferritinémie inférieure à 30 µg/L est un critère diagnostic pour une carence martiale avec une évolution possible vers une anémie hypochrome ferriprive, à condition que le patient ne soit pas en période de poussée inflammatoire de la maladie, car le processus inflammatoire peut augmenter le taux de ferritine. Dans ce cas, on peut considérer qu'il y a une carence même si le taux de ferritinémie est supérieur à 100 µg/L.

Le coefficient de saturation de la Transferrine (CST), 2^{ème} marqueur essentiel pour évoquer une carence martiale, devra quant à lui être inférieur à 20 % pour définir une carence martiale d'après les dernières recommandations européennes ³². Le CST se calcule à l'aide du taux de fer sérique (dosé seul il ne présente aucun intérêt car non spécifique d'une carence en fer et variable selon le cycle nycthéral ²³) ; et de la quantité de transferrine. On obtient le CST à l'aide de la formule suivante :

$$CST = \frac{\text{fer sérique } (\mu\text{mol/L})}{\text{transferrine } (g/L) \times 25} \times 100.$$

En conditions physiologiques, il varie de 20 à 40 % chez l'homme et de 15 à 35 % chez la femme ²³. Il reflète bien le transport du fer, et en cas de diminution, il faut s'attendre à une diminution de livraison du fer pour l'érythropoïèse et donc à une anémie.

Un troisième marqueur intéressant pour définir une carence martiale est le récepteur à la transferrine (RTf): ce dernier permet de distinguer une anémie par carence martiale pure d'une anémie inflammatoire. En effet, celui-ci sera augmenté en cas de carence martiale, mais à contrario, son taux n'augmentera pas en cas d'inflammation. Ce marqueur sera donc un outil intéressant pour définir le type d'anémie, ce dont nous reparlerons dans la 3^{ème} partie. Les

critères biologiques définissant une carence martiale dans les MICI sont reportés dans le tableau ci après.

Tableau 3 : critères biologiques d'une carence martiale

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

La carence martiale peut également se détecter de part ses nombreux signes cliniques évocateurs. Le principal symptôme et le plus fréquent est l'asthénie, une récente étude a montré qu'un apport en fer par voie orale (versus placebo) chez des femmes de 18 à 55 ans fatiguées mais non anémique avait un effet bénéfique constaté ³⁴. La carence en fer a également un impact sur la capacité à l'effort: en effet de nombreuses études ont montré qu'une carence en fer sans anémie diminuait significativement l'endurance physique ³⁵, la force musculaire ainsi que les capacités pulmonaires ³⁶. Cette carence peut également se traduire par une altération des fonctions cognitives : une récente étude a démontré que supplémenter en fer une personne carencée améliore de façon significative ses capacités à apprendre, mémoriser et être attentif ³⁷. Le manque de fer peut également se manifester sous la forme du syndrome des jambes sans repos ³⁸. Un autre symptôme important est l'alopécie : en effet une récente étude incluant plus de 5110 femmes de 35 à 60 ans a montré que 59% des femmes ayant une perte excessive de cheveux avait une ferritinémie basse (<40 µg/L) ³⁹. La carence en fer peut également induire une altération de la thermorégulation ⁴⁰, des ongles cassants, et bien sûr le risque d'anémie.

PARTIE III : EXPLORATION DE L'ANEMIE DANS LES MICI

III.1. Généralités

L'anémie est la complication la plus fréquemment rencontrée au cours des MICI. De multiples étiologies sont en cause dont 2 principales. La première étiologie est la carence martiale, qui peut s'expliquer de différentes façons : une modification du régime alimentaire, une malabsorption intestinale ou encore des saignements intestinaux peuvent justifier une anémie par carence martiale. La deuxième étiologie volontiers retrouvée est l'anémie inflammatoire ou anémie des maladies chroniques, qui s'explique par l'action de médiateurs de l'inflammation qui modifient le métabolisme du fer et l'érythropoïèse ³³.

III.2. Anémie par carence martiale

III.2.1. Due au régime alimentaire

Le régime alimentaire des patients atteints de MICI est souvent altéré afin de réduire les symptômes digestifs de la maladie. Ces modifications peuvent avoir pour conséquence une diminution d'apport en fer ou de sa biodisponibilité par rapport à une population contrôle. Une étude réalisée en 2004 s'est consacrée aux habitudes alimentaires de 91 patients atteints de MICI et 91 personnes saines (population contrôle) sur une semaine entière ⁴¹. Cette étude a montré que l'apport en fer est plus faible chez les patients atteints de MICI que chez les personnes saines (9,3 mg/j vs 11,6 mg/j). Bien que cette diminution d'apport en fer soit constatée pour tous les sous groupes de patients, elle n'est significative que pour les femmes de moins de 50ans et pour les hommes. L'apport en fer par kcal est lui aussi réduit de façon significative chez les patients (4,5 mg/1000kcal vs 5,6 mg/1000kcal). Dans un troisième temps, ils ont montré que peu de patients consomment la quantité de fer recommandé dans les apports nutritionnels de référence qui sont 14,8 mg/j pour les femmes de moins de 50ans et

8,7 mg/j pour les femmes de plus de 50ans et pour les hommes. Seuls 32% des patients atteignent cette valeur, contre 42% dans la population contrôle.

En regardant de plus près leur alimentation, ils n'ont retrouvés aucune différence significative entre les 2 groupes concernant l'apport énergétique journalier, ou encore l'apport de protéines, lipides et glucides. Ainsi, la viande ou même les légumes apportent aux deux groupes la même quantité de fer. En revanche les céréales, moins consommées par les patients contribuent à un apport amoindri en fer, et notamment les céréales que nous consommons au petit-déjeuner n'apportent que 0,9 mg/j de fer contre 2,4mg/j dans la population contrôle (voir tableau 4).

Tableau 4 : apport alimentaire de fer [41]

	Fe intake (mg/d)				<i>P</i> †
	Controls		Cases		
	Mean	SD	Mean	SD	
Cereals	5.6	3.6	3.9	2.0	< 0.001
Bread‡	2.4	1.0	2.1	1.2	0.04
Breakfast cereals‡	2.4	3.4	0.9	1.2	< 0.001
Meat	1.6	1.0	1.9	1.4	0.1
Vegetables	1.6	0.8	1.6	1.0	0.9

* For details of subjects and procedures, see pp. 142–143.

† These outcomes represent subgroup analysis from a previously established difference in Fe intake (see Fig. 1) so *P* values have not been presented with Bonferroni correction.

‡ Selected food subgroups.

Ils se sont ensuite intéressés spécifiquement au fer héminique puis non héminique, ainsi qu'à différents facteurs influençant leur absorption. Le fer héminique, qui représente environ 15% du fer biodisponible dans notre organisme, est retrouvé en quantité équivalente dans les 2 groupes. En revanche le fer non héminique est moins retrouvé chez les patients (8,4 mg/j vs 10,8 mg/j). Cela peut se comprendre car le fer non héminique est principalement retrouvé dans les aliments riches en fibre, qui sont justement les aliments évités par les patients par crainte d'une exacerbation des symptômes digestifs. Toutefois si on s'intéresse à la biodisponibilité estimée du fer non héminique, il n'y a plus de différence entre les 2 populations. Cette estimation se calcule avec la quantité de fer non héminique consommé, mais également en tenant compte de la quantité de protéines animales, d'acide ascorbique et d'acide phytique consommé. En effet l'acide ascorbique (utile à l'absorption du fer) est moins

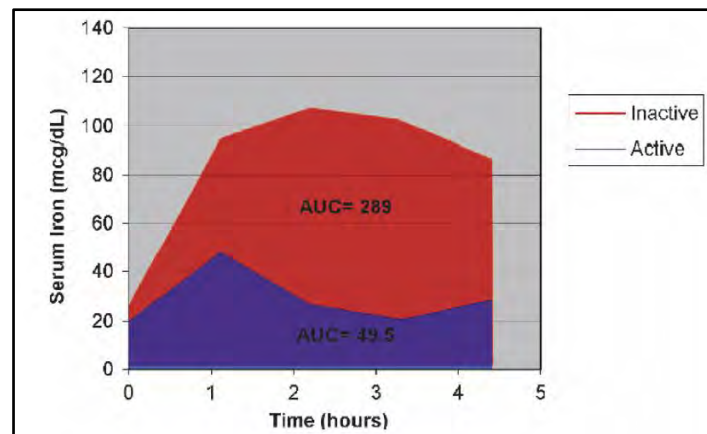
retrouvé chez les patients (car ces derniers consomment moins volontiers des fruits) de même que l'acide phytique, qui lui, réduit l'absorption du fer (principalement retrouvé dans les céréales et légumineuses). L'un dans l'autre la biodisponibilité estimée du fer non héminique est sensiblement identique entre les 2 groupes. Pourtant si on cumule la quantité de fer héminique et non héminique potentiellement biodisponible, il existe une différence significative : 1,11 mg/j pour les patients contre 1,34 mg/j pour la population contrôle. En conclusion, cette étude a mis en évidence un apport en fer réduit chez les patients atteints de MICI, très certainement lié à un régime alimentaire pauvre en certaines céréales, qui contribue à un état de carence martiale fréquemment retrouvé chez ces patients. Si modifier le régime alimentaire est à risque d'augmenter les symptômes digestifs, la question d'une supplémentation en fer par voie orale ou intraveineuse semble une alternative à considérer.

III.2.2. Par malabsorption intestinale

Les MICI s'accompagnent fréquemment d'une malabsorption intestinale : il s'agit d'une malabsorption d'un ou plusieurs nutriments, notamment le fer, à travers la barrière intestinale. De multiples étiologies peuvent être retrouvées dans le cas des MICI.

Une étude sur 19 patients atteint de MC dont certains sont en poussées et d'autres en rémission, s'est intéressé à la concentration en fer après ingestion de celui-ci par voie orale ⁴². Dans le cas de forme inactive de la maladie : la concentration en fer accroît fortement puis se stabilise jusqu'à H4, alors que dans les formes actives de la MC : la concentration augmente légèrement à H1 puis décroît rapidement. Cette même étude a comparé l'aire sous la courbe pour l'absorption de fer pour un même sujet à 2 moments clés : en phase active puis inactive de la maladie, après ingestion de fer à raison de 1mg/kg. On constate bien une différence significative entre la phase active avec une AUC de 49,5 et la phase inactive avec une AUC de 289. Dans cette étude, les chercheurs ont corrélés cette malabsorption intestinale du fer au caractère inflammatoire de la maladie ; avec une élévation du taux d'IL-6 et de la CRP inversement proportionnelle à la diminution de l'AUC. Nous traiterons la composante inflammatoire de l'anémie dans une prochaine partie.

Figure 9 : Absorption du fer en phase active et inactive de la maladie [42]



La deuxième hypothèse envisagée pour justifier la mauvaise absorption intestinale du fer en cas de MICI concerne le microbiote intestinal : en effet les bactéries de la flore digestive semblent avoir un impact sur l'absorption du fer par notre organisme. Une augmentation quantitative ($>10^5/\text{ml}$) mais également qualitative de bactéries, encore appelé « pullulation microbienne » fréquemment retrouvé lors des maladies inflammatoires intestinales, est en faveur d'une mauvaise absorption des nutriments⁴³ et notamment du fer. Une récente étude⁴⁴ a mis en évidence le cas d'un jeune homme de 23 ans, atteint d'anémie chronique depuis l'enfance, réfractaire aux traitements, et associant une diarrhée chronique. Malgré une supplémentation en fer par voie iv, son taux d'Hb reste très faible : 5,4g/dl. Suspectant une pullulation microbienne intestinale, le patient est alors traité par antibiothérapie : amoxicilline-acide clavulanique + metronidazole pendant 2 semaines, puis à nouveau supplémenté en fer iv. Son taux d'Hb est alors remonté à 9,3g/dl, son taux de fer lui aussi s'est stabilisé, et ses symptômes digestifs se sont résolus. Bien que peu représentative (un seul sujet étudié) cette étude permet de pointer du doigt le rôle des bactéries dans l'absorption intestinale du fer et la régulation de la concentration bactérienne semble être une des solutions pour faciliter l'absorption intestinale du fer dans le cas d'anémie par carence martiale, réfractaire aux différents types de supplémentation. Dans les MICI, ces formes de pullulation microbienne, sont notamment retrouvés là où il y a des fistules⁴³.

Si on continue à s'intéresser aux bactéries intestinales, une diminution du taux de lactobacilles pourrait induire une malabsorption intestinale du fer, or, certaines études ont mis en évidence une diminution des lactobacilles dans le microbiote des patients atteints de MC³. Une étude

en Inde⁴⁵ réalisée sur des femmes qui présentent une anémie par carence martiale montre une diminution significative du taux de lactobacilles chez les patientes anémiées par rapport à la population contrôle. A contrario, les autres bactéries étudiées (*Bifidobacterium*, *Bacterioides*, *Eubacterium* et *Clostridium*) présentent le même taux dans les 2 groupes : aucune différence significative n'a pu être retrouvée. Le rôle des lactobacilles dans l'absorption du fer est multiple : d'une part ils facilitent la formation d'AG à courtes chaînes qui vont faciliter l'absorption du fer et d'autre part ils inhibent les acides phytiques, qui, comme nous l'avons vu précédemment, bloquent l'absorption du fer⁴⁶.

Autre hypothèse qui pourrait justifier une malabsorption en fer : le syndrome du grêle court⁴⁷. Ce syndrome fait suite à une résection intestinale d'une partie de l'intestin grêle. On parle de syndrome du grêle court quand il reste moins de 1m50 à 2m d'intestin grêle post-duodéal, ce qui peut être le cas après une résection chirurgicale dans le cas de MICI. Suite à de telles résections, l'intestin doit s'adapter et ce raccourcissement a bien sûr un impact sur le fonctionnement intestinal tout entier, avec notamment une malabsorption fonctionnelle de nombreux nutriments (dont le fer) suite à la chirurgie.

III.2.3. Par saignements intestinaux

Les hémorragies digestives sont la première cause d'anémie par carence martiale. Chez la femme en âge de procréer, les saignements menstruels sont la première cause de carence martiale⁴⁸. Toutefois ces pertes sanguines ne s'intéressent qu'à une certaine catégorie de la population (femme en âge de procréer) et ne sont pas pertinentes d'une MICI. De façon plus générale, et c'est ce qui va nous intéresser ici, la perte excessive de fer s'explique par la présence de saignements digestifs⁴⁹. Dans le cas des MICI, il n'est pas rare d'observer des pertes sanguines digestives, que ce soit à l'intestin grêle, au côlon, au rectum ou encore à l'anus. Ces saignements sont la cause des différents symptômes de la pathologie : abcès, perforation, fissure, hémorroïdes, fistules, etc. S'ils sont conséquents ils peuvent être la cause de carence martiale chez ces patients.

III.3. Anémie inflammatoire

L'anémie inflammatoire, encore appelé « anémie des maladies chroniques » par les anglo-saxons, se caractérise par des perturbations de l'homéostasie du fer, avec une déviation du fer libre circulant vers ses sites de stockage, limitant ainsi la biodisponibilité du fer pour l'érythropoïèse⁵⁰ (voir figure 10).

III.3.1. Augmentation des stocks en fer

Pour mettre en évidence ce phénomène, une étude s'est intéressée à des souris auxquelles on injecte les cytokines pro-inflammatoires IL-1 et TNF- α . Elles développent alors rapidement une carence martiale et une anémie, imputable à la synthèse de ferritine (principale protéine de stockage du fer) stimulée par les cytokines⁵⁰. Dans les maladies inflammatoires, c'est la phagocytose des érythrocytes et le transporteur DMT1 qui participent au stockage du fer dans les macrophages. INF- γ , TNF- α et lipopolysaccharides (LPS) augmentent l'expression de DMT1, et donc en conséquence, augmentent l'absorption du fer par les macrophages. Les cytokines pro-inflammatoires participent également à la rétention du fer dans les macrophages en diminuant l'expression de ferroportine (protéine exportatrice de fer) et empêchant ainsi au fer de quitter les cellules⁵⁰.

Les cytokines anti-inflammatoires comme IL-10 peuvent aussi induire une anémie. Une étude randomisée⁵¹, menée en double aveugle, s'est intéressée à l'impact de l'IL-10 dans l'anémie inflammatoire. Pour cela 329 patients atteints de MICI en phase de poussée ont été sélectionnés. 66 patients ont reçu le placebo et les autres patients ont été divisés en 4 groupes, où chaque groupe a reçu une dose différente d'IL-10, quotidiennement et pendant 28 jours. On observe alors une diminution significative du taux d'hémoglobine dans les groupes ayant reçu une forte dose d'IL-10 (3 groupes sur 4) contrairement au groupe placebo, suggérant ainsi l'induction d'une anémie par l'IL-10. Au cours de cette thérapie, ils ont également mis en avant une augmentation significative du taux de ferritine (à J15), ainsi que du taux de RTf plus tardivement (à J30). L'anémie dans ce cas peut s'expliquer par la stimulation de synthèse de ferritine qui va donc induire le stockage du fer, avec pour conséquence, moins de fer biodisponible pour les érythrocytes et leurs progéniteurs pour l'érythropoïèse, et donc

induction d'une anémie. En conséquence, les tissus vont augmenter leur taux de RTf, ce qui en fait donc un bon indicateur de carence en fer dans les tissus⁵¹.

III.3.2. Altération de la prolifération de la lignée érythrocytaire

La prolifération et la différenciation des progéniteurs de la lignée érythroïde : erythroid burst-forming units (BFU-E) et erythroid colony-forming units (CFU-E) est altérée chez des patients ayant une anémie inflammatoire, du à l'effet inhibiteur des cytokines INF- α , INF- β , INF- γ TNF- α et IL-1⁵⁰. INF- γ semble être la cytokine ayant l'effet inhibiteur le plus marqué, avec un effet plus prononcé en amont de l'érythropoïèse, donc une inhibition plus importante sur les BFU-E que les CFU-E⁵². Différents mécanismes peuvent expliquer l'impact des différentes cytokines (INF- γ TNF- α et IL-1) sur l'érythropoïèse⁵⁰. En premier lieu, les cytokines pro-inflammatoires peuvent induire l'apoptose des progéniteurs érythropoïétiques de façon directe, en stimulant la formation de céramide, molécule connue pour agir dans le mécanisme d'apoptose. La deuxième explication est une diminution d'expression des récepteurs à l'érythropoïétine (EPO) sur les progéniteurs cellulaires, avec donc pour conséquence une érythropoïèse plus lente et moins performante. De la même façon les cytokines peuvent aussi interférer dans le mécanisme de formation de l'EPO en diminuant sa synthèse finale ou son activité. Un autre mécanisme qui met en cause les cytokines est le fait qu'elles diminuent également l'expression d'autres facteurs hématopoïétiques que l'EPO, comme par exemple le stem-cell factor (SCF) qui est un facteur de croissance hématopoïétique se liant à un récepteur de tyrosine kinase. Enfin les cytokines peuvent exercer leur toxicité sur la lignée érythrocytaire de façon directe, en facilitant la formation de radicaux libres, tels que NO ou anion superoxyde, capable d'induire l'apoptose.

III.3.3. Réponse directe de l'EPO

L'expression de l'EPO est inversement proportionnelle au taux d'hémoglobine et au niveau d'oxygénation des tissus. Cependant dans le cas des anémies inflammatoires, la réponse de l'EPO n'est pas proportionnelle au degré de l'anémie, due notamment à l'expression des cytokines IL-1 et TNF- α qui inhibent directement l'expression de l'EPO, en participant à la

formation d'espèces réactives de l'oxygène, qui vont affecter l'affinité de l'EPO pour son récepteur⁵⁰.

De plus, la réponse des progéniteurs érythroïdes à l'EPO dépend beaucoup de la sévérité de la maladie chronique et par la même, de la quantité de cytokines circulantes. C'est pour cela qu'en présence de fortes concentrations de TNF- α ou INF- γ , il faudra une concentration plus importante en EPO pour permettre de restaurer la formation de CFU-E⁵⁰.

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

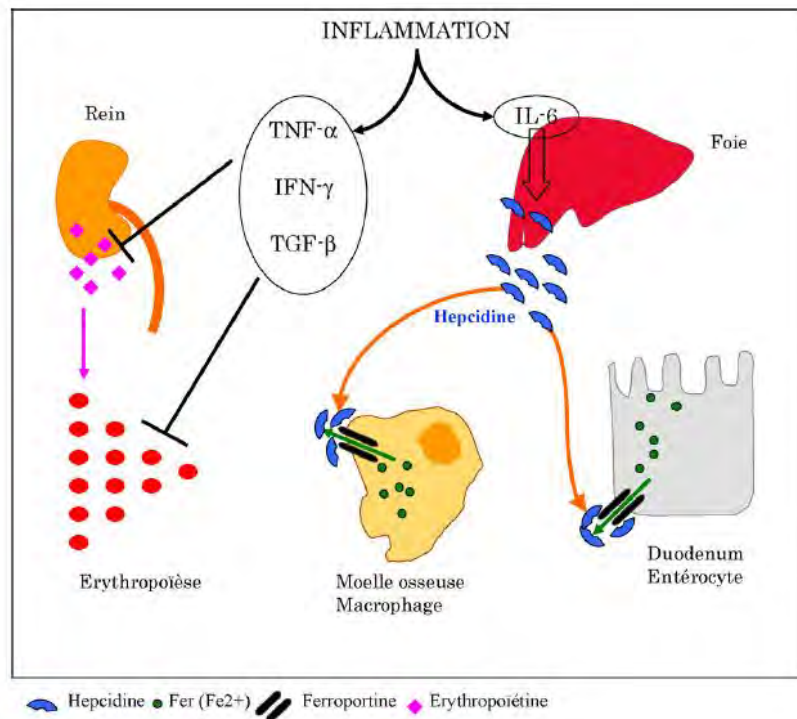
La réponse à l'EPO est donc fortement réduite par l'effet inhibiteur des cytokines envers la prolifération des progéniteurs, la régulation des récepteurs à l'EPO, et la faible biodisponibilité du fer pour contribuer à la prolifération des cellules de la lignée érythroïde et à la synthèse d'hémoglobine.

Enfin, l'augmentation de la phagocytose des érythrocytes en période inflammatoire réduit la demi-vie de ces derniers, grâce à l'action des cytokines et radicaux libres, responsables de lésions irréversibles⁵⁰.

III.3.4. Rôle de l'hepcidine

La surexpression de l'hepcidine est un des mécanismes en cause dans l'anémie inflammatoire. En effet la synthèse d'hepcidine est inhibée en présence d'une anémie, d'une hypoxie érythrocytaire ou d'une forte quantité d'EPO ; à l'inverse : la synthèse d'hepcidine sera stimulée en cas de forte concentration plasmatique en fer ou en présence de cytokines pro-inflammatoires : IL-6 en particulier. Donc lors d'une poussée de MICI, l'IL-6 synthétisée va stimuler la synthèse d'hepcidine et ainsi piéger le fer aux entérocytes et macrophages, conduisant à une anémie inflammatoire ferriprive. De récentes études ont permis de suggérer qu'une thérapie anti-hepcidine pourrait prévenir l'apparition d'une carence martiale, ce qui semble efficace. En revanche cela soulève également un problème : l'hepcidine est un peptide anti-infectieux, car il prive les pathogènes du fer dont ils ont besoin donc une thérapie anti-hepcidine bien qu'efficace contre l'anémie ferriprive sur un modèle murin, n'apporte aucun intérêt en terme de survie⁵³.

Figure 10 : Physiopathologie de l'anémie inflammatoire [25]



III.4. Diagnostic différentiel entre anémie par carence martiale et anémie inflammatoire

L'anémie par carence martiale est souvent une anémie hypochrome macrocytaire alors que l'anémie inflammatoire est plus volontiers normochrome normocytaire, avec peu de réticulocytes, indiquant une faible production de globules rouges.

Le coefficient de saturation de la transferrine sera quand à lui, réduit dans les 2 cas d'anémie, reflétant la carence martiale absolue dans un cas et la carence martiale secondaire à l'inflammation dans l'autre cas ⁵⁰. La valeur seuil pour le diagnostic d'anémie (qu'elle soit par carence martiale ou inflammatoire) est $\text{CST} < 20\%$ ³².

La ferritine, utilisée comme protéine de stockage du fer, est diminuée en cas d'anémie par carence martiale, indiquant l'absence de stock de fer. La valeur seuil pour le diagnostic d'une anémie par carence martiale est : ferritine $< 30 \mu\text{g/L}$. En revanche dans le cas d'anémie inflammatoire le taux de ferritine pourra être augmenté via le processus inflammatoire qui

augmente le stock en fer mais empêche sa libération des macrophages et entérocytes⁵⁰. Ainsi on retiendra le diagnostic d'anémie inflammatoire si : ferritine > 100 µg/L³³.

Le récepteur soluble à la transferrine est un marqueur biologique augmenté en cas d'anémie par carence martiale lorsque la biodisponibilité du fer pour l'érythropoïèse est faible. A contrario son taux ne variera pas en cas d'anémie inflammatoire car l'action des cytokines pro-inflammatoires va exercer un rétrocontrôle négatif et empêcher une augmentation de RTf. Ainsi la détermination des taux de RTf et de ferritine est intéressante afin de distinguer les patients atteints d'une anémie inflammatoire qui auront un taux normal ou augmenté de ferritine et un taux normal ou diminué de RTf, des patients atteints d'anémie par carence martiale (+/- associé à une anémie inflammatoire) qui auront eux, un taux bas de ferritine et un taux augmenté de RTf⁵⁰.

Afin d'affiner le diagnostic, des chercheurs se sont intéressés à l'étude d'un nouveau ratio⁵⁴ qui tient compte du RTf :
$$\text{ratio} = \frac{RTf}{\log \text{ferritine}}$$
. Sur un panel de 129 patients anémiques (par carence martiale, inflammatoire ou les 2) la valeur moyenne de ce ratio est de 5,4 pour l'anémie par carence martiale, 3,2 si les 2 anémies coexistent et 0,8 si il s'agit d'anémie inflammatoire. Cette étude a permis de mettre en avant un nouveau ratio, plus sensible et plus spécifique que la mesure du RTf seul⁵⁴. On retiendra de cette étude, des valeurs seuils : ratio < 1 dans le cas d'anémie inflammatoire, et > 2 dans le cas d'anémie par carence martiale ou si les 2 anémies coexistent⁵⁰. On peut résumer les différents taux qui permettent de distinguer une anémie par carence martiale d'une anémie inflammatoire dans le tableau suivant (tableau 5).

Tableau 5 : Comparaison entre anémie inflammatoire et anémie par carence martiale

	Anémie inflammatoire	Anémie par carence martiale
Hémoglobine	Diminué	Diminué
TCMH	Normal (normochrome)	Diminué (hypochrome)
VGM	Normal (normocytaire)	Diminué (microcytaire)
CST	< 20 %	< 20 %
Ferritine sérique	> 100 µg/L	< 30 µg/L
RTf	Normal	Augmenté
Ratio RTf / log ferritine	< 1	> 2

PARTIE IV : TRAITEMENTS

IV.1. Fer par voie orale

Traditionnellement, lors d'une anémie avec carence martiale, la supplémentation en fer se fait préférentiellement par voie orale, notamment pour son caractère non invasif, ainsi que pour son prix nettement moins coûteux qu'un traitement par voie iv. Toutefois dans le cas d'anémie au cours des MICI, différents arguments que nous allons développer sont à discuter pour décider de la voie d'administration pour supplémenter en fer.

IV.1.1. Capacités d'absorption

Le premier point important est la faible capacité d'absorption des sels ferreux : en moyenne seulement 10 à 20 % de la dose administrée sera absorbée ⁵⁵. De plus les capacités d'absorption du fer pourront être réduites dans le cas des MICI. En effet comme nous l'avons vu précédemment, la carence martiale au cours des MICI est souvent due à une malabsorption du fer, notamment en période de poussées, ce qui nous amène à nous interroger sur la réelle efficacité d'une supplémentation en fer par voie orale. En effet une étude s'est intéressée à l'absorption de sulfate ferreux administré à raison de 1mg/kg sur un même sujet à la fois en période de rémission puis en période de poussée. Il en ressort une réduction significative de l'absorption de fer en période active de MICI ⁴².

IV.1.2. Effets indésirables

Le deuxième point important est l'apparition d'effets indésirables, gastro-intestinaux le plus souvent avec diarrhées, constipation et douleurs abdominales ⁵⁶, responsables d'une mauvaise observance du traitement dans 20% des cas ⁵⁷.

Pour illustrer l'importance de ces effets indésirables, plusieurs études se sont intéressées à leur impact. La première étude porte sur 47 patients : 14 RCH, 19 MC et 14 contrôles, tous anémiés, qui prennent quotidiennement 200mg de sulfate ferreux pendant 4 semaines ⁵⁶. Au total 12 patients (4 de chaque groupe) parmi les 47 ont décrit une intolérance au fer per os en raison d'effets indésirables tels que nausées, douleurs abdominales, diarrhées et constipations ; dont 10 qui ont décidé d'interrompre le traitement en raison de la sévérité des symptômes. Au cours de cette étude, 2 patients atteints de MICI (1 RCH et 1 MC) ont eu une rechute de leur maladie, dès le 2^{ème} jour de traitement, toutefois il est impossible de déterminer si cette rechute est due à l'apport de fer ou à une simple coïncidence. Donc 26% des patients ont eu une intolérance au fer de par ses nombreux effets indésirables au cours de cette étude, que ce soit les patients atteints de MICI, ou les patients contrôles.

Une deuxième étude sur 20 patients dont 10 MC et 10 contrôles, ont reçu quotidiennement 120mg de fumarate ferreux pendant 1 semaine ⁵⁸. Les 10 patients atteints de MC sont tous sous traitement pour leur pathologie (5-ASA, corticoïde ou azathioprine). Après 1 semaine de traitement, les patients atteints de MC ont observés une exacerbation de leurs symptômes digestifs : augmentation du nombre de selles liquides (8 patients sur 10), fortes douleurs abdominales (7 patients sur 10), nausées (6 patients sur 10) tandis que peu voire pas de signes reportés chez les patients contrôles. Si on s'intéresse maintenant aux scores des différents index de qualité de vie, seul le SCCAI (*Simple Clinical Colitis Activity Index*) augmente de façon significative dans le groupe des patients atteints de RCH. Toutefois en développant le test, on s'aperçoit que l'augmentation du score SCCAI est due à l'augmentation de fréquences des selles, des selles impérieuses, et une altération de l'état général. Les 2 autres paramètres mesurés : saignements intestinaux et manifestations extra digestives ne sont augmentés que pour le seul patient atteint de RCH ayant eu une rechute au cours de l'étude. Pas d'autres effets indésirables ou signes de rechutes n'ont pu être observé au cours de cette étude. Cette étude confirme donc l'apparition de symptômes digestifs importants lors d'une supplémentation orale en fer chez les patients atteints de MICI.

IV.1.3. Efficacité

Le troisième point important est l'efficacité du traitement : pour cela 2 critères entrent en jeu : le taux d'Hb et le taux de ferritine. Après une semaine de supplémentation en fer, le taux d'Hb reste inchangé pour les 2 groupes ⁵⁸, ce qui n'est pas surprenant en raison de la trop courte durée de traitement. En revanche le taux augmente de façon significative après 4 semaines de traitement ⁵⁶, sans distinction entre patients et contrôles : là encore ce n'est pas surprenant compte tenu du fait que tous les patients de cette étude sont anémiés.

Quant au taux de ferritine : il augmente de façon significative lors d'une supplémentation en fer : il passe de 11 µg/L à 26,1 µg/L après une semaine de traitement ⁵⁸ pour les patients atteints de MC tandis qu'aucun changement n'est observé pour les patients contrôles qui eux, ont déjà un stock de ferritine important (64,1 µg/L).

Après 4 semaines de supplémentation, on passe en moyenne selon les groupes de 3 à 5 µg/L avant traitement à 15 à 25 µg/L après traitement ⁵⁶, sans différence significative entre les groupes patients ou contrôles ⁵⁶. Cependant si on étudie ces chiffres de plus près, l'augmentation du taux de ferritine (reflet des stocks en fer), bien que significative, n'est que modérée et ne suffit pas à restaurer les stocks en fer. Il est clair qu'un mois de traitement par voie orale ne suffit pas, notamment à cause de la mauvaise biodisponibilité du fer, c'est pourquoi un traitement de plusieurs mois sera nécessaire pour corriger une carence martiale.

IV.1.4. Pouvoir antioxydant

Enfin le quatrième point important concerne les capacités anti-oxydantes des patients de MICI et notamment lors d'une supplémentation orale en fer. Pour cela une étude s'est intéressée à la concentration plasmatique en cystéine réduite et glutathion, 2 molécules aux propriétés anti-oxydantes, lors d'une supplémentation en fumarate ferreux ⁵⁸. La concentration plasmatique en cystéine réduite avant traitement par le fer est significativement plus faible chez les patients que chez la population contrôle : cela suggère que les patients sont plus exposés à un stress oxydatif que le reste de la population, en grande partie due à la forte activité inflammatoire de l'intestin. A contrario, aucune différence significative n'est retrouvée entre les 2 groupes pour la concentration en glutathion.

Après une semaine de traitement par fumarate ferreux, la concentration plasmatique est significativement réduite par rapport au taux basal, avec toujours une diminution plus marquée pour les patients. Le même phénomène est constaté pour le glutathion : sa concentration diminue pour les 2 groupes mais de façon plus significative pour le groupe de patients. Ceci suggère donc que la supplémentation en fer augmente le stress oxydatif.

La cystéine est un puissant antioxydant destructeur de radicaux libres. Elle constitue un excellent marqueur du stress oxydatif intestinal, car nettement plus présente dans le plasma que le glutathion, qui lui, est essentiellement retrouvé en intracellulaire. Plusieurs hypothèses convergent pour expliquer le faible taux de cystéine chez les patients atteints de MC. Tout d'abord cela peut s'expliquer par le fait d'un stress oxydatif majoré dans le cas d'un intestin enflammé. De plus, la cystéine étant un précurseur essentiel à la synthèse de glutathion, elle est probablement utilisée pour contribuer à combler les réserves intracellulaires en glutathion. L'effet pro-oxydant observé après supplémentation en fer avec une réduction significative de cystéine et glutathion chez les patients mais non dans la population contrôle, suggère que l'apport de fer exogène augmente le stress oxydatif, et donc la toxicité de la MC. De plus, les patients étant toujours sous traitement anti-inflammatoire, l'effet toxique du fer a pu être minimisé. L'efficacité du traitement nous intéresse peu ici puisque le traitement d'une semaine est largement trop court pour nous permettre de conclure correctement. Le point important ici est donc la mise en avant d'un marqueur important du stress oxydatif intestinal : la cystéine, et le fait que la supplémentation en fer per os semble augmenter le stress oxydatif chez les patients atteints de MICI.

IV.2. Comparaison fer po et iv

Plusieurs études se sont intéressées à l'efficacité et la tolérance du fer per os en comparaison au fer iv afin de déterminer quelle modalité d'administration serait la plus appropriée dans le cas de MICI.

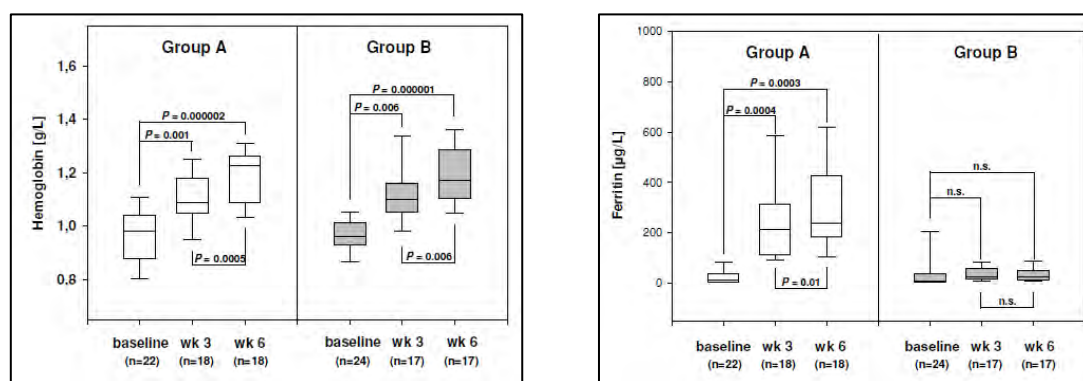
IV.2.1. Efficacité

Si on s'intéresse dans un premier temps à l'efficacité du traitement : une première étude porte sur 46 patients ⁵⁹ dont 22 reçoivent du fer iv (complexe d'hydroxyde fer et de saccharose à

raison de 7mg/kg pour la première injection, puis 200mg par semaine) et 24 du fer per os (100 à 200 mg de sulfate ferreux quotidiennement). Ils sont traités pendant 6 semaines.

Il en ressort une augmentation du taux d'Hb de 2g/dL en moyenne, sans différence significative entre les 2 groupes. En revanche pour la ferritine il existe une différence significative entre les 2 groupes : le taux de ferritine passe de 8 µg/L à 24 µg/L après 6 semaines de traitements per os (ce qui est en accord avec les données trouvées dans les études précédentes), tandis que pour le fer iv, le taux passe de 12 µg/L à 240 µg/L, reflet d'un bon remplissage des stocks en fer de l'organisme (voir figure 11).

Figure 11 : Hémoglobinémie et ferritinémie après supplémentation martiale. [59]



Une méta-analyse de 2012 ⁵⁷ regroupant 333 patients supplémentés en fer a également comparé fer iv et fer oral. Il en ressort une augmentation du taux d'Hb après traitement en fer, plus significative dans le cas du traitement iv (différence de 0,68 g/dl entre les 2). Ainsi qu'un meilleur taux de ferritine après traitement iv (109,7 µg/L de plus entre fer po et iv).

Enfin une étude multicentrique ⁶⁰ portant sur 100 patients atteints de MICI et anémies a été réalisée dans le but de comparer l'efficacité des traitements iv et po. Les patients présentant un taux basal d'Hb > 10g/dl ont reçu un traitement par voie orale : 106mg de sulfate ferreux par jour et ceux ayant un taux basal d'Hb < 10g/dl reçoivent 200mg de complexe de fer-saccharose (Venofer®) 2 fois par semaine. Le traitement dure 3 mois si au terme de ce délai l'Hb s'est normalisé, sinon il est prolongé de 3 mois de plus. Au total, 89% des patients sous fer oral ont répondu au traitement (Hb >12g/dl pour les femmes et >13g/dl pour les hommes) dont 83% durant les 3 premiers mois ; contre 77% des patients sous fer iv, dont 71% à 3 mois.

Aucun autre facteur n'est étudié car selon le modèle de Cox, les auteurs estiment qu'aucun paramètre lié au fer (fer, ferritine, transferrine) ne permet de prédire la réponse au traitement.

IV.2.2. Effets indésirables

Si on regarde maintenant la tolérance vis-à-vis du traitement : lors de la première étude ⁵⁹, 41 effets indésirables ont été reportés par 21 patients parmi les 46 (des 2 groupes, indifféremment). La moitié de ces effets indésirables sont des troubles digestifs tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées et flatulences et sont retrouvé principalement dans le groupe recevant la forme orale de fer. C'est d'ailleurs pour cette raison que 5 patients du groupe traité par voie per os ont interrompu le traitement et abandonnés l'étude : en raison de trop nombreux troubles digestifs, contre seulement une personne dans le groupe traité par voie iv (+ une personne ayant interrompu le traitement après avoir développé une thrombose après une semaine de traitement).

En ce qui concerne la méta-analyse ⁵⁷ : 5 patients sur 203 sous traitement iv ont du interrompre leur traitement en raison d'effets indésirables soit 2,4% contre 21 sur 130 sous traitement po soit 16,15%. Néanmoins le point négatif à souligner est le décès d'une personne sous traitement iv (carboxymaltose) suite à un arrêt cardiaque. Ce patient avait des antécédents cardiaques et il n'y a pas de preuves que son décès soit directement imputable à son traitement en fer ou à sa pathologie cardiaque sous jacente.

Enfin sur la dernière étude ⁶⁰, 5,1 % des patients supplémentés par voie orale ont interrompus leur traitement à cause d'une intolérance, principalement des effets gastro-intestinaux, tandis qu'aucun effet indésirable n'a été reporté pour le traitement iv.

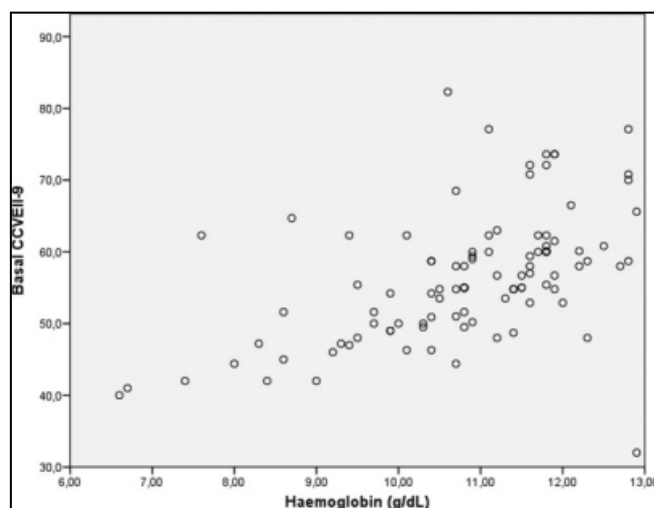
IV.2.3. Qualité de vie et activité de la maladie

Si on s'intéresse maintenant à l'impact du fer sur la qualité de vie et sur l'activité de la maladie : au moment de l'inclusion ⁵⁹, 36 patients étaient en phase active de la maladie, contre seulement 9 à la fin des 6 semaines de traitements. En effet en comparant les scores respectifs

de chaque index avant et après traitement (CDAI pour Crohn's disease activity index et CAI pour Colitis activity index), on note une franche diminution du score à la fin du traitement, indiquant une amélioration clinique au cours du traitement : les 2 traitements obtiennent les mêmes résultats ⁵⁷ : une amélioration de la qualité de vie et une diminution d'activité de la maladie, sans différence significative entre les 2 groupes. Toutefois il ne faut pas oublier que les patients poursuivent leur traitement contre les MICI (corticoïdes, azathioprine ou 5-ASA) ce qui doit également contribuer à améliorer ces critères.

La dernière étude ⁶⁰ tend également vers une diminution des scores d'activité. Quant à l'amélioration de la qualité de vie, le score utilisé est le score CCVEII-9. Très représentatif, il regroupe 9 items prenant en compte les symptômes digestifs, l'état général et l'impact sur la vie sociale du patient. Son score varie de 0 à 100 où 100 est le meilleur score. Ici, le score passe de 54 à 58 avant traitement, à 73 à 74 après 3 ou 6 mois de traitement selon les cas. Le score ne varie pas pour les patients non répondeurs au traitement. Les résultats obtenus laissent suggérer une corrélation linéaire entre le taux d'Hb et le score CCVEII-9 (voir figure 12).

Figure 12 : Corrélation entre hémoglobinémie et score CCVEII-9. [60]



Ces études ont permis de démontrer que les 2 thérapies, aussi bien orale que intraveineuse, sont efficaces, puisque chacun a vu son taux d'Hb augmenter de façon conséquente.

Toutefois les stocks en fer se reforment nettement mieux avec la forme iv, car comme nous l'avons vu, l'augmentation des taux de ferritine est modérée lors d'une administration per os ⁵⁹. Cela s'explique bien sûr par la faible biodisponibilité du fer lorsqu'il est pris par voie orale,

qui est encore plus amoindri dans le cas de MICI en période de poussées inflammatoires. Donc malgré une dose totale administrée 3 fois supérieure (en moyenne 4200mg absorbé au total pendant 6 semaines contre 1418mg pour la forme iv), cela ne suffit pas à restaurer totalement les réserves en fer : il faudrait pour cela envisager un traitement de plus longue durée, car augmenter les doses journalières est impossible en raison du trop grand nombre d'effets indésirables.

En conclusion, chez la plupart des patients, toutes études confondues, il y a eu une réponse thérapeutique favorable (que ce soit iv ou po) ce qui est encourageant. La voie iv semble tout de même offrir de meilleurs résultats ^{57, 59} avec une augmentation plus importante des taux d'Hb et ferritine, ainsi qu'une meilleure tolérance digestive (moins d'effets indésirables) ^{57, 59}, même si cela est à nuancer du fait de la bonne tolérance du fer per os ⁶⁰ lorsqu'il est utilisé à faible dose. Finalement tout laisse à penser que les 2 traitements se valent, à conditions de les utiliser aux bonnes doses et dans les bonnes conditions.

Toutefois il serait impossible de ne pas considérer l'importance du coût de ces traitements. En moyenne une supplémentation en fer par voie orale coûte 30\$ par trimestre (30\$ pour 100 comprimés de sulfate ferreux) contre 610\$ pour une injection de fer saccharose (compte tenu des frais d'hospitalisation). Il serait néanmoins intéressant de regarder laquelle des 2 formes thérapeutiques est réellement la plus économique compte tenu du fait d'une mauvaise observance des traitements per os en raison d'une intolérance digestive non négligeable.

En conclusion : même si le traitement iv semble plus efficace et pauvre en effets indésirables, aucune preuve clinique de son efficacité supérieure n'a été fournie et son coût reste un problème de taille.

IV.3. Fer par voie iv

Il existe 3 spécialités de fer par voie iv ; le fer dextran, le fer saccharose et le carboxymaltose ferrique, qui sont répertoriés dans le tableau ci-après (tableau 7).

IV.3.1. Fer dextran

La première spécialité est le fer dextran ⁶¹, référencé sous le nom de Ferrisat® 50mg/ml : il s'agit d'un complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran. Ce médicament se présente sous la forme d'ampoules de 2, 5 ou 10ml de fer. La dose cumulée nécessaire pour restaurer l'hémoglobine (Hb) et reconstituer les réserves de fer est calculée à l'aide de la formule de Ganzoni ⁶²:

Déficit en fer total [mg] = poids corporel [kg] x (Hb cible* – Hb réelle**) [g/dl] x 2,4*** + réserves de fer [mg]****

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

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

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

La totalité de la dose peut être administré en une seule perfusion (à condition de ne pas dépasser la dose de 20mg/kg) diluée dans 500ml de chlorure de sodium à 0,9% ou de solution de glucose à 5%, par voie intraveineuse sur un intervalle de 4 à 6h. Les premiers 25mg sont perfusés sur 15min avec une surveillance particulière, si aucune réaction ne se produit, la perfusion peut continuer. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à 30min après la fin de celle-ci.

Ferrisat® est indiqué dans le traitement de la carence martiale en cas d'intolérance démontrée aux préparations orales de fer ou en cas d'inefficacité démontrée du traitement martial oral ou encore en cas de nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves en fer. Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier.

L'effet indésirable le plus grave à propos du fer dextran est le risque de réactions anaphylactiques : elles peuvent apparaître sous la forme d'urticaire, de prurit ou de rash cutané, ou encore sous une forme plus sévère avec une difficulté respiratoire franche et brutale et/ou un collapsus cardiovasculaire pouvant conduire jusqu'au décès. Ces symptômes surviennent en général dès le début de l'administration, c'est pour cela qu'une surveillance toute particulière est nécessaire durant la perfusion et notamment durant les premières minutes. C'est pour cette raison que lors de la réévaluation du service médical rendu (SMR) par la commission de la transparence en 2012 le SMR de Ferrisat® a été jugé insuffisant conduisant ainsi à son déremboursement étant donné que d'autres spécialités sont disponibles sur le marché et sont tout autant efficace et mieux tolérés que Ferrisat®.

IV.3.2. Fer saccharose

La deuxième spécialité est le fer saccharose ⁶³, référencé sous le nom de Venofer® 20mg/ml : il s'agit d'un complexe d'hydroxyde ferrique et de saccharose. Ce médicament se présente sous la forme d'un flacon de 5ml. La dose totale de fer nécessaire est déterminée à partir de la formule de Ganzoni. Il s'agit d'une molécule de bas poids moléculaire, ce qui explique une saturation rapide des sites de fixation du fer et justifie donc sa faible posologie. La posologie recommandée est de 100 à 200mg de fer par perfusion, maximum 300mg, 1 à 3 fois par semaine, avec un intervalle minimum de 48h entre 2 perfusions. Une dose de 5ml (100mg de fer) est à diluer dans 100ml de chlorure de sodium à 0,9% administré en perfusion lente (3,5ml par minute). Afin de détecter tout risque de réaction d'hypersensibilité voir de choc anaphylactique, bien que nettement moins à risque qu'avec le fer dextran, le patient doit être surveillé pendant toute la durée de la perfusion et à minima 30min après celle-ci.

Venofer® est indiqué en traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale (Hb < 10,5 g/100 ml) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier. Les différents effets indésirables pouvant survenir au cours du traitement par Venofer® sont les suivants : perturbation transitoire du goût, troubles cardiovasculaires, réactions anaphylactiques et troubles digestifs.

IV.3.3. Carboxymaltose ferrique

La troisième spécialité est le carboxymaltose ferrique ⁶⁴, référencé sous le nom de Ferinject® 50mg/ml. Ce médicament se présente sous la forme d'un flacon de 2, 10 ou 20ml. Il s'agit d'une molécule de haut poids moléculaire, dont la structure ressemble à celle de la ferritine, d'où une libération contrôlée du fer et une distribution à la moelle osseuse pour l'érythropoïèse ainsi qu'au foie pour le stockage.

Ferinject® est indiqué dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. Ferinject® peut être administré en injection iv non diluée ou en perfusion iv diluée dans 100ml de chlorure de sodium à 0,9% sur un intervalle de 15min. La dose maximale à ne pas dépasser est de 1000mg par administration, pas plus d'une fois par semaine.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : céphalées, hypertension, réaction au point d'injection, troubles digestifs, hypophosphatémie et troubles cutanés. Le risque de réactions anaphylactiques, bien que très rare, reste toutefois à prendre en considération, c'est d'ailleurs pour cette raison que ce médicament est réservé à l'usage hospitalier et nécessite une surveillance particulière durant la durée de la perfusion et 30min après son administration.

Tableau 6 : Spécialités de fer intraveineux

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

IV.4. Comparaison entre les fers iv

Le problème majeur de l'utilisation des fers dextrans comme Ferrisat® est le risque anaphylactique important et grave, ce qui a d'ailleurs conduit à son déremboursement en 2012 (SMR jugé insuffisant). Aujourd'hui le fer dextran n'est donc plus utilisé dans le traitement des carences martiales ⁶⁵.

La comparaison se fait donc entre le fer saccharose et le carboxymaltose ferrique, l'un étant moins onéreux et l'autre permettant l'administration de doses plus importantes. Ces 2 spécialités ont donc été comparées en 2011 lors de l'étude FERGIcor.

IV.4.1. Etude FERGIcor⁶⁶

L'étude FERGIcor a permis de comparer l'efficacité du Venofer® à celle du Ferinject® à grande échelle puisque 485 patients participent à cette étude, et sont tous :

- anémiés : 7-12 g/dL Hb pour les femmes et 7-13g/dL pour les hommes, ferritine < 100 µg/L
- atteints de MICI : MC avec score CDAI < 220 ou RCH avec score CAI < 7
- > 18 ans
- non déficients en vit B12 ou acide folique.

Le principal inconvénient du Venofer® est qu'on ne peut administrer plus de 300mg par perfusion. Or dans la plupart des carences martiales au cours des MICI, le déficit en fer est au moins supérieur à 1000mg, ce qui nécessite plusieurs visites et plusieurs injections, ce qui pose clairement un problème d'observance du traitement.

L'avantage du Ferinject® est qu'on peut administrer 1000mg en une seule perfusion de 15min.

Les besoins individuels en fer se calculent classiquement à l'aide de la formule de Ganzoni, formule peu utilisée car relativement complexe. Ici, l'étude FERGIcor a permis de mettre en avant un calcul simplifié de la dose cumulée en fer pour le Ferinject®: fonction du taux d'Hb et du poids du patient seulement :

Tableau 7 : dose de fer à administrer. [66]

Hb (g/dL)	Poids du patient < 70 kg	Poids du patient > 70 kg
≥ 10	1000 mg	1500 mg
7 – 10	1500 mg	2000 mg

Lors de cette étude, 240 patients sont traités par Ferinject® avec une perfusion par semaine de 500 ou 1000 mg de 15min, soit un maximum de 3 perfusions pour restaurer les stocks en fer. Les 235 autres patients sont traités par Venofer® à raison d'une perfusion de 200 mg d'au moins 30 min 2 fois par semaine, soit jusqu'à 11 perfusions pour restaurer les réserves de fer.

Différents critères sont mesurés à la 12^{ème} semaine pour comparer l'efficacité, la sécurité et le coût de ces 2 thérapies.

Les premiers critères observés sont les taux d'Hb, le taux de saturation de la transferrine et le taux de ferritine (voir figure 13). 83,8% des patients traités par Ferinject® voient leur taux d'Hb augmenter de plus de 2g/dL ou se normaliser contre 75,9% des patients sous Venofer® (voir tableau 8). De la même façon, les taux de ferritine se normalisent (>100µg/l) pour 42,5% des patients sous Ferinject® contre 27,3% sous Venofer®. Le coefficient de saturation de la transferrine se normalise également plus fréquemment dans le groupe de patients traités par Ferinject® (52,7% vs 36,4%)

Au total 31,1% des patients sous Ferinject® ont vu se corriger à la fois leur anémie et leur carence martiale (Hb + ferritine normalisés) contre seulement 16,7% des patients sous Venofer®.

Le deuxième point observé est l'amélioration de la qualité de vie, estimée à partir de 2 scores : SF-36 (health survey short form) et IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire). Sur ce plan, les 2 groupes traités montrent une amélioration de la qualité de vie, sans différence significative entre les 2 thérapies.

Figure 13 : Taux d'Hb, de TSAT et de ferritine après 12 semaines de traitement. [66]

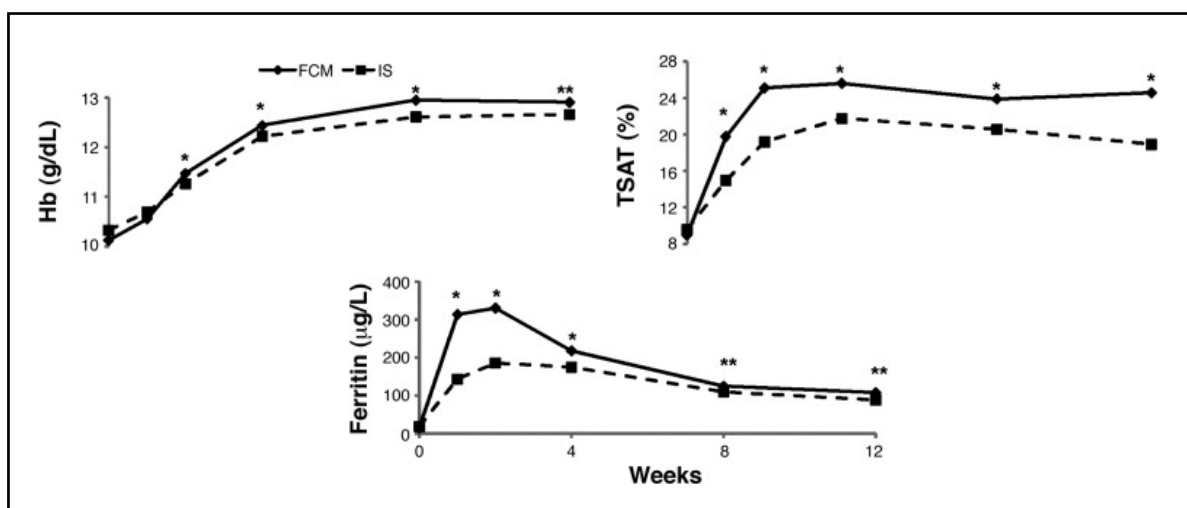


Tableau 8 : Taux de patient répondeurs après 12 semaines de traitement. [66]

Response Rates at Week 12				
	Full analysis set		Per protocol set	
	FCM (n = 240 ^a)	IS (n = 235 ^a)	FCM (n = 227 ^a)	IS (n = 189 ^a)
Hb increase ≥ 2 g/dL (primary end point)				
Responder, n (%)	150 (65.8)	118 (53.6)	144 (66.1)	98 (54.1)
% difference between FCM and IS	12.15			11.91
95% CI for difference	3.07–20.97			2.28–21.31
P value	.004			.008
Hb increase ≥ 2 g/dL or normal Hb ^b				
Responders, n (%)	191 (83.8)	167 (75.9)	184 (84.4)	137 (75.7)
% difference between FCM and IS	7.86			8.71
95% CI for difference	0.43–15.25			0.88–16.66
P value	.019			.014
a Observed cases were used for analysis.				
b Gender-specific normal Hb: ≥ 12 g/dL (females), ≥ 13 g/dL (males).				

Secondary End Point Response Rates at Week 12 for the Full Analysis Set			
	FCM (n = 240 ^a)	IS (n = 235 ^a)	P value (OR, 95% CI)
Normal Hb ^b			
Responders, n (%)	166 (72.8)	136 (61.8)	.015 (1.65, 1.10–2.46)
Normal TSAT (20%–50%)			
Responders, n (%)	117 (52.7)	76 (36.4)	<.001 (2.05, 1.37–3.06)
Normal ferritin (≥ 100 μ g/L)			
Responders, n (%)	96 (42.5)	60 (27.3)	.001 (1.95, 1.30–2.92)
Normal Hb ^b and ferritin (≥ 100 μ g/L)			
Responders, n (%)	69 (31.1)	36 (16.7)	<.001 (2.23, 1.40–3.53)
SF-36 physical component summary			
Mean at baseline (SD)	44.17 (7.36)	44.98 (7.23)	
Mean change from baseline (SD)	3.88 (6.77)	2.64 (7.14)	.157
P value for change from baseline	<.001	<.001	
SF-36 mental component summary			
Mean at baseline (SD)	40.02 (11.04)	41.30 (11.70)	
Mean change from baseline (SD)	5.91 (10.74)	5.56 (10.36)	.583
P value for change from baseline	<.001	<.001	
IBDQ total score			
Mean at baseline (SD)	150.8 (35.2)	152.7 (34.4)	
Mean change from baseline (SD)	21.1 (32.3)	19.7 (28.8)	.872
P value for change from baseline	<.001	<.001	
a Observed cases were used for analysis.			
b Gender specific normal Hb: ≥ 12 g/dL (females), ≥ 13 g/dL (males).			

Concernant la sécurité des traitements : les 2 thérapies sont relativement bien tolérées. La fréquence d'effets indésirables relatifs aux traitements est la même pour les 2 groupes de patients. Cependant 1 cas d'effet indésirable grave (embolie pulmonaire) a été reporté dans le groupe traité par Ferinject®. 9 cas de troubles cutanés (dermatite, rash et prurit) ont été reportés pour le groupe de patients sous Ferinject® contre 2 cas sous Venofer®, mais aucune réaction d'hypersensibilité n'a été reportée. Un cas de réaction au site d'injection pour Ferinject® contre 6 cas pour le Venofer®. Quelques cas d'hyperferritinémie et d'hypophosphorémie ont également été reportés sous Ferinject® mais de façon transitoire et sans aucune conséquence clinique.

Concernant le coût des traitements, le coût total du traitement pour une injection de Ferinject® est plus élevé que pour une injection de Venofer® : 311\$ pour une dose moyenne de 656mg de Ferinject® contre 154\$ pour une dose moyenne de 200mg de Venofer® (voir tableau 9). Toutefois, comme nous l'avons vu précédemment une injection de Venofer® nécessite un temps d'injection plus long et un plus grand nombre de perfusions en raison de la faible quantité de fer administrable en une seule fois. Ainsi si on prend l'exemple d'un patient de 70kg auquel il faut administrer 1000mg de fer. Avec Ferinject® cela nécessite une seule perfusion de 15min avec 30 min de surveillance après la perfusion soit 45min d'hospitalisation. En revanche pour administrer 1000mg de Venofer® à un patient cela nécessite en moyenne 5 perfusions (à raison de 200mg de fer par injection) de près d'une heure, ainsi qu'un temps de surveillance de 30min, soit 7h30 de temps d'hospitalisations au total, sans compter l'éventuelle facturation de 5 bons de transports. Pour toutes ces raisons, le coût total du traitement en Ferinject® est inférieur à celui du Venofer® : 653\$ contre 891\$, soit une économie de 238\$ par patient.

Tableau 9 : Coût total d'une injection de Venofer® et Ferinject®. [66]

Supplementary Table 1.		
Total Treatment Costs per Single Dose and Over the Entire Study Period		
	FCM	IS
Drug costs per single dose	248.46	62.01
Material costs per single dose	9.19	9.19
Administration costs per single dose	53.12	82.39
Total treatment costs per single dose	310.77	153.59
Drug costs over study period	521.77	359.63
Material costs over study period	19.30	53.32
Administration costs over study period	111.55	477.86
Total treatment costs over study period	652.63	890.81
Difference between FCM and IS		238.18
NOTE. Costs are shown in US dollars.		
Calculation is based on a duration of administration of 15 minutes for FCM and 30 minutes for IS.		

Cette large étude a permis de démontrer que les 2 traitements sont efficaces et bien tolérés. L'avantage du Ferinject® est la forte diminution du nombre de perfusions : on passe de 11 perfusions à 3 maximums, ce qui présente un double avantage : tout d'abord une meilleure observance du traitement de la part des patients (7 patients sous Venofer® avaient abandonnés l'étude en raison du trop grand nombre de visites): en effet un trop grand nombre de visites conduit souvent le patient à interrompre son traitement, ce qui n'est finalement pas le but puisque le fer iv est notamment préféré au fer oral pour cette même inobservance du patient. Le deuxième avantage est une réduction non négligeable du coût du traitement.

De plus, plusieurs études ont par le passé mis en avant le fait que la formule de Ganzoni sous estime les besoins en fer du patient, or, grâce au calcul simplifié des doses en fer utilisées dans cette étude, les patients reçoivent en moyenne 200mg de plus qu'avec la formule de Ganzoni, ce qui permet de se rapprocher un peu plus de la dose réellement nécessaire au patient, même si cela semble tout de même insuffisant si on considère que seuls 31% des patients ont normalisés à la fois leur taux d'Hb et de ferritine. Or plusieurs études ont mis en évidence le fait qu'une mauvaise restauration du taux de ferritine (<100 µg/L) conduit

rapidement à une rechute, avec donc la nécessité d'une nouvelle supplémentation en fer. Il est donc important de restaurer totalement les réserves en fer et d'avoir un suivi régulier des patients ayant d'importantes carences martiales.

IV.4.2. Etude FERGImain ⁶⁷

En continuité de l'étude FERGIcor et dans le but d'avoir un suivi des patients après traitement, l'étude FERGImain s'est intéressée à l'intérêt du Ferinject® dans la prévention de récurrence d'anémies après un traitement iv. 245 patients ayant participé à l'étude FERGIcor ont été sélectionnés pour participer à FERGImain. Pour cela tous les 2 mois et pendant 8 mois, chaque patient se présente pour une visite de contrôle et si son taux de ferritine est $< 100 \mu\text{g/L}$ il reçoit une perfusion de 500mg de Ferinject® ou un placebo. Parmi les 245 patients, 41 n'ont reçus aucun traitement car leur taux de ferritine est resté $> 100 \mu\text{g/L}$, 105 ont reçus le Ferinject® et 99 le placebo. Au final, 27,5% des patients ayant reçu du Ferinject® ont tout de même récidivés contre 41,5% de ceux ayant reçus le placebo. Les taux de ferritine et de coefficient de saturation de la transferrine sont normalisés pour les patients ayant reçu le Ferinject® après les 8 mois de traitement mais pas pour le groupe contrôle.

Cette étude a permis de mettre en évidence l'efficacité du Ferinject® en prévention de rechute d'anémie. Il a déjà été prouvé que plus de 50% des patients supplémentés en fer pour une anémie rechutent dans l'année qui suit, d'où toute l'importance d'un traitement d'entretien, et il serait même intéressant d'étendre ce suivi au-delà de 8 mois pour un meilleur résultat. Economiquement parlant, il est plus rentable de prévenir une anémie que de la traiter : le coût moyen d'un patient atteint de MICI est de 7678 \$ sur une année, chiffre qui s'élève à 19 113 \$ si ce même patient est anémié. Toutefois parmi les patients non traités (ferritine $> 100 \mu\text{g/L}$) 35% ont quand même récidivé, suggérant que le taux de ferritine n'est peut être pas le bon facteur à considérer pour prévenir d'une rechute d'anémie, notamment car, comme nous le savons déjà, le taux de ferritine est exacerbé en période de poussées inflammatoires. Le coefficient de saturation de la transferrine $< 20 \%$ serait peut être un meilleur facteur prédictif d'une rechute d'anémie. La dose de Ferinject® choisie (500mg), largement inférieure à la dose maximale recommandée de 1000mg pourrait également justifier les rechutes de certains patients malgré leur traitement préventif. En conclusion cette étude a permis de mettre en

lumière l'efficacité, la sécurité mais surtout la nécessité d'un traitement préventif de l'anémie chez les patients atteints de MICI.

IV.5. Les agents stimulants de l'érythropoïèse

Les agents stimulants de l'érythropoïèse sont utilisés depuis longtemps pour traiter l'anémie chez l'insuffisant rénal aigu, et leur utilisation s'étend maintenant à l'anémie dans le cas de cancer, polyarthrite rhumatoïde et MICI. Ils sont indiqués en cas d'échec ou de résistance au traitement par fer intraveineux ⁶⁸. L'érythropoïétine (EPO) est le principal agent stimulant de l'érythropoïèse : il stimule la synthèse des cellules souches des hématies : c'est une hormone naturelle synthétisée principalement au rein, et au foie pour une petite partie. L'EPO humaine recombinante a été la première génération d'agents stimulants de l'érythropoïèse avec l'EPO α et β . Plus récemment de nouvelles molécules ont été synthétisées et présentent l'avantage d'une demi-vie plus longue et donc d'une administration moins fréquente ⁶⁸. C'est notamment le cas de darbepoïétine α , Aranesp® qui présente la même efficacité que l'EPO mais avec une demi vie 3 fois supérieure (25h au lieu de 9h) ce qui permet d'envisager une administration hebdomadaire voir même une semaine sur 2 au lieu d'une à 3 fois par semaine avec l'EPO. Une autre molécule a également vu le jour : CERA= Continuous Erythropietin Receptor Activator, il s'agit d'un agent stimulant de l'érythropoïèse qui active le récepteur à l'EPO et présente l'avantage d'une longue demi vie (130h) ce qui permet une administration mensuelle. Le deuxième avantage de cette nouvelle molécule est que, contrairement aux autres, elle n'a pas besoin d'être conservée au réfrigérateur ⁶⁸.

Les médicaments biosimilaires constituent également une alternative thérapeutique : en effet 2 spécialités biosimilaires d'époétine α ont vu le jour : Binocrit® et Retacrit®, similaires à la spécialité de référence Eprex®. Ces 2 spécialités sont produites à partir de cellules d'ovaires de hamster chinois par la technique d'ADN recombinant ⁶⁹. Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence. Sa commercialisation nécessite l'obtention d'une AMM, délivré si l'équivalence de résultats thérapeutiques est démontrée ⁷⁰. Le choix d'administrer le produit de référence ou son biosimilaire est libre, à condition qu'il n'y ait pas eu de traitement antérieur ; auquel cas il sera recommandé de ne pas modifier le

traitement initial, afin d'éviter un risque inutile de réaction immunitaire à l'encontre de la protéine d'intérêt ⁷¹.

Une supplémentation en fer couplée à un agent stimulant de l'érythropoïèse permet une bien meilleure absorption du fer, et le rend plus disponible pour l'érythropoïèse ⁷².

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

L'utilisation de l'EPO dans le traitement de l'anémie au cours des MICI doit être réservée aux patients atteints d'anémie sévère et symptomatique, réfractaires à une supplémentation iv en fer, qui auraient besoin de transfusions sanguines et pour lesquelles une thérapie agressive à l'encontre de la maladie (immunosuppresseurs, anti-TNF, etc.) n'a pas permis de réduire l'inflammation de la muqueuse ⁷².

Les effets indésirables relatifs au traitement par un agent stimulant de l'érythropoïèse les plus fréquemment retrouvés sont les suivants ⁶⁸ : l'hypertension artérielle, survient dans 5 à 24% des cas, le risque de troubles cardiovasculaires avec des cas de thromboses ou d'embolies pulmonaires qui surviennent majoritairement lorsque le taux d'Hb augmente trop rapidement (plus d'1g/dl toutes les 2 semaines). Un autre effet indésirable, très rare mais néanmoins très grave est la formation d'anticorps anti EPO, conduisant à une aplasie pure de la lignée rouge (PRCA = pure red cell aplasia) avec comme symptômes une anémie sévère, nécessitant de nombreuses transfusions et ne répondant pas à l'utilisation d'EPO. Un autre problème rencontré avec l'EPO est la présence de récepteurs à l'EPO sur certaines cellules cancéreuses, et une supplémentation en EPO pourrait dans certains cas avoir un effet de néoangiogénèse pour la tumeur ⁷².

Différentes études ont mis en avant le fait que corriger complètement l'anémie ($Hb > 13$ g/dl) n'apporte aucun bénéfice sur la mortalité ou les risques cardiovasculaires par rapport à une correction partielle de l'anémie ⁶⁸. Ceci remet donc en cause la valeur cible de l'Hb à atteindre, puisque ces études ont même conclut qu'une cible d'Hb trop importante induit un risque de complications et notamment de thromboses plus important. Les recommandations ont alors évolués vers un taux d'Hb plus faible (11-12g/dl), et ce, non pas parce qu'une cible haute d'Hb induit un risque plus grand de mortalité mais surtout parce que de fortes doses

d'agents stimulants de l'érythropoïèse pour atteindre cette même cible sont à risque de mortalité plus importante ⁶⁸.

Pour ce qui est des doses ; l'EPO commence à la dose de 100 à 150 U/kg par semaine en complément d'une supplémentation iv de fer. La réponse est favorable si le taux d'Hb augmente au moins de 0,5g/dl toutes les 2 à 4 semaines, si ce n'est pas le cas la dose peut être augmentée de 25% toutes les 2 à 4 semaines sans dépasser 300 U/kg. Si le taux d'Hb augmente trop (>10-12g/dl) ou trop vite (>1g/dl toutes les 2 semaines) il faut diminuer la posologie de 25%. Si aucune réponse n'apparaît après 12 semaines de traitement, une dose minimale doit être maintenue, il est inutile d'augmenter les posologies ⁶⁸.

Le darbepoïétine peut être administré à la dose de 0,45µg/kg toutes les 2 semaines ; et le CERA à 0,6 µg/kg toutes les 2 semaines. Une fois que le patient est stabilisé, la dose peut être doublée.

Des cas de résistance aux traitements ont été retrouvés chez 5 à 10% des patients ⁶⁸. Les principales causes de cette résistance sont un déficit en fer ou en acide folique. La carence martiale peut être due notamment à des pertes sanguines ou à la présence de cytokines pro-inflammatoires. La carence en acide folique peut faire suite à une malabsorption ou une malnutrition et une supplémentation quotidienne en acide folique (10mg/j) améliorerait la réponse à l'EPO.

Les 2 principales causes d'anémie sont la carence martiale, que l'on corrige par une supplémentation en fer, et l'anémie des maladies inflammatoires, pour laquelle il faut d'abord traiter la poussée inflammatoire. La priorité est donc de traiter la pathologie sous-jacente afin de réduire l'inflammation de la muqueuse et favoriser sa cicatrisation, et ainsi réduire la carence martiale et par conséquent l'anémie ⁷². Le deuxième point important est la supplémentation en fer, et ce n'est qu'après un échec de traitement par fer iv ou en cas de résistance au traitement que l'EPO doit être envisagé afin de normaliser ou presque le taux d'Hb et ainsi corriger l'anémie. L'utilisation d'agents stimulants de l'érythropoïèse semble d'autant plus accessible que de nouvelles molécules prometteuses à la fois par leur efficacité, leur sécurité et leur longue demi-vie sont arrivées sur le marché. Les transfusions sanguines ne seront indiquées que dans le cas d'anémies sévères mettant en danger la vie du patient (Hb< 7g/dl) ou si une correction rapide de l'anémie est nécessaire (intervention chirurgicale par exemple) ⁷².

Une étude s'est intéressée à l'efficacité de la darbépôïétine α combiné à l'utilisation de fer iv chez les patients atteints de MICI et présentant une anémie réfractaire, n'ayant pas répondu à un premier traitement iv ⁷³ (dose moyenne de 1200mg). Dans cette étude les patients reçoivent en moyenne 1300mg de fer, la dose cumulée étant calculée à l'aide de la formule de Ganzoni, divisé en prises de 300 à 500 mg dilués dans 300 à 500ml de chlorure de sodium, tous les 2 jours. Après la supplémentation en fer, les patients reçoivent la DPO à la dose de 0,9 μ g/kg par semaine pendant 4 semaines.

A l'issue de ce traitement : 75% des patients sont répondeurs au traitement (augmentation d'Hb > 2 g/dl) alors que tous les patients sélectionnés étaient non répondeurs lors de leur premier traitement iv. Le taux moyen d'Hb passe de 9,48 avant traitement à 12,71 après traitement. Les taux de volume corpusculaire moyen et de ferritine ont également augmentés de façon significative, tandis que la CRP et le taux d'érythropoïétine ont diminués. Cette régulation du taux d'EPO peut s'expliquer par une diminution de l'EPO endogène après le traitement par DPO ainsi que par l'augmentation du taux d'Hb qui exerce un rétrocontrôle négatif sur l'EPO endogène.

Chez ces patients réfractaires au traitement iv, l'addition de DPO au schéma thérapeutique se révèle très efficace. De plus la longue demi-vie du DPO permet une administration hebdomadaire, ce qui est plus confortable pour le patient. Ce traitement est également très bien toléré par les patients puisqu'aucun effet indésirable n'a été relevé durant l'étude à propos du DPO. Un seul effet indésirable a été noté, à propos du fer : rashes cutanés pour un patient qui a donc décidé d'arrêter le traitement.

On sait aujourd'hui que le DPO peut s'utiliser à des doses comprises entre 2,0 et 4,5 μ g/kg sans risques pour le patient (équivalence de doses avec l'EPO au ratio de 200 U d'EPO pour 1 μ g de DPO), ce qui suggère que ce traitement pourrait être encore plus efficace et traiter de façon efficace plus de 75% des patients ⁷³.

Une autre étude s'est intéressée au risque de rechutes et a évalué la fréquence et le délai de rechute d'anémie et de carence martiale après un traitement efficace ⁷⁴.

88 patients ont été inclus dans cette étude au cours de laquelle ils sont suivis pendant 5 ans après avoir reçu un premier traitement efficace.

- 40 patients atteints de MC ont reçu 3600 mg de fer iv sur 16 semaines. Pendant les 8 premières semaines, la moitié des patients ont reçu en plus un traitement par EPO et l'autre moitié un placebo. A l'issue de ces 8 semaines, les patients non répondeurs (augmentation d'Hb > 2g/dl) reçoivent de l'EPO en complément, tandis que les patients répondeurs poursuivent leur traitement seulement avec le fer iv.
- 20 patients atteints de RCH ont reçu 2000mg de fer iv sur 8 semaines. Les patients partiellement répondeurs (augmentation d'Hb > 2g/dl mais Hb < 10,5g/dl) ont ensuite été traité avec de l'EPO en complément.
- 29 patients atteints de MICI ont reçu 1200mg de fer iv sur 4 semaines. Les patients non répondeurs ou partiellement répondeurs ont reçu un traitement par EPO en complément.

Après leur traitement en fer, 63,6% des patients ont un taux d'Hb normalisé, 95,5% un taux de ferritine > 30µg/l, 86,4% un taux > 100µg/l et 47,1% un coefficient de saturation de la transferrine > 16%.

50% des patients rechutent et développent une nouvelle anémie après 10 mois. À 6 mois, le coefficient de saturation de la transferrine est en dessous de 16% pour la moitié des patients. À 11 mois, 50% des patients voient leur taux de ferritine descendre en dessous de 100µg/l, et en dessous de 30µg après 19 mois. Pour la moitié des patients, un nouveau traitement en fer est initié après 16 mois.

L'analyse des patients traités par EPO ne révèle aucune différence en termes de délai à développer une nouvelle anémie que le patient ait été ou non traité par EPO par le passé. En revanche la prise d'EPO durant la thérapie influence le risque de rechute d'une carence martiale : en effet les patients non traités par EPO présentent beaucoup plus rapidement une carence martiale avec une ferritinémie < 30µg/l (9 mois vs 35 mois).

L'analyse des patients en fonction de la dose de fer qu'ils ont reçu a permis de mettre en évidence le fait que plus la dose de fer cumulée est importante, plus les taux d'Hb, ferritine et coefficient de saturation de la transferrine sont significativement plus importants. En revanche la dose de fer n'influence ni le risque de rechute d'anémie, ni la période précédant un nouveau traitement.

L'analyse des patients en fonction de leur taux de ferritine après supplémentation en fer, afin de refléter les stocks en fer, bien que ces derniers sont ici surestimés car ils font suite à une

supplémentation iv en fer: les patients sont donc divisés en 3 sous groupes : <100 µg/l, 100-400 µg/l et >400 µg/l. Il en ressort une différence significative entre les différents sous groupes : plus le taux de ferritine est élevé, plus les taux d'Hb et de coefficient de saturation de la transferrine le sont également. Le délai à développer une nouvelle carence martiale (ferritine < 30 µg/l) est également plus court dans le groupe de patients ayant le plus faible taux de ferritine, tout comme le délai avant une nouvelle supplémentation martiale.

En conclusion, cette étude met en avant le fait que la probabilité de faire une rechute de carence martiale est fonction de la dose cumulée de fer administré lors du traitement, ainsi que du taux de ferritine après traitement, directement influencé par cette même dose.

Donc plus la dose de fer est importante, meilleure sera la réponse au traitement, toutefois cela n'influence en aucun cas les résultats à long terme et le risque de développer une nouvelle anémie. Il est donc possible qu'une thérapie de fond en fer iv avec ou sans EPO, soit nécessaire pour prévenir tout risque de rechutes. En attendant cette étude recommande un objectif de ferritinémie compris entre 400 et 800 µg/l après traitement iv ainsi qu'un suivi régulier du patient (Hb, ferritine) ⁷⁴.

PARTIE V : PROTOCOLE A PROPOSER DANS LES SERVICES DE GASTROENTEROLOGIE

Comme nous l'avons vu précédemment, la carence martiale couplée à une anémie touche une grande proportion de patients atteints de MICI, avec de nombreuses conséquences cliniques néfastes (asthénie, détérioration des fonctions physiques et cognitives). Aussi, dans le but d'améliorer la prise en charge de ces patients, il est important de diagnostiquer et de traiter à temps cette manifestation extra-digestive. En effet, traiter l'anémie, le plus souvent en corrigeant la carence martiale qui en est à l'origine, permet d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients, comme en témoignent les index de qualités de vie utilisés dans les différentes études comparatives. C'est pourquoi, après avoir étudié au cours des précédentes parties la carence martiale au cours des MICI, nous allons essayer d'établir un protocole applicable dans les services de gastro-entérologies du CHU de Toulouse, qui accueillent régulièrement des patients atteints de MICI.

V.1. Diagnostic

Dans un premier temps le diagnostic de la carence martiale couplée à une anémie : tout patient atteint de MICI qui est hospitalisé doit faire l'objet d'un bilan d'anémie. Si le taux d'Hb est normal ($> 12\text{g/dl}$ pour les femmes et $> 13\text{g/dl}$ pour les hommes) on en reste là, en revanche si le taux d'Hb est inférieur à la normale : le patient est anémié : il faudra dans ce cas réaliser un bilan martial. 2 paramètres principaux sont importants pour le bilan martial afin de distinguer s'il s'agit d'une anémie par carence martiale ou inflammatoire: la ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine. Comme nous l'avons vu précédemment, en cas d'anémie par carence martiale, le taux de ferritine est généralement inférieur à $30\text{ }\mu\text{g/L}$ et le CST inférieur à 20%. A contrario lors d'une anémie inflammatoire la ferritinémie est supérieur à $100\text{ }\mu\text{g/L}$ et le CST toujours inférieur à 20%. Lorsque la ferritinémie est comprise entre 30 et $100\text{ }\mu\text{g/L}$, il n'est pas possible de déterminer s'il s'agit d'une anémie inflammatoire ou par carence martiale, et c'est là qu'un 3^{ème} paramètre

important pourra être recherché : le ratio RTf / log ferritine ; si ce dernier est inférieur à 1, l'anémie sera inflammatoire, à contrario s'il est supérieur à 2, l'anémie sera due à une carence martiale, plus ou moins couplée au phénomène inflammatoire (dite anémie mixte).

V.2. Traitement

Lorsqu'il s'agit d'une anémie inflammatoire, le traitement consistera à traiter la poussée inflammatoire, avec les différentes thérapeutiques utilisées dans le cadre de la MICI, avec notamment les anti-TNF α . Ce n'est que dans le cas d'une anémie par carence martiale, qu'elle soit pure ou mixte, que la supplémentation martiale devra être envisagée. Comme nous avons pu le voir précédemment, différents types de traitements et de voies d'administration sont envisageables, ainsi au vu des différentes études que nous avons pu aborder tout au long de ce travail, je décide de ne retenir que certains critères afin d'établir un fil conducteur qui puisse servir de protocole pour les patients atteints de MICI.

Le critère qui semble être un bon point de départ est le taux d'Hb : comme cela a été fait lors d'une étude ⁶⁰ il semble judicieux de traiter les patients dont le taux d'Hb est supérieur à 10 g/dl par une supplémentation orale et les patients dont le taux d'Hb est inférieur à 10 g/dl par un traitement intraveineux.

Le traitement par voie orale peut être administré à raison de 100mg de fer par jour et ce sur une période de 3 mois. A l'issue de ce traitement on peut espérer une réponse favorable au traitement (Hb normalisée) pour les $\frac{3}{4}$ des patients (l'étude multicentrique ⁶⁰ ayant rapporté un taux de patients répondeurs au traitement durant les 3 premiers mois de 74%). Pour le $\frac{1}{4}$ de patients qui sont en échec ou en cas d'intolérance ou d'inobservance au traitement par voie orale, ainsi que pour les patients ayant un taux d'Hb inférieur à 10g/dl, le traitement par voie iv sera envisagé.

Ferinject® semble être le traitement de choix par voie iv au vu des différentes études comparatives. La dose totale de fer nécessaire pourra être déterminée à partir du poids et du taux d'Hb du patient : un patient de moins de 70kg recevra 1g de fer si son taux d'Hb est supérieur à 10g/dl et 1,5g si celui-ci est inférieur à 10g/dl ; un patient de plus de 70kg recevra 1,5g de fer pour un taux d'Hb supérieur à 10g/dl et 2g si ce dernier est inférieur à 10g/dl. Ferinject® permet l'administration d'1g de fer en une seule prise (à condition de ne pas

dépasser 20mg/kg) dilué dans 100mL de chlorure de sodium à 0,9% en perfusion iv de 15min une fois par semaine. Cela permet ainsi une supplémentation en fer en un maximum de 3 injections : les doses étant fractionnées en prise de 500 ou 1000mg de fer. Comme cela a été le cas lors de l'étude FERGICor, avec un tel traitement, on peut espérer une réponse favorable pour 84% des patients. Une prise de sang de contrôle est effectuée 2 mois après la fin du traitement ⁶⁷ : pour les patients en échec, il faudra envisager l'addition d'agents stimulants de l'érythropoïèse dans la stratégie thérapeutique. La darbepoïétine présente l'avantage d'une demi vie plus longue et permet donc des administrations plus espacées : ainsi on peut démarrer à la posologie de 0,45µg/kg une fois par semaine, ou encore 0,75µg/kg une fois toutes les 2 semaines, ou encore 1,5µg/kg une fois par mois. Cette posologie pourra être ajustée : si l'Hb n'augmente pas assez (1g/dl en 4 semaines) la posologie pourra être augmentée de 25%, à contrario, si le taux d'Hb augmente trop (Hb>12g/dl) ou trop vite (>2g/dl en 4 semaines) la posologie pourra être réduite de 25% ⁷⁵. L'utilisation de transfusions sanguines pour traiter l'anémie reste réservée aux cas les plus graves ³² : lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 7 g/dl, si le patient présente de nombreux facteurs de risques, ou encore s'il est nécessaire de corriger rapidement son taux d'hémoglobine (notamment avant une intervention chirurgicale). Autrefois très utilisé, les transfusions sanguines ne le sont que très rarement aujourd'hui en raison du risque infectieux d'une part et de la performance des nouvelles thérapeutiques d'autre part (fer par voie injectable et EPO) qui, contrairement aux transfusions sanguines, traitent la pathologie et ne corrigent pas uniquement les symptômes.

V.3. Surveillance post-traitement

Comme l'ont montré certaines études, une surveillance post-traitement est essentielle puisque 50% des patients rechutent dans les 10 mois après un premier traitement efficace ⁷⁴. Compte tenu de ces chiffres, il serait intéressant d'envisager une surveillance du bilan martial et anémique tous les 6 mois afin de prévenir tout risque de rechutes. Ce délai pourra être ramené à 3 mois pour les patients en phase active de la maladie ³². La modification du bilan martial survient généralement avant l'anémie à proprement parler : ainsi, la surveillance des taux de CST et de ferritinémie semblent être un bon moyen d'anticiper les rechutes ⁶⁷. En cas de CST

< 20% ou de ferritinémie < 100 µg/L FERGImain recommande d'administrer 500mg de Ferinject®.

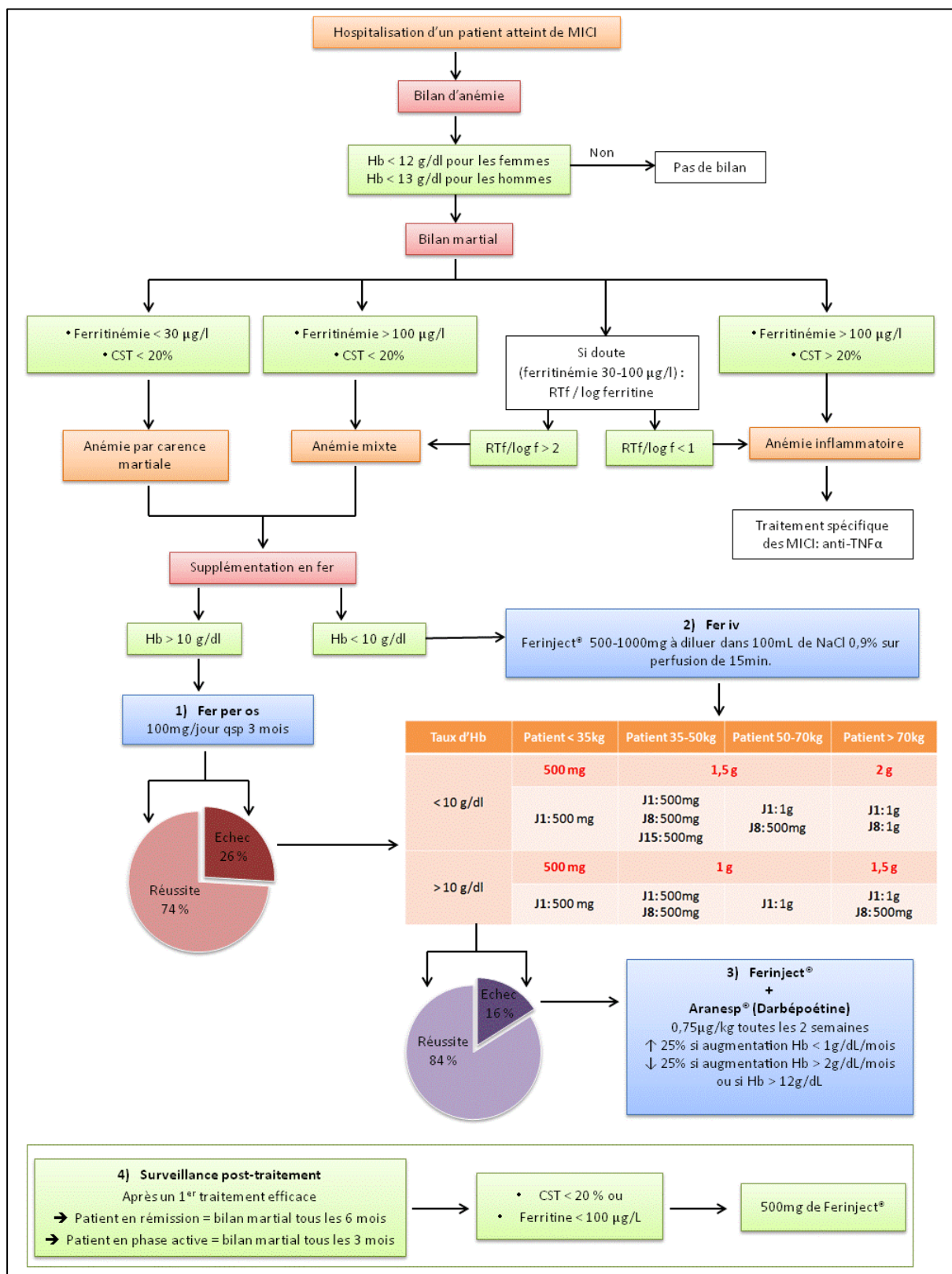
V.4. Protocole

Je vais maintenant vous présenter l'algorithme qui émane de ce travail. Plusieurs protocoles concernant l'exploration et le traitement de la carence martiale au cours des MICI ont déjà été élaborés par le passé et m'ont guidés dans mon travail.

Fin 2012 les Docteurs Faure et Moreau publient pour le CREGG un algorithme mettant en lumière les critères de diagnostic d'une carence martiale ainsi que les possibilités de traitements (voir annexe 1).

Début 2014 le CHU de Nancy a également proposé son propre protocole sur la conduite à tenir devant une carence martiale, et notamment des précisions sur l'utilisation et l'injection du fer injectable Ferinject® (voir annexe 2).

Pour conclure ce travail de recherche et dans le but de standardiser la conduite à tenir pour explorer, traiter, et prévenir les rechutes de la carence martiale au cours des MICI, voici ma proposition de protocole, à jour avec les dernières recommandations de l'ECCO 2015³².



CONCLUSION

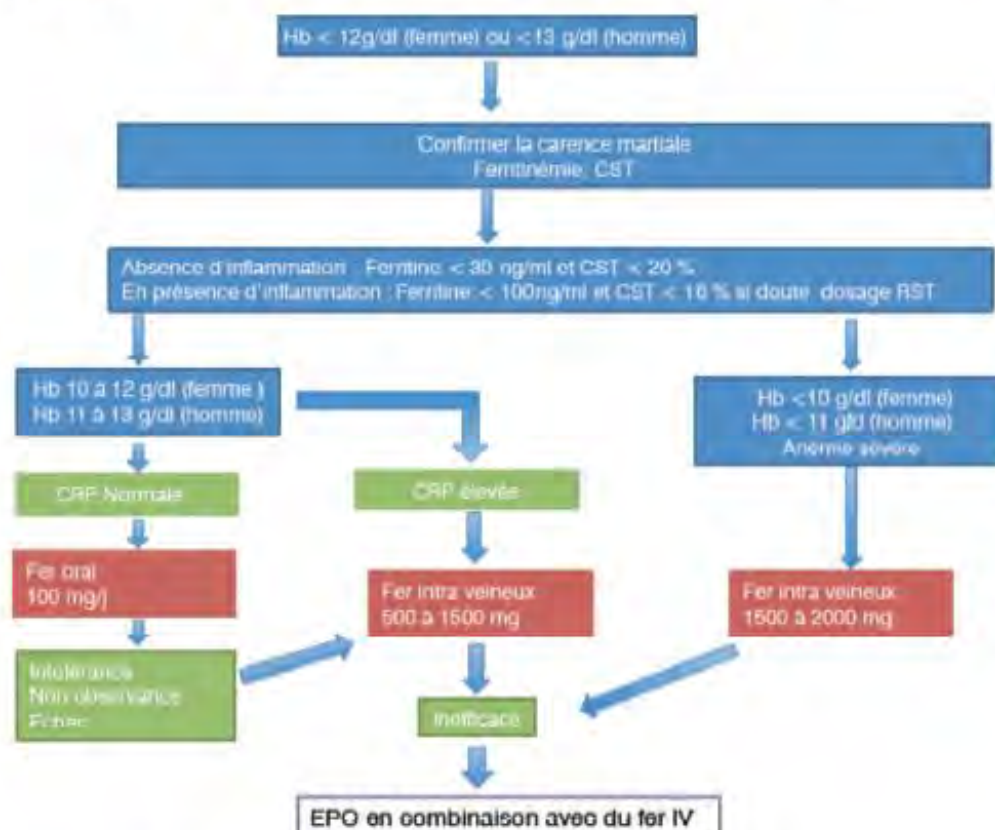
Pour conclure, ce travail nous a permis de mettre en avant la nécessité de systématiser la recherche d'une carence martiale chez tout patient atteint de MICI, étant donné l'impact important que cela représente sur sa qualité de vie. Cette exploration, simple à réaliser repose sur 2 paramètres : ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine, qui pourront être complétés par le ratio RTf/log ferritine lorsque ce sera nécessaire. La supplémentation martiale permet de restaurer les stocks en fer et corriger l'anémie des patients : toute la problématique repose sur le choix de la voie d'administration : la forme iv présente de nombreux avantages notamment une meilleure tolérance digestive pour les patients ainsi qu'une meilleure observance du traitement, en particulier depuis l'arrivée de nouvelles molécules de fer permettant de restaurer les stocks en fer en moins de 3 injections. Toutefois le coût important de cette thérapie reste un problème de taille, et le traitement par voie iv doit être réservé aux patients qui ne peuvent être traités par voie orale, quelle qu'en soit la raison : intolérance digestive, inobservance du traitement, anémie trop importante, nécessité d'une restauration rapide des stocks en fer, etc. Et enfin ce travail a également permis de mettre en avant le risque de rechute : en effet, si l'intérêt porté à la carence martiale s'arrête après un premier traitement efficace, la rechute sera quasi-systématique, il est donc essentiel d'instaurer une surveillance régulière des patients après leur traitement afin de prévenir tout risque de rechute.

En conclusion, les MICI sont des maladies chroniques dont le caractère invalidant n'est pas simplement lié à la symptomatologie digestive. Il ne faut pas sous-estimer le rôle des manifestations extra-intestinales dont la carence martiale fait souvent partie. Nous disposons aujourd'hui d'un traitement intraveineux très efficace qui doit être prescrit à bon escient en s'appuyant sur un algorithme rigoureux basé sur des critères biologiques précis.

ANNEXES

Annexe 1 : Protocole 2012 des docteurs Fabre et Moreau pour le CREGG. [76]

➔ Proposition de conduite à tenir en pratique devant une anémie ferriprive des MICI



➔ Évaluation du traitement

- Chez le patient asymptomatique, l'hémoglobine doit être évaluée au bout de 4 semaines et plus tôt chez le patient symptomatique afin de modifier la thérapeutique mise en route
- Sous apport oral, il faudra obtenir une ferritinémie > 100 ng/ml, témoin d'une réserve en fer correcte
- Par voie IV, la surveillance de la ferritinémie n'est pas un bon marqueur de monitoring dans cette situation (souvent faussement élevée) ; il faut attendre 8 à 12 semaines après la dernière perfusion pour en faire le dosage.

➔ Références

1. Gasche C et al. Guidelines on diagnosis and management of iron deficiency and anemia in IBD, IBD, vol 13, 2007.
2. Stein J et al. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patient with IBD, Gastroenterology and Hepatology, nov 2010.
3. Kulning S et al. Systematic review: managing anemia in Crohn's disease, APT, 24, 2006.

PROTOCOLE FERINJECT

Page 1 sur 4

Ce protocole fait suite à la circulaire du 24 janvier 2014 relative aux renforcements des modalités d'utilisation des spécialités à base de fer injectable, sur la base de l'avis du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne du médicament (EMA). En conséquence, leur administration ne pourra être réalisée qu'en milieu hospitalier à partir du 01 février 2014 pour prendre en charge de façon optimale les effets indésirables tels que le choc anaphylactique, dont la survenue reste imprévisible.

INDICATIONS

D'après le libellé de l'AMM du 3 mai 2010 : « Traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. Le diagnostic de carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés. »

En gastroentérologie, en pratique :

- 1) L'anémie ferriprive liée à des angiodysplasies
- 2) L'anémie ferriprive, absolue ou fonctionnelle, dans un contexte de chimiothérapie

D'après les recommandations de Nice Saint Paul de Vence 2011, et les Standards, Options et recommandations (SOR) de 2007 sur l'utilisation de l'EPO et de la supplémentation en Fer :

- ➔ Seule la voie IV doit être prescrite
- ➔ Il faut distinguer la carence martiale absolue (ferritine < 30 µmol/l et/ou CST < 15 %) de la carence martiale fonctionnelle (ferritine < 800 µmol/l et CST < 20 %)
- ➔ L'indication de supplémentation en Fer est consensuelle en cas de carence martiale absolue et recommandée en cas de carence martiale fonctionnelle (des essais randomisés démontrent une nette amélioration du taux de répondeur à l'EPO dans ce dernier cas, comparé au groupe témoin non supplémenté).

- 3) L'anémie ferriprive chez les patients atteints de Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)
- 4) La carence martiale symptomatique sans anémie chez les patients atteints de MICI

D'après les recommandations de l'European Crohn's Colitis and Organisation (ECCO) 2012, renforcées par les dernières données rapportées lors du 8^{ème} congrès (2013) :

- ➔ La carence martiale sans anémie peut-être responsable de symptômes de fatigue et de baisse de productivité
- ➔ La supplémentation en Fer doit être discutée en cas de carence martiale symptomatique même en l'absence d'anémie (niveau de preuve [NP] 4 ; recommandation de grade [RG] D)
- ➔ La voie IV est plus efficace et mieux tolérée que la voie orale (NP 1 ; RG A)
- ➔ Indication absolue de la voie IV : carence martiale avec Hb < 10g/dL et intolérance ou réponse insuffisante de la voie orale (NP 1a ; RG A)
- ➔ Association de la voie IV avec de l'EPO dans des cas très sélectionnés pour lesquels une remontée rapide de l'hémoglobine est nécessaire (NP 5 ; RG D) ou lorsque l'anémie ne se corrige pas malgré le contrôle de l'inflammation (NP 2 ; RG B).

Autres indications, hors gastroentérologie, en pratique :

- Insuffisance rénale chronique dialysée, chimiothérapie, post-opératoire, post-partum, témoin de Jehova...

PROTOCOLE FERINJECT

Page 2 sur 4

Définitions de la carence martiale, autorisant l'administration IV de Fer :

Dans les MICI :

OU

FERRITINE < 30 µg/L

carence martiale absolue

FERRITINE < 100 µg/l et CST < 16 %

carence martiale fonctionnelle

En cancérologie digestive :

OU

FERRITINE < 30 µg/L et/ou CST < 15 %

carence martiale absolue

FERRITINE < 800 µg/L et CST < 20 %

carence martiale fonctionnelle

A noter que le dosage des récepteurs solubles de la transferrine (RsTrf) peut être effectué en cas d'inflammation (et sera élevé en cas de carence martiale associée ; normal dans le cas contraire) mais le recul est insuffisant dans les MICI (*ECCO 2012*). La valeur de ce dosage n'est pas influencée par une hépatopathie (hépatite aigue ou cirrhose) ++

CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES :

- Hypersensibilité à l'un des constituants ou au Fer
- Hypersensibilité grave connue à tout autre fer IV
- Anémie sans carence martiale ou surcharge martiale
- Voie sous cutanée ou intra-musculaire

CONTRE-INDICATIONS RELATIVES :

- < 14 ans (pas de données)

PRECAUTIONS D'EMPLOI :

- 1^{er} trimestre de grossesse
- Terrain atopique (= les plus à risque de faire une réaction anaphylactique)

MODALITES DE PRESCRIPTION ET D'ADMINISTRATION [d'après la RCP 2013]

1) En milieu hospitalier sous surveillance médicale ++

Pour le secteur 1 d'HGE, chez les patients atteints de MICI, cette perfusion ne doit pas, sauf exception, être administrée le même jour que le REMICADE, mais doit faire l'objet d'une journée d'hospitalisation dédiée.

2) Chariot de réanimation à proximité (contenant notamment de l'adrénaline, du solumedrol, des aérosols de bronchodilatateur, et un défibrillateur).

3) Déterminer la dose cumulée:

Poids (sec)/Hb	Hb < 10 g/dl	Hb ≥ 10 g/dl
35 – 70 kg	1500 mg	1000 mg
≥ 70 kg	2000 mg	1500 mg

Pour un poids < 35kg OU pour une Hb ≥ 14 g/dl : dose cumulée initiale de 500 mg de fer. Puis contrôle des paramètres biologiques du statut martial avant administration de la dose suivante.

Ne pas arrondir au-delà de 100 mg

En cas de surpoids : « considérer un rapport de poids normal » ($25 \times \text{taille[m]}^2$).

4) Calculer la dose unique maximale tolérée

≤ 20 mg/kg ET ≤ 1000 mg de fer (20 ml)

5) Prescription(s) hebdomadaire(s), jusqu'à obtenir la dose cumulée

6) Dans 200 à 250 ml de NaCl à 0,9 %

7) sur une durée d'administration minimale de 15 minutes

8) Surveillance de 30 minutes minimum après la fin de la perfusion

Exemple 1 : patiente de 17 ans, ayant une maladie de Crohn qui se plaint d'une fatigue pathologique responsable d'un absentéisme important. Poids 45 kg, taille 1,65 m. Hb 12,1g ; CRP à 15mg, Ferritine à 70 μmol/l, CST à 12%

- ➔ Détermination de la dose cumulée = 1000 mg
- ➔ Calcul de la dose unique maximale tolérée = $45 \times 20 = 900 \text{ mg}$
- ➔ Prescription de 900 mg en une fois à J1

Exemple 2 : patient de 90 kg pour 1,65m, cirrhotique en DOA (on estime 3L d'ascite + 1L d'OMI environ). Hb à 6g/dl sur angiodysplasies connues. Ferritine à 20 μmol, CST à 6 %.

- ➔ Détermination de la dose cumulée = 2000 mg
- ➔ calcul de la dose unique maximale tolérée = $(90 - 3 - 1) = 86 \text{ kg} = \text{poids sec} = \text{surpoids, donc poids « normal »} = 25 \times 1,65^2 = 68 \text{ kg ; donc } 68 \times 20 \Rightarrow 1360 \text{ mg}$
- ➔ prescription de 1000 mg à J1 puis 400mg à J8 (arrondi inférieur à 100 mg) puis surveillance bio à un mois

REFERENCES

- [1]. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI). Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépto-gastroentérologie
- [2]. HAS. Guide affection longue durée - Maladie de Crohn. Mai 2008
- [3]. Marteau L, Louis E et al. Maladie inflammatoires chroniques de l'intestin. *Progrès en hépto-gastroentérologie* 11. 2009
- [4]. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, and Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 ; 140 : 1785-1794.
- [5]. La maladie de Crohn. Hepatoweb.
- [6]. Cho JH. Inflammatory bowel disease: Genetic and epidemiologic considerations. *World J Gastroenterol* 2008 ; 14(3): 338-347
- [7]. Gareth C. Parkes, Kevin Whelan, James O. Lindsay. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014 ; 8 : 717–725
- [8]. Ashwin N. Ananthakrishnan. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: A Review. *Digestive diseases and science*. 2014
- [9]. Ananthakrishnan AN, Long MD, Martin CF, et al. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:965–971
- [10]. Chassaing B. Darfeuille-Michaud A. The Commensal Microbiota and Enteropathogens in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1720–1728.
- [11]. Marteau P. Microbiote intestinal. *Gastroenterology* 2013
- [12]. Matricon J. et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Self nonself*. 2010. 1:4, 299-309
- [13]. Barreiro-de Acosta M¹, Domínguez-Muñoz JE, Núñez-Pardo de Vera MC, Lozano-León A, Lorenzo A, Peña S. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(1):73-8.

- [14]. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. 2006. *Gut* 55: 749–753.
- [15]. Daniel C Baumgart, William J Sandbor. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590–1605
- [16]. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2010
- [17]. Laurent Beaugerie. Bilan au diagnostic de MICI. CREGG. 2014
- [18]. Un marqueur d'inflammation intestinale: La Calprotectine fécale. Laboratoire de Parasitologie. Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille
- [19]. Vidal recos. Stratégie thérapeutique de maladie de Crohn et RCH.
- [20]. Résumé des caractéristiques du produit du Vedolizumab.
- [21]. A.Wagner. Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer. *Revue Acomen* 2000 ; 6(1) :23-7
- [22]. Troadec M-B, Loréal O, Brissot P. Métabolisme du fer. EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 2006, 10-359-A-10.
- [23]. C.Beaumont. Rôle de l'hepcidine dans l'anémie des états inflammatoires. *Stratégie médicale* 2008 ; XI
- [24]. B.Canaud, C.Beaumont, N.Casadevall. Le fer intraveineux en pratique. 2005.
- [25]. Beyne-Rauzy. Anémie inflammatoire : physiopathologie et prise en charge. *Revue de médecine interne* 30S. 2009. S311-S314
- [26]. Singh B. et al. Hepcidin : a novel peptide hormone regulating iron metabolism. *Clinica Chimica Acta* 2011 ; 412 : 823-830.
- [27]. Dr. EHJM Kemna. Régulation de l'hepcidine. 2009.
- [28]. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: Managing anaemia in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006 ; 24 : 1507–1523.
- [29]. Lakatos L, Pandur T, David G, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2300–7.
- [30]. Gasche C, Reinisch W, Lochs H, et al. Anemia in Crohn's disease. Importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1930–4.

- [31]. Gisbert et al. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2008 ; 103 : 1299-1307.
- [32]. Axel U Dignass, Christoph Gasche, et al, on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 1–12.
- [33]. Gasche et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13 : 1545-1553.
- [34]. Verdon F et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003 ; 326 : 1124-1126
- [35]. Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, et al. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J Appl Physiol* 2000 ; 88 : 1103-11
- [36]. Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:30–39
- [37]. Murray-Kolb L, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr* 2007;85:778–787
- [38]. Lyn Patrick, ND. Restless Legs Syndrome: Pathophysiology and the Role of Iron and Folate. *Altern Med Rev* 2007;12(2):101-112
- [39]. Deloche C et al. Low iron stores: a risk factor for excessive hair loss in non-menopausal women. *Eur J Dermatol* 2007;17:507-512
- [40]. Martines-Torres C et al. Effect of exposure to low temperature on normal and iron-deficient subjects. *Am J Physiol* 1984;246:R380–R383
- [41]. Lomer MC, Kodjabashia K, Hutchinson C, et al. Intake of dietary iron is low in patients with Crohn's disease: a case-control study. *Br J Nutr*. 2004;91:141–148.
- [42]. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1101–1106.
- [43]. G. Schmutz, S. Aubry, H.M. Loi, H. Knecht, R. Kotb, B. Sawan. Étude radiologique des malabsorptions et des jéjuno-iléopathies diffuses. EMC - radiologie et imagerie médicale : Abdominale - Digestive 2010:1-26 [Article 33-340-B-10].
- [44]. Sinha SR, Triadafilopoulos G, Shah N. Severe iron deficiency: rare etiology, easy treatment. *Dig Dis Sci* 2014;59:538–42.

- [45]. Balamurugan R, Mary RR, Chittaranjan S, Jancy H, Shobana Devi R, Ramakrishna BS. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron deficiency anemia in South India. *Br J Nutr* 2010;104:931–4.
- [46]. Cozon GJN. Carence en fer et troubles digestifs. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2014.
- [47]. Nuzzo A, Corcos O, Joly F. 9Syndrome de grêle court: de la nutrition à la greffe intestinale. *Post'u*. 2014 : 1-9.
- [48]. Bouhnik Y, Nahon S, Landi B. Diagnostic et traitement des saignements digestifs occultes. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:317-323
- [49]. C Gasche, M C E Lomer, I Cavill, G Weiss. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53:1190–1197 .
- [50]. Guenter Weiss, M.D., and Lawrence T. Goodnough, M.D. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011-1023
- [51]. Herbert Tilg, Hanno Ulmer, Arthur Kaser and Günter Weiss. Role of IL-10 for Induction of Anemia During Inflammation. *The Journal of Immunology*, 2002, 169: 2204–2209
- [52]. Chanc Q. Wanc, Kodetthoor B. Udupa,* And David A. Llpschltz. Interferon- γ Exerts Its Negative Regulatory Effect Primarily on the Earliest Stages of Murine Erythroid Progenitor Cell Development. *Journal Of Cellular Physiology*. 1995 ; 162 : 134-138.
- [53]. A. Bourgarit-Durand. Anémies ferriprives et/ou inflammatoires. *Revue de médecine interne* 35S. 2014. A22-A23
- [54]. Punnonen K, Irjala K and Rajamäki A. Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency. *Blood*. 1997 ; 89: 1052-1057.
- [55]. Sels ferreux. Vidal.
- [56]. 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*. 2005 ; 22 : 1097-1105.
- [57]. Thomas W. Lee, Michael R. Kolber, Richard N. Fedorak, Sander Veldhuyzen van Zanten. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis* (2012) 6, 267–275
- [58]. K. Erichsen, T. Hausken, R. J. Ulvik, A. Svardal, A. Berstad & R. K. Berge. Ferrous Fumarate Deteriorated Plasma Antioxidant Status in Patients with Crohn Disease. *Scand J Gastroenterol*. 2003 ; 38(5) : 543-548.
- [59]. O. Schröder, O. Mickisch, U. Seidler, 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* 2005;100:2503–2509

[60]. Javier P. Gisbert, Fernando Bermejo, Ramo'n Pajares, Jose-La'zaro Pe'rez-Calle et al. Oral and Intravenous Iron Treatment in Inflammatory Bowel Disease: Hematological Response and Quality of Life Improvement. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1485–1491

[61]. Résumé des caractéristiques du produit du Ferrisat®

[62]. Avis de la commission de la transparence Ferinject®. HAS. 30 juin 2010.

[63]. Résumé des caractéristiques du produit du Venofer®

[64]. Résumé des caractéristiques du produit du Ferinject®

[65]. Avis de la commission de la transparence. Ferrisat® HAS. 11 avril 2012.

[66]. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, Chohey IV, Gutzwiller FS, Riopel L, Gasche C; FERGI Study Group. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141:846-853

[67]. Rayko Evstatiev, Olga Alexeeva, Bernd Bokemeyer, Ivan Chohey, Marcel Felder, Maja Gudehus, Tariq Iqbal, Igor Khalif, Philippe Marteau, Jürgen Stein, Christoph Gasche, and the FERGI Study Group. Ferric Carboxymaltose Prevents Recurrence of Anemia in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology And Hepatology* 2013;11:269–277

[68]. Rosario Moreno López, Beatriz Sicilia Aladrén, and Fernando Gomollón García. Use of agents stimulating erythropoiesis in digestive diseases. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(37): 4675–4685.

[69]. Résumé des caractéristiques du produit de Binocrit® et Retacrit®

[70]. Les médicaments biosimilaire. Point d'information. Mai 2011. ANSM.

[71]. Les médicaments biosimilaires. Etat des lieux. Septembre 2013. ANSM

[72]. Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J Gastroenterol*. 2007;13(36):4798-806.

[73]. Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, Xidakis C, Niniraki M, Kouroumalis EA. Effectiveness of darbepoetin –alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia : a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(4):421-5.

[74]. 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. 2009;104(6):1460-7.

[75]. Résumé des caractéristiques du produit de Darbepoïétine®

[76]. Patrick Faure, Jacques Moreau. Carence martiale et anémies dans les MICI. MICI mémo. CREGG 2012.

[77]. Protocole Ferinject du CHU de Nancy. 2014.

RESUME en français

L'anémie est une complication extra-intestinale fréquemment observée au cours des MICI, qui impacte fortement la qualité de vie des patients. Le plus souvent l'anémie peut être inflammatoire ou due à une carence martiale ou encore les deux à la fois. S'agissant le plus souvent d'une carence martiale, un bilan martial devra être fait et une supplémentation en fer permet généralement de corriger l'anémie : la supplémentation pourra se faire par voie orale si le patient ne présente pas de problèmes d'observance ou d'intolérance au traitement ou bien par voie intraveineuse si cela est nécessaire. La fréquence et l'impact de la carence martiale chez des patients atteints de MICI n'étant que depuis peu mis en évidence, ce travail permet d'une part de systématiser l'exploration d'une carence martiale chez un patient atteint de MICI, et d'autre part de standardiser le traitement de cette dernière.

TITRE ET RESUME en Anglais :**Exploration and treatment of iron deficiency in inflammatory bowel disease.**

Anemia is the most common extra intestinal complication in inflammatory bowel disease and has a substantial impact on life's quality. There are two major causes of anemia: iron deficiency anemia and anemia of chronic disease, or sometimes both. Because iron deficiency is often involved, iron status has to be checked and iron supplementation can generally correct anemia: treatment can be taken orally if patient doesn't have any problem of observance or side effects, or treatment can be administered by intravenous if necessary. Frequency and impact of iron deficiency on patients with inflammatory bowel disease are important, so this work purposes a guideline about iron deficiency: an iron status control on every patient with inflammatory bowel disease and a guideline to choose the better way to treat.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie ; Service de Gastro-entérologie

MOTS-CLES : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin – Maladie de Crohn – Rectocolite hémorragique – Carence martiale – Anémie inflammatoire – Anémie par carence martiale – Coefficient de saturation de la transferrine – Ferritine – Fer – EPO

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Service de Gastro-entérologie et nutrition
Pôle Digestif - Hôpital Rangueil
1, avenue du Professeur Jean Poulhès - TSA 50032
31059 Toulouse cedex 9

Directeur de thèse : Docteur Jacques Moreau