



HAL
open science

La performance diagnostique de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine pour prédire la carence martiale dans les MICI en utilisant le récepteur soluble de la transferrine comme référence

Sébastien Daude

► **To cite this version:**

Sébastien Daude. La performance diagnostique de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine pour prédire la carence martiale dans les MICI en utilisant le récepteur soluble de la transferrine comme référence. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298394

HAL Id: hal-03298394

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298394v1>

Submitted on 18 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2019

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Sébastien DAUDE

Le 29 NOVEMBRE 2019

La performance diagnostique de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine pour prédire la carence martiale dans les MICI en utilisant le récepteur soluble de la transferrine comme référence.

Membres du jury

Monsieur Laurent PEYRIN BIROULET	Professeur	Président
Monsieur Jean Louis GUEANT	Professeur	Juge
Monsieur Jean Pierre BRONOWICKI	Professeur	Juge
Monsieur Anthony LOPEZ	Docteur en Médecine	Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Laure JOLY

SIDES : Dr Julien BROSEUS

Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Pr Guillaume VOGIN

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Pr Mathias POUSSEL

International : Pr Jacques HUBERT

Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT

Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section *(Biologie cellulaire)*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^e sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Héléne JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (Génétiq

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996) *Université de
Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
*Université de Dundee (Royaume-
Uni)*
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A mon Maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur PEYRIN BIROULET,

Professeur des universités, praticien hospitalier d'Hépatogastro-entérologie

Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse et de m'avoir permis de travailler sur ce sujet.

Merci pour votre dévouement et votre disponibilité à n'importe quelle heure du jour comme de la nuit...

Veillez recevoir, Monsieur et cher Maître, ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

A mon Maître et juge,

Monsieur le Professeur Jean Louis GUEANT

Professeur des universités, praticien hospitalier de Biochimie et Biologie Moléculaire

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de faire partie du jury de ma thèse.

Veillez recevoir, Monsieur et cher Maître, ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

A mon Maître et juge,

Monsieur le Professeur Jean Pierre BRONOWICKI

Professeur des universités, praticien hospitalier d'Hépatogastro-entérologie

Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre implication ainsi que votre bienveillance dans mon parcours personnel et dans l'avenir des internes de notre spécialité.

Veillez recevoir, Monsieur et cher Maître, ma sincère reconnaissance et mon profond respect

A mon Maître et juge,

Monsieur le Docteur Anthony LOPEZ

Maître de Conférences universitaire, praticien hospitalier d'Hépatogastroentérologie.

Anthony... j'ai trouvé en toi mon alter ego de blagues en tout genre (même si on ne va pas se le cacher, elles sont toujours sur le même thème). Mais ton côté universitaire me conforte dans l'idée qu'un homme aussi brillant que toi peut se bidonner devant un sketch de Dieudonné sur sa spécialité.

Merci bien sûr à tous les cafés que l'on a pris dans ton bureau (toujours le même, le Julien Kazaar...)

Enfin, tout au long de mon internat, tu m'as convaincu de compléter ma formation en oncologie, c'est pourquoi tu es devenu un de mes modèles scientifiques et je te remercie pour cela.

Aux docteurs Eric KULL, Marie-Caroline D'HUART, Linda THIRIET, Oliviane RIVALS-LEREBOURS, Claire GEIST, Benjamin COLLET-FENETRIER, Virginie FILIPPE et Guillaume CONROY praticiens hospitaliers dans le service d'Hépatogastro-entérologie au CHR de Metz.

Merci de m'avoir fait passer un de mes meilleurs stages de l'internat. Merci pour votre patience ainsi que votre bonne humeur (dédicace particulière à Claire qui était toujours bon public avec mes blagues souvent pas très fine). J'espère vous revoir très vite...

A toute l'équipe de néphrologie du CHR de Metz et particulièrement au docteur **Zead TUBAI** et son « tu vois » légendaire, **Philippe MIRGAINE** et sa philosophie, **Fleuria FLECHON-MEIBODY** et sa folie et à mon co-interne **Cyril CUNAT** et son goût prononcé pour l'alcool.

Je n'oublie pas, bien sûr, le docteur **Benjamin SAVENKOFF**, le médecin le plus impressionnant et pédagogue que j'ai rencontré depuis le début de mes études de médecine. Merci à toi d'avoir fait découvrir à un jeune gastro-entérologue avide de connaissance tout l'étendue de ton savoir et de ta réflexion.

Rajouté à cela, ton humour plutôt proche du mien fait de ce stage un des meilleurs de mon internat.

Ainsi, je te prendrai toujours comme modèle dans ma vie de futur médecin... même si je n'arriverai jamais à jongler entre 8 langues différentes lors de mes visites...

A toute l'équipe de radiothérapie de l'ICL, pour m'avoir appris que le coloriage était une spécialité médicale. Sans rire, merci pour votre bonne humeur, votre pédagogie et votre patience envers moi, interne de DESC ne comprenant pas grand-chose au monde de la radiothérapie. Merci à mes co-internes pour m'avoir expliqué les rouages de cette spécialité ainsi qu'au Pr PEIFFERT pour m'avoir appris que le toucher rectal était un art...

Au docteur Arthur Belle, merci pour ta bienveillance et ton savoir. Tu peux donc voir avec mon sujet de thèse, que tes passages au secteur 2 (parfois presque nocturne) en spécifiant de « ne pas oublier le bilan martial » n'étaient pas vains.

Je vous souhaite, à toi et à Marie-Lise, tout le bonheur dans ta nouvelle vie parisienne.

Au docteur Abdelbasset Nani,

Le médecin le plus polyvalent que je connaisse. Tel le Johan Cruyff de la gastro-entérologie, tu sais jongler entre l'endoscopie, l'hépatologie, l'oncologie, les MICI et même parfois l'interventionnel sans oublier bien sûr les visites du secteur 2. Je me souviendrai toujours de mon stage avec toi ; moi tout fou de t'expliquer un cas complexe sans queue ni tête et toi rétorquant « attends Sébastien je t'explique, je t'explique... »

J'espère te revoir vite...

Au docteur Mouni Bensenane,

Que dire de toi ... vous êtes avec Nani, les 2 personnes qui m'ont fait découvrir et adorer l'hépatologie. Je te remercie pour ta disponibilité sans faille et les avis que tu nous donnes avec toujours beaucoup de pédagogie. J'ai beaucoup appris à tes côtés et j'espère apprendre encore un peu plus...

Au docteur Laurence Chone,

Merci pour nous avoir accompagné, Isabela et moi dans ce premier semestre d'internat et ces 6 premiers mois à Nancy. Merci pour ce que vous nous avez appris...

Au docteur Jean Baptiste Chevaux, Camille Zallot, Jean Lawton, Chloé Marechal, Charlotte Andrianjafy, Bastien Dirrenberger, Marion Schaefer.

Merci pour tout ce que vous m'avez appris et ces moments passés en stage.

A l'équipe d'Epinal, que je ne connais pas encore totalement mais que j'ai hâte de découvrir...

A mes amis et ma famille

A Julien,

Lors de ce premier semestre nancéen glacial, j'ai trouvé un mec en or mais surtout un compagnon de blagues. Qu'est-ce que l'on a pu rigoler pendant ce semestre. Tel un two men show avec comme public Isabela, nous enchaînions les blagues. Tantôt sur les ARC qui ne sont pas des flèches, tantôt lorsque tu prenais avis auprès de Roc Eclerc pour un de tes patients ou encore lorsque tu proférais des répliques de OSS 117 au téléphone... Merci de nous faire encore tellement rire, merci de ta présence lors de notre premier semestre avec Isabela... bref, merci pour tout mon ami.

A Wissam,

Tu es le mec le plus gentil et surtout le plus BG de tous les internes de gastro. Vous avez de la chance les filles, il est célibataire... Toujours calme, à l'écoute, tu es un vrai ami pour moi.

Professionnellement, je te l'ai déjà dit mais tu es celui qui m'a le mieux expliqué l'endoscopie de tout mon internat. Cela ne m'empêchera pas quand même de te mettre des petits ponts le mardi au football. Merci pour tout.

A Sarah,

L'interne la plus rapide que j'ai côtoyée : visite de 14 patients finie à 9h15. Qui a dit que les corses étaient fainnants ? Surtout, tu es la première personne en médecine avec qui je pouvais faire de débats endiablés sur les Marseillais ou encore Moundir et les apprentis aventuriers ... Je nous revois encore au self dire que Kevin est vraiment un bâtard avec Carla ou que Julien est complètement malade. Enfin, tu es la personne la plus chaleureuse que je connaisse. Qui a dit que les corses n'étaient pas accueillants ?

A Célia,

J'avais le privilège d'être le compère de ton dernier semestre d'interne. Qu'est-ce qu'on a pu en dire des conneries... Moi en train de faire des algorithmes de vie sur le mur du bureau de l'UCA, toi me disant que tu vas faire une présentation sur la cure thermale et les MICI... Merci pour ce merveilleux stage et tout cet internat passé avec toi, c'était un véritable bonheur. Sache que tu pourras toujours compter sur moi ...

A Vincent,

Le mec le plus calme au monde. En même temps, c'est normal, faut pas qu'il se fasse choper, il prépare un gros coup à la maison de la monnaie en Espagne...

Merci pour ta présence, ton écoute, pour nos débats à Mercy sur les solutés de remplissage (Alors ? Albumine ou sérum phy ?), débats encore dans le bureau sombre de la radiothérapie sur les futurs traitements de l'hépatite aiguë alcoolique... Tu m'as toujours aidé à me remettre en question. Je te félicite à nouveau pour avoir fondé ta famille avec Siham et Zacharie. Je vous souhaite à vous 3 tout le bonheur du monde...

A Isabela,

Trop de choses à dire sur toi. Un rayon de soleil avec qui j'ai tout connu : de la rencontre en réanimation à Foch en D3 où tu comprenais plus le sens de mes blagues que le français littéraire, du premier semestre en HDJ où tu essayais de canaliser l'énergie digestive que l'on avait avec Julien, des trajets en voiture à Mercy où l'on débattait entre autre sur le sexe au Brésil, du stage à Mercy où je tentais tant bien que mal de chanter en Brésilien (Mach que nada, aie que pasar... oba oba oba...un jour j'y arriverai) ou encore de faire Sangoku dans un bureau exigü... Bref que de bon moments passés avec toi, je suis heureux d'être ton ami et que tu sois ma témoin pour mon mariage... Je vous souhaite à Vincent, Stella et toi une vie épanouie...

A Pierre Antoine, Lucie et Marie les compères de la promo de choc,

Merci pour votre bonne humeur et de la bonne ambiance que l'on a dans notre promo.

A Raphaëlle, Sarah H., Simon V, merci pour votre bonne humeur.

Aux autres internes de gastro, à **Olivier** et sa passion pour la radiologie, à **Simon** pour sa pédagogie légendaire avec les externes, à **Mathilde S** et son franc parler, à **Mathilde V** et sa bonne humeur, à **Margaux** et son sourire, à **Yousra** et sa gentillesse, à **Julia** et son « il faut que j'aïlle en HDJ », à **Manon** et sa joie d'avoir des entrées tardives au secteur 3, à **Théo** et son calme lorsqu'on lui envoyait des patients moribonds en HDJ, à **Remi** et son troisième degré humoristique, à **Alice** et son body pump au well and fit... **merci à tous**

A Beber,

Avec qui je n'ai jamais autant tiré au but de ma vie. Des jours entiers passés à faire des frappes à Cousteau en imaginant que nous étions Cristiano Ronaldo ou encore nos partis de Mario Kart sur les routes de Maurepas avec jetage de panneau de signalisation... Le pire c'est que nous avions 20 ans...

Merci pour tout ça.

A Maxime,

Le plus gros escroc que je connaisse, doublé d'une mauvaise foi légendaire. Capable de dire en perdant 5-0 à FIFA qu'il était quand même meilleur dans le jeu ou que sa frappe était en lucarne alors qu'elle était clairement en plein centre de la cage... Merci pour ces moments. Je suis fier que tu sois mon témoin de mariage.

A Guillaume, le plus gros douilleux que je connaisse (plus que moi, il fallait le faire),

A Fred et nos parties de challenge téléfoot (c'est pour toi Thierry ...)

A mes compagnons de la fac, **Soum, Kevin, Navid, Anthony, Alex** merci pour tous ces moments.

A ma mère,

Malgré toutes les épreuves, tu as su faire face, te battre et avancer en nous apportant à chaque fois tout ce dont nous avons besoin. Tu es pour nous 3 un modèle de force mentale et nous en sommes là aujourd'hui en grande partie grâce à toi... Tel un Gattuso au milieu de terrain, tu ne t'avoues jamais vaincu et te relèves après chaque chute. Et comme dirait l'autre, à la fin c'est toujours Maman qui gagne...

Merci pour tout Maman...

A mon père,

El « mago », le plus grand numéro 10 que la Corrèze ait connue (ou plutôt le rugby club uzerchois, ça vend moins du rêve). Je ne mentirais pas en disant que tu étais omniprésent pour les devoirs (je me souviens uniquement de ta fameuse phrase que tu nous as probablement dite à tous les 3 : « tu te bases sur quel référentiel ? Galiléen ou héliocentrique ? »). Par contre, tel un Platini d'1m70, tu orientes le jeu familial, distilles des caviars (oui, c'est de ton argent dont je parle) et surtout tu es toujours décisif dans les moments difficiles et pour nous, c'est le plus important...

A mon frère,

Merci mon frère de ta présence. Tu as toujours été là pour moi, depuis les débuts sur le tracteur chez Mémé ou encore pour m'obliger à faire mes devoirs au lieu de jouer au foot (je savais que je n'aurais pas dû t'écouter, il y a plus de débouché dans le foot qu'en médecine...). Merci pour ton soutien et la présence que tu apportes à notre famille...

A ma sœur,

Au final la meilleure des 3 (je suis obligé de l'avouer) qui nous a éclaté au brevet, bac, 1^{ère} année de médecine et dernièrement à l'ECN (mais j'y tiens je reste le meilleur au TPE...). J'espère que ta réussite va se poursuivre à Nantes mais je ne me fais aucun doute... Merci pour ta générosité et ta présence...

A Claire et Clément, merci du bonheur que vous procurez à mon frère et à ma sœur.

A mon Papi et ma Mami,

J'espère vous voir lors de mon mariage ET lors de ma thèse... Merci pour tous ces bons moments passés enfants avec vous, je n'oublierai jamais...

A Pépé et Mémé,

J'espère que vous êtes fier de votre petit-fils de là-haut...

A Joelle, Didier, Guillaume, Benjamin et Julia, merci pour ces moments passés à Condat.

A toute la famille de Clotilde (Antoine, Catherine, Emile, Felix, Papou, Manou, Papi, Mami... et j'en passe. Trop nombreuse cette famille), merci de m'avoir intégré et accepté dans votre famille.

Les meilleurs pour la fin, a Simba et Milky mes 2 chats (2014 coupe du monde Brésil pour Simba et 2016 Euro en France pour Milky...), je n'aurai jamais réussi tout cela sans vos ronronnements ...

Je rigole je finis bien sûr par **Clotilde**,

Ma femme (ou futur femme, comme tu veux, j'avais oublié le droit à la rétractation jusqu'en août 2020).

Déjà 7 ans avec toi depuis les premiers pets sur la tête lancés dans la petite chambre d'étudiante de Roubaix (je ne dirai pas qui avait commencé...); 7 ans depuis cette rencontre à la piscine du bois de Maurepas avec un groupe d'escroc comme spectateur... On a vécu beaucoup d'épreuves ensemble et on s'en est toujours sorti... Je suis fier de dire que tu as fait de moi un homme et j'espère que tu feras de moi un père...

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

I) INTRODUCTION.....	21
II) LES MALADIES INFLAMMATOIRES DU TUBE DIGESTIF (MICI).....	21
1) PHYSIOPATHOLOGIE.....	21
2) EPIDÉMIOLOGIE.....	26
3) DIAGNOSTIC	27
4) TRAITEMENTS.....	31
III) CARENCE MARTIALE ET ANÉMIE DANS LES MICI.....	33
1) MÉTABOLISME DU FER	33
2) LES DIFFÉRENTS TYPES D'ANÉMIE DANS LES MICI ET LEUR PHYSIOPATHOLOGIE.....	37
3) EXPLORATION ET DISTINCTION ENTRE ANÉMIE FERRIPRIVE ET INFLAMMATOIRE.....	45
IV) ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	52
V) CONCLUSION	63
VI) ANNEXES	66
VII) BIBLIOGRAPHIE	70

I) Introduction

La carence martiale est une des complications extra-intestinales **les plus fréquemment observées** au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) en touchant **en moyenne 45%** des patients¹⁻⁴. Il est aujourd'hui clairement établi que la carence martiale influence grandement **la qualité de vie des patients ainsi que leur symptomatologie** (anémie, asthénie, céphalée, alopecie, syndrome des jambes sans repos)⁵⁻¹¹ ; et que cette manifestation extra-intestinale de la maladie est à traiter avec la plus grande attention.

Le diagnostic actuel repose sur des **marqueurs influencés par le syndrome inflammatoire** avec pour conséquence une **difficulté à différencier une authentique anémie par carence martiale d'une anémie inflammatoire**.

C'est dans cette optique que nous avons souhaité mener une étude permettant d'évaluer **la performance diagnostique des marqueurs utilisés en routine** et de **trouver de meilleurs seuils** pour prédire la carence martiale dans ces populations en s'appuyant sur un marqueur non influencé par l'inflammation.

II) Les maladies inflammatoires du tube digestif (MICI)

1) Physiopathologie

Même si des avancées considérables ont été réalisées concernant la compréhension des MICI, leur physiopathologie reste encore incomplètement connue et fait intervenir **des facteurs environnementaux, génétiques, des anomalies de la barrière intestinale** ainsi que d'importants **désordres immunitaires** avec le **rôle du microbiote intestinal**^{12,13}.

a) Facteurs génétiques

Il est établi depuis plusieurs années qu'il existe une **forte composante génétique** dans les MICI. En effet, plusieurs études ont rapporté 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 maladie de Crohn (MC)** et de **10-20 pour la recto-colite hémorragique (RCH)**¹⁴. 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)¹⁵.

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 variantes génétiques ont été identifiées : R702W, G908R et 1007fs. Sa protéine se divise en 3 domaines (**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 ¹⁶.

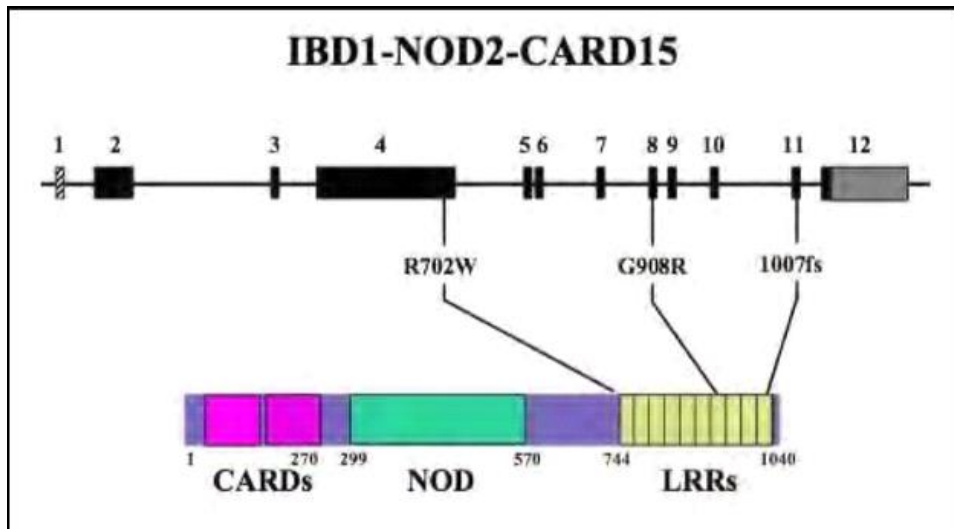


Figure 1 : Représentation schématique du gène et de la protéine Card15/Nod2 ainsi que les 3 mutations les plus fréquentes¹⁷.

Cependant, les MICI sont définies comme **des maladies complexes**, c'est-à-dire ne présentant pas une transmission de type mendélienne (récessive, dominante ou liée au chromosome X) mais résultant de **l'interaction de plusieurs gènes de susceptibilité et de facteurs environnementaux**.

L'impact de ces facteurs dans la survenue des MICI est suggéré par l'augmentation d'incidence de la MC depuis les années 1950, par les **variations d'incidence chez les migrants**^{18,19}, par **l'absence de concordance parfaite entre jumeaux homozygotes**²⁰, et par **l'existence de formes conjugales** statistiquement plus fréquentes que ne le voudrait le hasard.

b) Facteurs environnementaux

Le tabagisme et l'appendicectomie sont deux facteurs environnementaux clairement impliqués dans le développement et l'évolutivité des MICI.

Le tabac a des effets opposés au cours des MICI. Il protège contre la RCH et améliore son évolution, mais favorise le développement de la MC et aggrave son évolution²¹.

En effet, la RCH survient **moins fréquemment chez les fumeurs** avec un risque relatif de développer cette affection 2,5 fois moins élevé que chez les sujets n'ayant jamais fumé. Une fois déclarée, la RCH est moins sévère chez les fumeurs ; elle s'étend moins souvent vers le côlon proximal, elle nécessite **plus rarement le recours à la corticothérapie** et plus tardivement à la colectomie ; enfin, elle est moins souvent associée à une cholangite sclérosante primitive.

A contrario, le risque relatif de développer une MC chez les fumeurs est **deux fois plus élevé** (plus dans sa forme iléale que colique), et le tabac **augmente le risque de chirurgie précoce**, de recours à la corticothérapie et de récurrence post opératoire²².

De même, l'appendicectomie a un **effet protecteur pour la RCH**, d'autant plus si celle-ci est réalisée avant l'âge de 20 ans mais **a peu d'effets sur la MC**^{23,24}.

D'autres facteurs tels que la contraception orale, la pollution, l'alimentation et le stress sont évoqués mais **des études complémentaires sont nécessaires afin de le confirmer**²⁵⁻³¹.

c) Influence du microbiote intestinal et dysfonctionnement du système immunitaire

Le microbiote intestinal renferme 10^{14} bactéries avec plus de 500 espèces différentes³². De nombreux arguments sont en faveur d'une influence du microbiote dans les MICI.

Tout d'abord le **microbiote des patients diffère de celui des sujets sains** avec près de 30% de bactéries habituellement non retrouvées³³.

Il existe **3 grands groupes bactériens** principalement retrouvés dans la flore digestive : Firmicutes, Bacteroidetes et Actinobacteria³⁴.

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, avec une réduction du nombre de bactéries *Faecalibacterium prausnitzii* (groupe Firmicutes) et *Bacteroides fragilis* (groupe Bacteroidetes), reconnus pour leurs propriétés anti-inflammatoires^{32,35}. 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)^{36,37}. Tous ces arguments confortent l'implication du microbiote³⁸.

Ainsi, une **réponse immunitaire inappropriée vis-à-vis des constituants de la flore intestinale** correspondant à une rupture de tolérance orale à certains antigènes bactériens de la flore commensale digestive, constitue l'hypothèse physiopathologique la plus couramment admise³⁹. Cette rupture de la tolérance muqueuse s'explique par un **déséquilibre entre d'une part les cytokines pro et anti-inflammatoires** et d'autre part entre **les cellules effectrices et les cellules régulatrices**.

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. Dans les MICI on retrouve une **sur-activation des cellules dendritiques** avec une **très forte différenciation en LT effecteurs et très peu de LTreg** 12⁴⁰. Il y a donc perte de tolérance vis-à-vis du microbiote et développement d'une inflammation récurrente.

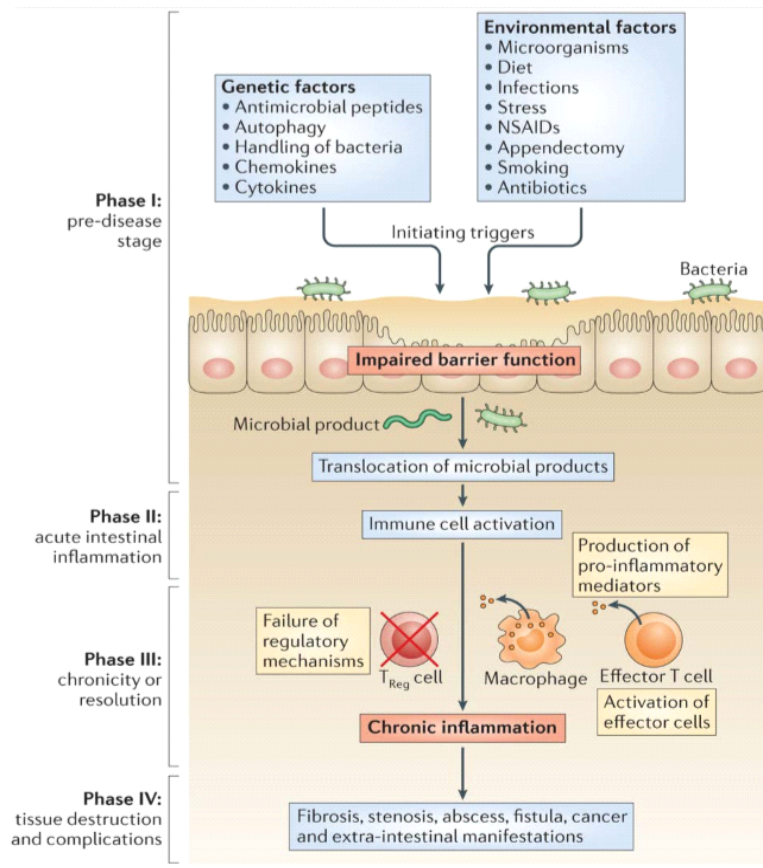


Figure 2 : Schéma récapitulatif des facteurs intervenant dans la physiopathologie des MICI³³

2) Épidémiologie

On estime que plus de **210 000 personnes sont suivies en France** pour ces affections et plus de 3 millions en Europe⁴¹. L'épidémiologie française se caractérise par **une incidence élevée de MC et basse de RCH** alors que c'est l'inverse dans la plupart des autres pays européens. Bien que leur incidence semble se stabiliser dans les pays occidentaux, **les pays émergents doivent se préparer à une augmentation rapide** de l'incidence et de la prévalence de la MC et de la RCH, ce qui en fait **des pathologies universelles**⁴²⁻⁴⁵.

3) Diagnostic

a) La maladie de Crohn (MC)

La MC est une maladie inflammatoire chronique pouvant atteindre **l'ensemble du tube digestif** (de la bouche à l'anus), de façon discontinue. L'atteinte la plus fréquente est la partie terminale de l'intestin grêle (l'iléon)⁴⁶. Cette atteinte est transmurale, c'est-à-dire que l'inflammation peut s'étendre sur toute l'épaisseur de la paroi colique.

La symptomatologie digestive peut être hétérogène et insidieuse car elle dépend de la localisation, de la sévérité de l'inflammation et du type de maladie. En général, il faut évoquer une MC devant une **diarrhée prolongée**, parfois glairo-sanglante, **des douleurs abdominales répétées**, et une altération de l'état général avec perte de poids⁴⁷. **Une atteinte proctologique** est également rencontrée dans un tiers des cas sous forme de fissures, d'abcès récidivants ou de fistules complexes⁴⁸.

Sur le plan biologique, on retrouve principalement un **syndrome inflammatoire**, une anémie multifactorielle, et une malabsorption. D'un point de vue immunologique, on utilise **les ASCA** (*Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibody IgA*) ayant une **sensibilité de 54.6 % et une spécificité de 92.8 %**.⁴⁹⁻⁵¹

La calprotectine fécale est un marqueur supplémentaire de l'activité inflammatoire intestinale^{52,53}: une concentration inférieure à 40 µg/L chez des patients présentant une symptomatologie digestive écarte le diagnostic d'une MC et peut suggérer un syndrome de l'intestin irritable. Bien que ce seuil varie d'une étude à l'autre (entre 50 et 250 µg/L), celui de **250 µg/L** est utilisé en pratique⁵⁴.

Ces marqueurs ne sont donc ni suffisants ni nécessaires pour confirmer le diagnostic de MC mais s'ajoutent aux arguments précédemment décrits.

L'iléocoloscopie reste l'examen de **référence** qui permet d'identifier des lésions endoscopiques à type d'**ulcérations** (aphtoïdes, linéaires ou en carte de géographie), superficielles ou profondes, de sténoses, de fistules, ou de pseudo-polypes. Ces lésions sont **séparées d'intervalle de muqueuse saine** et une atteinte iléale endoscopique et histologique écarte le diagnostic d'une RCH, en dehors de l'exceptionnelle « iléite de reflux ».

Les biopsies confirment l'atteinte histologique avec la perte de substance muqueuse, la présence de distorsions glandulaires, de nodules lymphoïdes, d'une infiltration lympho-plasmocytaire du chorion et, dans 20 % des cas, de **granulomes épithélioïdes géantocellulaires sans nécrose caséuse**⁵⁵.

L'échographie abdominale, le scanner ou encore l'entéro IRM sont utilisés plus fréquemment dans le suivi de la MC permettant de diagnostiquer les complications telles que les fistules (et étudier leur trajet), le retentissement des sténoses et les abcès⁵⁶.

Le dépistage du cancer colorectal, des atteintes **extra digestives (cholangite sclérosante primitive, arthralgies, uvéite, psoriasis)**, et l'impact sur la qualité de vie⁵⁷ sont également essentiels.

La localisation de l'atteinte a tendance à être stable au cours du temps alors que **le phénotype de la maladie peut évoluer**⁵⁸. Après 20 ans d'évolution, 50 % des patients atteints de MC ont une complication intestinale et 50 % développent une fistule^{59,60}. Il est donc primordial d'identifier les patients présentant des **facteurs de mauvais pronostic** : un âge jeune au diagnostic, le tabagisme actif, une atteinte iléale ou iléocolique, digestive haute, l'apparition de lésions anopérinéales ou l'apparition précoce d'une sténose ou d'une fistule⁶¹. Quelques-uns de ces facteurs ont permis d'établir **la classification de Montréal**, couramment utilisée dans la pratique clinique⁶².

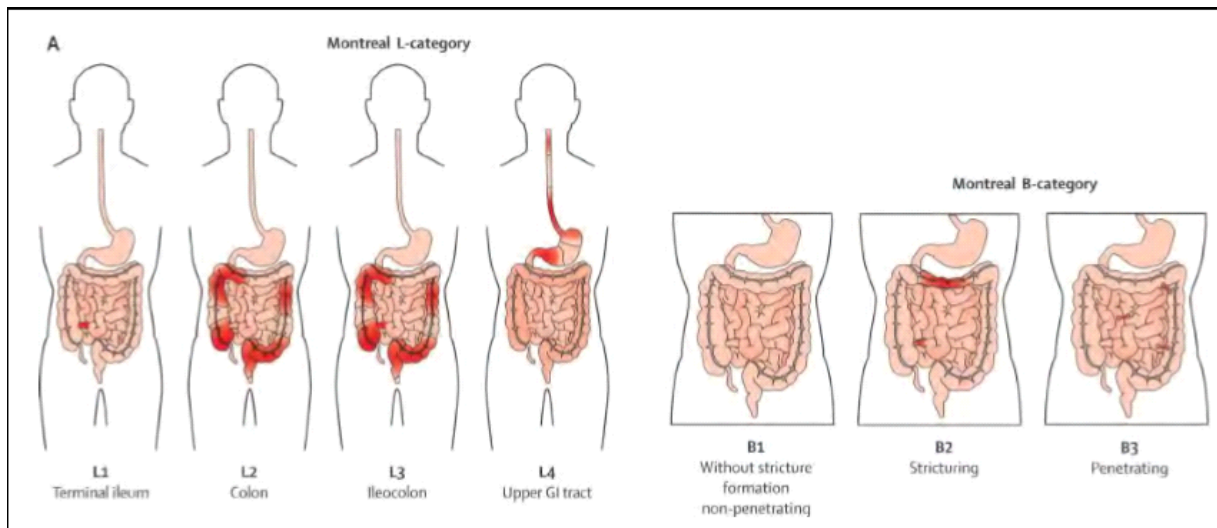


Figure 3 : Classification de Montréal de la Maladie de Crohn⁴⁷.

b) La rectocolite hémorragique (RCH)

Contrairement à la MC, la RCH se caractérise par une atteinte de la muqueuse, pouvant s'étendre du **rectum au caecum, de façon rétrograde et continue**. Par définition, il n'y a pas d'atteinte grêlique sauf dans « l'iléite de reflux », par diffusion de l'inflammation, retrouvée chez les patients présentant une atteinte pancolique. Cette atteinte pancolique est, par ailleurs, rencontrée dans 25 % des cas au diagnostic, et dans 50 % après 20 ans d'évolution⁶³.

Il faut évoquer une RCH devant une **diarrhée glairo sanglante**, un syndrome dysentérique, ou un syndrome rectal (ténesme, épreinte, faux besoins) après avoir éliminé les colites infectieuses (*E. Coli*, *Clostridium Difficile*, *Campylobacter J...*) qui constituent le principal diagnostic différentiel⁶⁴.

Les arguments biologiques sont les mêmes que ceux de la MC : **la CRP n'étant, cette fois-ci, pas corrélée à l'activité inflammatoire de la maladie mais plutôt à sa sévérité**^{65,66}.

De même, les **p-ANCA** (*periNuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies*) ont une **spécificité de 88.5% et une sensibilité de 55.3%**.⁶⁷

Les caractéristiques retrouvées à **Piléocoloscopie** sont un érythème avec un aspect granité, une friabilité de la muqueuse, une diminution de la trame vasculaire et des ulcérations. L'inflammation est **continue, sans intervalle de muqueuse saine et la limite supérieure est généralement nette.**⁶⁴

Histologiquement, on retrouve des anomalies architecturales (distorsions ou atrophies cryptiques), des anomalies de la muqueuse (métaplasie des cellules de Paneth) et un infiltrat de polynucléaires neutrophiles dans la lamina propria⁶⁴. A noter, la présence de polynucléaires éosinophiles et/ou neutrophiles dans la lamina propria est le facteur histologique le plus prédictif d'une rechute clinique⁶⁸.

Il n'est pas recommandé de réaliser une oesogastroduodéoscopie en l'absence de signe digestif haut.

Les autres examens d'imagerie tels que l'échographie abdominale, le scanner abdomino-pelvien ou l'IRM (entéro IRM ou colo IRM) ont également **une place limitée au diagnostic** ; ils peuvent être toutefois utiles lors du suivi pour le **diagnostic de complications** telles qu'une colite aiguë grave ou une sténose infranchissable⁶⁴.

En pratique, une fois le diagnostic de RCH établi, **on caractérise son phénotype à l'aide de la classification de Montréal**⁶⁹ permettant alors d'adapter la prise en charge thérapeutique.

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

Figure 4 : Classification de Montréal pour la RCH⁶⁹

4) Traitements

Les MICI sont des **maladies chroniques, incurables**. Les différents traitements ont tous pour objectif d'**obtenir une rémission** lors d'épisodes de poussées puis de maintenir au long cours cette rémission.

Initialement, cette rémission était définie par la disparition de symptômes en l'absence de corticoïdes. Aujourd'hui, certains experts avancent l'intérêt d'obtenir une **rémission endoscopique avec une cicatrisation muqueuse complète ajoutée à une rémission clinique**, pour de **meilleurs résultats à long terme**⁷⁰. Ainsi, depuis vingt ans, l'arsenal thérapeutique dans le domaine des MICI est passé de 5 classes médicamenteuses comprenant les aminosalicylés, les corticoïdes, l'azathioprine, le méthotrexate et la ciclosporine à **plus d'une dizaine de molécules** dont les **anti-TNF α** et les **anti-intégrines** (védolizumab).

Concernant la RCH, les experts nationaux ont établi un algorithme de prise en charge fondé sur le modèle qui vise à **augmenter progressivement l'agressivité des thérapeutiques afin de limiter leurs effets indésirables** (figure 5). Cette stratégie « **step-up** » reste la stratégie dominante dans la prise en charge des MICI⁷¹.

Concernant la MC, le modèle « **top-down** » (utilisation de **traitements puissants d'emblée** pour mise en rémission rapide, puis désescalade) s'est avéré plus efficace avec notamment l'association d'immunosuppresseur tel que azathioprine-infliximab^{64,72,73}. Cette dernière stratégie est utilisée quand il s'agit notamment d'une **MC sévère ou avec facteurs de mauvais pronostic**.

Néanmoins, depuis plus de deux ans, une **stratégie de « treat to target »** (T2T) chez les patients atteints d'une MC semble se dessiner : elle consiste en une **optimisation du traitement en fonction de marqueurs cliniques et des biomarqueurs** tels que la CRP et la calprotectine fécale. Cette stratégie est à l'origine d'un recours précoce aux biothérapies, d'une désescalade rapide en cas de rémission profonde obtenue et d'un coût-efficacité prometteur d'après le dernier rapport de l'UEGW (United European Gastroenterology Week)⁷⁴.

Pour finir, voici **deux propositions d'algorithmes de traitement** pour la MC active de forme modérée avec facteurs de mauvais pronostic puis pour la RCH modérée active, reposant sur les recommandations d'experts et de sociétés savantes.

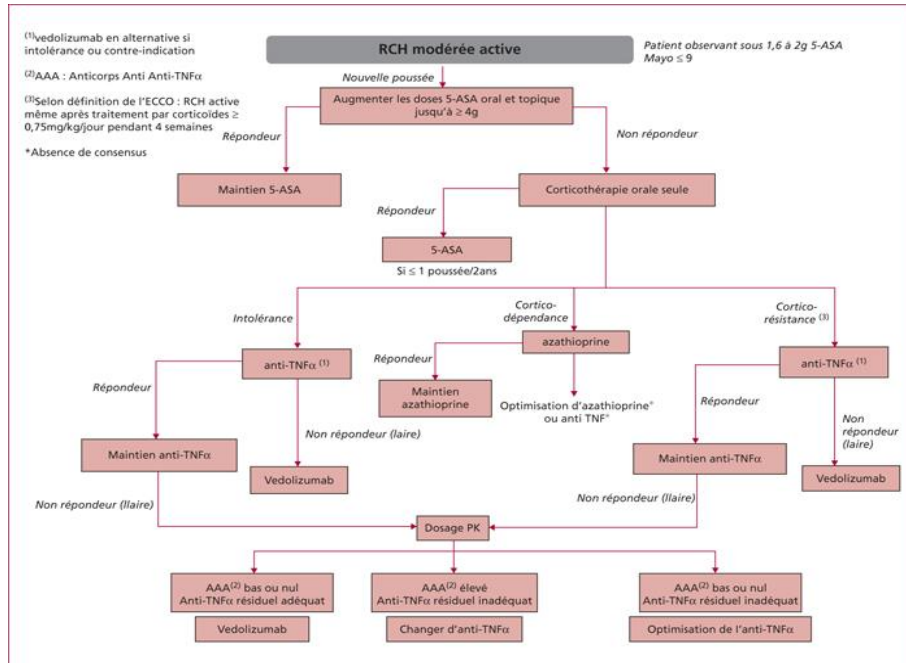


Figure 5 : Algorithme de prise en charge de la RCH modérée active⁷⁵

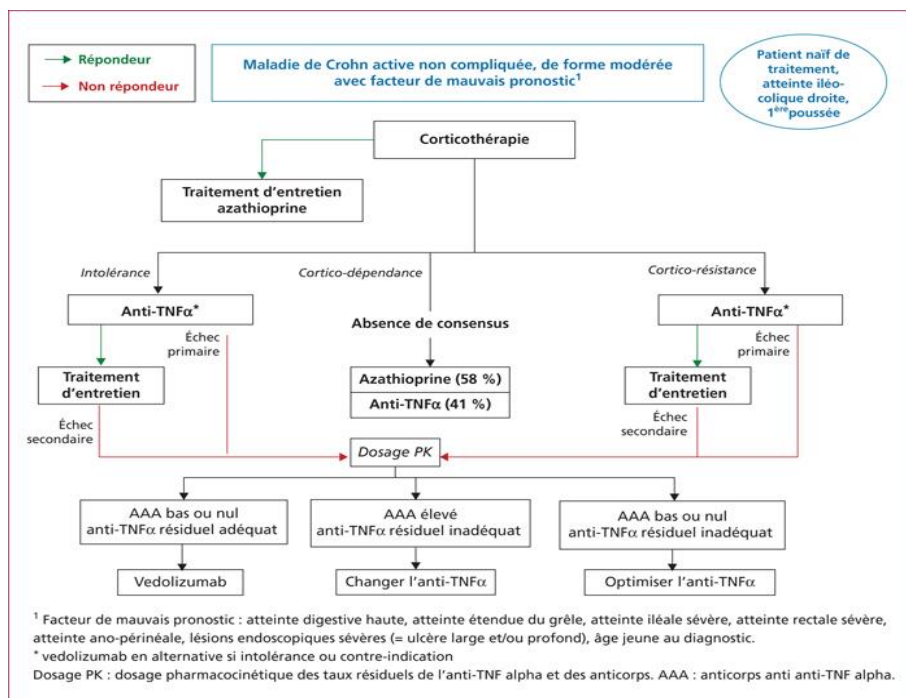


Figure 6 : Algorithme de prise en charge de la MC de forme modérée avec facteurs de mauvais pronostic⁷⁶

III) Carence martiale et anémie dans les MICI

1) Métabolisme du fer

a) Le fer, un élément essentiel

Le fer est un élément fondamental pour **la croissance et le développement** de la majorité des organismes vivants, procaryotes et eucaryotes⁷⁷. Il joue un rôle métabolique important dans **la régulation du cycle cellulaire**⁷⁸. Il active les complexes de kinases cycline-dépendantes, favorisant la progression du cycle cellulaire vers la phase S (phase de réplication de l'ADN)⁷⁹.

Le fer participe également aux mécanismes de respiration cellulaire dans la mitochondrie. Dans la chaîne respiratoire, le fer contenu dans différentes enzymes (cytochrome c, NADH déshydrogénase, succinate déshydrogénase) permet **le transfert des électrons**, grâce à sa capacité d'oxydoréduction.

Enfin, le fer est un **élément central de l'hème**, molécule incorporée dans des protéines telles que l'hémoglobine ou la myoglobine. Les hémoprotéines sont impliquées dans le transport de l'oxygène dans l'organisme, via la fixation d'atomes d'oxygène sur les atomes de fer. L'hémoglobine et la myoglobine sont respectivement impliquées dans **le transport de l'oxygène** des poumons aux tissus périphériques et dans l'apport d'oxygène au muscle.

b) Distribution

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 1ère 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 hémiques (peroxydase, cytochrome) ou non hémiques (ribonucléotide réductase). Enfin une faible proportion **circule dans le plasma (0,1%) lié à la transferrine** (β globuline à rôle de transport du fer)⁸⁰.

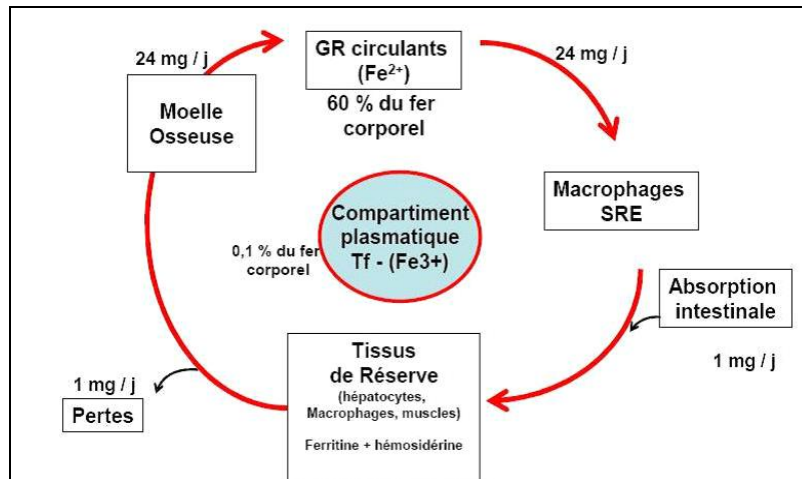


Figure 7 : Le cycle du fer⁸¹

c) Absorption

L'apport de fer exogène est fourni par notre alimentation. 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 café⁸². Au total l'alimentation fournit quotidiennement environ **1mg de fer absorbé**, ce qui suffit pour compenser le fer excrété⁸³.

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 présente⁸². 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'exogène. 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 SLC40A1 permettant au fer de quitter la cellule⁸⁴. Il est ensuite immédiatement oxydé en FeIII grâce à l'héphaestine⁸⁵.

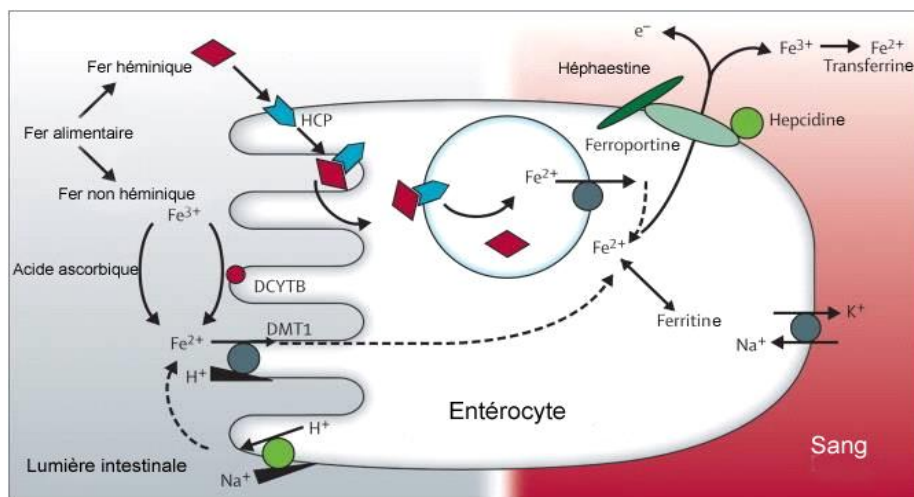


Figure 8 : Absorption du fer⁸⁶

d) Homéostasie du fer

Il n'existe **aucun mécanisme de régulation des pertes en fer**. C'est donc uniquement au niveau de **l'absorption que se fait la régulation** du stock en fer de l'organisme.

Il existe **trois principaux mécanismes** de régulation de l'absorption.

- La régulation par les protéines régulatrices du fer

Si la quantité de fer plasmatique est faible, l'entérocyte immature va augmenter sa synthèse de transporteur et diminuer sa synthèse de ferritine. Une fois mature, il présentera beaucoup de transporteurs et peu de ferritine. Le fer sera plus facilement absorbé et moins éliminé. Cette régulation est assurée par les protéines régulatrices du fer (IRP)⁸².

Les IRP sont des protéines **capables de se fixer sur une partie spécifique de l'ARN messager** nommé élément de réponse au fer (ou IRE, iron responsive element) pour réguler son métabolisme.

En cas de carence en fer, l'IRP interagit avec l'ARNm **entraînant un blocage de la traduction de l'ARNm ferritine** (inhibition de la synthèse de la ferritine) et une protection de l'ARNm Transferrine, ferroportine, DMT1 (augmentation de la synthèse)

- La régulation par l'HFE

Dans les conditions normales, l'appréciation des besoins en fer de l'organisme par les cellules immatures de la crypte dépend de la concentration intracellulaire du fer capté par l'intermédiaire du récepteur de la transferrine qui interagit avec la protéine HFE. Les cellules immatures de la crypte, programmées par cette information, se transforment en entérocytes matures et module leur activité de transporteur ferroportine par l'intermédiaire de l'hepcidine.

De ce fait, **en cas de carence martiale**, la protéine HFE va **inhiber la production d'hepcidine** au niveau hépatique et donc entraîner une **majoration de l'absorption intestinale** par l'intermédiaire de la ferroportine.

- La régulation par l'hepcidine

L'hepcidine joue aussi un rôle majeur dans le contrôle de l'absorption. C'est un petit peptide hormonal synthétisé par le foie (« hep » pour hépatocyte et « idine » pour son activité antimicrobienne) qui se fixe sur la ferroportine présente sur les membranes des cellules, provoquant sa dégradation.

Lors d'une carence martiale, la synthèse d'**hepcidine est inhibée** et permet la biodisponibilité sanguine du fer circulant.

Au contraire, lors d'un **état inflammatoire**, l'IL-6 va **stimuler la synthèse d'hepcidine**⁸⁷. Il en résulte donc une **rétenion de fer à l'intérieur des cellules** (intestinales et macrophages) et une diminution du fer circulant plasmatique.

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

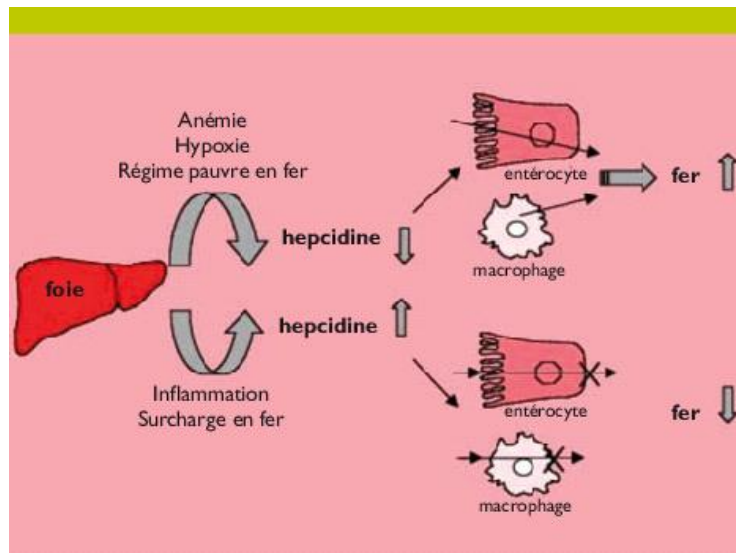


Figure 9 : La régulation de l'hepcidine⁸³

2) Les différents types d'anémie dans les MICI et leur physiopathologie

L'anémie est la complication la plus fréquemment rencontrée au cours des MICI. De multiples étiologies sont en cause dont 2 principales⁸⁸.

a) Anémie par carence martiale

- 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 entière⁸⁹. 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 p 0.002) Bien que cette diminution d'apport en fer soit constatée pour tous les sous-groupes de patients, elle n'est significative que pour les femmes de moins de 50ans et pour les hommes. L'apport en fer par kcal est lui aussi réduit de façon significative chez les patients (4,5 mg/1000kcal vs 5,6 mg/1000kcal).

Dans un troisième temps, ils ont montré que **peu de patients consomment la quantité de fer recommandé** dans les apports nutritionnels de référence qui sont 14,8 mg/j pour les femmes de moins de 50ans et 8,7 mg/j pour les femmes de plus de 50ans et pour les hommes. Seuls 32% des patients atteignent cette valeur, contre 42% dans la population contrôle.

En regardant de plus près leur alimentation, ils n'ont retrouvé aucune différence significative entre les 2 groupes concernant l'apport énergétique journalier, ou encore l'apport de protéines, lipides et glucides. Ainsi, la viande ou même les légumes apportent aux deux groupes la même quantité de fer. En revanche **les céréales, moins consommées par les patients contribuent à un apport amoindri en fer**, 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. 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 MICI** (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 consommée, 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.

- **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 patients⁹⁰ atteints de MC dont certains sont en poussée et d'autres en rémission, s'est intéressée à la concentration en fer après ingestion de celui-ci par voie orale. 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 corrélé 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.

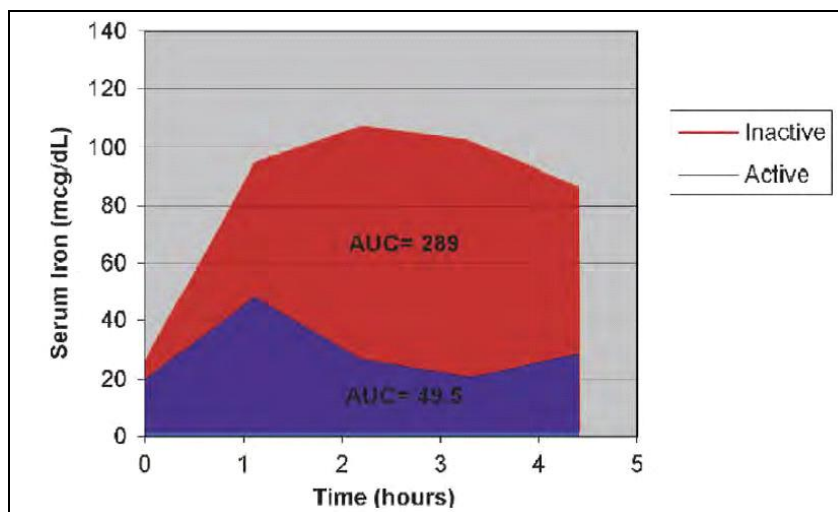


Figure 10 : Absorption du fer en phase active vs inactive⁹⁰

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 ($>10^5/ml$) mais également qualitative de bactéries, encore appelé « **pullulation microbienne** » fréquemment retrouvé lors des maladies inflammatoires intestinales, est **en faveur d'une mauvaise absorption des nutriments et notamment du fer**⁹¹. Une récente étude⁹² 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 intra-veineuse, son taux d'hémoglobine reste très faible de l'ordre de 5 g/dl. Suspectant une pullulation microbienne intestinale, le patient est alors traité par antibiothérapie : amoxicilline-acide clavulanique + metronidazole pendant 2 semaines, puis à nouveau supplémente en fer. Son taux d'hémoglobine 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 retrouvées dans les phénotypes fistulisants.

Si on continue à s'intéresser aux bactéries intestinales, **une diminution du taux de lactobacilles** pourrait induire une malabsorption intestinale du fer. Hors, certaines études ont mis en évidence une diminution des lactobacilles dans le microbiote des patients atteints de MC. Une étude indienne⁹³ 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 fer⁹⁴.

Autre hypothèse qui pourrait justifier une malabsorption en fer : **le syndrome du grêle court**⁹⁵. On parle de syndrome du grêle court lorsqu'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.

- **Par saignements intestinaux**

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.

b) 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'érythropoïèse.⁹⁶ (voir figure 11).

- 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 cytokines⁹⁶. Dans les maladies inflammatoires, c'est la phagocytose des érythrocytes et le transporteur DMT1 qui participent au stockage du fer dans les macrophages. L'INF- γ , l'TNF- α et les 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** et empêchant ainsi au fer de quitter les cellules.

Les cytokines anti-inflammatoires comme IL-10 peuvent aussi induire une anémie. Une étude randomisée⁹⁷ 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). 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.

- Altération de la prolifération de la lignée érythrocytaire

La prolifération et la différenciation des progéniteurs de la lignée érythroïde : erythroid burstforming units (BFU-E) et erythroid colony-forming units (CFU-E) est altérée chez des patients ayant une anémie inflammatoire, dû à **l'effet inhibiteur des cytokines** INF- α , INF- β , INF- γ TNF- α et IL-1⁹⁶. L'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-E⁹⁸. Différents mécanismes peuvent expliquer l'impact des différentes cytokines (INF- γ TNF- α et IL-1) sur l'érythropoïèse⁹⁶. 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.

- 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. A l'inverse, la synthèse d'hepcidine sera stimulée en cas de forte concentration plasmatique en fer ou en présence de cytokines pro-inflammatoires. **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 survie**⁹⁹.

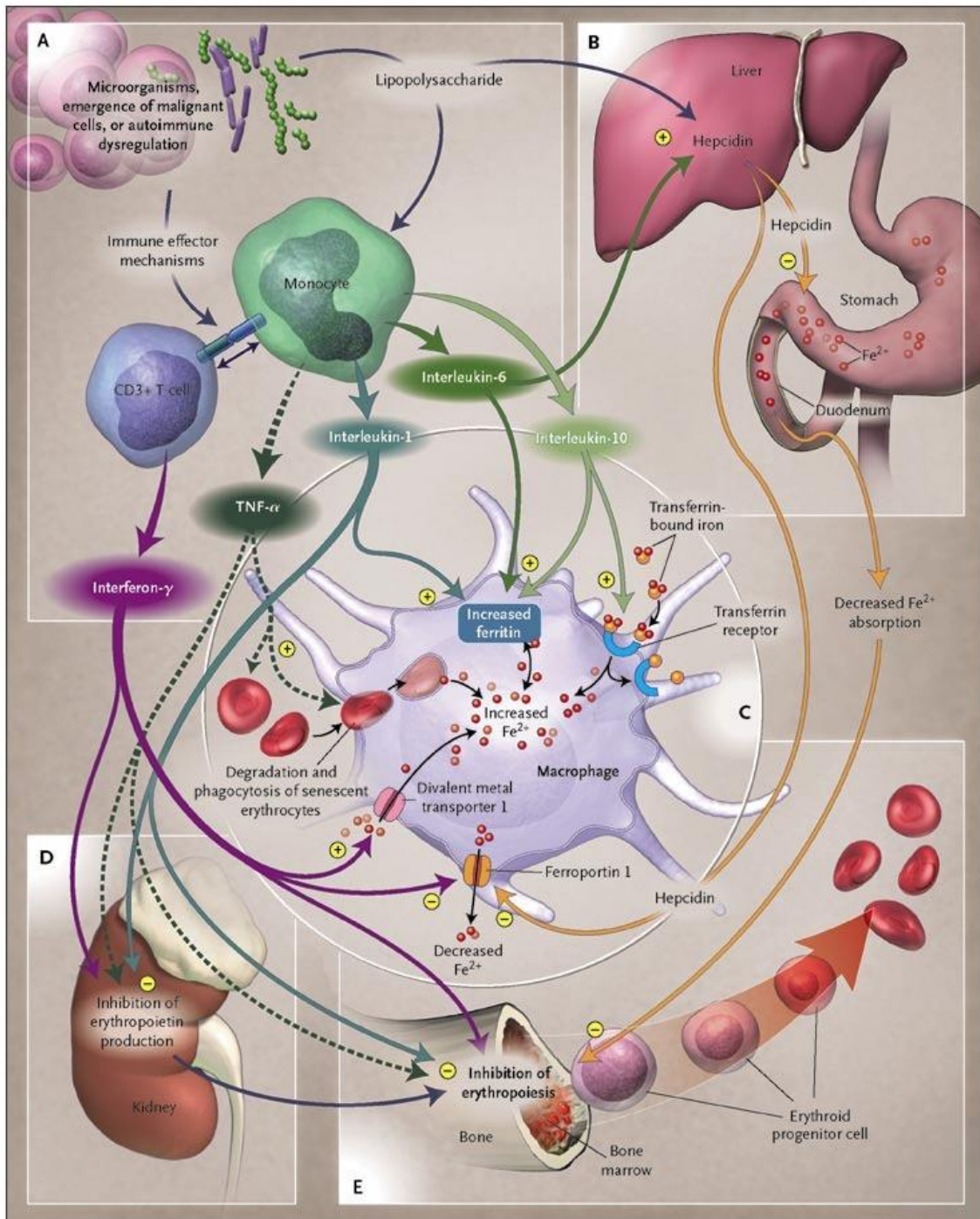


Figure 11 Physiopathologie de l'anémie inflammatoire⁹⁶

3) Exploration et distinction entre anémie ferriprive et inflammatoire

a) Ferritine

La ferritine est une protéine oligomère caractérisée par une enveloppe de protéine creuse capable de **stocker des quantités importantes de fer** sous une forme non toxique, soluble et biodisponible. Il sert de réservoir de fer pour les besoins cellulaires de presque toutes les cellules humaines. Les **principaux sites de stockage de la ferritine sont le foie, la rate et le muscle squelettique**¹⁰⁰. La mesure de la ferritine fournit une estimation **indirecte utile des réserves** de fer corporelles. De petites quantités de ferritine sécrétées dans la circulation peuvent être mesurées par immunodosage.

Dans la population saine, les concentrations élevées de ferritine indiquent habituellement une augmentation des réserves de fer, mais un certain nombre de troubles peuvent également **augmenter les taux sériques de ferritine indépendamment du fer** telles que les **syndromes inflammatoires**, les **lésions aiguës et chroniques du foie**, ainsi que les dommages à **d'autres tissus (muscle)**¹⁰⁰.

D'autre part, les conditions qui **abaissent les taux sériques de ferritine sans carence en fer** sont l'**hypothyroïdie** et la **carence en vitamine C**¹⁰⁰.

Dans les MICI et selon les recommandations ECCO, la valeur seuil pour le diagnostic d'une anémie par carence martiale est : **ferritine < 30 µg/L**. En revanche, on retiendra le diagnostic d'anémie inflammatoire si : **ferritine > 100 µg/L**¹⁰¹. Entre ces deux valeurs, **l'utilité d'autres marqueurs plus sensible permet de faire la distinction entre ces deux entités**.

b) Coefficient de saturation de la transferrine (CST)

La transferrine est une **béta globuline synthétisée par le foie**. Elle est constituée d'une seule chaîne polypeptidique porteuse de deux sites de fixation du fer, à raison de deux atomes de fer par molécule de transferrine. Elle permet donc **le transport du fer de l'intestin vers les érythroblastes médullaires** et la récupération du fer après destruction des érythrocytes par les macrophages.

Le dosage de la transferrine couplée au dosage du fer sérique, mesure le coefficient de saturation en transferrine (CST) selon la formule : $CST (\%) = \text{Fer } (\mu\text{mol/L}) / \text{Capacité totale de fixation de la Transferrine (CTF)} (\mu\text{mol/L})$ avec $CTF = \text{transferrine dosée (g/l)} \times 25^{102}$.

Sa valeur normale varie entre **20 et 40%**. C'est un bon indicateur du transport et de la livraison du fer, reflétant en premier lieu le fer disponible pour l'érythropoïèse. Un taux bas signe un défaut d'approvisionnement en fer de la moelle osseuse.

Il est donc **diminué en cas de carence martiale ou d'inflammation**. Cependant, en cas de carence martiale vraie, le CST sera plus bas qu'en cas d'inflammation associée. En effet, le fer sérique est abaissé dans les deux situations, mais **la synthèse de transferrine est stimulée lors d'une carence vraie alors qu'elle est inhibée en situation inflammatoire**¹⁰³.

C'est pourquoi, **le CST ne suffit donc pas à différencier ces deux mécanismes**.

c) Autres marqueurs sériques

Trois autres marqueurs sériques présentent des performances diagnostiques intéressantes : la protoporphyrine zinc (PPZ), le pourcentage de globules rouges circulants hypochromes, et le contenu en hémoglobine des réticulocytes.¹⁰⁴

L'hème résulte de la fixation du fer sur une molécule de protoporphyrine. En situation de carence martiale, le zinc remplace le fer dans l'hème et on constate donc une **augmentation de la protoporphyrine zinc dans les globules rouges** (avec un seuil de 80 mg/dL)¹⁰⁵. Cependant, ce marqueur est également **influencé par le sepsis ou l'inflammation** et l'automatisation de sa mesure est difficile, rendant son **accessibilité modérée**.

Le pourcentage de globules rouges circulants hypochromes (par rapport aux globules rouges totaux) est également un marqueur de carence martiale, avec un seuil de 6 %¹⁰⁶. Cependant, un échantillon de sang frais est nécessaire et **les automates de mesure sont très peu répandus**.

Le contenu en hémoglobine des réticulocytes est, quant à lui, un indicateur **très précoce** du statut martial. Il indique le fer disponible pour l'érythropoïèse durant les trois à quatre jours qui précèdent le prélèvement¹⁰⁷. En cas de valeur inférieure à 27,2 pg, le diagnostic de carence martiale est posé. Une fois encore, **l'accès à ce marqueur est très limité**, et l'on assiste à des valeurs faussement normales en cas de volume globulaire moyen augmenté ou de thalassémie.

d) Contenu médullaire en fer

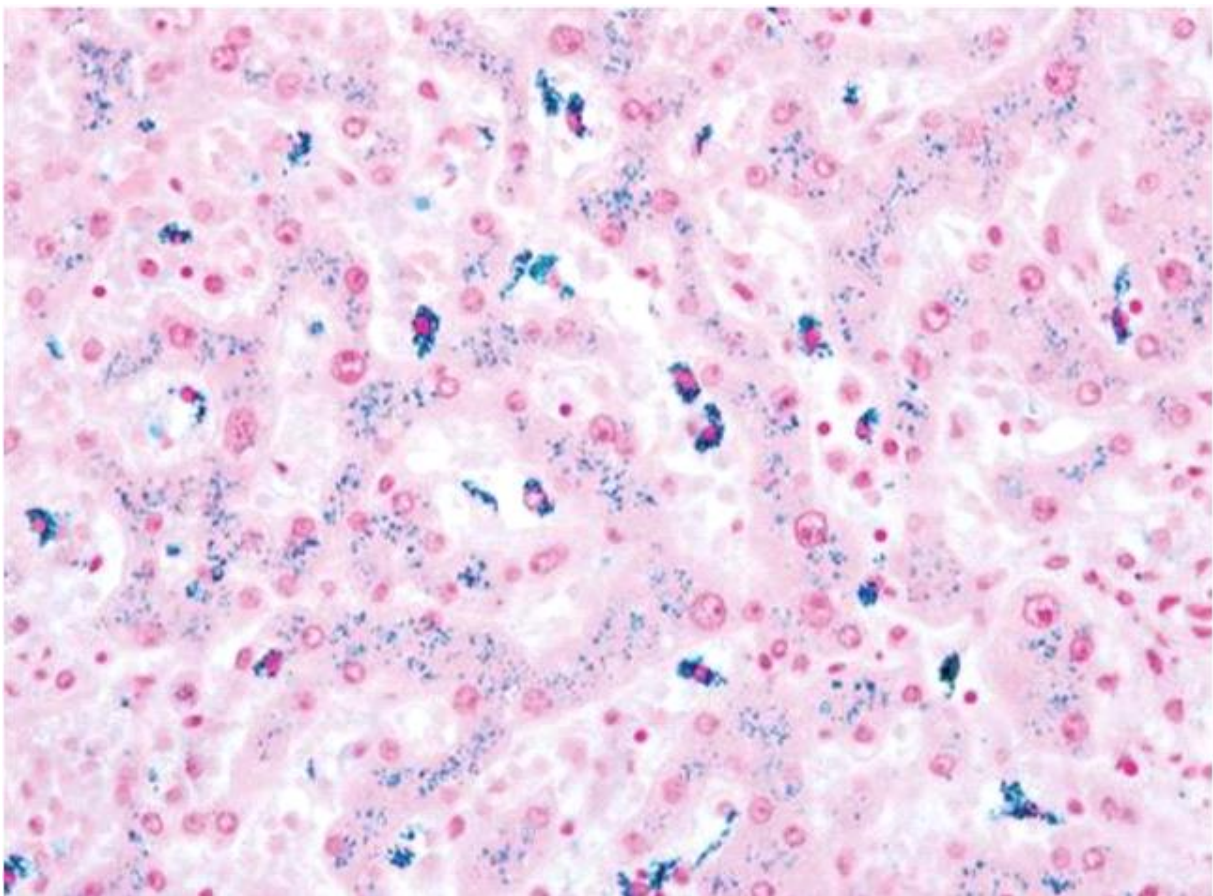


Figure 12 : Frotti de moelle osseuse avec accumulation de fer dans les érythroblastes¹⁰⁸

Cette donnée est considérée comme **une valeur de référence** dans le cadre de la carence martiale. Elle repose sur l'interprétation du myélogramme. Les stocks de fer sont évalués de façon semi-quantitative après coloration au bleu de Prusse de Perls et examen microscopique.

L'absence de fer visible après coloration **signant le diagnostic de carence martiale**, tandis que dans **les anémies inflammatoires, les macrophages sont surchargés de fer extra érythroblastique**.

Plusieurs études sur les patients atteints d'**insuffisance rénale chronique ou d'insuffisance cardiaque** se sont intéressées à la **corrélation entre le frottis de moelle osseuse et les marqueurs** de la carence martiale utilisés en pratique courante¹⁰⁹⁻¹¹⁵. Dans ces études, le seuil de ferritine à 30µg/L objectivait une bonne spécificité mais une très mauvaise sensibilité. En effet, dans ces pathologies présentant un **état pro-inflammatoire constant**, le **taux de ferritine augmente en conséquence** souvent même au-delà de 30 µg/L. Les auteurs ont donc suggéré un seuil de 100 µg/L afin de dépister au mieux la carence martiale dans ces populations.

L'analogie avec les MICI serait rationnelle mais aucune étude semblable existe puisque le myélogramme reste un **examen invasif et difficile à mettre en œuvre en pratique**.

De ce fait, il est nécessaire de s'appuyer sur **un autre marqueur de la carence martiale** également non influencé par l'état inflammatoire mais moins invasif.

e) Récepteur soluble de la transferrine (RsTr)

- Structure et distribution du récepteur de la transferrine (R-TF)

Les R-TF sont des protéines clés pour **l'acquisition cellulaire du fer transporté par la transferrine**. Ils appartiennent au groupe des récepteurs de la membrane plasmique, dits de type 2¹¹⁶, parce qu'ils sont soumis à un cycle endocytose-recyclage.

Ce sont des glycoprotéines présentes sous forme de dimères de deux sous unités identiques ayant un poids moléculaire total de 190KDa (2x 95 KDa), reliées par deux ponts disulfures.

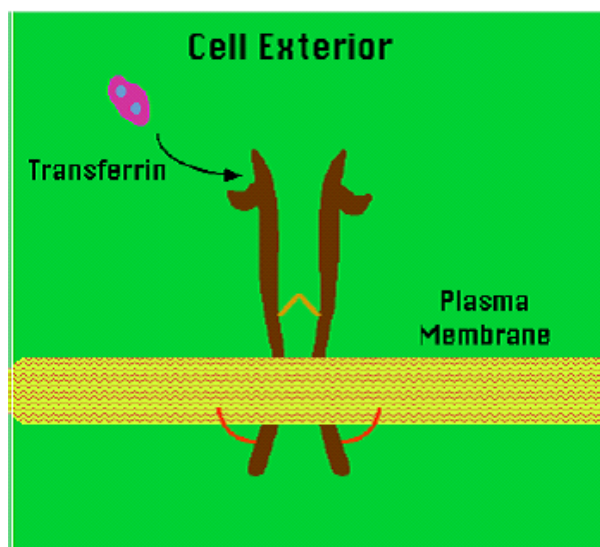


Figure 13 : Récepteur de la transferrine¹¹⁷

Le R-TF est une protéine ubiquitaire, exprimée par **tous les types cellulaires à l'exception des érythrocytes matures**. Toutefois son expression est la plus **élevée** dans les **cellules synthétisant l'hémoglobine**, dans les **cellules normales en phase de division rapide** ainsi que dans les **cellules malignes**. Dans la lignée érythroïde, le nombre de récepteurs présents à la surface des cellules varie entre 10⁴ et 10⁶ suivant le type cellulaire, l'état de prolifération ou de différenciation et suivant le statut en fer^{103,118,119}. Ainsi, le nombre de récepteurs augmente progressivement au cours de la maturation des précurseurs érythropoïétiques dans la moelle osseuse, pour atteindre **un maximum de**

l'ordre de 106 par cellule au stade d'érythroblaste avant de diminuer autour de 100 000 dans le réticulocyte.

Les précurseurs médullaires de la lignée érythrocytaire contiennent plus des deux tiers des récepteurs de l'organisme. Ils sont exprimés dès le stade BFU-E¹²⁰.

Parmi les cellules riches en R-TF, nous pouvons également citer les cellules hépatiques, les cellules cryptales de l'intestin grêle¹²¹, le pancréas endocrine, les testicules. Inversement, **les neurones ont un petit nombre de R-TF** de sorte que le tissu nerveux est **précocement affecté par les carences martiales**.

- Récepteur soluble de la transferrine (RsTr)

Le RsTr a été isolé du sérum humain par chromatographie d'immuno-affinité avec un anticorps monoclonal¹²². Il correspond à la **forme tronquée du récepteur membranaire**, générée par coupure protéolytique du domaine extracellulaire entre Arginine 100 et Leucine101. Il a donc perdu par rapport au R-TF intact les domaines cytoplasmique et transmembranaire ainsi que les ponts disulfures qui renaient ensemble les deux monomères.

Le RsTr est donc une **protéine monomérique** de masse moléculaire d'environ 85 kDa ayant toujours la capacité de lier une molécule de transferrine. Moins de 1% des récepteurs solubles plasmatiques sont des récepteurs intacts provenant probablement de la lyse cellulaire. Le RsTr est un marqueur biologique **augmenté en cas d'anémie par carence martiale** lorsque la biodisponibilité du fer pour l'érythropoïèse est faible¹²³. 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 RsTr**. Ainsi la détermination des taux de RsTr et de ferritine est intéressante afin **de distinguer les patients atteints d'une anémie inflammatoire** qui auront un taux normal ou diminué de RsTr (< 1.8), des patients atteints d'anémie par carence martiale (+/- associé à une anémie inflammatoire) qui auront, eux, un taux augmenté de RsTr (> 1.8)¹²⁴.

Dans le domaine des MICI, plusieurs études se sont intéressées à ce marqueur avec comme même conclusion, **un taux de détection de la carence martiale supérieur** aux marqueurs utilisés en

pratique courante¹²⁵⁻¹²⁸. Néanmoins, **aucune étude** s'est penchée sur la **corrélation entre ce « gold standard » et les autres marqueurs**. Elles n'ont pas, non plus, **objectivé de meilleur seuil** pour la détection de la carence martiale.

Ainsi le diagnostic et le traitement de l'anémie par carence martiale chez les patients atteints d'une MICI est une priorité pour leur qualité de vie et **nous manquons, à ce jour, de marqueurs fiables pour distinguer l'anémie par carence martiale de l'anémie inflammatoire**.

C'est pourquoi, nous avons réalisé cette étude afin d'évaluer dans un premier temps **la performance diagnostique des marqueurs utilisées en routine** (ferritine et CST) à l'aide du gold standard (RsTr) et ainsi dans un second temps, **trouver de meilleurs seuils** pour guider la thérapeutique.

IV) Article scientifique

Ferritin or transferrin saturation versus soluble transferrin receptor for iron deficiency diagnosis in IBD

Sébastien Daude^{1*}, Thomas Remen^{2*}, Thomas Chateau^{1,3*}, Silvio Danese^{4,5}, Isabelle Gustin^{6,7}, Cédric Baumann², Jean Louis Gueant^{1,6,7}, Laurent Peyrin-Biroulet^{1,7}

*Equal contribution to work

1. Department of Hepato-Gastroenterology and Inserm NGERE, University Hospital of Nancy, University of Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.
2. Methodology, Data Management and Statistic Unit, MPI Department, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.
3. Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Grenoble, University of Grenoble Alpes, Grenoble, France.
4. Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Milan, Italy
5. IBD Center, Humanitas Clinical and Research Center, Milan, Italy
6. Department of Biochemistry-Molecular Biology-Nutrition, Nancy University Hospital, Nancy, France.
7. Inserm UMR_S1256 N-GERE, Nutrition-Genetics-Environmental Risk Exposure, University Hospital of Nancy, University of Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

Corresponding author:

Prof. Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD

Inserm NGERE and Department of Gastroenterology

Nancy University Hospital, University of Lorraine

1 Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Tel: (+33) 383153661 Fax: (+33) 383153633

E-mail: peyrinbiroulet@gmail.com

Short Title: Iron deficiency and IBD

Keywords: Iron deficiency, inflammatory bowel disease, serum soluble transferrin receptor, ferritin, transferrin saturation

Abstract

Iron deficiency is common in inflammatory bowel disease (IBD) and can negatively affect quality of life even in the absence of anemia. Diagnosis of iron deficiency is based on ferritin and transferrin saturation (TfS) in routine practice, yet guideline thresholds are not evidence-based. Serum levels of soluble transferrin receptor (sTfR) is the best noninvasive test as it is not influenced by inflammation, but the test is costly with low availability. Thus, the aim of this study was to evaluate for the first time the accuracy of ferritin and/or TfS for diagnosing iron deficiency in IBD and identify the optimal thresholds of these parameters using sTfR as the gold standard. Serum samples were collected from IBD patients (n=2,072) receiving a biologic in routine practice. Diagnostic accuracy was assessed using receiver operating characteristic curves for ferritin and TfS levels separately or combined. No ferritin or TfS threshold had good diagnostic performance in CD patients. In UC patients with CRP <10mg/L, optimal iron deficiency diagnostic performances were observed with ferritin and TfS thresholds of 65 µg/L and 16% respectively. For UC patients with CRP >10 mg/L, the thresholds with the best diagnostic performance were 80 µg/L for ferritin and 11% for TfS. There was no added value for combined ferritin and TfS. In conclusion, we found that ferritin and TfS are reliable parameters for iron deficiency diagnosis only in UC patients, at thresholds different from current guidelines. In CD patients, sTfR should be used given the poor diagnostic performance of ferritin and TfS.

Introduction

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are chronic and remitting conditions of the gastrointestinal tract, called inflammatory bowel diseases (IBD) ^{129,130}. Iron deficiency (ID) is common in IBD patients, with a prevalence of ~45% ²⁻⁴ and is the main cause of IBD-associated anemia ³. ID can negatively affect quality of life of patients with IBD even in the absence of anemia ^{7,131} and may be responsible for a number of symptoms, including fatigue ⁹ headache ⁹, restless legs syndrome ¹¹, hair loss¹⁰, stomatitis and glossitis ⁵. The diagnosis of ID in IBD is challenging given the presence of chronic inflammation, which interferes with the levels of ferritin and transferrin saturation (TfS) that are commonly tested in the clinic ^{132,133}. According to European Crohn's and Colitis Organisation

(ECCO) guidelines, patients without clinical, endoscopic, or biochemical evidence of active disease have ID if levels of serum ferritin are $<30 \mu\text{g/L}$ ¹⁰¹. In patients with active inflammation, a serum ferritin level of 30–100 $\mu\text{g/L}$ indicates that a combination of true ID and inflammatory anemia is probably present. Despite their widespread use in therapeutic decision-making, the ECCO thresholds were set arbitrarily, have not been experimentally tested, and probably underestimate ID ^{134,135}. Many other markers of ID exist, including serum soluble transferrin receptors (sTfR), sTfR/log ferritin ratio (TfR-F), red blood cell size factor (RSF) ¹³⁶ and serum levels of hepcidin ¹³⁷. However, in routine practice only ferritin and TfS are used. Notably, recent studies have shown that sTfR ¹³⁸ are able to distinguish ID anemia and anemia of inflammation with greater accuracy than ferritin and TfS ^{124,139}. This superiority might be explained by the fact that levels of these markers are not influenced by inflammation, unlike ferritin and TfS. Large studies evaluating the diagnostic performance of ID parameters (TfS, ferritin, sTfR and TfR-F) specifically in IBD patients are lacking. To date, only four studies have been published examining the clinical value of sTfR or TfR-F in detecting ID in IBD ¹²⁵. Although these studies ^{19,22-24} showed that ID detection rates with sTfR or TfR-F are higher than the commonly used markers TfS and ferritin, sTfR is rarely used in routine practice by IBD physicians due to high costs and low availability. The aims of this study were to evaluate the accuracy of currently recommended TfS and/or ferritin cut-offs for the diagnosis of ID, using sTfR as the gold standard due to the inflammation that is present in IBD patients, and to identify the optimal thresholds to predict ID in a large cohort of patients with IBD.

Material and Methods

Study design

All adult IBD patients receiving at least one infusion of biologic (vedolizumab or infliximab) between January 2015 and September 2017 in the Medical Day Hospital of Nancy University Hospital were retrospectively recruited and all infusions performed during this time window that recorded serum levels of hemoglobin, high-sensitivity CRP, ferritin, TfS and sTfR, were considered. The recruitment

procedure included a detailed history of the IBD. Localization and phenotype of the disease were categorized according to the Montreal classification. IBD activity was assessed using Harvey Bradshaw index for CD, partial Mayo score for UC and C-reactive protein (CRP) level which were routinely available in our center. Information about the Nancy IBD cohort is reported to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no. 1404720), which supervises the implementation of the act regarding data processing, data files and individual liberties that came into effect on 6 January 1978, and was amended on 6 August 2004, to protect the personal data of individuals. The research was approved by the relevant institutional review boards or ethics committees and that all human participants gave written informed consent.

Definitions

Following ECCO guidelines¹³, presence of ID was defined as serum ferritin <30 µg/L. In patients with active inflammation, ID was considered associated to inflammatory anemia if serum ferritin level was 30–100 µg/L. sTfR was used as gold standard to assess ID, defined as sTfR ≥1.8²⁰.

Statistical analysis

Population characteristics are presented as numbers of patients and percentages for categorical variables and as mean and standard deviation for continuous variables. For each patient, all infusions were considered independently. With sTfR as the reference gold standard test, diagnostic sensitivity and specificity for ferritin level, TfS level and ferritin and TfS levels combined was assessed by Receiver Operator Characteristic (ROC) curve. For each parameter, area under the ROC curve (AUC) and Wald 95% confidence interval are presented. Main analyses were conducted in the overall population (CD and UC patients combined) and then within the present or absent systemic inflammation subgroups (systemic inflammation was defined as 'present' if serum CRP should be ≥10 mg/L). Secondary analyses were conducted by pathology (CD or UC) then by disease location. All analyses were performed using SAS 9.4 Software (SAS Institute, Cary NC, USA)

Results

Characteristics of the population

Two-hundred and two patients were included in the study, comprising 129 CD patients and 73 UC patients; 55% percent of patients were men. Patients were on infliximab (n=141) or vedolizumab (n=61). Patient clinical characteristics are reported in **Table 1**. Available blood samples (n=2,072) with levels of ferritin, TfS and sTfR were analyzed. 242 IBD patients had CRP \geq 10 mg/L.

Accuracy of ferritin, TfS and their combination in the overall IBD population

Using the thresholds set by ECCO guidelines and sTfR as the gold standard for ID diagnosis, the sensitivity and specificity of ferritin (<30 $\mu\text{g/L}$) was 0.43 and 0.95, respectively, and of TfS ($<20\%$) was 0.57 and 0.71, respectively. No other ferritin or TfS cut-off value had a better diagnostic performance in the overall IBD population. The AUC was 0.69 (95% CI 0.62–0.77) for ferritin and 0.76 (95% CI 0.70–0.83) for TfS. In a sensitivity analysis based on systemic inflammation status by stratifying patients according to CRP level (< 10 or ≥ 10 mg/L), no ferritin or TfS cut-off value was associated with good diagnostic performance (defined as both sensitivity and specificity >0.70) for ID.

Accuracy of ferritin, TfS and their combination in Crohn's disease

When restricting the analyses to CD patients, the AUC for the ECCO ferritin threshold was 0.65 (95% CI 0.55–0.75) and no ferritin threshold was associated with good diagnostic performance for ID (Figure 1A). These results were not influenced by serum CRP levels. For the ECCO TfS threshold, the AUC was 0.70 (95% CI 0.61–0.78) and no TfS threshold was associated with good diagnostic performance for ID (Figure 1B).

Accuracy of ferritin in ulcerative colitis

When restricting analyses to UC patients, the AUC for the ECCO ferritin cut-off was 0.78 (95% CI 0.66–0.90) and the threshold with the best diagnostic performance was 65 µg/L, with a sensitivity of 0.70 and a specificity of 0.81 (Figure 2A). In UC patients with CRP level <10mg/L, the AUC for the ECCO ferritin cut-off was 0.78 (95% CI 0.65–0.91) and the same threshold had the best performance with a sensitivity of 0.78 and a specificity of 0.76 (Figure 2B). In UC patients with CRP level >10 mg/L, the AUC for the ECCO ferritin threshold was 0.76 (95% CI 0.38–1.00) and the threshold with the best diagnostic performance was 80 µg/L, with a sensitivity of 0.75 and a specificity of 0.82. (Figure 2C)

Accuracy of TfS in ulcerative colitis

The AUC for the ECCO TfS cut-off was 0.86 (95% CI 0.78–0.94) and the threshold with the best diagnostic performance was 16% with a sensitivity of 0.79 and a specificity of 0.88 (Figure 3A). In patients with a CRP level <10mg/L, the AUC for TfS was 0.88 (95% CI 0.80–0.96) and the threshold with the best diagnostic performance was again 16% with a sensitivity of 0.79 and a specificity of 0.90 (Figure 3B). In UC patients with a CRP level >10mg/L, the AUC for the ECCO TfS cut-off was 0.69 (95% CI 0.24–1.00) and the threshold with the best diagnostic performance was 11% with a sensitivity of 0.75 and a specificity of 0.82 (Figure 3C)

Combination of ferritin and TfS in ulcerative colitis

The addition of ferritin to TfS in the UC subgroup did not provide any additional diagnostic performance when compared with either ferritin alone or TfS alone (Supplementary Figure 1).

Discussion

The management of ID in IBD patients is challenging because of the frequent presence of inflammation that hinders the interpretation of routine practice tests for ferritin and TfS¹⁴⁰. By contrast, a substantial advantage of sTfR is that its concentration is not affected by inflammation¹³⁹. sTfR derives from selective proteolysis of the membrane transferrin receptor^{141,142}, a process that reflects tissue ID in a manner inversely proportional to the amount of iron available for erythropoiesis^{141,142}. In ID, transferrin receptor synthesis is increased, leading to a corresponding increase in sTfR¹⁴³. Both the sensitivity and specificity of sTfR for detecting ID in IBD is up to 80%¹²⁵⁻¹²⁸, yet although this performance is better than that of ferritin and TfS, use of this test is limited by high cost and low availability.

At Nancy University Hospital, we began testing for sTfR in routine practice for IBD patients in September 2015. The availability of this patient cohort represented an opportunity to investigate the optimal threshold of ferritin and TfS for ID diagnosis in IBD compared to sTfR as gold standard. Bone marrow aspiration with Perls' Prussian blue staining of ferric irons in tissue coloration is the most accurate test for ID diagnosis¹⁴⁴ but the technique is invasive, expensive, requires technical expertise and is not ethical in routine practice for IBD patients. In ECCO guidelines, different thresholds for ferritin and TfS are proposed and have never been tested¹⁰¹ for patients with systemic inflammation but these were empirically defined and have never been tested. In this study, we first demonstrated that no threshold for ferritin or TfS had satisfying performance (with sensibility and specificity > 0.70) for ID diagnosis in either the overall IBD population or CD patients. Thresholds defined by ECCO guidelines¹⁰¹ were also not associated with satisfying diagnosis performances. Using the ferritin threshold of <30 µg/L, as defined in ECCO guidelines¹⁰¹, yielded high specificity but low sensitivity for the diagnosis of ID in IBD. This result is consistent with a previous study, in which true ID was found in only 43.3% of the IBD patients with ferritin below this concentration¹²⁵. Results were similar using the ECCO TfS threshold of <20%¹⁰¹, which also had good specificity but low sensitivity for the diagnosis of ID. TfS levels typically decline after observed falls in ferritin levels, and reflect a state of absolute iron deficiency, which can explain the poor sensitivity of this test¹⁴⁵.

Interestingly, in UC patients we identified satisfying thresholds of ferritin and TfS for ID diagnosis. In UC patients with systemic inflammation defined by a serum CRP level <10 mg/L, ferritin <65 μ g/L had the best diagnostic performance for ID, with both sensitivity and specificity >0.70 . In UC patients with a CRP level >10 mg/L, the best ferritin threshold with similar performance was 80 μ g/L, which yielded a sensitivity and specificity of 0.75 and 0.82, respectively. These different optimal thresholds for patients with or without inflammation are to be expected, given the increased concentration of ferritin present during inflammation¹⁴⁶. For TfS, the optimal thresholds were 16% in UC patients with CRP <10 mg/L (sensitivity 0.79, specificity 0.88) and 11% in UC patients with CRP >10 mg/L (sensitivity 0.79, specificity 0.88). The combination of ferritin and TfS provided no additional diagnostic value in either UC or CD.

In other systemic inflammatory diseases such as chronic heart failure (CHF) or chronic kidney disease (CKD), the thresholds for ID diagnosis in respective guidelines are also high (ferritin <100 μ g/L for both) irrespective of inflammation¹⁴⁷. In CKD, many studies have assessed the performance of ferritin thresholds by comparison to bone marrow aspiration. Serum ferritin levels <30 μ g/L indicate severe ID and are highly predictive of absent iron stores in bone marrow. Ferritin levels >30 μ g/L, however, do not necessarily indicate the presence of normal or adequate bone marrow iron stores and therefore have a low positive predictive value^{110–115,148}. In a study in CKD non-dialysis patients, the proportions of patients below threshold for peripheral iron indices (TfS $<20\%$, ferritin <100 μ g/L, and both thresholds combined) were 33%, 31%, and 17% respectively, whereas 48% of the patients had ID at bone marrow aspiration¹⁴⁹. When predictive values were examined at different thresholds, TfS $<15\%$ and ferritin <75 μ g/L were better at predicting a positive clinical response to iron infusion in $>70\%$ of cases in CKD patients¹⁴⁹. The combination of ferritin <100 μ g/L and TfS $<20\%$ showed better performances in specific subgroups (erythropoietin treated and hemodialysis patients)^{150,151}. In CHF, ferritin was compared to bone marrow aspiration in one study in patients with anemia¹⁰⁹. Ferritin levels were normal in 95% of patients, whereas bone marrow aspiration confirmed ID in 73%¹⁰⁹, further emphasizing the difficulty of evaluating ID in inflammatory diseases on the basis of serum ferritin assessment. In patients with anemia of chronic disease from multiples causes, a serum ferritin

level of $<70 \mu\text{g/L}$ was also found in all patients with ID confirmed by bone marrow aspiration ¹⁵². In our study in CD patients, no threshold of ferritin or TfS had good diagnostic performance despite various statistical analysis methods, which probably explains the negative results in the overall population given that most of this group were CD patients. CD is a more heterogeneous disease than UC, which might explain the negative results in this population. Approximately 20% of CD patients do not have increased CRP levels during flares ⁴⁶ despite significant gut inflammation, providing further rationale for our findings that ferritin and TfS have low accuracy for ID diagnosis in CD.

This study has several strengths. First, $>2,000$ samples were analyzed, gathered from over 200 patients. Second, analyzes were stratified according to IBD type, systemic disease inflammatory activity (which is known to influence the results of these tests) and localization for CD. Third, all analyses were compared with a validated parameter for ID diagnosis in IBD. The main limitation of the study is that all patients were treated with a biologic (vedolizumab or infliximab) due to refractory IBD.

In conclusion, this study shows that the ferritin and TfS thresholds given by ECCO guidelines for the diagnosis of ID in IBD patients exhibit poor diagnostic performance and should be used cautiously as they are not evidence based. We believe that our findings are of substantial importance for future national and international guidelines. Ferritin and/or TfS levels could be used routinely for ID diagnosis in patients with UC, yet satisfactory performance is obtained with different thresholds from current guidelines. Conversely, in our study neither ferritin nor TfS had sufficient performance for accurate ID diagnosis in CD patients, which suggests sTfR measurement is more appropriate in these individuals.

Authorship Contributions: SDau collected the data, wrote the first draft of the article, table and figures and contributed to the editing, TR design and performed the analysis and contributed to the editing, TC contributed to the editing of the manuscript and revised the article for important intellectual content. SDan, IG, CD and JLG revised the article for important intellectual content. LPB contributed to editing of the manuscript and supervised the work.

Disclosures: SDau, TR, TC, JLG, IG and CB have no conflict of interest to disclose. SDan served as a speaker, consultant, and advisory board member for Schering-Plough, AbbVie, MSD, UCB Pharma, Ferring, Cellerix, Millenium Takeda, Nycomed, Pharmacosmos, Actelion, Alphawasserman, Genentech, Grunenthal, Pfizer, AstraZeneca, Novo Nordisk, Cosmo Pharmaceuticals, Vifor and Johnson and Johnson, and Nikkiso Europe GMBH. M Nedeljkovic works for Tillotts Pharma AG (Fivasa®). LPB reports personal fees from AbbVie, Janssen, Genentech, Ferring, Tillots, Pharmacosmos, Celltrion, Takeda, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Index Pharmaceuticals, Sandoz, Celgene, Biogen, Samsung Bioepis, Alma, Sterna, Nestle, Enterome, Allergan, MSD, Roche, Arena, Gilead, Hikma, Amgen; grants from Abbvie, MSD, Takeda; stock options: CTMA.

Funding: No funding was received for the preparation of this manuscript.

V) Conclusion

Actuellement, le diagnostic de carence martiale dans les MICI se fonde sur **les recommandations ECCO** avec une **ferritine < 30µg/L** ou une **ferritine entre 30 et 100µg/L associée à un CsTr < 20%**¹⁰¹.

Ces seuils ont été défini de manière **arbitraire** et sous-estiment probablement le diagnostic mais sont néanmoins utilisés quotidiennement pour guider le traitement.

Concernant les marqueurs de la carence martiale dans les MICI, toutes les études¹²⁵⁻¹²⁸ sont unanimes quant à **l'excellente performance diagnostique du RsTr** chez ces patients avec une nette amélioration de la sensibilité sans entacher la spécificité. Cependant, ce marqueur est onéreux et peu disponible en pratique courante. **Aucune donnée** existe concernant **la performance diagnostique des marqueurs utilisés en routine** en l'occurrence le CsTr et la ferritine.

Le but de notre étude était donc d'évaluer la performance de ces marqueurs et d'en trouver de meilleurs seuils en s'appuyant sur le RsTr comme référence.

La principale conclusion est qu'en utilisant les seuils définis par le consensus ECCO, **la sensibilité de ces deux marqueurs est faible** (aux alentours de 50%) mais leur spécificité est élevée (environ 90%). Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude antérieure¹²⁵. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que chez les patient atteint de MICI, l'inflammation systémique **entraîne une modification des valeurs de base de ces marqueurs** et notamment la ferritine. Ainsi, lorsque la ferritine est supérieure à 30µg/L, cela ne signifie pas forcément l'absence de carence martiale mais **plutôt la résultante inflammatoire de ces maladies**, d'où la faible sensibilité. Des conclusions semblables sont observées dans d'autre pathologie inflammatoire chronique comme l'insuffisance cardiaque¹⁰⁹ ou l'insuffisance rénale chronique¹¹¹ avec des seuils de carence martiale modifiés en conséquence (ferritine < 100µg/L).

Dans notre étude, des seuils intéressants et somme toute cohérents ont été trouvés pour la RCH avec un **taux de ferritine < 65µg/L en l'absence d'inflammation** et **80µg/L en présence de celui-ci** ;

ainsi que le **CsTr < 16% en l'absence d'inflammation** et **11% en présence de celui-ci**. Cependant, **aucune valeur seuil n'a été retrouvé dans la MC**, ce qui explique, par ailleurs probablement les résultats négatifs dans la population générale (regroupant la RCH et la MC) étant donné la majorité des patients atteints de la MC dans notre étude. Ce résultat négatif peut s'expliquer par le fait que la MC et notamment iléale est une **maladie plus hétérogène** tant sur le plan physiopathologique, clinique que biologique¹⁵³. Les patients ayant une MC colique exclusive peuvent présenter une évolution différente de la maladie, assez semblable à celle de la RCH, tandis que l'atteinte iléale est un facteur connu d'aggravation de la maladie tels que des lésions péri-anales ou un phénotype pénétrant. On retrouve un semblant de confirmation dans notre étude avec la meilleure performance diagnostique du CsTr chez les patients ayant une MC colique versus les autres topographies, bien que la différence soit mince.

Notre étude possède plusieurs **forces**. Tout d'abord, plus **de deux mille échantillons** ont été analysés, recueillis auprès de deux cents patients. Deuxièmement, **les analyses ont été stratifiées** selon le type de MICI, l'activité inflammatoire de la maladie et la localisation de la MC, qui sont connus pour influencer les résultats de ces tests. Troisièmement, toutes les analyses ont été comparées à **un paramètre validé** pour le diagnostic de carence martiale dans les MICI.

Toutefois, notre étude présente des **limites**. La première concerne **la population étudiée** qui était traitée uniquement par des biothérapies (soit infliximab soit védolizumab). En effet, ces patients pourraient souffrir d'une inflammation systémique plus importante pouvant nuire aux performances des tests diagnostiques. La deuxième est le **nombre limité d'échantillons chez les patients présentant une CRP > 10 mg/L** restreignant la précision de l'analyse dans ce sous-groupe, comme en témoigne l'intervalle de confiance étendu.

Cette étude montre que les **seuils fixés par les consensus ECCO pourraient ne pas être pertinents** dans la pratique clinique en raison de performances diagnostiques insuffisantes. **La ferritine et la CsTr avec des seuils différents** pourraient être utilisées de façon routinière pour **la RCH** en raison de performances satisfaisantes. Inversement, ni la ferritine, ni le CsTr ne semblent avoir des rendements

suffisants pour le diagnostic de carence martiale dans les MC, ce qui suggère **la pertinence du RsTr chez ces patients.**

VI) Annexes

Table 1. Clinical characteristics of included patients (N=202).

Gender – n (%)	
Male	111 (55)
Female	91 (45)
Age at diagnosis years, (mean) ± SD	30.15 ±15.1
Current smokers – n (%)	45 (22.3)
Type of IBD – n (%)	
Crohn’s disease (CD)	129 (63.9)
Ulcerative colitis (UC)	73 (36.1)
Montréal classification – n (%)	
UC	
E1	4 (5.5)
E2	19 (26)
E3	50 (68.5)
CD localisation	
L1	36 (28.3)
L2	26 (20.5)
L3	64 (50.4)
L4	3 (0.8)
CD behavior	
B1	56 (43.4)
B2	45 (34.8)
B3	23 (17.8)
p	43 (33)
Ongoing IBD-related medications – n (%)	
Infliximab	141 (69.8)
Vedolizumab	61 (30.2)
Thiopurine	28 (13.9)
Methotrexate	20 (9.9)

Figure 1. Receiver operating characteristic curve for ferritin (A) and transferrin saturation (B) in Crohn's disease.

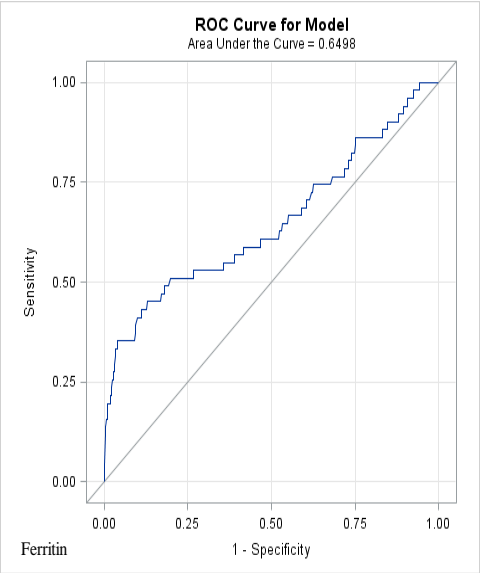


Figure 1A

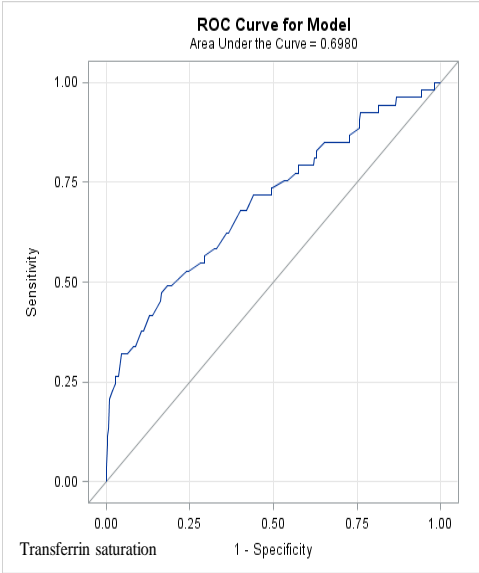


Figure 1B

Figure 2. Receiver operating characteristic curve for ferritin in the overall ulcerative colitis population (A) and in the subpopulations with CRP <10 mg/L (B) and CRP \geq 10 mg/L (C).

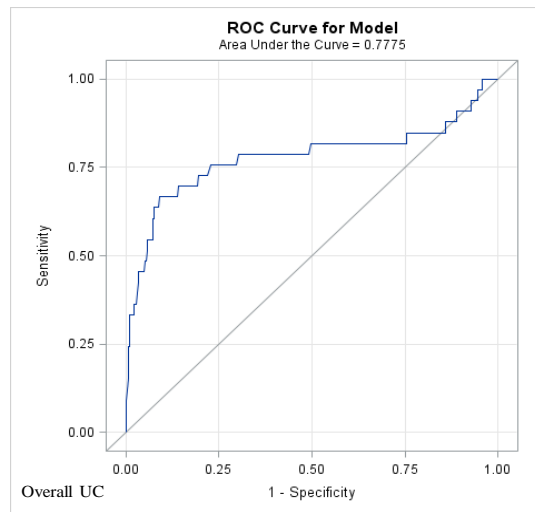


Figure 2A

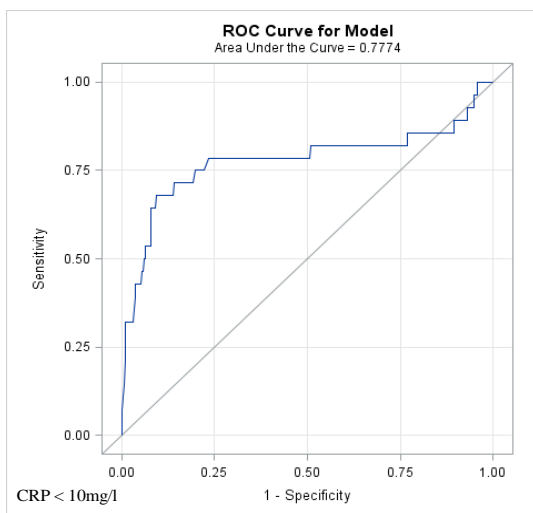


Figure 2B

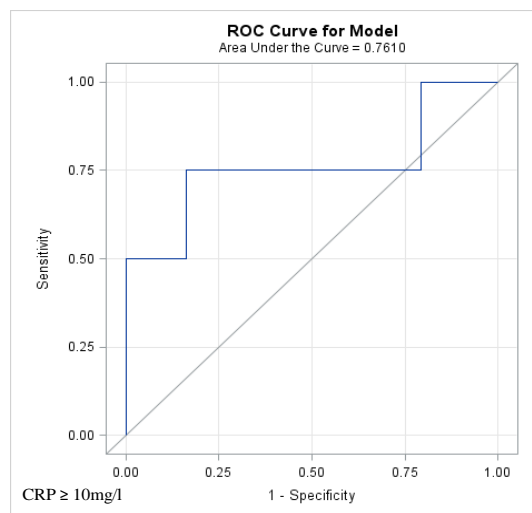


Figure 2C

Figure 3. Receiver operating characteristic curve for transferrin saturation in the overall ulcerative colitis population (A) and in the subpopulations with CRP <10 mg/L (B) and CRP ≥10 mg/L (C).

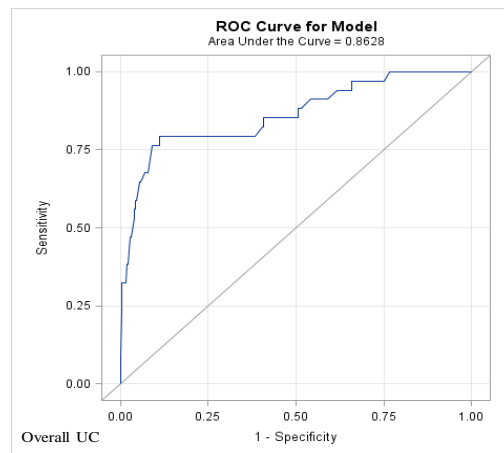


Figure 3A

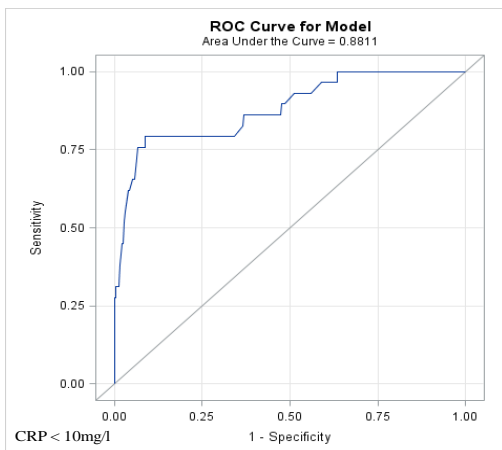


Figure 3B

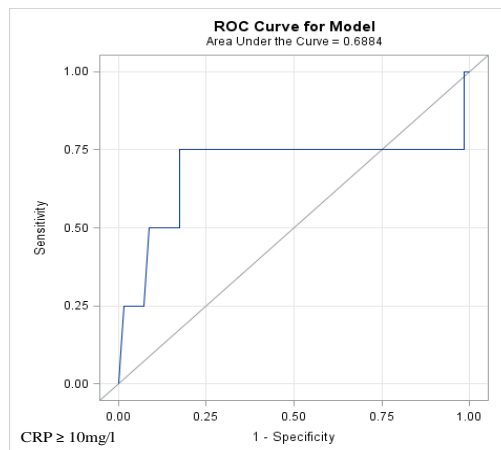
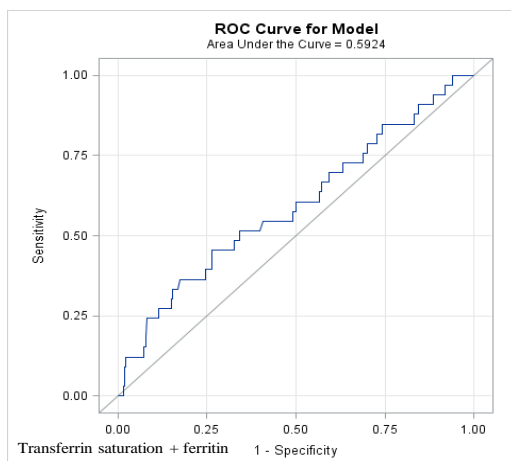


Figure 3C

Supplementary Figure 1. Receiver operating characteristic curve for combination of ferritin and transferrin saturation in ulcerative colitis population.



Supplementary Figure 1

VII) Bibliographie

1. The global prevalence of anaemia. *WHO*. 2011
2. Bager P, Befrits R, Wikman O, et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011;46:304–309.
3. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1507–1523.
4. Gisbert JP, Gomollon OF. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1299–1307
5. Wu YC, Wang YP, Chang JY, Cheng SJ, Chen HM, Sun A. Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia. *J Formos Med Assoc* 2014; 113: 83–87.
6. Bergsjø P, Evjen-Olsen B, Hinderaker SG, Oleking'ori N, Klepp K-I. Validity of non-invasive assessment of anaemia in pregnancy. *Trop. Med. Int. Health.* 2008;13(2):272–277.
7. González Alayón C, Pedrajas Crespo C, Marín Pedrosa S, et al. Prevalence of iron deficiency without anaemia in inflammatory bowel disease and impact on health-related quality of life. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(1):22–29.
8. Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 36.
9. Bager P. Fatigue and acute/chronic anaemia. *Dan Med J* 2014; 61: B4824.
10. Aydingöz IE, Ferhanoğlu B, Güney O. Does tissue iron status have a role in female alopecia? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13: 65–67.
11. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88: 261–64.
12. Shouval DS, Rufo PA. The Role of Environmental Factors in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: A Review. *JAMA Pediatr.* 2017;171:999–1005.
13. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14:329–342.
14. Cho JH. Inflammatory bowel disease: genetic and epidemiologic considerations. *World J. Gastroenterol.* 2008;14:338–347.

15. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307–317.
16. Watanabe T, Kitani A, Murray PJ, Strober W. NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nat. Immunol.* 2004;5:800–808.
17. Mennequier D. Maladie de Crohn : Physiopathologie et mécanisme. 2011
18. Pinsk V, Lemberg DA, Grewal K, et al. Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102:1077–1083.
19. Nerich V, Monnet E, Etienne A, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006;12:218–226.
20. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008;14:968–976.
21. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis.* 2014;8:717–725.
22. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 1989;34:1841–1854.
23. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2000;95:171–176.
24. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:808–814.
25. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102:122–131.
26. Maunder RG. Evidence that stress contributes to inflammatory bowel disease: evaluation, synthesis, and future directions. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005;11:600–608.
27. Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22:2191–2199.
28. Racine A, Carbonnel F, Chan SSM, et al. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22:345–354.

29. Andersen V et al Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2012 Mar;44(3):185-94
30. Opstelten JL, Leenders M, Dik VK, et al. Dairy Products, Dietary Calcium, and Risk of Inflammatory Bowel Disease: Results From a European Prospective Cohort Investigation. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22:1403–1411.
31. Chan SSM, Luben R, van Schaik F, et al. Carbohydrate intake in the etiology of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014;20:2013–2021.
32. Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140:1720–1728.
33. Morand J-J. Le microbiote intestinal : un organe à part entière. *Médecine et Santé Tropicales.* 2017;27:10–10.
34. Sokol H, Seksik P. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: time to connect with the host. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010;26:327–331.
35. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008;105:16731–16736.
36. Darfeuille-Michaud A et al Presence of adherent Escherichia coli strains in ileal mucosa of patients with Crohn’s disease. *Gastroenterology.* 1998 Dec;115:1405-13.
37. Rutgeerts P, Goboos K, Peeters M, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn’s disease in the neoterminal ileum. *Lancet.* 1991;338:771–774.
38. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.* 2012;13:R79.
39. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9:599–608.
40. Baumgart DC et al. Exaggerated inflammatory response of primary human myeloid dendritic cells to lipopolysaccharide in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol.* 2009 Sep;157:423-36.
41. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140:1785–1794.

42. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:720–727.
43. Molodecky NA et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142:46-54
44. Ng SC, Tang W, Ching JY. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*. 2013 Jul;145:158-165
45. Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, et al. Rural and Urban Residence During Early Life is Associated with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Inception and Birth Cohort Study. *Am. J. Gastroenterol*. 2017;112:1412–1422.
46. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4:7–27.
47. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389:1741–1755.
48. Eglinton TW, Barclay ML, Geary RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis. Colon Rectum*. 2012;55:773–777.
49. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflamm. Bowel Dis*. 2001;7:8–15.
50. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, et al. Comparative study of ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;120:827–833.
51. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2006;101:2410–2422.
52. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am. J. Gastroenterol*. 2015;110:444–454.
53. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2012;18:2218–2224.

54. Kristensen V, Moum B. Correspondence: fecal calprotectin and cut-off levels in inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015;50:1183–1184.
55. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, Finkel Y. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J. Clin. Pathol.* 2007;60:1268–1272.
56. Panés J, Bouzas R, Chaparro M. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jul;34:125-45.
57. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohns Colitis.* 2007;1:10–20.
58. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2002;8:244–250.
59. Schwartz DA et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002 Apr;122(4):875-80.
60. Peyrin-Biroulet L. et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol.* 2010 Feb;105:289-97
61. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they? *Dig Dis.* 2012;30 Suppl 3:67–72.
62. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55:749–753.
63. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140:1785–1794.
64. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Rev Gastroenterol Mex.* 2015;80(1):32–73.
65. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:580–586.
66. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol.* 1988 Feb;10:41-5.

67. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101:2410–2422.
68. Azad S, Sood N, Sood A. Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: a prospective study. *Saudi J Gastroenterol.* 2011;17:194–198.
69. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55:749–753.
70. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;13:1042-1050.e2.
71. Kirchgessner J, Lemaitre M, Rudnichi A, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017;45:37–49.
72. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* 2008;371:660–667.
73. Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:1086–1087; 1087-1088.
74. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;390:2779–2789.
75. Peyrin-Biroulet L, Roblin X, de Nancy C. algorithms for ulcerative colitis: a French national consensus. 2016;23:11.
76. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, et al. Algorithmes de prise en charge de la maladie de Crohn en 2016 : Consensus National Français. *Hépatogastro & Oncologie Digestive.* 2016;23:619–633.
77. Sutak R, Lesuisse E, Tachezy J, Richardson DR. Crusade for iron: iron uptake in unicellular eukaryotes and its significance for virulence. *Trends Microbiol.* 2008;16:261–268.
78. Miethke M, Marahiel MA. Siderophore-based iron acquisition and pathogen control. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2007;71:413–451.
79. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol. Rev.* 2013;93:1721–1741.

80. Omar S, Feki M, Kaabachi N. [Iron metabolism, overview and recent insights]. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2006;64:523–534.
81. Andrews NC. Distribution of Iron in Adults. *341:1986-1995*
82. Beaumont C, Girot R. Métabolisme du fer. *EM-Consulte*. 2000
83. Beaumont C, Nicolas G, Vaulont S. L'hépcidine, un régulateur majeur du métabolisme du fer. *Hématologie*. 2003;9:27–36.
84. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol. Cell*. 2000;5(2):299–309.
85. John Libbey Eurotext - Hématologie - L'hépcidine, une histoire de fer au cœur du foie.
86. Métabolisme du Fer Pr Bernard DESABLENS Hématologie Clinique
87. Singh B, Arora S, Agrawal P, Gupta SK. Hépécin: a novel peptide hormone regulating iron metabolism. *Clin. Chim. Acta*. 2011;412:823–830.
88. Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis*. 2007;13:1545–1553.
89. Lomer MCE, 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.
90. 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.
91. Alain Blum .Radiologie et imagerie médicale : Abdominale - Digestive. EM consulte.
92. Sinha SR, Triadafilopoulos G, Shah N. Severe iron deficiency: rare etiology, easy treatment. *Dig. Dis. Sci*. 2014;59:538–542.
93. Balamurugan R, Mary RR, Chittaranjan S, et al. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron-deficiency anaemia in south India. *Br. J. Nutr*. 2010;104:931–934.
94. Olivier Garraud. Transfusion clinique et biologique EM consulte. 20 (2013) 239–242

95. Nuzzo A, Corcos O, Joly F. Syndrome de grêle court : de la nutrition à la greffe intestinale. *FMC-HGE*.
96. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:1011–1023.
97. Tilg H, Ulmer H, Kaser A, Weiss G. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *J. Immunol.* 2002;169:2204–2209.
98. Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA. Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *J. Cell. Physiol.* 1995;162:134–138.
99. Bourgarit-Durand A, Juin B. Anémies ferriprives et/ou inflammatoires: actualités. 26. SNFMI. Bastia 2014
100. Iron Therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration : Robert Crichton : 9783895999802.
101. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9:211–222.
102. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1790:682–693.
103. Kasvosve I, Delanghe J. Total iron binding capacity and transferrin concentration in the assessment of iron status. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002;40:1014–1018.
104. Lopez A. Carence martiale en cancérologie digestive. *Hépatogastro & Oncologie Digestive.* 2019;26:7–15.
105. Das S, Philip KJ. Evaluation of iron status: zinc protoporphyrin vis-a-vis bone marrow iron stores. *Indian J Pathol Microbiol.* 2008;51:105–107.
106. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001;16:1416–1423.
107. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol.* 2006;28:303–308.
108. International Medical Products. Perls Kit. 5500694

109. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48:2485–2489.
110. Kalantar-Zadeh K, Höffken B, Wunsch H, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am. J. Kidney Dis.* 1995;26:292–299.
111. Fernández-Rodríguez AM, Guindeo-Casasús MC, Molero-Labarta T, et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1999;34:508–513.
112. Blumberg AB, Marti HR, Graber CG. Serum ferritin and bone marrow iron in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *JAMA.* 1983;250:3317–3319.
113. Bárány P, Eriksson LC, Hultcrantz R, Pettersson E, Bergström J. Serum ferritin and tissue iron in anemic dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1997;23:273–276.
114. Hussein S, Prieto J, O’Shea M, et al. Serum ferritin assay and iron status in chronic renal failure and haemodialysis. *Br Med J.* 1975;1:546–548.
115. Mirahmadi KS, Paul WL, Winer RL, et al. Serum Ferritin Level: Determinant of Iron Requirement in Hemodialysis Patients. *JAMA.* 1977;238:601–603.
116. Jacques-Paul Borel, Alain Randoux, François-Xavier Maquart, Christian Le Peuch, et al. *Biochimie dynamique.* 2-89137-076-7. 1987
117. Feelders RA, Kuiper-Kramer EP, van Eijk HG. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999;37:1–10.
118. Lok CN, Loh TT. Regulation of transferrin function and expression: review and update. *Biol Signals Recept.* 1998;7:157–178.
119. Testa U, Pelosi E, Peschle C. The transferrin receptor. *Crit Rev Oncog.* 1993;4:241–276.
120. Allen J, Backstrom KR, Cooper JA, et al. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin. Chem.* 1998;44:35–39.
121. Chan LN, Gerhardt EM. Transferrin receptor gene is hyperexpressed and transcriptionally regulated in differentiating erythroid cells. *J. Biol. Chem.* 1992;267:8254–8259.
122. Shih YJ, Baynes RD, Hudson BG, Cook JD. Characterization and quantitation of the circulating forms of serum transferrin receptor using domain-specific antibodies. *Blood.* 1993;81:234–238.
123. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin. Chim. Acta.* 2003;329:9–22.

124. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997;89:1052–1057.
125. Abitbol V, Borderie D, Polin V, et al. Diagnosis of Iron Deficiency in Inflammatory Bowel Disease by Transferrin Receptor-Ferritin Index. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1011.
126. Revel-Vilk S, Tamary H, Broide E, et al. Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *European Journal of Pediatrics*. 2000;159:585–589.
127. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, Niniraki M, Kouroumalis EA. Soluble transferrin receptor-ferritin index in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Ann Gastroenterol*. 2011;24:108–114.
128. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE. Soluble transferrin receptor-ferritin index is the most efficient marker for the diagnosis of iron deficiency anemia in patients with IBD: *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011;17:E158–E159.
129. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389:1741–1755.
130. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:1756–1770.
131. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387:907–916.
132. Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53:1190–1197.
133. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med*. 2005;352:1011–1023.
134. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Reviews*. 2017;31:225–233.
135. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133:30–39.
136. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, et al. Measurement of reticulocyte and red blood cell indices in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011;5:295–300.
137. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, et al. Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:262–268.

138. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor, ferritin and TfR-F index in identification of latent iron deficiency. *European Journal of Haematology*. 2009;60:135–137.
139. Infusino I, Braga F, Dolci A, Panteghini M. Soluble Transferrin Receptor (sTfR) and sTfR/log Ferritin Index for the Diagnosis of Iron-Deficiency Anemia A Meta-Analysis. *American Journal of Clinical Pathology*. 2012;138(5):642–649.
140. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis*. 2018;2018:9394060.
141. Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, et al. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br. J. Haematol*. 1986;64:277–281.
142. Shih YJ, Baynes RD, Hudson BG, et al. Serum transferrin receptor is a truncated form of tissue receptor. *J. Biol. Chem*. 1990;265:19077–19081.
143. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin. Chem*. 1998;44:45–51.
144. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116:4754–4761.
145. Elsayed ME, Sharif MU, Stack AG. Transferrin Saturation: A Body Iron Biomarker. *Adv Clin Chem*. 2016;75:71–97.
146. Recalcati S, Taramelli D, Conte D, Cairo G. Nitric oxide-mediated induction of ferritin synthesis in J774 macrophages by inflammatory cytokines: role of selective iron regulatory protein-2 downregulation. *Blood*. 1998;91:1059–1066.
147. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr*. 2015;102:1585–1594.
148. Ratcliffe LEK, Thomas W, Glen J, et al. Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *Am. J. Kidney Dis*. 2016;67:548–558.
149. Stancu S, Bârsan L, Stanciu A, Mircescu G. Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:409–416.
150. Kalantar-Zadeh K, Höffken B, Wunsch H, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am. J. Kidney Dis*. 1995;26:292–299.

151. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996 Dec;7(12):2654-7.
152. Coenen JL, van Dieijen-Visser MP, van Pelt J, et al. Measurements of serum ferritin used to predict concentrations of iron in bone marrow in anemia of chronic disease. *Clin. Chem.* 1991;37:560–563.
153. Dulai PS, Singh S, Castele NV, et al. Should We Divide Crohn’s Disease Into Ileum-Dominant and Isolated Colonic Diseases? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019.

RESUME DE LA THESE

Introduction : La carence martiale est fréquente dans les MICI et peut altérer la qualité de vie des patients, même sans anémie. Le diagnostic se fonde sur la ferritine et le coefficient de saturation de transferrine (CsTr), mais ces paramètres n'ont pas été spécifiquement étudiés dans les MICI. A l'inverse, le récepteur soluble de la transferrine (RsTr) est un paramètre validé mais coûteux et peu disponible. L'objectif de cette étude était donc d'évaluer la performance diagnostique de la ferritine et du CsTr pour prédire la carence martiale dans les MICI et identifier les meilleurs seuils en utilisant la RsTr comme référence

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée au CHRU de Nancy entre janvier 2015 et septembre 2017. Nous avons récolté à chaque perfusion de biothérapie (infiliximab et védolizumab) le bilan martial complet incluant CsTr, ferritine et le RsTr ainsi que la CRP.

La performance diagnostique et les meilleurs seuils ont été évalués à l'aide de courbes ROC (receiver operating characteristic) pour la ferritine et le CsTr en population générale puis en sous-groupe MC et RCH.

Résultats : Plus de 2000 prélèvements ont été récoltés entre janvier 2015 et septembre 2017. Aucun seuil de ferritine ou de CsTr n'a été associé à une bonne performance diagnostique dans la MC. Chez les patients atteints de RCH présentant une CRP < 10 mg/L, les meilleures performances diagnostiques de carence martiale ont été observées avec un seuil de ferritine à 65 µg/L ou un seuil de CsTr à 16%. Pour une population avec une CRP > 10mg/L, les seuils avec les meilleures performances diagnostiques sont respectivement de 80µg/L et 11% en considérant la ferritine et la CsTr indépendamment. L'association de ferritine et de CsTr n'apportait aucune valeur ajoutée.

Conclusion : Nous avons constaté que la ferritine et la CsTr sont des paramètres fiables pour le diagnostic de la carence en fer uniquement chez les patients atteints de RCH, avec des seuils différents des directives actuelles.

TITRE EN ANGLAIS

Ferritin or transferrin saturation versus soluble transferrin receptor for iron deficiency diagnosis in IBD

MOTS CLEFS

Maladie inflammatoire chronique intestinale ; carence martiale ; récepteur soluble de la transferrine ; ferritine ; coefficient de saturation de transferrine.

THESE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2019/2020 DES D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Université de Lorraine

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
