

L'ANÉMIE CHRONIQUE DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN : REVUE DE LITTÉRATURE

A. VIJVERMAN (1), J. BELAICHE (2), E. LOUIS (3)

RÉSUMÉ : L'anémie chronique est une complication fréquente des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI). Sa prise en charge ne doit pas être négligée, car elle est associée à une diminution significative de la qualité de vie des patients atteints. Durant la dernière décennie, des progrès ont été faits dans la compréhension et le traitement de cette pathologie. Dans cet article, nous ferons le point sur la fréquence, les mécanismes, le diagnostic et le traitement de l'anémie des MICI.

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) regroupent la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) et la maladie de Crohn (MC). Elles se caractérisent par une inflammation intestinale chronique évoluant selon un mode poussée - rémission, une prédilection pour les jeunes adultes et l'absence d'étiologie reconnue et de traitement médical curatif.

Comparée aux autres complications extra-intestinales des MICI, comme les manifestations articulaires, cutanées (érythème noueux, aphtes buccaux) ou oculaires (épisléríte, iritis, uvéite), l'anémie a reçu une moindre attention jusqu'il y a peu. Or, plusieurs études ont montré qu'un tiers de la population de patients atteints de MICI souffrent d'anémie (1, 2), dont certains d'anémie sévère (Hb 10.5g/dl). Cet aspect est important quand on sait que l'anémie des maladies chroniques est associée à une diminution de la qualité de vie (3) et à une augmentation des hospitalisations (4,5). La qualité de vie des patients anémiques avec MC peut être aussi basse que celle des patients avec un cancer au stade avancé (6). Ces patients rapportent fréquemment une fatigue, une faiblesse, une perte de force, une diminution du bien être général et des fonctions cognitives (7,8) pouvant être améliorées par la correction du taux d'hémoglobine (9,10).

Durant la dernière décennie, des progrès ont été faits dans la compréhension et le traitement de l'anémie des MICI. Le but de cet article est de faire le point sur la fréquence, les mécanismes, le diagnostic et le traitement de l'anémie chronique dans ces affections. Nous ne parlerons pas ici de l'anémie aiguë qui peut compliquer certaines formes sévères hémorragiques de ces maladies.

CHRONIC ANEMIA IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: REVIEW SUMMARY : Chronic anemia has been considered as an overlooked complication of inflammatory bowel disease (IBD). However it deserves full attention since even mild to moderate anemia has significant impact on quality of life. During the past decade relevant progress has been made in the understanding and treatment of this pathology. In our review, we focus on frequency, mechanisms, diagnosis and treatment of anemia in IBD.

KEYWORDS : *Inflammatory bowel disease - Chronic anemia - Management*

MÉCANISMES DE L'ANÉMIE CHRONIQUE DANS LES MICI

La pathogenèse de l'anémie des patients avec MICI fait intervenir de nombreux facteurs. Les deux principaux mécanismes de l'anémie sont le déficit en fer (1,11,12) et l'inflammation chronique (1,13-16). Plus récemment, différentes études ont éclairci le rôle joué par l'érythropoïétine (1,8,14,17). Enfin, il existe d'autres causes plus rares d'anémie.

1) L'ANÉMIE FERRIPRIVE

Le déficit en fer résulte principalement d'un saignement digestif chronique (18) et, accessoirement, d'une malabsorption (19) ou d'une diminution des apports alimentaires (20). Le fer est le cofacteur important de beaucoup de protéines intracellulaires ou d'enzymes comme les cytochromes mitochondriaux, la ribonucléotide réductase et est nécessaire dans toutes les cellules de l'organisme. La synthèse d'hémoglobine dépend de la disponibilité du fer intracellulaire dans les cellules précurseurs érythroïdes. L'hémoglobine contient 60% du fer total. L'anémie ferriprive est caractérisée par un taux abaissé de fer sérique et de ferritine. Cependant, la ferritine agit comme une protéine de la phase aiguë et l'inflammation peut donc causer une élévation artificielle de son taux et entraîner des taux de ferritine normaux chez des patients avec un vrai déficit en fer (20). Le diagnostic d'anémie ferriprive chez un patient avec une maladie inflammatoire de l'intestin ne peut donc pas être basé uniquement sur le dosage de la ferritine et peut faire appel à une mesure du taux de récepteur soluble à la transferrine qui est augmenté lors d'une carence en fer (21). Etant donné que ce dosage ne se fait pas en routine, la mesure du coefficient de saturation de la transferrine est plus simple et semble être un marqueur fiable.

(1) Etudiante 4^{ème} doctorat, (2) Professeur Ordinaire, (3) Chercheur qualifié FNRS, Chef de Clinique adjoint, Service de Gastroentérologie, CHU Liège.

2) L'INFLAMMATION CHRONIQUE

L'augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires (incluant l'IL1, l'IL6, le TNF α et l'IFN γ) par les monocytes sanguins périphériques et les cellules mononuclées de la lamina propria (15,16,22,23) des segments enflammés de l'intestin ne perpétue pas seulement la réaction inflammatoire dans l'intestin mais a aussi d'importants effets systémiques sur les cellules de la moelle osseuse (24). La compréhension de l'interaction entre les cytokines inflammatoires et l'érythropoïèse a progressé durant les dernières décennies (25,26). A la fois l'inefficacité de l'érythropoïèse et la réduction de la durée de vie des globules rouges peuvent contribuer à l'anémie des maladies chroniques. Trois mécanismes importants ont été identifiés (2):

- Une régulation à la hausse de la ferritine et une régulation à la baisse de la transferrine font partie de la réponse de la phase aigue. Cela conduit à un manque de fer plasmatique lié à la transferrine, aussi interprété comme un déficit fonctionnel en fer (27). Ce terme décrit une incapacité dans le système de transport du fer à délivrer adéquatement le fer du pool de réserve vers la moelle osseuse (2) (médiateurs principaux: IL1, TNF α).

- Une inhibition directe de l'érythropoïèse au niveau des cellules précurseurs érythroïdes comme BFU-E (burst forming unit - erythroid) et CFU-E (colony forming unit - erythroid) (via IFN γ). (28)

- Une inhibition de la production d'érythropoïétine par l'IL1, l'IL6 et le TNF α . (2,29)

3) L'ÉRYTHROPOÏÉTINE

L'EPO a été identifiée comme un des principaux régulateurs du développement de globules rouges (30). Elle interagit avec son récepteur, qui est exprimé principalement sur les cellules précurseurs érythroïdes comme BFU-E et CFU-E et a différents effets: induction de la division cellulaire, différenciation, augmentation de la synthèse d'hémoglobine... (17) On note une diminution de la production d'EPO dans les maladies inflammatoires chroniques (31-33), qui a été spécifiquement observée dans les anémies des maladies inflammatoires de l'intestin (1,2,8,14,24,34). En effet, l'anémie des MICI est associée à une augmentation des taux sériques d'EPO mais ces taux sont inadéquats pour le degré d'anémie et ne sont pas aussi hauts que ceux des patients avec anémie d'origine non inflammatoire (14).

4) MÉCANISMES RARES

Un déficit en acide folique ou en vitamine B12 dû à l'inflammation de l'intestin grêle ou à une résection chirurgicale de l'iléon terminal (14) peuvent se rencontrer. Plus rarement, on observe une hémolyse auto-immune ou induite par les médicaments (azathioprine, sulfasalazine, méthotrexate) ou une myélosuppression également induite par les médicaments (37,38).

DIAGNOSTIC

En pratique, si l'on se trouve devant un patient avec une anémie et une MICI, il faut réaliser une biologie complète afin d'identifier le mécanisme de l'anémie chronique. On dosera notamment le taux d'hémoglobine, le volume globulaire moyen, le fer sérique, la ferritine, le coefficient de saturation de la transferrine, la vitamine B12, l'acide folique globulaire et enfin la CRP ou d'autres marqueurs de l'inflammation afin d'évaluer la composante inflammatoire potentielle de cette anémie.

TRAITEMENT

Le taux d'hémoglobine doit être considéré comme le marqueur reflétant l'efficacité thérapeutique. Dans la plupart des études proposées, l'anémie est définie comme un taux d'hémoglobine inférieur aux valeurs de référence du laboratoire; une hémoglobine inférieure à 10,5g/dl signe une anémie sévère. Une réponse positive à un traitement spécifique est habituellement définie par une augmentation d'hémoglobine 2g/dl. Quatre axes thérapeutiques doivent être envisagés:

1) LE MEILLEUR CONTRÔLE DE L'INFLAMMATION

La composante inflammatoire de l'anémie est difficile à traiter. Il est donc important d'essayer d'optimiser le traitement de la MICI par l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur adapté, par l'utilisation des nouvelles thérapies biologiques (notamment l'infliximab) ou, dans certains cas réfractaires, en envisageant une chirurgie élective.

2) LE FER PER OS

Les préparations orales de fer contiennent du fer ferreux. Le fer ferrique est mieux toléré mais inefficace. Les formes à libération entérique sont préférées parce qu'elles libèrent leur contenu au niveau du site maximal d'absorption intestinale du fer. Il y a deux décennies, l'usage par voie orale de fer était proposé comme traitement des anémies dans les MICI (19). Cepen-

nant, l'efficacité de ce traitement est atténuée par deux facteurs:

- La faible compliance du patient causée par des effets secondaires intestinaux fréquents (nausées, vomissements, ballonnement, douleurs, diarrhée). Certaines études montrent que la charge colique en fer augmente la production endoluminale de métabolites réactifs de l'oxygène pouvant engendrer des lésions épithéliales dans les maladies inflammatoires de l'intestin (39). Toutefois, une étude récente concernant 277 patients montre que les patients atteints de RCUH ou MC ne sont pas plus intolérants au fer oral que d'autres patients (40). Dans cette étude, seulement deux des patients intolérants au fer ont manifesté une légère majoration de leur syndrome inflammatoire dans les trois à six mois suivant le début du traitement.

- Les besoins élevés en fer: une augmentation d'1g/dl d'hémoglobine correspond approximativement à 150-200 mg de fer (41). La substitution par fer oral seul peut ne pas être suffisante pour compenser les pertes sanguines intestinales en cours.

En conclusion, la place du traitement par fer oral est avant tout préventive. Elle peut aussi être thérapeutique pour les anémies modérées (Hb 10,5) et lorsqu'il n'y a pas de composante inflammatoire importante. Son utilisation est limitée par ses effets secondaires.

3) LE FER INTRAVEINEUX

Trois formes sont disponibles: le sucrose de fer, le fer dextran et le gluconate de fer. Les deux derniers ne sont plus utilisés en raison d'une moindre efficacité et d'effets secondaires sérieux comme le choc anaphylactique lors de l'utilisation du fer dextran. En comparaison au fer oral et aux autres préparations de fer IV, le sucrose de fer est bien toléré et plus efficace (8,34). La préparation la plus performante est une préparation de 10ml de sucrose de fer (Vénofer®- correspondant à 200mg de Fe³⁺) diluée dans 250ml de NaCl 0,9% administrée en perfusion intraveineuse en 60 minutes. Le plus souvent, la patient reçoit deux perfusions par semaine les deux premières semaines, puis une perfusion par semaine jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine souhaité. La quantité totale de Fer à perfuser peut être estimée en comptant 200 mg de Fer par gramme d'hémoglobine à remonter, auxquels on ajoute 1,5 gramme pour reconstituer les réserves. Différentes études ont montré que 60% des patients avec anémie et MICI répondent après 4 semaines de traitement (36) et 75 à 80% après 8 semaines de traitement par fer intraveineux seul (8,34). 25% des patients ne répondent

pas adéquatement à ce traitement. Aucun effet secondaire sérieux n'a été noté. De rares cas de brûlures au site d'injection, de goût amer dans la bouche et d'hypotension orthostatique transitoire ont été décrits (8, 34).

4) L'ÉRYTHROPOÏÉTINE RECOMBINANTE HUMAINE

Avec un traitement concomitant par fer *po*, le potentiel de traitement par l'EPOrh dans les anémies des maladies inflammatoires de l'intestin est limité par le taux d'absorption intestinale du fer. De plus, le sucrose de fer seul est plus efficace et moins cher que la combinaison fer *po* - EPOrh (8,14).

Avec un traitement par fer IV, l'EPOrh est capable d'exercer son potentiel complet sur la stimulation de l'érythropoïèse. Une augmentation du taux d'hémoglobine est observé lors de l'administration d'EPO chez les patients ne répondant pas au fer IV seul (8,14,24,34). Les doses habituellement utilisées sont de 150UI/kg en sous cutané trois fois par semaine.

Donc, l'efficacité thérapeutique de l'EPO est limitée par le déficit en fer concomitant. Par ailleurs, son coût est élevé: le traitement par fer IV coûte seulement 0,8% de celui par EPO. Son utilisation devrait être réservée aux patients résistants à l'administration de fer IV seul. Dans cette optique il pourrait être intéressant d'identifier les individus qui bénéficieront le plus d'un traitement additionnel par EPO dans le but d'opter d'emblée pour un traitement optimal. Une étude multicentrique prospective de 103 patients, a montré que des taux sériques d'EPO >166U/l, de récepteur soluble à la transferrine >75nmol/l et de transferrine >3,83g/l sont associés à une probabilité de 80% de réponse à un traitement par iron sucrose. Selon ces auteurs, les patients en dehors de ces critères pourraient être candidats à un traitement par fer IV et EPO d'emblée (36).

ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE

En 2000, Gasche a publié un algorithme thérapeutique de l'anémie des maladies inflammatoires de l'intestin (2) (fig.1). Dans notre pratique, nous privilégions un contrôle optimal de l'inflammation en adaptant le traitement de fond de la MICI, et la correction du déficit en fer, en ayant recours au sucrose de fer par voie intra-veineuse lorsque l'anémie est sévère (<10.5 g/dl d'hémoglobine), particulièrement lorsqu'un syndrome inflammatoire significatif persiste malgré l'adaptation du traitement de la MICI (fig. 2). L'utilisation d'EPO est coûteuse,

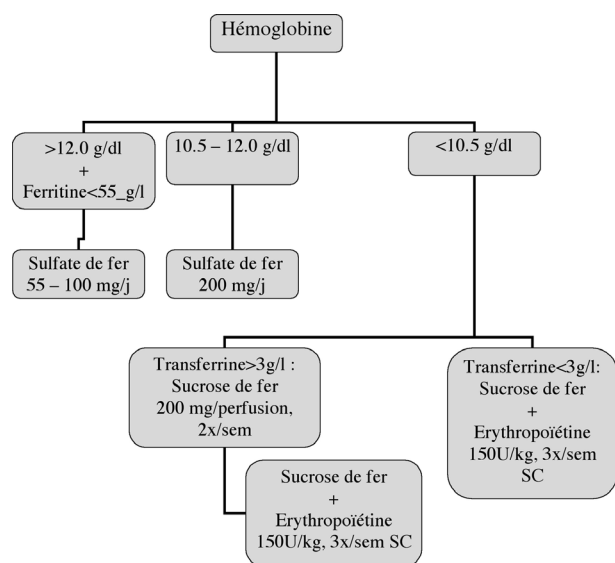


Fig. 1 : Algorithme thérapeutique selon Gasche (2)

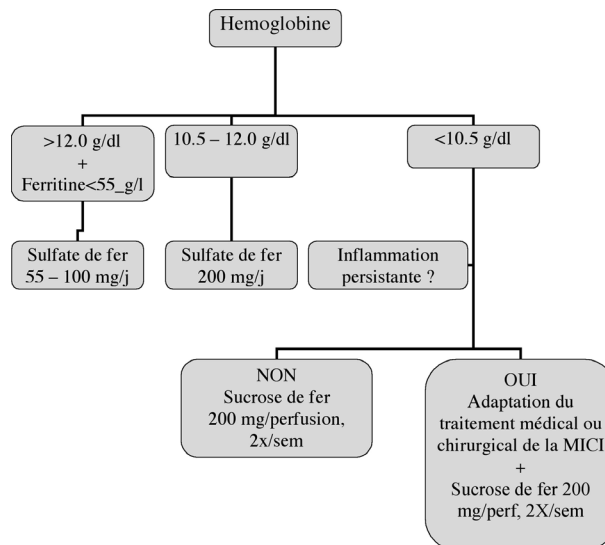


Fig. 2 : Algorithme thérapeutique pratiqué dans le service de gastro au CHU de Liège.

non remboursée et son utilité dans les MICI reste discutée.

CONCLUSION

L'anémie chronique touche jusqu'à 30% des patients avec MICI. Elle est principalement liée à la carence en fer et à l'inflammation chronique. Son diagnostic est important, car elle est associée à une diminution significative de la qualité de vie.

La correction efficace du déficit en fer est devenue sûre par l'utilisation de nouvelles préparations de fer intraveineux comme le sucrose de fer. Le traitement par fer IV doit être considéré comme le traitement de première ligne des anémies sévères chez des patients avec rectocolite ulcéro-hémorragique ou maladie de Crohn. Le traitement optimal de l'anémie est associé non seulement à une augmentation des valeurs d'hémoglobine, mais aussi à une augmentation de la qualité de vie.

RÉFÉRENCES

- Gasche C, Reinisch W, Lochs H, et al.— Anemia in Crohn's disease. Importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. *Dig Dis Sci*, 1994, **39**, 1930-34
- Gasche C.— Anemia in IBD: The Overlooked Villain. *Inflamm Bowel Dis*, 2000, **6**, 142-150
- Krantz SB.— Erythropoietin and the anemia of chronic disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, **10**, 10-7
- Evans RW, Rader B, Manninen DL.— The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. *JAMA*, 1990, **263**, 825-30
- Grimm G, Stockenhuber F, Scheeweiss B, et al.— Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int*, 1990, **38**, 480-6
- Leitgeb C, Pecherstorfer M, Fritz E, et al.— Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin. *Cancer*, 1994, **73**, 2535-42
- Best WR, Beckett JM, Singleton JW.— Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology*, 1979, **77**, 843-6
- Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, et al.— Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn's disease. *Ann Intern Med*, 1997, **126**, 782-787
- Macdougall IC.— Quality of life and anemia: the nephrology experience. *Semin Oncol*, 1998, **25**, 39-42
- Macdougall IC.— Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. *Kidney int*, 1999, **69**, s61-s66
- Beal RW, Skyring AP, McRae J, et al.— The anemia of ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1963, **45**, 589-603
- Both H, Trop-Pedersen K, Kreiner S, et al.— Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol*, 1983, **18**, 987
- Ormerod TP.— Observation on the incidence and cause of anemia in ulcerative colitis. *Gut*, 1967, **8**, 107-114
- Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al.— Erythropoietin for inflammatory bowel disease anemia. *Gastroenterology*, 1997, **112**, 660-665
- Mahida YR, Wu K, Jewell DP.— Enhance production of interleukin 1-beta by mononuclear cells isolated from mucosa with active ulcerative colitis or Crohn's disease. *Gut*, 1989, **30**, 835-8
- MacDonald TT, Hutchings P, Choy MY, et al.— Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma production measured at the single cell level in normal and inflamed humane intestine. *Clin Exp Immunol*, 1990, **81**, 301-305

17. Tilbrook PA, Klinken SP.— The erythropoietin receptor. *Int J Biochem Cell Biol*, 1999, **73**, 2535-42
18. Child JA, Broezvic B, Dyer NH, et al.— The diagnosis of iron deficiency in patients with Crohn's disease. *Gut*, 1973, **14**, 642-8
19. Bartels U, Pedersen NS, Jarnum S.— Iron absorption and serum ferritin in chronic inflammatory bowel disease. *Scan J Gastroenterol*, 1978, **13**, 649-56
20. Thomson ABR, Brust R, Ali MAN, et al.— Iron deficiency in inflammatory bowel disease. *Am J Dig Dis*, 1978, **23**, 705-709
21. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A.— Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*, 1997, **89**, 1052-7
22. Ligumsky M, Simon PL, Karmeli F, et al.— Role of interleukin 1 β in inflammatory bowel disease- enhanced production during active disease. *Gut*, 1990, **31**, 686-9
23. Reinecker HC, Steffen M, Witthoeft T, et al.— Enhanced secretion of tumor necrosis factor α , IL6, and IL1 β by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*, 1990, **81**, 301-5
24. Horina HJ, Petritsch W, Schmid CR, et al.— Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with recombinant human erythropoietin: results in three patients. *Gastroenterology*, 1993, **104**, 1828-31
25. Means RTJ, Krantz SB.— Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*, 1992, **80**, 1639-47
26. Means RT Jr.— Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol*, 1999, **70**, 7-12
27. Macdougall IC, Cavill I, Hulme B, et al.— Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *BMJ*, 1992, **304**, 225-6
28. Means RTJ, Dessypris EN, Krantz SB.— Inhibition of human erythroid colony-forming units by interleukin is mediated by interferon. *J Cell Physiol*, 1992, **150**, 59-64
29. Fanquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA.— Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood*, 1992, **79**, 1987-1994
30. Eschbach JW, Adamson JW.— Guidelines for recombinant human erythropoietin therapy. *Am J Kidney Dis*, 1989, **14**, 2-8
31. Baer AN, Dessypris EN, Goldwasser E, et al.— Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. *Br J Haematol*, 1987, **66**, 559-564
32. Hochberg MC, Arnold CM, Hogans BB, et al.— Serum immunoreactive erythropoietin in rheumatoid arthritis: Impaired response to anemia. *Arthritis Rheum*, 1988, **31**, 1318-1321
33. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Aet al.— Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med*, 1990, **322**, 1689-1692
34. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, et al.— Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion*, 1999, **60**, 262-267
35. Boyd HK, Lappin TRJ.— Erythropoietin deficiency in the anemia of chronic disorder. *Eur J Haematol*, 1991, **46**, 198-201
36. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, Met al.— Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease- associated anemia. *Am J Gastroenterol*, 2001, **96**, 2382-2387
37. Yates P, Macht M, Williams NA, et al.— Red blood cell autoantibody production by colonic mononuclear cells from a patient with ulcerative colitis and autoimmune haemolytic anemia. *Br J Haematol*, 1992, **82**, 753-756
38. Kaplinsky N, Frankl O.— Salicylazosulphapyridine-induced Heinz body anemia. *Acta Haematol*, 1978, **59**, 310-314
39. Babbs C.— Oxygen radicals in ulcerative colitis. *Free Radic Biol Med*, 1992, **13**, 169-181
40. de Silva A, Mylonaki M, Rampton D.— Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: usage, tolerance and efficacy. *Inflammatory Bowel Disease*, 2003, **9**, 316-320
41. Gordeuk VR, Brittenham GM, Bravo J, et al.— Prevention of iron deficiency with carbonyl iron in female blood donors. *Transfusions*, 1990, **30**, 239-245

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. J. Belaiche, Service de Gastroentérologie, CHU
Sart Tilman, 4000 Liège