



UNIVERSITE
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem

Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie

République Algérienne Démocratique et Populaire



جامعة عبد الحميد بن باديس مستغانم

كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par :

BECHEDDAD Fatima Zohra

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Biochimie Appliquée

Sous le thème

*Évaluation du statut martial chez la femme enceinte
atteinte de la maladie de Crohn dans la localité de
Mostaganem (Algérie)*

Soutenu le : 21 Juin 2026

Devant le jury :

Présidente	Dre. BRAHAMI Nabila	Université de Mostaganem
Examineur	Dr. BEKADA Djamel Eddine	Université de Mostaganem
Encadreur	Pr. BENAKRICHE Ben Mehel	Université de Mostaganem

Année Universitaire : 2025/2026



Remerciement

﴿وَأَخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنْ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ﴾

Mes remerciements les plus profonds et inexprimables s'adressent avant tout à Allah le Tout-Puissant, qui m'a accordé la force, la santé et le courage afin de pouvoir accomplir ce modeste travail, réalisé dans la solitude et la persévérance.

Tout d'abord, c'est avec une émotion profonde et un cœur rempli de reconnaissance que je remercie mon encadreur, **Pr. BENAKRICHE Ben Mehel**. Il a été bien plus qu'un simple guide : il a été un soutien, une lumière et une source d'espoir. Sa disponibilité, ses encouragements et tous les efforts qu'il a déployés pour m'aider à réaliser ce travail avec plaisir m'ont donné la force de continuer, même dans les moments de doute. L'honneur d'avoir travaillé avec lui a été pour moi une source de fierté et de bonheur. Sans lui, ce chemin parfois solitaire aurait été si difficile. Qu'il sache que je lui garde une gratitude infinie, bien au-delà des mots.

Je remercie du fond du cœur la Présidente du jury, **Dre. BRAHAMI Nabila**, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de présider cette soutenance. C'est une immense joie et un véritable honneur de me retrouver sous sa direction bienveillante. Je lui exprime ma profonde gratitude pour l'intérêt accordé à mon travail et pour le temps consacré à son évaluation. Merci de me faire l'honneur de présider ma soutenance.

Je remercie également **Dr. BEKADA Djamel Eddine** d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail. Si je n'ai pas eu la chance de suivre son enseignement, j'ai aujourd'hui l'honneur et la fierté qu'il porte son regard sur ce modeste travail. Je lui suis profondément reconnaissante pour sa générosité et sa disponibilité. Qu'il trouve ici l'expression de mon plus grand respect et de ma sincère gratitude.

Et bien sûr à tous mes enseignants depuis la période de primaire jusqu'à l'université. Les plus grandes leçons ne sont pas tirées d'un livre mais d'enseignants tels que vous. Merci d'avoir pris le temps de m'aider au cours de ces années et de m'avoir accompagnée dans la maîtrise de mes connaissances. Je ne vous oublierai jamais.



Dédicace

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

C'est avec une profonde émotion que je dédie ce modeste travail à toutes les personnes qui ont été une lumière sur mon chemin.

« À celle qui n'imaginait même pas suivre cette voie un jour »

Toi qui regardais la vie avec des rêves silencieux, Jamais tu n'aurais imaginé suivre cette spécialité ni arriver jusqu'ici un jour. Pourtant, malgré les doutes, les larmes et les moments difficiles, tu as continué à avancer en silence. Aujourd'hui, je suis fière de toi... fière de la force que tu as trouvée en toi quand tout semblait difficile. Ce mémoire est la preuve que même les rêves qu'on n'avait jamais imaginés peuvent devenir une belle réalité.

« À ma mère »

Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour ton amour, tes sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, toi qui as toujours été ma force dans les moments les plus difficiles. Si je suis arrivée aujourd'hui, c'est grâce à toi. Ce mémoire porte un peu de ta patience, de ta tendresse et de ton immense cœur.

« À mon père »

Merci d'avoir toujours été un soutien silencieux dans ma vie. Derrière chaque étape de ce parcours, il y avait tes sacrifices, ta patience et ta confiance en moi. Même sans beaucoup de mots, tu as toujours su me donner la force d'avancer. Tu as toujours été un modèle pour moi, je te remercie pour ton éducation, tes conseils et ta bénédiction qui ne m'ont jamais fait défaut. Ce mémoire est une petite fierté que je t'offre avec tout mon amour.

« À ma sœur et à mon frère »

J'espère avoir été à la hauteur de vos estimations et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous. Merci d'avoir été ce lien précieux dans ma vie, cette présence qui rend les jours difficiles un peu plus légers. Avec vous, j'ai partagé des souvenirs, des rires, mais aussi la force de continuer quand tout semblait lourd. Vous avez une place irremplaçable dans mon cœur.

« À mes chères amies »

Feriel, Sarah, Bouchra, Aicha, ce long parcours universitaire n'aurait pas eu la même saveur sans vos présences, entre efforts, stress et réussites partagés. Vous avez rendu ces années inoubliables, et vous resterez toujours dans mon cœur.

Résumé

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), les altérations peuvent toucher l'ensemble du tube digestif, depuis la cavité buccale jusqu'à l'anus. Lorsqu'elle survient chez la femme enceinte, son association aux profondes modifications physiologiques de la gestation « notamment l'augmentation de la volémie et les besoins accrus en érythropoïèse » majore significativement le risque de déséquilibre du métabolisme martial. Ce déséquilibre peut évoluer vers une anémie ferriprive, aux conséquences maternelles (fatigue, risque hémorragique, infections) et fœtales (retard de croissance, prématurité, faible poids de naissance).

Notre travail vise à évaluer le statut martial dans une population de femmes enceintes atteintes de la maladie de Crohn à partir de plusieurs paramètres biologiques du bilan martial (fer sérique, ferritine, transferrine, coefficient de saturation de la transferrine et TIBC). L'étude porte sur six cas cliniques de femmes âgées de 20 à 33 ans, toutes diagnostiquées avec la maladie de Crohn en situation gestationnel.

Les résultats obtenus montrent des profils biologiques très variés, allant d'une carence martiale sévère à des valeurs apparemment normales. Toutefois, ces dernières sont parfois difficiles à interpréter en raison de l'influence du syndrome inflammatoire chronique sur la ferritine, qui peut être faussement élevée ou normale malgré une carence fonctionnelle en fer. L'analyse approfondie des cas cliniques souligne le rôle central de plusieurs mécanismes physiopathologiques : l'hyperpression de l'hépcidine induite par l'inflammation, la malabsorption intestinale liée aux lésions de la muqueuse digestive, et les micro-saignements digestifs chroniques souvent asymptomatiques.

En conclusion, notre travail plaide pour une prise en charge nutritionnelle et thérapeutique rigoureusement individualisée, incluant une supplémentation en fer adaptée à la sévérité de la carence, à l'état inflammatoire de la MICI, et à la réponse clinique et biologique. En plus, les effets combinés ou individualisés de chaque paramètre doivent être analysés et discutés profondément par une équipe biomédicale afin d'apporter une solution thérapeutique bien appropriée à chaque patiente. Le recours au fer intraveineux peut être envisagé en cas d'intolérance ou d'inefficacité de la voie orale, sous couvert d'un avis spécialisé.

Abstract

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease (IBD) that can affect the entire digestive tract, from the oral cavity to the anus. When it occurs in pregnant women, its association with the profound physiological changes of gestation.

«Particularly increased blood volume and heightened erythropoietic demands» significantly raises the risk of iron metabolism imbalance. This imbalance can progress to iron deficiency anemia, with consequences for the mother (fatigue, bleeding risk, infections) and the fetus (growth restriction, prematurity, low birth weight).

Our study aims to assess iron status in a population of pregnant women with Crohn's disease using several biological parameters of iron balance (serum iron, ferritin, transferrin, transferrin saturation coefficient, and TIBC). The study focuses on six clinical cases of women aged 20 to 33 years, all diagnosed with Crohn's disease during gestation.

The results obtained show highly varied biological profiles, ranging from severe iron deficiency to apparently normal values. However, the latter are sometimes difficult to interpret due to the influence of chronic inflammation on ferritin, which may be falsely elevated or normal despite functional iron deficiency. In-depth analysis of the clinical cases highlights the central role of several pathophysiological mechanisms: hepcidin overexpression induced by inflammation, intestinal malabsorption related to damage of the digestive mucosa, and often asymptomatic chronic digestive microbleeding.

In conclusion, our work advocates for a rigorously individualized nutritional and therapeutic approach, including iron supplementation tailored to the severity of the deficiency, the inflammatory state of the IBD, and the clinical and biological response. Furthermore, the combined or individual effects of each parameter must be thoroughly analyzed and discussed by a biomedical team to provide a well-suited therapeutic solution for each patient. Intravenous iron may be considered in cases of intolerance or failure of the oral route, under the guidance of a specialist opinion.

ملخص

داء كرون هو مرض التهابي مزمن في الأمعاء. يمكن أن تؤثر مضاعفاته على الجهاز الهضمي بأكمله، من الفم إلى الشرج. عند حدوثه لدى الحوامل، فإن ارتباطه بالتغيرات الفسيولوجية العميقة المصاحبة للحمل - وخاصة زيادة حجم الدم وارتفاع متطلبات تكوين خلايا الدم الحمراء - يزيد بشكل ملحوظ من خطر اختلال استقلاب الحديد. قد يتطور هذا الاختلال إلى فقر دم ناتج عن نقص الحديد، مع ما يترتب على ذلك من عواقب على الأم (التعب، خطر النزيف، العدوى) والجنين (تأخر النمو، الولادة المبكرة، انخفاض وزن الولادة).

يهدف بحثنا إلى تقييم حالة الحديد لدى مجموعة من الحوامل المصابات بداء كرون باستخدام عدة مؤشرات بيولوجية لدراسات الحديد) حديد المصل، الفيريتين، الترانسفيرين، تشبع الترانسفيرين، والقدرة الكلية على ربط الحديد). تشمل الدراسة ست حالات سريرية لنساء تتراوح أعمارهن بين 20 و33 عامًا، تم تشخيص إصابتهن جميعًا بداء كرون أثناء الحمل.

تُظهر النتائج التي تم الحصول عليها تباينًا كبيرًا في المؤشرات البيولوجية، بدءًا من نقص الحديد الحاد وصولًا إلى القيم الطبيعية ظاهريًا. مع ذلك، يصعب أحيانًا تفسير هذه النتائج نظرًا لتأثير متلازمة الالتهاب المزمن على الفيريتين، الذي قد يرتفع بشكل خاطئ أو يكون طبيعيًا رغم وجود نقص وظيفي في الحديد. يُبرز التحليل المعمق للحالات السريرية الدور المحوري لعدة آليات فسيولوجية مرضية: ارتفاع مستوى الهيبسيدين الناتج عن الالتهاب، وسوء امتصاص الأمعاء المرتبط بآفات الغشاء المخاطي للجهاز الهضمي، والنزيف الدقيق المزمن، الذي غالبًا ما يكون بدون أعراض، في الجهاز الهضمي.

في الختام، تدعو دراستنا إلى إدارة غذائية وعلاجية فردية دقيقة، تشمل مكملات الحديد المصممة خصيصًا لشدة النقص، والحالة الالتهابية لمرض التهاب الأمعاء، والاستجابة السريرية والبيولوجية. علاوة على ذلك، يجب على فريق طبي حيوي تحليل ومناقشة التأثيرات المجتمعة أو الفردية لكل عامل بدقة لتوفير حل علاجي مناسب لكل مريض. يمكن النظر في إعطاء الحديد عن طريق الوريد في حالات عدم تحمل أو عدم فعالية تناوله عن طريق الفم، وذلك بناءً على نصيحة أخصائي.

Liste des abréviations

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

RCH : Rectocolite Hémorragique

IL : Interleukine

TNF α : Facteur de Nécrose Tumorale alpha (Tumor Necrosis Factor alpha)

IFN γ : Interféron gamma

TGF- β : Facteur de Croissance Transformant bêta (Transforming Growth Factor beta)

CRP : Protéine C-Réactive (C-Reactive Protein)

NFS : Numération Formule Sanguine

CARD15/NOD2 : Caspase Recruitment Domain-containing protein 15 /
Nucleotide-binding Oligomérisation Domain-containing protein 2

PPAR- γ : Récepteur activé par le proliférateur des peroxysomes gamma (Peroxisome
Proliferator-Activated Receptor gamma)

NO : Monoxyde d'azote

PAF : Facteur d'activation plaquettaire (Platelet Activating Factor)

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

Fe: Fer

Tf: Transferrine

FRT: Ferritine

CST ou **Csat** : Coefficient de Saturation de la Transferrine

CTF ou **TIBC** : Capacité Totale de Fixation du Fer (Total Iron Binding Capacity)

RsTf : Récepteur soluble de la transferrine

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique

AZA : Azathioprine

6-MP : 6-mercaptopurine

TG : Thioguanine

MTX : Méthotrexate

IS : Immunosuppresseurs

anti-TNF α : Anticorps anti-Tumor Necrosis Factor alpha

IV : Intraveineux

SA : Semaines d'Aménorrhée

DG : Diabète Gestationnel

ASCA : Anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

TDM : Tomodensitométrie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Liste Des Figures

N° de figure	Titre	Page
01	L'intestin sain et l'intestin affecté par la MC	1
02	Incidence des MICI dans le monde	4
03	Représentation schématique du gène et de la protéine Card15/Nod2 et les 3 mutations les plus fréquentes	6
04	Schéma récapitulatif sur la physiopathologie de la maladie de Crohn	9
05	Structure chimique de l'acide 5-aminosalicylique : Le Métronidazole	12
06	Structure des corticoïdes	12
07	Structure chimique de l'Azathioprine	14
08	La métabolisation de l'Azathioprine	15
09	Structure de Méthotrexate	16
10	Structure chimique de la ciclosporine	17
11	Mécanisme d'action des immunosuppresseurs	18
12	Structure de l'infliximab	20
13	Mode d'action de l'infliximab	21
14	Structure d'adalimumab	22
15	Mode d'action l'adalimumab	22
16	Mode d'action de Vedolizumab	24
17	Mode d'action d'Ustekinumab	25
18	Schéma du transport placentaire du fer de la mère au fœtus	35
19	Mécanismes de l'anémie des maladies chroniques	39
20	Impact des composés bioactifs et des facteurs alimentaires sur le métabolisme du fer	45

Liste Des Tableaux

N° de tableau	Titre	Page
01	Répartition du fer dans l'organisme	30
02	Répartition des besoins en fer (mg) au cours de la grossesse	33
03	Modification des paramètres biologiques sanguins en fonction de la nature de l'anémie	40
04	Préparations parentérales à bas de fer disponible en CH pour une utilisation durant la grossesse	43
05	La différence entre le fer héminique et le fer non héminique	44
06	Tableau récapitulatif du bilan martial des patientes	71

Sommaire

Introduction

Synthèse Bibliographique

Chapitre 1 : Maladie de Crohn

I. Généralités sur la maladie de Crohn

- 1) Définition.....1
- 2) Historique.....2

II. Epidémiologie

- 1) Répartition mondiale de la MC 3
- 2) Prévalence et incidence en Algérie..... 4
- 3) Répartition de la maladie de Crohn en fonction de l'âge, du sexe et des conditions socio-économiques..... 4

III. Physiopathologie de la maladie de Crohn

- 1)Théorie de la génétique5
- 2) La Flore du tube digestif 7
- 3) Théorie de l'immunité..... 8
- 4) La théorie de l'environnement 8

IV. Traitement

- 1) Les traitements Médicamenteux.....10
 - 1.1. Les antis inflammatoires 10
 - 1.2. Les immunosuppresseurs 14
 - 1.3. Les biothérapies 18
 - 1.4. Les antibiotiques 25
- 2) Traitement chirurgical 26
- 3) Autres approches thérapeutiques..... 26
 - 1.5. Régime alimentaire 26
 - 1.6. Probiotiques 27
 - 1.7. Aromathérapie 27

V. Perspectives :..... 28

Chapitre 2 : Statut martial chez la femme enceinte

I. Le fer

- 1) Définition du fer 29
- 2) Le rôle physiologique 29
- 3) Répartition du fer dans l'organisme 29
- 4) Les besoins en fer dans l'organisme..... 30

II. La grossesse et le métabolisme du fer

- 1) Définition de La grossesse 31
- 2) Modifications hématologiques au cours de la grossesse 31
- 3) Les besoins en fer au cours de la grossesse 32
- 4) Le métabolisme de fer au cours de la grossesse 33
 - 4.1. L'absorption du fer durant la grossesse..... 33
 - 4.2. Adaptation du métabolisme du fer au cours de la grossesse 33
 - 4.3. Mécanisme de transfert du fer depuis l'espace maternel au fœtus..... 34

III. Exploration biologique de statut martial

- 1) Le fer sérique : La sidérémie 35
- 2) Dosage de la ferritine plasmatique : ferritinémie 36
- 3) Dosage de la transferrine 36
- 4) La capacité totale de fixation en fer : CTF(TIBC) 37
- 5) Le coefficient de saturation de la transferrine : Csat 37

IV. Le fer au cours des MICI : maladie de Crohn

- 1) Épidémiologie de l'anémie et de la carence martiale dans la maladie de Crohn :
..... 37
- 2) Mécanismes physiopathologiques de la carence martiale 38
- 3) Distinction entre anémie ferriprive et anémie inflammatoire..... 40
- 4) Impact de l'activité inflammatoire sur le métabolisme du fer 41
- 5) Conséquences de la carence martiale sur la qualité de vie 41

V. Recommandations thérapeutiques

- 1) La supplémentation en fer par voie orale 42
- 2) La supplémentation en fer par voie intraveineuse 43
- 3) Conseils nutritionnels 44

4) Hygiène de vie.....	46
------------------------	----

Partie descriptive

Matériels et méthodes

I. Contexte	48
--------------------------	-----------

II. Objectif.....	48
--------------------------	-----------

III. Les paramètres de bilan martial

1) Dosage de Fer sérique	48
--------------------------------	----

2) Dosage de la ferritine sérique.....	49
--	----

3) Transferrine	50
-----------------------	----

4) Capacité totale de fixation de fer (CTF).....	50
--	----

5) Coefficient de Saturation (Cst).....	50
---	----

IV. Diagnostics de la maladie de Crohn

1) Interrogatoire clinique	51
----------------------------------	----

2) Analyses biologiques.....	51
------------------------------	----

3) Imagerie et radiodiagnostic	52
--------------------------------------	----

4) Examens histologiques	53
--------------------------------	----

Résultats et Discussion	55
--------------------------------------	-----------

Conclusion et Perspectives

Références Bibliographiques

Introduction

La santé digestive constitue un pilier fondamental du bien-être humain, et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) représentent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Parmi elles, la maladie de Crohn (MC) occupe une place particulière en raison de sa complexité physiopathologique, de son évolution imprévisible et de ses répercussions systémiques multiples, dont les perturbations du métabolisme du fer constituent l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus lourdes de conséquences (**Ganz T, 2013**). Cette pathologie touche l'enfant et l'adulte, notamment une proportion importante de femmes en âge de procréer.

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique du tube digestif, se caractérise généralement par une inflammation transmurale de l'intestin, et peut toucher n'importe quelle partie du tractus intestinal avec une préférence pour l'iléon terminal et le côlon. C'est une maladie cryptogénétique où les lésions intestinales sont la conséquence d'une activation exacerbée du système immunitaire muqueux vis à vis des éléments du microbiote intestinal, en amont de laquelle interviennent des facteurs environnementaux et génétiques (**Sherwood, 2015**). Cette affection gastro-intestinale se caractérise par des crises aiguës de diarrhée et de douleurs abdominales. Elle progresse par épisodes plus ou moins réguliers et graves, entrecoupés de périodes de rémission. Les manifestations extra-intestinales de la MC affectent la peau, les yeux, le système nerveux, les reins, les poumons, le foie et les voies biliaires. Toutefois, le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques et radiologiques (**Saich & Chapman, 2008**).

Sur le plan épidémiologique, la maladie de Crohn connaît une augmentation notable de son incidence à l'échelle mondiale, particulièrement dans les pays industrialisés, où elle atteint entre 3 et 20 cas pour 100 000 habitants par an (**Ng et al ; 2017**). Cette augmentation est également observée dans les pays en développement, traduisant une transition épidémiologique liée aux modifications du mode de vie et de l'environnement.

À l'échelle mondiale, la progression de cette pathologie diffère d'un pays à l'autre. Bien que plusieurs études réalisées en Algérie, peu de données sont disponibles concernant l'incidence et la prévalence de cette pathologie en Algérie.

La maladie de Crohn est fréquemment associée à des déséquilibres nutritionnels, notamment les aliments transformés à l'échelle industrielle et une carence martiale. Celle-ci résulte de plusieurs mécanismes, incluant la malabsorption intestinale, les pertes sanguines digestives chroniques et l'inflammation systémique, qui perturbe le métabolisme du fer **(Weiss & Goodnough, 2005)**.

La grossesse représente une période physiologique particulière caractérisée par une augmentation importante des besoins en fer, en raison de l'expansion du volume sanguin maternel et du développement fœtal **(WHO, 2020)**. Chez les femmes enceintes atteintes de maladie de Crohn, ces besoins accrus s'ajoutent aux effets délétères de la maladie, augmentant ainsi le risque de carence en fer et d'anémie ferriprive.

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail, dont l'objectif principal est d'évaluer le statut martial chez des femmes enceintes atteintes de la maladie de Crohn, à travers le dosage de paramètres biologiques clés : le fer sérique, la ferritine, la transferrine, le coefficient de saturation de la transferrine (Csat) et la capacité totale de fixation du fer (TIBC). Les objectifs secondaires de cette étude sont d'analyser et de discuter les résultats de chaque patiente de manière individuelle en tenant compte de son contexte clinique particulier, d'identifier les profils à risque de carence martiale sévère, et de proposer des recommandations nutritionnelles et thérapeutiques adaptées à chaque cas.

Notre étude porte sur 06 cas cliniques de femmes enceintes atteintes de maladie de Crohn, âgées de 20 à 33 ans, avec des parités allant de la première à la troisième grossesse, dont une patiente présentant également un diabète gestationnel et une patiente dont la maladie de Crohn a débuté à l'âge de 15 ans.

*Synthèses Bibliographiques
Actualisées*





Chapitre 1 : Maladie de Crohn



I. Généralités sur la maladie de Crohn

1) Définition :

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique idiopathique de l'intestin qui peut affecter n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche à l'anus, mais avec une prédilection pour l'iléon terminal et le côlon (**Feuerstein & Cheifetz, 2017**). Contrairement à la rectocolite hémorragique, l'atteinte est discontinue (skip lésions) et transmurale (touchant toute l'épaisseur de la paroi intestinale) (**Sarlós, 2025**). L'inflammation peut se manifester sous trois phénotypes principaux : inflammatoire, sténosant ou fistulisant (**Philip et al., 2025**).

Sur le plan clinique, la maladie de Crohn se manifeste principalement par des troubles digestifs tels que des douleurs abdominales, une diarrhée chronique et une perte de poids, pouvant s'accompagner de manifestations extra-digestives (**Yu et al., 2017**). D'un point de vue anatomopathologique, elle se caractérise par une inflammation transmurale, atteignant l'ensemble des couches de la paroi intestinale, ainsi que par des lésions discontinues réparties en segments (**Ruocco et al., 2007**).

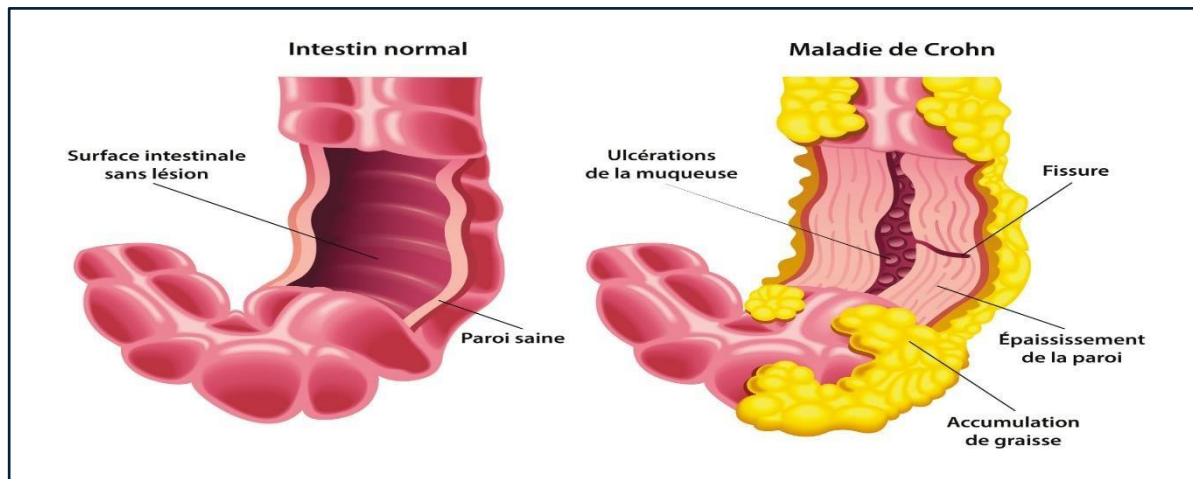


Figure 01 : l'intestin sain et l'intestin affecté par la MC (Malbos, 2024)

2) Historique :

Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) est le premier à avoir décrit les syndromes de la maladie de Crohn, après avoir étudié un patient de 20 ans souffrant de diarrhées chroniques, parfois accompagnées de sang, et de douleurs abdominales. Ce dernier a finalement succombé suite à une perforation de l'iléon terminal. C'est en 1932 à New York que la maladie a été véritablement identifiée pour la première fois par le gastroentérologue Burrill Bernard Crohn, en collaboration avec Leon Ginzburg et Gordon D. Oppenheimer. Ils ont publié un article portant sur quatorze cas d'iléite terminale **(Amar, 2015)**.

Cette maladie a été nommée en l'honneur de Crohn, non pas en raison de sa contribution supérieure par rapport aux deux autres auteurs, mais parce que les noms des trois ont été rangés en ordre alphabétique **(Weill & Weill-Bousson, 1993)**.

Initialement, ils étaient d'avis que la maladie de Crohn n'affectait que l'iléon (l'organe qui représente la troisième et dernière section de l'intestin grêle). En outre, elle était souvent confondue avec la tuberculose intestinale, car les symptômes cliniques (fièvre, diarrhée, perte de poids) et l'analyse des ganglions de l'intestin opéré évoquaient cette maladie qui était extrêmement courante à cette période. La distinction entre les deux repose sur l'absence de tuberculose pulmonaire et du bacille tuberculeux. Ensuite, des chercheurs britanniques comme Morson et Lockhart-Mummery ont prouvé dans les années 1960 que la maladie de Crohn pouvait également affecter l'œsophage, l'anus... **(Marteau, 2008 ; Lockhart-Mummery & Morson, 1960)**.

Effectivement, des granulomes à cellules géantes ont été détectés dans les lésions anales de patients atteints de la maladie. C'est à partir de cette période que la MC a été véritablement reconnue comme une MICI **(Weill & Weill-Bousson, 1993)**.

II. Épidémiologie

1) Répartition mondiale de la MC :

Le Dr Burrill Crohn, un gastroentérologue américain, a identifié la MC en 1932. Depuis sa découverte, les données épidémiologiques concernant la MC ont constamment évolué et ont subi d'importantes transformations au cours des dernières décennies. L'âge d'apparition de la MC se situe généralement entre 20 et 25 ans. Toutefois, cette pathologie peut apparaître à tout âge, de l'enfance à plus de 70 ans (**Benedini V et al., 2012**). Même si la cause exacte de la MC n'est pas encore complètement déterminée, comme mentionné précédemment, elle est associée au style de vie des pays développés, en particulier à la nutrition (**Wallace LK et al., 2014**).

On évalue actuellement qu'un million de patients seraient touchés par la MC au sein de l'Union Européenne. Selon **Molodecky NA et al. (2012)**, on estime qu'il y a jusqu'à 50 800 nouveaux cas de MC par an. En Amérique du Nord, on dénombre près de 700 000 individus touchés par la MC. Chaque année, on diagnostique 44 000 nouveaux cas de MC (**Blanchard JF et al., 2001**).

Selon les recherches épidémiologiques menées en Asie, la MC est en train de se développer, mais les indices d'incidence demeurent plutôt faibles pour le moment, comparativement aux nations d'Europe et d'Amérique du Nord (**Gismera CS et al., 2008**). D'après une étude de **D. Kappelman et al. (2013)**, en 2006, la Chine avait une incidence estimée d'un nouveau cas pour 100 000 habitants, tandis qu'en 2008, aux États-Unis, l'incidence était évaluée à plus de cinq nouveaux cas pour 100 000 habitants. En Amérique latine, la maladie du crohn (MC) est toujours relativement rare, mais son apparition semble se faire plus rapidement que dans les pays asiatiques. Par exemple, en 2005 au Brésil, l'incidence a été évaluée à 3,5 nouveaux cas pour chaque 100 000 habitants (**Victoria C.R et al., 2009**).

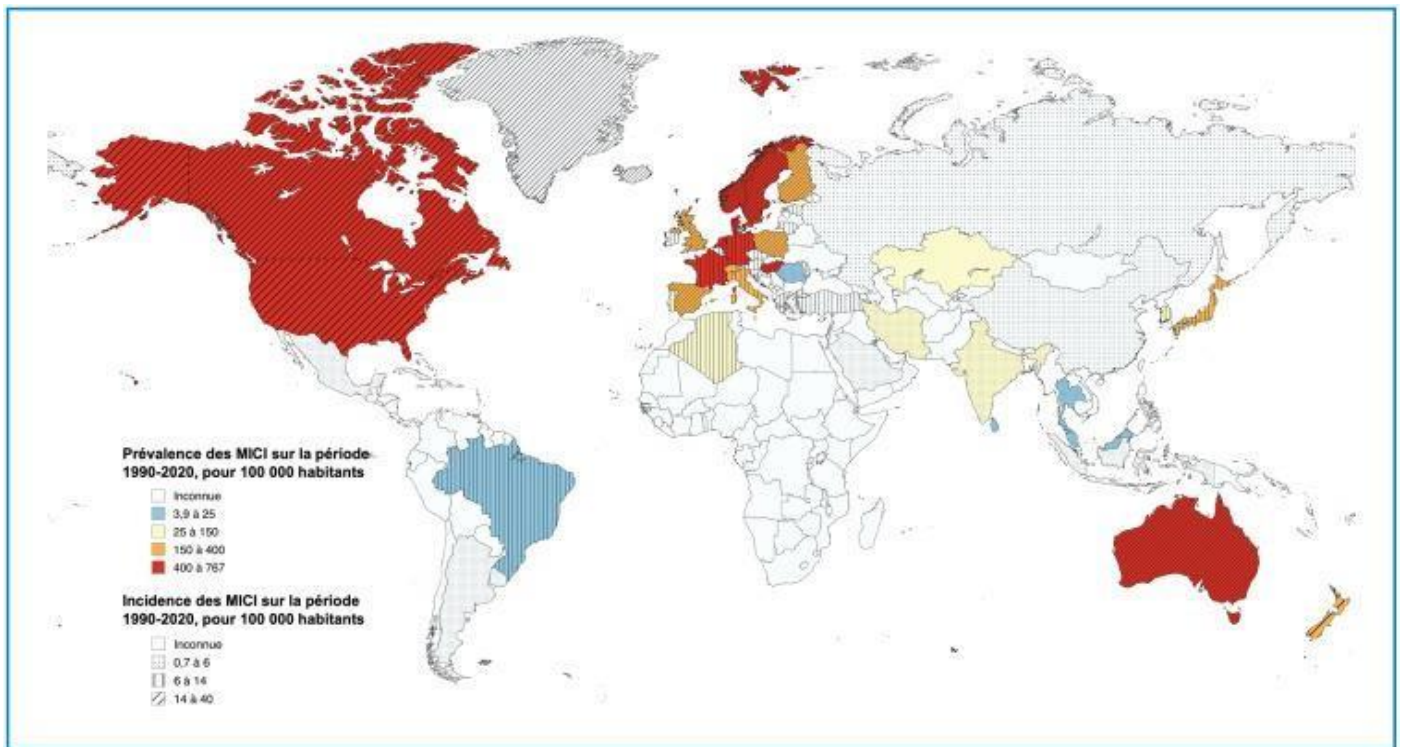


Figure 02 : Incidence des MICI dans le monde (Richard & Savoye, 2025)

2) Prévalence et incidence en Algérie :

En Algérie, l'augmentation constante de sa prévalence et de son incidence depuis les années 70 se fait au détriment de la tuberculose intestinale. Les données hospitalières indiquent une augmentation marquée de la MC, qui est désormais plus courante que la colite ulcéreuse.

Durant la période de 2003 à 2006, l'incidence a été estimée en moyenne à $1,49.10^5$ par an avec une prévalence de $22,35.10^5$ dans la région d'Alger. Ces résultats indiquent une faible incidence et prévalence.

3) Répartition de la maladie de Crohn en fonction de l'âge, du sexe et des conditions socio-économiques :

- **Selon l'âge :** On constate deux pics de fréquence de la maladie de Crohn. Le maximum se trouve entre 20 et 30 ans, tandis que l'autre sommet se manifeste dans la tranche d'âge de 60 à 70 ans, bien qu'il soit légèrement moins élevé que le premier. Toutefois, cette maladie peut se manifester à n'importe quel âge. La moyenne d'âge lors du diagnostic est de 31 ans. La maladie de Crohn a

tendance à se manifester moins fréquemment chez les individus âgés de plus de 35 ans (**Shaban et Bounaas, 2017**).

- **Selon le sexe :** On observe de manière variable une prédominance féminine dans le cas de la maladie de Crohn, avec un taux légèrement supérieur chez les femmes par rapport aux hommes. On peut bien observer des ratios homme-femme significatifs dans les régions à forte prévalence (**Shaban et Bounaas, 2017**).
- **Les conditions socio-économiques :** Selon des recherches, la fréquence de la MC semble supérieure dans les classes socioéconomiques privilégiées ainsi que dans les régions urbaines comparativement aux zones rurales. Toutefois, au fil du temps, la MC a tendance à affecter toutes les catégories de la population. En outre, l'étude révèle que les immigrants qui viennent de régions à faible incidence vers des zones à forte incidence, avant l'adolescence ou appartenant aux premières générations nées dans des pays développés, présentent un risque accru de développer une maladie chronique (**Mouaziz & Rahali, 2017**).

III. Physiopathologie de la maladie de Crohn

A l'heure actuelle, la cause exacte de la MC n'est pas encore entièrement identifiée. Cette pathologie est multifactorielle et de nombreuses composantes semblent être étroitement intriquées pour provoquer ce phénotype complexe.

La MC implique une susceptibilité génétique, une flore intestinale perturbée, un dysfonctionnement immunitaire et un rôle de l'environnement (**Himri & Belkadi, 2018**).

1) Théorie de la génétique :

Dès 1934, le Docteur Crohn décrivait une forme familiale de la maladie et actuellement 8 à 10% des sujets atteints de maladie de Crohn ont un ou plusieurs parents atteints de maladie de Crohn. Lorsqu'un parent est atteint de la maladie de Crohn, les risques de transmission ont été estimés à 5,2 % pour la survenue respectivement d'une MC chez les descendants au premier degré d'un parent atteint.

Le risque décroît très vite pour les apparentés au deuxième degré (oncle, neveu) puisqu'il est de l'ordre de 10 fois moins.

Dans le cas très rares de couples où les deux conjoints sont atteints de MICI (maladie de Crohn ou RCH) leurs enfants ont un risque de l'ordre de 30% à 50% après 20 ans d'avoir une maladie de Crohn quelle que soit la maladie initiale des parents.

La recherche d'une cause génétique dans ces formes familiales a reposé sur les études des jumeaux ayant une maladie de Crohn. Dans 20 % à 62 % des cas l'un des jumeaux ne développe pas la maladie ce qui confirme l'implication d'autres facteurs favorisants. Le gène CARD15/NOD2 a été le premier découvert sur le chromosome 16. Son rôle dans la maladie de Crohn est actuellement confirmé.

Son rôle est de participer par l'intermédiaire de la paroi bactérienne à la reconnaissance et à la réponse de l'hôte vis à vis de bactéries. Nous voyons donc que la flore ou les infections situées dans le tube digestif peuvent intervenir comme facteur favorisants (ROLLAND, 1999 ; VERGER, 1998 ; DESREUMAUX, 1999).

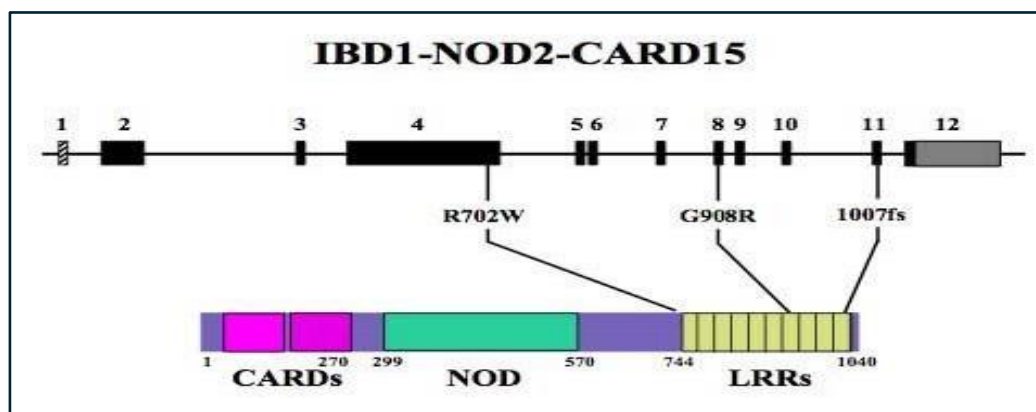


Figure 03 : Représentation schématique du gène et de la protéine Card15/Nod2 et les 3 mutations les plus fréquentes (monhepatogastro.net, 2022).

Ce gène présente des mutations chez seulement 50% des malades et tout de même chez 20% des sujets sains. Le gène n'est donc ni nécessaire ni suffisant pour que la maladie s'exprime. La valeur diagnostique du génotypage de CARD15/NOD2 ne permet donc pas aujourd'hui de remettre en question les outils diagnostiques classiques que sont la clinique, l'endoscopie, l'histologie, la biologie et la radiologie. Il n'est donc

pas utile actuellement de rechercher les sujets à risque de maladie de Crohn pour ce gène **(DESREUMAUX, 1999)**.

2) La Flore du tube digestif :

La flore que nous avons dans le tube digestif est constituée de nombreux germes bactériens mais qui vivent en équilibre avec notre système immunitaire. Elle est dite « endogène » (à l'intérieur) et « saprophyte » (qui vit dans l'organisme sans provoquer de maladie). Lorsqu'il existe un déséquilibre (infections, prises d'antibiotiques) des troubles digestifs apparaissent.

Dans la maladie de Crohn, le rôle de cette flore intestinale semble exister. En effet, après une résection chirurgicale lors d'une maladie de Crohn de l'iléon terminal avec anastomose iléocolique une récurrence endoscopique survient jusqu'à 80% des cas à un an. Il existe une modification de la flore bactérienne au niveau de cette anastomose avec une colonisation par une flore intestinale de type colique constituée en grand nombre d'*Escherichia coli* et d'*Entérocoque*.

Cette modification de la flore intestinale n'apparaît pas chez les sujets présentant la même 14 interventions pour une autre cause La flore intestinale semble avoir une action sur le système immunitaire par l'intermédiaire des lipopolysaccharides qui interviennent comme activateur notamment sur les macrophages, les polynucléaires et les lymphocytes qui agissent dans la réponse de défense de l'organisme **(BEYROUTI, 2004 ; GREENSTEIN, 1999)**.

La protéine NOD 2 en particulier intervient dans cette réponse immunitaire. Pour intervenir sur cette flore intestinale, l'utilisation des probiotiques qui sont des microorganismes non pathogènes ingérés vivant sous la forme de médicaments ou de produits alimentaires semblent avoir une efficacité dans le maintien de la rémission ou de prévention de la rechute de la maladie de Crohn.

De la même façon, l'utilisation de prébiotiques qui sont eux des éléments alimentaires non digestibles (*Psyllium*) semblent aussi améliorer les patients avec une efficacité dans la maladie de Crohn aussi efficace que la sulfasalazine dans le maintien de la rémission **(ROSEAU, 2000)**.

3) Théorie de l'immunité :

Il semble de plus en plus clair que l'inflammation est de nature auto-immune (c'est-à-dire un dysfonctionnement du système immunitaire qui ne reconnaît plus certaines cellules appartenant pourtant à l'organisme). Il est de plus en plus probable qu'une telle réaction soit déclenchée par un agent infectieux (**VERGER, 1998**).

4) La théorie de l'environnement :

Il est quasiment certain que les facteurs environnementaux ont un rôle important dans l'étiologie de la maladie de Crohn. Des études ont montré l'implication de plusieurs facteurs tels que le tabac, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'alimentation, le stress et les infections. Les mécanismes par lesquels ces facteurs induisent ou réactivent une MC quiescente ne sont pas encore bien compris. De façon générale, ces facteurs pourraient altérer l'intégrité de la muqueuse, la réponse immunitaire ou la flore intestinale et favoriser l'inflammation.

Le tabac reste le facteur le plus largement étudié dans la MC. Il a des effets opposés selon les MICI ; favorisant le développement de la MC, mais protégeant contre la recto-colite hémorragique (RCH). En effet, il y a plus de fumeurs chez les patients atteints de la MC que dans la population générale et le tabagisme entraîne une MC plus sévère et récidivante.

Le stress a longtemps été proposé comme facteur de risque dans la pathogenèse des maladies inflammatoires de l'intestin. L'étude rétrospective de **Goodhand et al., 2012** a montré une réduction des rechutes symptomatiques chez les patients traités par des antidépresseurs. Cependant le lien de causalité entre stress et MC reste à démontrer (**BENOMAR, 1999 ; Heresbach & Bretagne, 1999**).

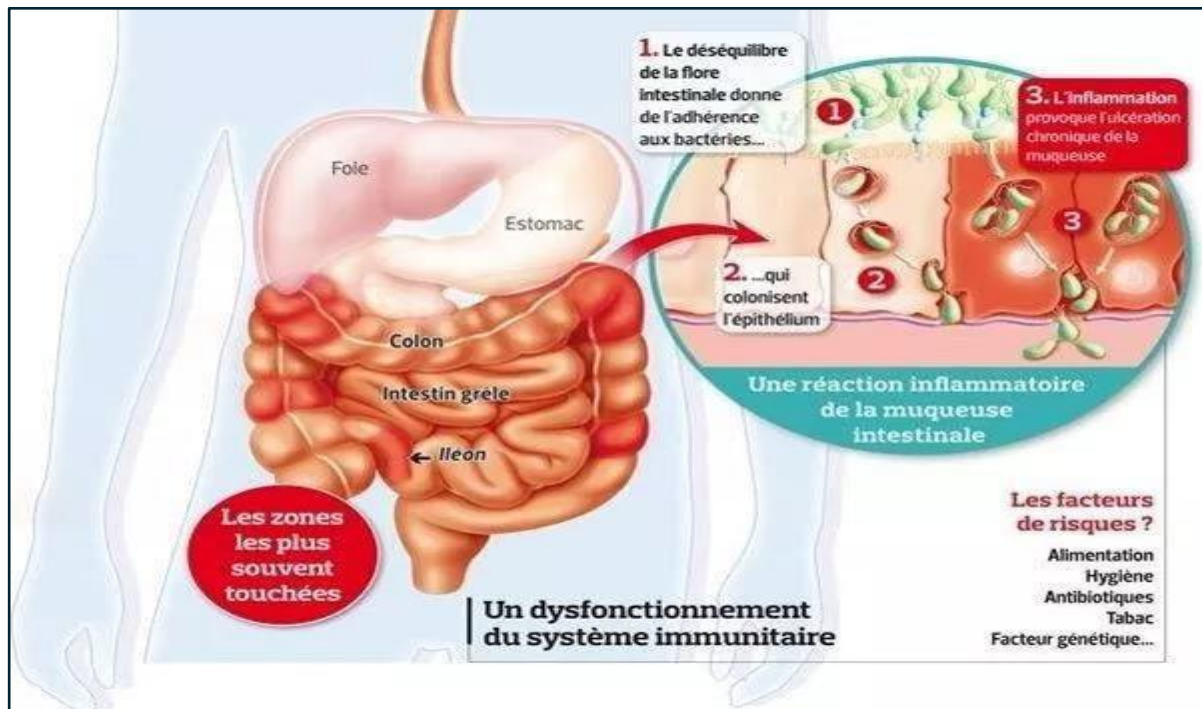


Figure 04 : schéma récapitulatif sur la physiopathologie de la maladie de crohn (Himri et Belkadi ,2018).

IV. Traitement :

Au cours des 45 dernières années, plusieurs nouvelles méthodes de traitement ont vu le jour, cependant, à ce jour, il n'y a pas de thérapie efficace pour guérir la maladie de Crohn. Toutefois, des thérapies médicamenteuses comme les antibiotiques sont disponibles pour neutraliser l'influence des bactéries intestinales sur la progression de la maladie **(Prantera et Scribano, 2009)**.

Les médicaments anti-inflammatoires, les agents immunosuppresseurs et les molécules biologiques contribuent à réduire l'intensité et la durée des crises modérées et sévères tout en évitant les récives **(Bernstein et al, 2009)**.

Pour les maladies à un stade avancé, on recourt à la chirurgie **(Beuzon et al, 2008)**. Durant les phases de poussées, il est également recommandé aux patients d'adopter une alimentation pauvre en résidus fibreux (comme les légumes et les céréales), riche en amidons à digestion lente (tels que le pain et la pomme de terre) et en légumineuses **(Saxena et al, 2014)**.

En effet, l'objectif principal dans le traitement de cette maladie est de réduire les symptômes et d'espacer les crises. La gestion du patient implique de nombreux facteurs associés à la nature de la maladie et au patient en question **(Marion, 2019)**.

1) Les traitements Médicamenteux :

Quatre catégories de médicaments sont utilisées pour le traitement de base de la MC et tous ont prouvés de manière irréfutable leur efficacité : ✓ Les salicylés ✓ Les corticoïdes ✓ Les immunosuppresseurs ✓ Les biothérapies **(Marion, 2019)**.

1.1. Les anti inflammatoires :

Le traitement de la MC fait intervenir deux classes d'anti-inflammatoires, les dérivés Amin salicylés et les corticoïdes.

a. Les dérivés Aminosalicyles :

- **Description et mécanisme d'action :** Depuis de nombreuses années, les dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) sont employés dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, tant pour la maladie de Crohn que pour la rectocolite hémorragique.

Cependant, leur utilisation diminue progressivement en raison de leur efficacité limitée et insuffisamment prouvée. Ils ont une action directe à l'échelle locale et un effet anti-inflammatoire local sur les muqueuses de l'intestin et des coliques. Leur mode de fonctionnement diffère de celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens traditionnels employés dans la gestion de la douleur ou des rhumatismes, et ils se distinguent également de l'acide acétylsalicylique (Aspirine®) en raison du fait que leur efficacité n'est pas liée à l'inhibition de la cyclo-oxygénase.

Effectivement, ils stimulent le récepteur gamma des activateurs du proliférateur des peroxyosomes (PPAR- γ). Le PPAR- γ (récepteur activé par le proliférateur des peroxyosomes), appartient à une catégorie de récepteurs nucléaires qui jouent un rôle dans la régulation de l'inflammation, de l'apoptose et de la multiplication cellulaire au sein des entérocytes. L'activation de la voie du PPAR- γ serait responsable de l'effet anti-inflammatoire local (**Morel, 2014**).

On mentionne aussi d'autres modes d'action : L'inhibition du TNF, l'inhibition du NO (monoxyde d'azote, un médiateur neurotransmetteur), et l'inhibition du PAF (Platelet Activating Factor), acteur clé de l'hypersensibilité immédiate. L'interception des radicaux libres, la diminution de la libération d'IL1 et 2 (**Lanteri, 2019**).

- **Indications dans la maladie de Crohn :** Les dérivés de l'acide aminosalicylique présentent une efficacité moyenne dans la gestion des épisodes de sévérité faible à modérée, notamment en ce qui concerne les atteintes de l'extrémité terminale de l'intestin grêle et du côlon.

Selon le consensus ECCO actualisé en 2010, la sulfasalazine est préconisée en première ligne uniquement dans le cas de la maladie de Crohn modérément active et

localisée au côlon (Morel, 2014).

- **Les effets indésirables :** Le 5-ASA peut provoquer des effets secondaires dépendants de la dose tels que des maux de tête, des nausées, des vomissements, des éruptions cutanées, ainsi que des problèmes hépatiques et pulmonaires.

Il se peut que des tableaux d'hypersensibilité se manifestent par de la fièvre, des céphalées, des frissons, de l'arthralgie, de la myalgie, du prurit cutané et qu'ils requièrent l'interruption définitive du traitement (Di Maria et Mousques ,2012).

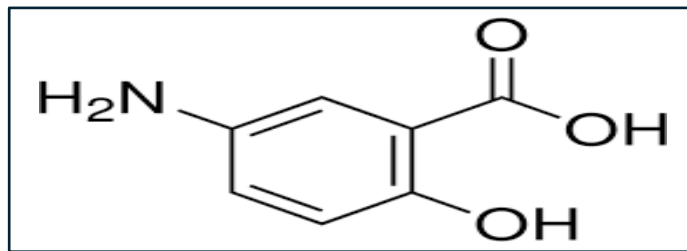


Figure 05 : Structure chimique de l'acide 5-aminosalicylique : Le Métronidazole (Sigma-Aldrich, s.d.).

b. Les corticoïdes :

- **Description et mécanisme d'action :** Les corticoïdes sont des médicaments issus de la cortisone, une hormone produite naturellement par les glandes surrénales dans l'organisme. Découverte en 1935, la cortisone a révolutionné le traitement de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes qui étaient autrefois invariablement fatales.

La corticothérapie générale (ou systémique) fait référence à l'administration de corticoïdes par voie orale (ingestion), intramusculaire ou intraveineuse (injections).

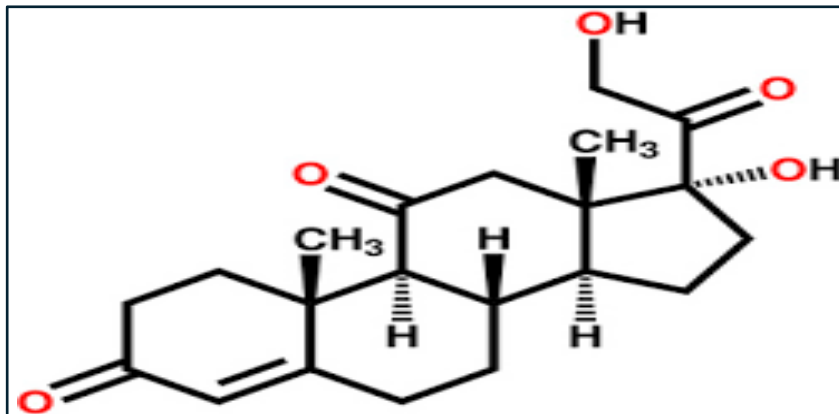


Figure 06 : Structure des corticoïdes (Université Constantine 3, 2022).

Les corticoïdes possèdent une forte action anti-inflammatoire, c'est la raison pour laquelle ils sont recommandés dans le soin des crises de MICI.

Dans ces affections, deux types de corticoïdes sont employés : les corticoïdes traditionnels et ceux qui ont principalement un effet local au niveau intestinal **(Djilali et Khenoussa, 2014)**.

Les Glucocorticoïdes exercent leur action en se liant à des récepteurs cytosoliques dédiés, appelés récepteurs aux glucocorticoïdes (GR). Ceci entraîne le déplacement du complexe glucocorticoïde-récepteur vers le noyau de la cellule, où il régule positivement ou négativement l'expression des gènes cibles.

La régulation de la concentration cytosolique des récepteurs aux corticoïdes est sous contrôle génétique et influence la réaction au traitement.

On note donc d'importantes différences individuelles dans la réaction aux corticoïdes, ce qui explique le phénomène de corticorésistance que l'on observe chez certains patients.

Il est possible que des éléments soient en mesure d'ajuster l'affinité des récepteurs aux glucocorticoïdes, à l'instar d'interleukines telles que IL2, IL4 et IL13, qui ont la capacité de diminuer l'affinité des récepteurs pour les corticoïdes au sein des lymphocytes T ou chez les monocytes. L'attachement du corticostéroïde à son récepteur GR entraîne la production d'une ou plusieurs protéines qui inhibent la synthèse des médiateurs inflammatoires, y compris les prostaglandines et les leucotriènes, en bloquant l'action de la phospholipase A2, **(Di Maria et Mousques ,2012)**.

- **Indications dans la maladie de Crohn** : Selon le MC, les corticostéroïdes sont prescrits pour gérer les crises de gravité moyenne à élever dans toutes les zones, sauf pour les lésions Anopérinéales suppuratives complexes **(Driouich, 2017)**.
- **Les effets indésirables** : Il existe un nombre considérable d'effets secondaires liés à la corticothérapie systémique. Généralement, ils se manifestent en grandes quantités ou suite à un traitement qui dure plusieurs mois **(Marion, 2019)**.

Les principaux corticoïdes indiqués dans le cas de MC sont : - Bétaméthasone (BETNESOL®), - Dexaméthasone (DECTANCYL®), - Methylprednisolone (MEDROL®), - Prednisolone (SOLUPRED ®), - Prednisone oral (CORTANCYL. -

Budésonide (ENTOCORT®, MIKICORT®) (Boukazoula et al., 2021).

1.2. Les immunosuppresseurs :

Un traitement immunosuppresseur (IS) est utilisé un jour ou l'autre chez près des 3/4 des patients atteints de maladie de Crohn (MC) et une partie plus faible chez des patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH). Les trois médicaments ou classes les plus utilisés sont les analogues des purines (azathioprine (Imurel ®) ou 6 mercaptopurines (Purinéthol ®)) le méthotrexate et la ciclosporine (Djilali et Khenoussa, 2014).

a. L'azathioprine ou 6-mercaptopurine :

- **Description et mécanisme d'action :** Aussi connues sous le nom d'antipurines, les Thiopurines (TP) constituent une famille de trois composés : l'azathioprine (AZA), la 6-mercaptopurine (MP) et la thioguanine (TG) (Dewit, 2002).

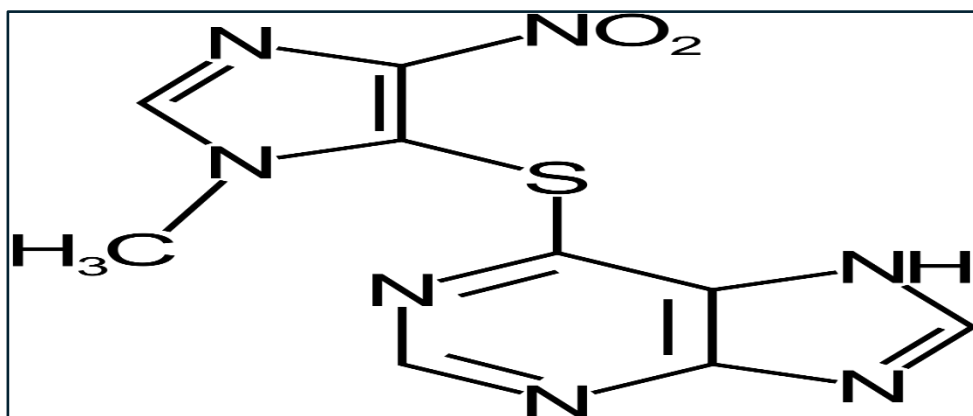


Figure 07 : structure chimique de l'Azathioprine (Axelrad et al., 2016).

L'AZA est transformé en 6-MP, qui est ensuite métabolisé en divers composés inhibant la synthèse des purines, processus essentiel à la synthèse de l'ADN dans les cellules se divisant activement.

Une synthèse d'ADN et d'ARN anormaux est attendue par substitution des nucléotides physiologiques avec des dérivés de la 6-MP. Cette inhibition de la multiplication s'appliquera en particulier aux lymphocytes T activés, ce qui entraîne une diminution de la réponse immunitaire, mais aussi aux cellules hématopoïétiques, provoquant des effets indésirables (Lanteri, 2019).

La 6-mercaptopurine est transformée via trois routes métaboliques.

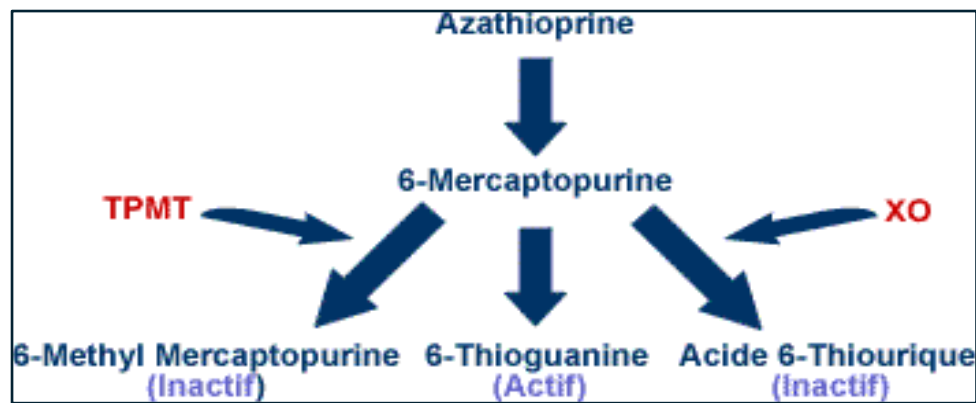


Figure 08 : la métabolisation de l'Azathioprine (SFHGL, 2012).

- **Indications dans la maladie de Crohn** : Les dérivés de la purine ont démontré leur utilité dans les crises traitées par corticostéroïdes pour faciliter le sevrage, ainsi que dans les formes chroniques actives et chez les patients en rémission pour prévenir les récives (**Driouich, 2017**).
- **Les effets indésirables** : Ces médicaments entraînent très souvent une diminution des leucocytes, plus rarement des plaquettes et des érythrocytes dans le sang (**Morel, 2014**).

b. Méthotrexate :

- **Description et mécanisme d'action** : Le méthotrexate (Novatrex®, Ledertrexate®) est une version modifiée de l'acide folique qui a des propriétés anti-métabolites.

Il s'agit d'un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase, entravant ainsi la production des bases puriques et pyrimidiques.

L'action anti-inflammatoire du méthotrexate dans les MICI est sans doute davantage attribuée à une suppression de la production de cytokines et d'eicosanoïdes pro-inflammatoires, liée à une diminution de l'adénosine.

Le méthotrexate, qui agit lentement et de manière différée comme les Thiopurines, est efficace lorsqu'il est associé à des corticoïdes pour induire la rémission. A une efficacité qui se compare à celle des thiopurines (**Chouchana, 2014**).

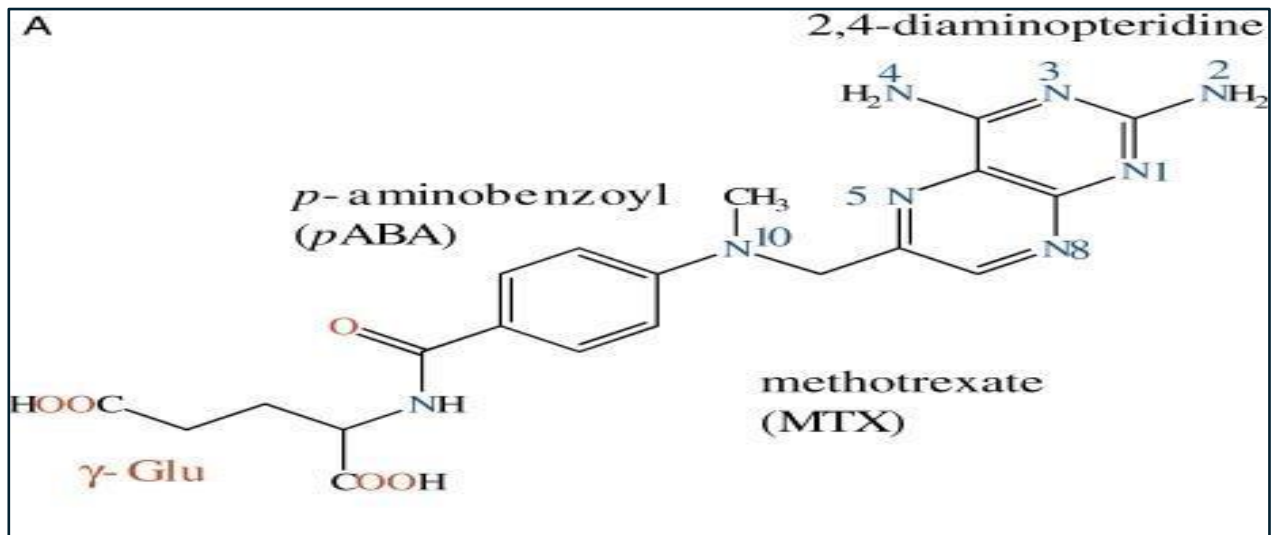


Figure 09 : structure de Méthotrexate (Dawson *et al.*, 2006).

- **Indications dans la maladie de Crohn :** Indications et posologies Le méthotrexate peut être utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn, mais n'a pas encore fait ses preuves dans la rectocolite hémorragique.

Au cours de la maladie de Crohn, le méthotrexate est réservé aux formes légères À modérées, en impasse thérapeutique, en cas de dépendance aux corticoïdes, de lésions périanales, de rechutes trop fréquentes.

Il peut être utilisé seul ou en association Avec un anti-TNF α ou une autre biothérapie (Falcone,2020).

- **Les effets indésirables :** se manifestent chez 10-18% des patients traités et Les toxicités digestives précoces peuvent être minimisées par la Co-prescription d'acide folique (Chouchana ,2014).

c. La ciclosporine :

- **Description et mécanisme d'action :** La ciclosporine est un agent immunosuppresseur employé dans la transplantation d'organes. Cette substance est également employée dans le traitement des MII.

Depuis le début des années 1980, La ciclosporine administrée par voie orale est moins efficace en tant que traitement d'entretien comparée à la ciclosporine

intraveineuse. Elle peut être employée dans la gestion des fistules, néanmoins les récurrences sont courantes et d'autres approches médicales s'avèrent plus appropriées pour remédier à cette complication (Geneviève, 2012).

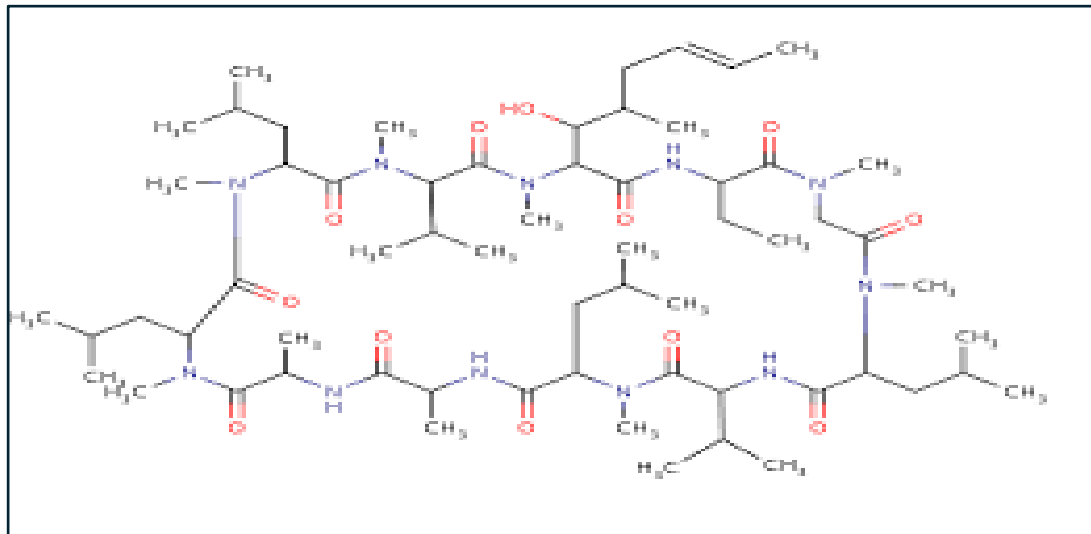


Figure 10 : Structure chimique de la ciclosporine (Lemaitre,2014).

La ciclosporine et le tacrolimus sont des antibiotiques appartenant à la catégorie des macrolides.

Ils fonctionnent en tant qu'inhibiteurs de la calcineurine, entravant la transcription des lymphocytes T et réduisant la production des cytokines pro-inflammatoires telles que $TNF\alpha$, $IFN\gamma$ et IL2. Ils stimulent l'apoptose des lymphocytes T et changent l'expression des cytokines anti-inflammatoires IL 10 et $TGF\beta$ (Di Maria et Mousques ,2012).

- **Indications dans la maladie de Crohn :** Dans les publications, un unique essai contrôlé randomisé a démontré l'efficacité de la ciclosporine par rapport au placebo pour induire la rémission de la maladie de Crohn chez des patients qui ne tolèrent pas ou qui ne répondent pas aux corticoïdes, alors qu'elle s'est révélée inefficace pour maintenir la rémission dans une autre recherche (Chouchana, 2014).
- **Les effets indésirables :** Hypertension artérielle et des sensations anormales dans les mains et les pieds. On observe souvent des tremblements, une hypertrichose, un épaissement des gencives et un syndrome œdémateux facial (Driouich, 2017).

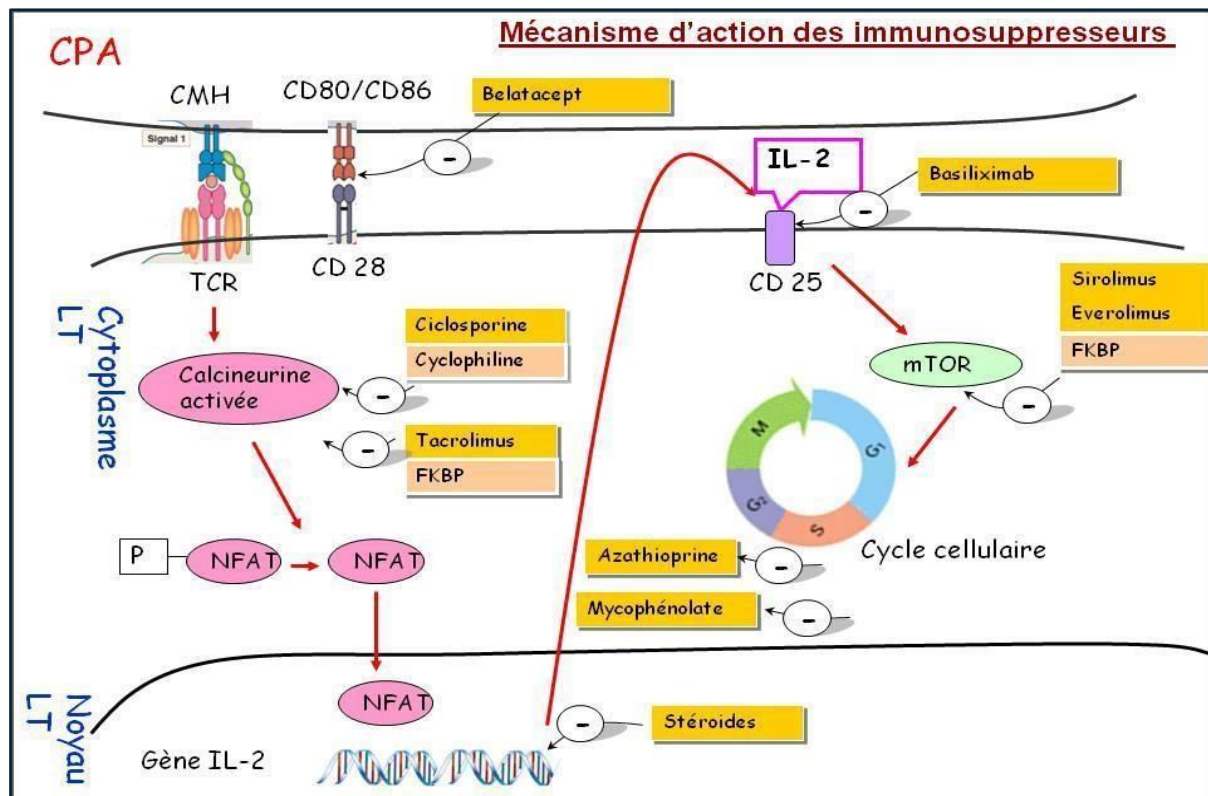


Figure 11 : Mécanisme d'action des immunosuppresseurs (Collège National de Pharmacologie Médicale, s.d.).

1.3. Les biothérapies :

Les biothérapies regroupent un ensemble de traitements basés sur l'utilisation de molécules élaborées à partir d'un organisme vivant ou de ses dérivés. Pour être plus précis, elles emploient soit des êtres vivants comme des levures, des ferments ou certains microbes et gènes ; ou des substances (ou leurs imitations) extraites d'organismes vivants, à savoir les hormones, anticorps et interleukines.

Dans le cas de la maladie de Crohn, un système immunitaire et humoral hautement actif est déclenché, entraînant une surproduction de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IFN- γ et TNF- α) au détriment des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL10 et TGF- β). Ainsi, les biothérapies devraient réduire la production de ces cytokines pro-inflammatoires dans le but de diminuer l'inflammation (Sales-Campos, 2015).

3.1. Les anti TNF α :

Le TNF α est une cytokine normalement présente dans les mécanismes de défense de l'organisme. Cependant, dans certains cas pathologiques, notamment la Mc, sa présence est excessive. C'est dans ce cadre que les anti-TNF α ont été fabriqués par biothérapie en cultivant des cellules, puis en leur faisant produire un anticorps spécifique dirigé contre une cible particulière soupçonnée d'être à l'origine de l'apparition ou de la persistance d'une maladie.

Également connus sous le nom d'anticorps monoclonaux ou de modificateurs de la réponse biologique, ils servent à réduire les symptômes déclenchés par les phases de poussées, mais aussi à provoquer une rémission et à la préserver.

Elles ont également prouvé leur efficacité dans le traitement des fistules quand les antibiotiques, corticoïdes et immunosuppresseurs n'ont pas été suffisants. De plus, ces anticorps monoclonaux offrent au patient une qualité de vie améliorée (**Aoun,2019**).

Dans la maladie de Crohn, trois anti-TNF α de structures distinctes sont employés. L'infliximab (Remicade®) a été le premier à recevoir une autorisation de mise sur le marché, suivi par l'adalimumab (Humira®) (**Driouich, 2017**).

a. L'infliximab (Remicade®) :

- **Description et mécanisme d'action :** L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 (humain-murin) agissant sur le TNF α , qu'il soit en forme soluble ou liée à la membrane, et inhibe sa bioactivité.

Il active également une réaction cytotoxique contre les cellules qui expriment le TNF α à la surface (**Grégoire, 2014**).

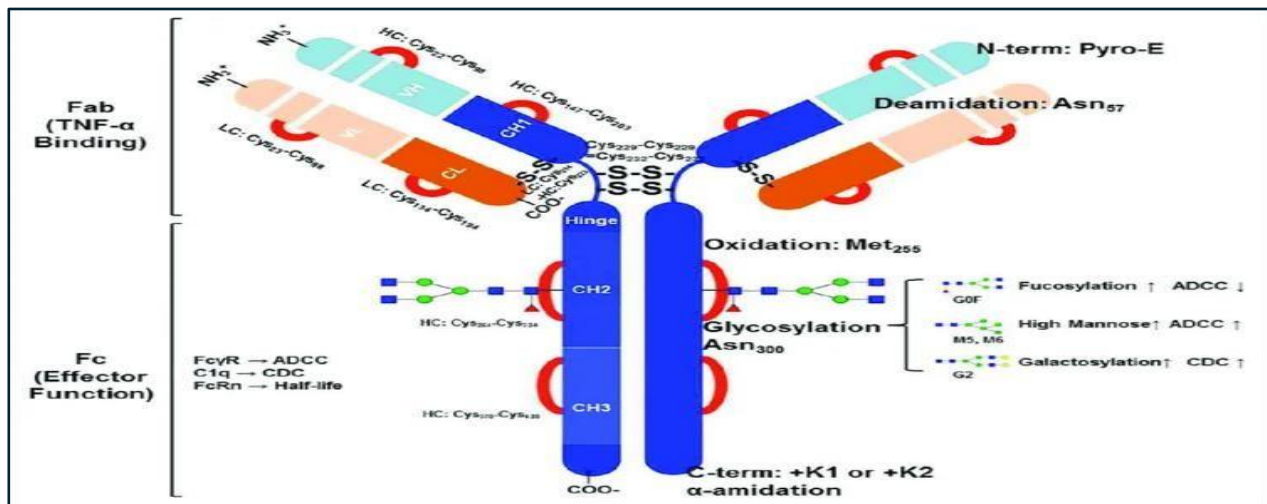


Figure 12 : Structure de l'infliximab (Hong *et al.*, 2016).

Il s'associe de manière très spécifique et avec une forte affinité au TNF α , qu'il soit soluble ou transmembranaire.

Il a été prouvé *in vivo* que l'infliximab crée rapidement des complexes stables avec le TNF α humain, un processus qui conduit à une diminution de l'activité du TNF α . Il empêche l'interaction du TNF α soluble avec ses récepteurs transmembranaires p55 et p75.

Ainsi, elle neutralise son activité biologique (sans affecter celle du TNF β , la lymphotoxine qui partage une similarité de structure de 30% avec le TNF α et qui se lie à ces mêmes récepteurs).

Les cellules qui expriment le TNF α transmembranaire, une fois qu'elles se lient à l'infliximab, peuvent être éliminées soit par le complément, soit par des systèmes cellulaires (Marion, 2019).

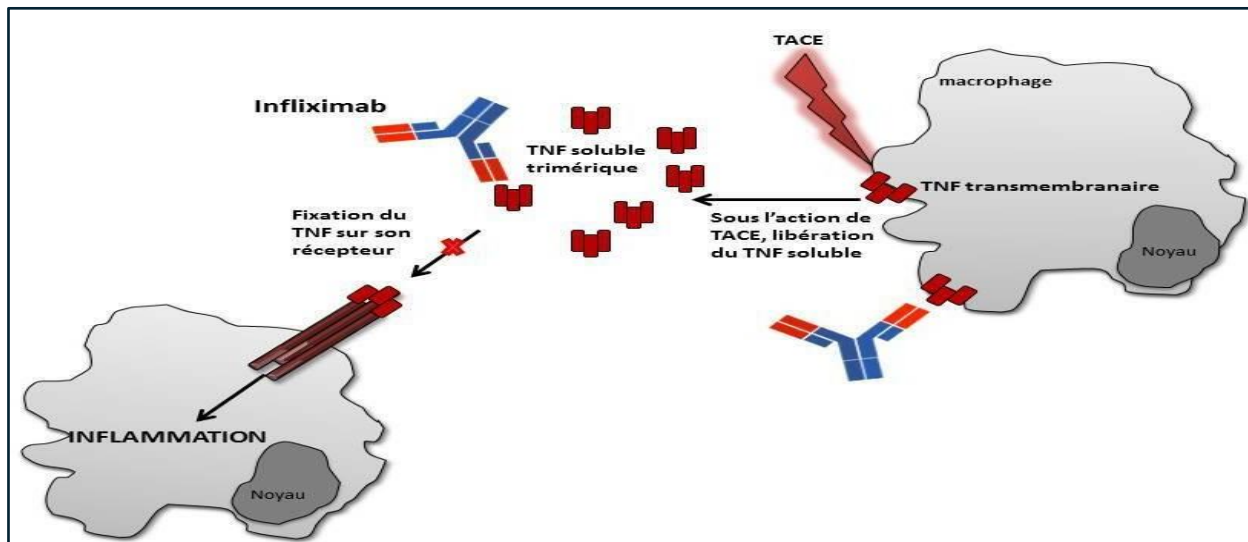


Figure 13 : Mode d'action de l'infliximab (Université de Lille, s.d.).

- **Indications dans la maladie de Crohn :** Remicade est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur (**Djilali et Khenoussa, 2014**).
- **Effets indésirables :** On peut développer des anticorps spécifiques contre ces anticorps thérapeutiques.

Cela peut ne pas avoir d'impact, mais cette vaccination peut également provoquer des réactions allergiques au produit ou une réduction de son efficacité (**Morel, 2014**).

b. Adalimumab (Humira®) :

- **Description et mécanisme d'action :** Anticorps monoclonal recombiné entièrement humain, fabriqué grâce au génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Humira est le seul médicament biologique pour la maladie de Crohn active sévère qui peut être administré par injection sous-cutanée et permet une auto-administration à domicile (**Djilali et Khenoussa, 2014**).

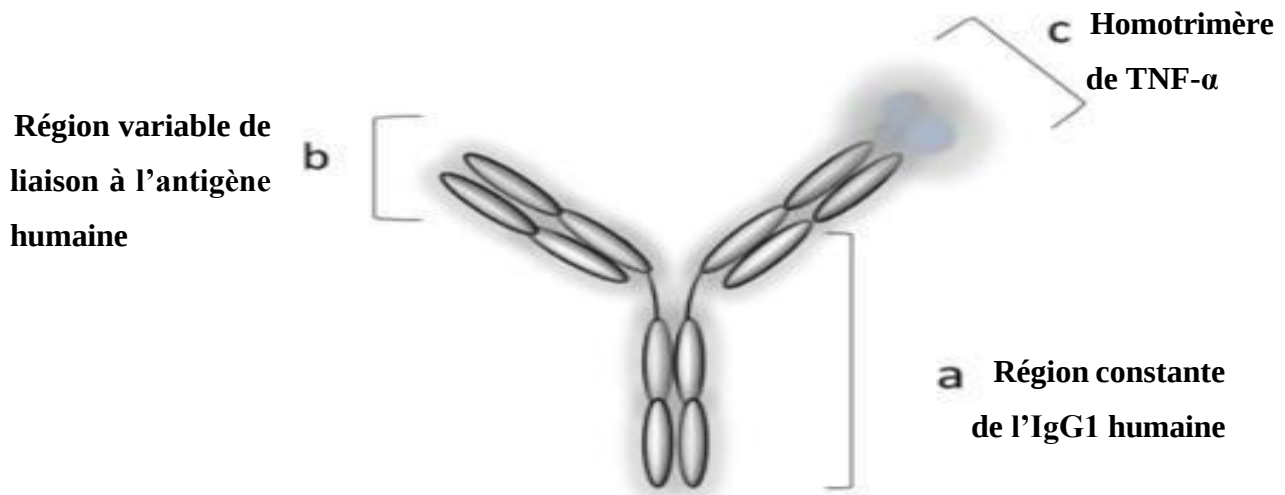


Figure 14 : Structure d'adalimumab (Petric *et al.* 2022)

L'adalimumab exerce son action en se fixant au facteur de nécrose tumorale alpha et en inhibant l'effet inflammatoire, contribuant ainsi à diminuer la douleur liée à l'inflammation chez les individus souffrant de la maladie de Crohn (Abbass *et al.*,2019). Se fixe sur le TNFa avec une affinité et une spécificité marquée, entravant son interaction avec les récepteurs p55 et p75. De la même manière que l'infliximab, il ne se lie pas à la lymphotoxine. (TNFP). In vitro, l'adalimumab provoque aussi la lyse des cellules qui expriment le TNFa à leur surface, en présence du complément57 et induit l'apoptose des monocytes (Lorenz,2007).

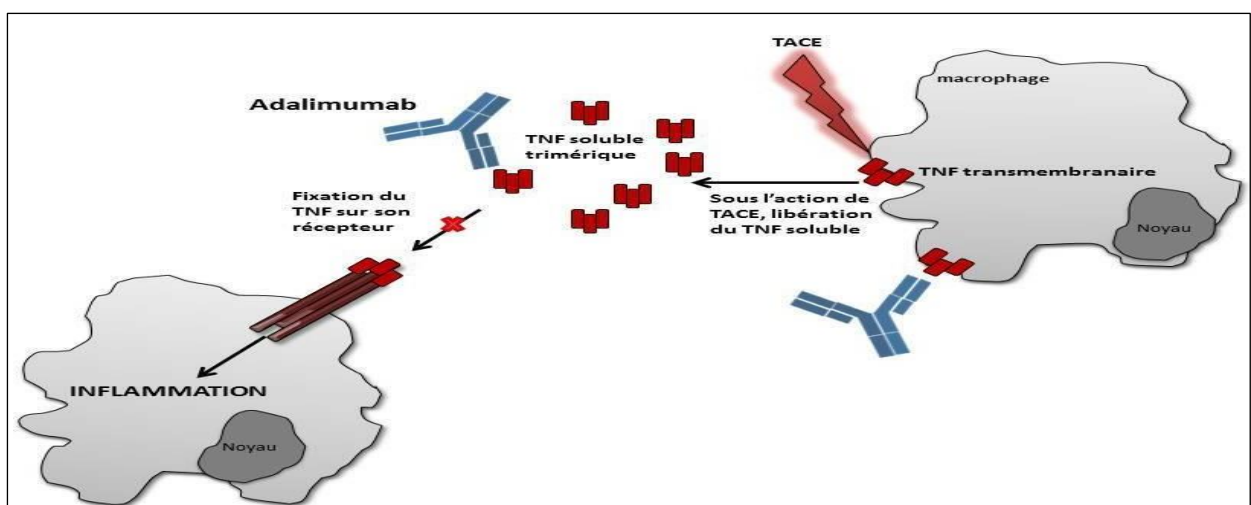


Figure 15 : Mode d'action l'adalimumab (Université de Lille, s.d.).

- **Indications dans la maladie de Crohn :** En cas de poussée modérée à sévère d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique, résistante à un traitement par corticoïdes et/ou l'usage d'immunosuppresseurs, ou lorsque ces thérapies sont déconseillées ou mal supportées par les patients.
- **Les effets indésirables :** Effectivement, des effets indésirables sérieux ont été signalés. Les anti-TNF tels qu'Humira® influent sur le système immunitaire et leur emploi peut influencer les mécanismes de défense de l'organisme face aux infections et au cancer (**Marion, 2019**).

3.2. Les anti-interleukines :

a. Vedolizumab (Entyvio®) :

- **Description et mécanisme d'action :** Le védolizumab (Entyvio®) est un anticorps monoclonal humanisé de catégorie IgG1 qui agit comme un antagoniste spécifique de l'intégrine intestinale $\alpha 4\beta 7$.

Cette intégrine $\alpha 4\beta 7$ facilite le transport des lymphocytes vers les tissus inflammatoires du système digestif. Pendant la MC, le recrutement anormalement élevé de ces cellules exacerbe et maintient l'inflammation intestinale (**Lanteri, 2019**).

Il agit en inhibant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, une molécule essentielle qui facilite le déplacement des lymphocytes, cellules de l'immunité, des vaisseaux sanguins vers la muqueuse digestive dans le cadre de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

En situation normale, l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ oriente spécifiquement les lymphocytes vers l'intestin pour contribuer aux défenses naturelles de l'organisme (**Getaid, 2022**).

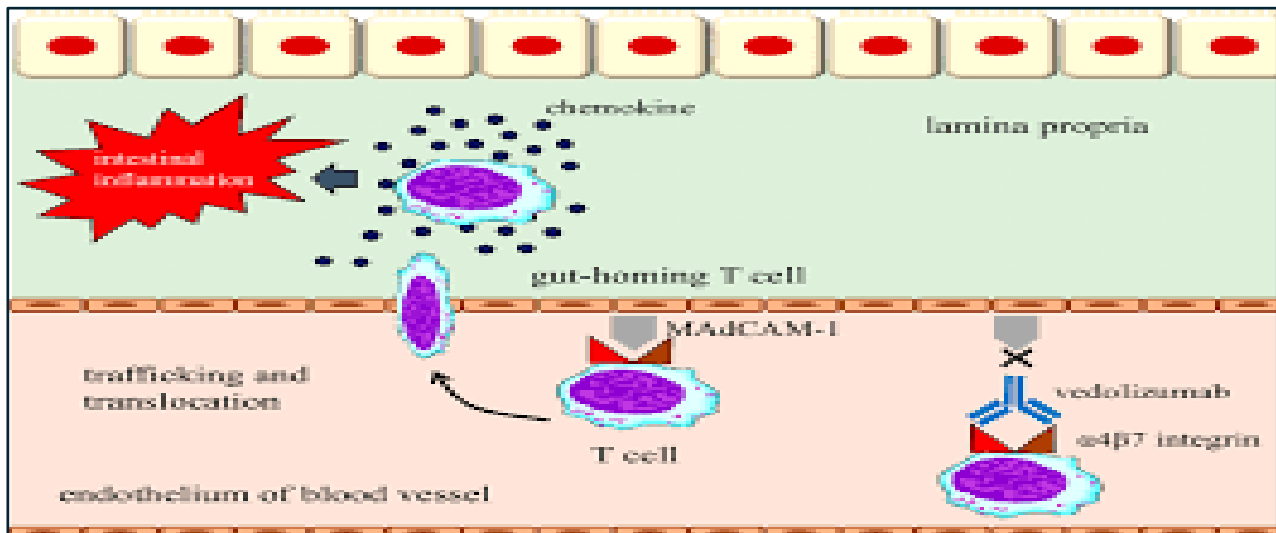


Figure 16 : Mode d'action de Vedolizumab (Takatsu *et al.*, 2020).

- **Indications dans la maladie de Crohn :** Lors des épisodes modérés à graves chez les adultes souffrant d'une maladie de Crohn non maîtrisée (Getaïd, 2022).

b. Ustekinumab (Stelara®) :

- **Description et mécanisme d'action :** Il s'agit d'un anticorps monoclonal bivalent spécifiquement élaboré pour interagir avec deux cytokines, connues sous le nom d'interleukine-12 (IL-12) et d'interleukine-23 (IL-23), qui jouent un rôle dans le système immunitaire.

Ces cytokines jouent un rôle dans l'inflammation intestinale et d'autres mécanismes responsables des dommages associés à la maladie de Crohn. L'ustékinumab, en inhibant ces interleukines, diminue l'activité du système immunitaire ainsi que les manifestations de la maladie.

L'ustekinumab est fabriqué par la « méthode de l'ADN recombinant », ce qui signifie qu'il est produit à partir de cellules dans lesquelles un gène (ADN) a été inséré pour que ces cellules produisent des anticorps anti IL-12 et anti IL-23.

Ce traitement a prouvé son efficacité sur les manifestations de la maladie de Crohn dans des recherches de grande envergure auprès de patients en échec (CERTIFI, UNITI 2), ainsi que chez des patients n'ayant jamais été traités par des anti-TNF (UNITI 2) (Dahak, 2022).

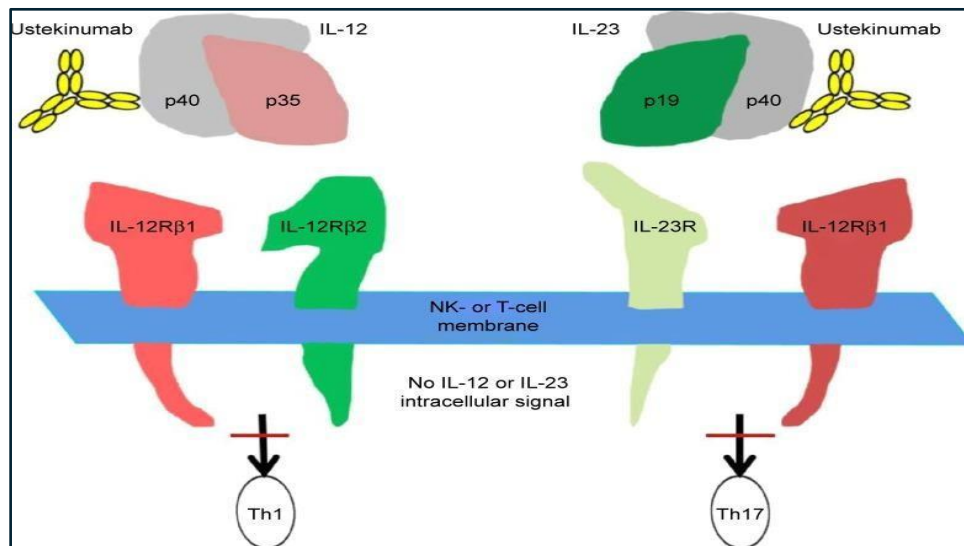


Figure 17 : Mode d'action d'Ustekinumab (Benson *et al.*, 2011).

- **Indications dans la maladie de Crohn :** Depuis novembre 2016, l'ustékinumab est prescrit pour traiter la maladie de Crohn active de gravité modérée à sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu aux traitements par l'infliximab, l'adalimumab et le védolizumab (Dahak, 2022).

1.4. Les antibiotiques :

La fonction principale de l'antibiothérapie est de traiter les complications infectieuses liées aux MICI, elle est principalement justifiée dans la gestion d'une MC fistulisée.

Le métronidazole (Flagyl®), qui cible principalement les germes anaérobies et inhibe la phospholipase A, ainsi que la ciprofloxacine, qui agit spécifiquement sur les bactéries Gram négatif, sont de par leurs caractéristiques respectives les deux molécules les plus couramment employées (Khaya, 2020).

2) Traitement chirurgical :

Pour certaines affections résistantes aux traitements médicamenteux, une intervention chirurgicale est recommandée. Effectivement, même si elle n'est pas désirée, l'ablation du côlon et du rectum procure une guérison, la RCH.

Cependant, ce genre d'intervention n'est utilisé que par moins de 10% des patients **(Parkes, 2007)**.

Dans le cas de la MC, l'intervention chirurgicale est un élément essentiel du traitement, aussi bien pour maîtriser les symptômes que pour résoudre les complications. Par exemple, une intervention chirurgicale est recommandée lorsque l'intestin grêle ou le côlon est perforé, mais également en cas d'inflammation sévère qui ne répond pas à d'autres traitements, ou encore en présence d'une hémorragie grave.

Pour les patients souffrant de MICI, l'approche chirurgicale privilégie la préservation maximale des fonctions intestinales et sexuelles.

Cependant, la chirurgie entraîne fréquemment des effets fonctionnels significatifs tels que la carence en vitamine B12 ou les diarrhées biliaires, et dans le contexte de la MC, un taux élevé de récurrence. Selon le genre et l'ampleur de l'inflammation, diverses procédures chirurgicales peuvent être envisagées.

Il est à noter que, traditionnellement, les traitements se concentrent sur les symptômes plutôt que sur les causes des MICI **(Ferreiro et Komives, 2010)**.

3) Autres approches thérapeutiques :

3.1. Régime alimentaire :

Le rôle de la nutrition dans l'évolution de la MC reste encore assez obscur. Toutefois, des aliments comme les fibres végétales ou le poisson paraissent avoir un effet protecteur. En revanche, on considère que la viande rouge et le sucre peuvent être à l'origine de crises plus fréquentes et plus sévères, il est donc préférable de les éviter. Quelques médecins tentent de concevoir un plan alimentaire sur mesure en collaboration avec le patient afin de gérer et éviter les attaques.

Toutefois, aucun accord n'a été atteint et il est recommandé à chaque patient de déterminer et de définir lui-même les aliments qui semblent avoir un rôle protecteur ou nuisible dans son cas particulier, pour découvrir le régime alimentaire qui lui est le plus adapté (**Andersen et al, 2012**).

L'évaluation du bilan martial est particulièrement importante pour prévenir les complications materno-fœtales liées à l'anémie (**Dignass et al., 2015**).

3.2. Probiotiques :

Comme la TMF, les probiotiques sont employés pour remodeler la flore intestinale en introduisant des micro-organismes protecteurs et non pathogènes (*Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*).

On compte un grand nombre de ces produits, présentés sous forme de gélules, de sachets ou de suspension, et proposés par divers laboratoires (LACTIBIANE IKI®, BIOTIC P10®). Même si leur efficacité n'est pas prouvée scientifiquement, ils restent sans danger et sont considérés comme véritablement bénéfiques pour de nombreux patients, en particulier dans le but de diminuer la fréquence et l'intensité des crises (**Grégoire, 2014**).

3.3. Aromathérapie :

Pendant une MICI, l'aromathérapie est principalement employée pour ses effets spasmolytiques et antidouleur intestinaux. Plusieurs voies naturelles se profilent pour une prise en charge améliorée de ces affections inflammatoires du système digestif.

De nombreuses études scientifiques et tests cliniques ont démontré les effets bénéfiques des herbes fines et de certaines plantes aromatiques et médicinales, ainsi que la justification de leur utilisation en complément des thérapies conventionnelles (**Boukhatem et Belkadi, 2021**).

V. Perspectives :

L'approche actuelle de gestion de la maladie de Crohn est basée sur une stratégie individualisée qui comprend :

- Le monitoring des biomarqueurs inflammatoires
- La supervision nutritionnelle
- L'amélioration des thérapies ciblées
- Le soutien multidisciplinaire durant la grossesse.

Les études actuelles se concentrent sur l'élaboration de biomarqueurs plus précis pour l'inflammation intestinale et le statut martial, dans le but d'optimiser le diagnostic précoce de la carence en fer et d'ajuster plus efficacement la prise en charge des femmes enceintes atteintes de MC (**Torres *et al.*, 2017 ; Kaplan & Windsor, 2021**).



Chapitre 2 : Statut martial chez la femme enceinte



I. Le fer

1. Définition du fer :

Le fer est un oligoélément dont les fonctions biologiques sont les plus étudiées. Sa large diffusion dans la nature et son implication dans les voies métaboliques clés déterminent la grande importance de ce métal pour les organismes monocellulaires et multicellulaires (**Milto et al, 2016**).

2. Le rôle physiologique :

Le fer constitue seulement 0,005% de la masse corporelle, ce qui équivaut à 3,5g pour un individu pesant 70kg (**Broglia, 2010**). Il joue un rôle crucial en tant que cofacteur dans de nombreux processus biologiques tels que le transport de l'oxygène (hémoglobine et myoglobine), le transfert d'électrons, les réactions d'oxydoréduction ou la synthèse de l'ADN (**Mattioli, 2014**). Et aussi dans l'activité catalytique de diverses enzymes. Chez le fœtus, il est essentiel à la synthèse de l'hémoglobine et au développement du cerveau (**Alwan et Hamamy, 2015**).

Cependant, le fer en excès est toxique. A l'état libre, il réagit avec l'eau oxygénée en induisant la formation des radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires et l'ADN (**Mpawenimana, 2010**).

3. Répartition du fer dans l'organisme :

Le fer se répartit entre plusieurs compartiments (fonctionnel, de transport, de Réserve) sous deux formes : le fer héminique et le fer non héminique (**Broglia, 2010**).

Le fer héminique (environ 60 et 70%) du fer total contenu dans l'organisme se retrouvent lié à l'hème dans la structure de l'hémoglobine. Environ 10% du fer total sont présents dans la myoglobine et les enzymes hémo-poétiques et les cytochromes (**Aboussaleh et al, 2011**). Le fer non héminique (environ 30%) constitue quant à lui le fer de réserve, stocké via la ferritine et l'hémosidérine (**Mattioli, 2014**). Le stockage s'effectue principalement dans le foie et la moelle osseuse (**Dillon, 2000**). Les 5% restants se partagent entre les structures fer-soufre des enzymes respiratoires et là

fraction liée à la transferrine dans le plasma (**Mattioli, 2014**). Le transport s'opère par fixation sur la transferrine (sidérophiline) et la captation par les cellules utilisatrices s'opère grâce à une glycoprotéine transmembranaire, le récepteur de la transferrine, qui est internalisé par la cellule où le fer est libéré (**Dillon, 2000**).

Il faut souligner que le fer ne se trouve jamais à l'état libre mais est toujours fixé sur une protéine (Dillon, 2000). En effet, à l'état libre, il catalyse la transformation de l'eau oxygénée en radicaux libres dont on connaît la toxicité pour les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN.

Tableau 01 : Répartition du fer dans l'organisme (Collège des Enseignants de Nutrition, 2011)

		Répartition en poids	Répartition en pourcentage
Fer hémique	Hémoglobine	2 000 à 2 500 mg	65 %
	Myoglobine	150 à 200 mg	3 à 5 %
	Enzymes héminiques	8 à 15 mg	0,3 %
	Enzymes non héminiques		
Fer non	Transferrine	3 à 4 mg	0,1 %
	Fer de réserve	300 à 1 200 mg	30 %

4. Les besoins en fer dans l'organisme :

Les besoins quotidiens sont destinés à équilibrer les pertes, ils sont en principe largement couverts par l'alimentation (**Zittoun et al, 1982**).

Les besoins journaliers en fer se diffèrent selon le sexe, ainsi que l'état physiologique de la femme comme suit :

- Chez l'Homme adulte, les besoins en fer sont de l'ordre de 15mg (besoins quotidiennes infimes).
- Chez la Femme adulte : 18mg de fer couvriront ses besoins (besoins accrus en raison des hémorragies menstruelles).

- Chez la femme enceinte, il faut un apport quotidien de 20mg (besoins fœtaux, hémorragie de la délivrance), **(SULTAN et al, 1994)**.

II. La grossesse et le métabolisme du fer

1. Définition de La grossesse :

Ensemble des phénomènes qui se déroulent entre la fécondation et l'accouchement, durant lesquels l'embryon, puis le fœtus se développent dans l'utérus maternel **(Guillou & Moingeon, 1995)**. La grossesse dure en moyen neuf mois, regroupés en trois trimestres et interpréter en semaines d'aménorrhées (12, 24 et 36 SM). Et donc, plus exactement 273 jours à partir de la date de la fécondation, commençant à la fécondation pour finir par l'accouchement. Le début de la grossesse est alors fixé au 1 jour. La durée moyenne d'une grossesse normale est d'environ 40 semaines d'aménorrhée (SA). L'accouchement est dit prématuré lorsqu'il survient avant 37 SA. On parle de grossesse à terme entre 37 SA et 41 SA + 6 jours. Au-delà de 42 SA révolues, on utilise le terme de grossesse post-terme (ou terme dépassé) **(American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020 ; Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 2017)**.

2. Modifications hématologiques au cours de la grossesse :

La grossesse entraîne de profondes modifications de l'hémogramme qu'il est essentiel de connaître pour pouvoir interpréter correctement les examens destinés à diagnostiquer une anémie **(Lansac et Magnin, 2008)**. En effet, le volume total sanguin augmente d'environ 40% au cours de la grossesse. Cette variation est en rapport avec une augmentation du volume plasmatique et du volume globulaire total. L'accroissement du volume érythrocytaire est progressif de la fin du premier trimestre (12 Semaines d'Aménorrhée) au terme de la grossesse, la masse érythrocytaire à terme étant majorée de 15 à 20% par rapport aux valeurs pré-gravidiques. Cette augmentation est proportionnellement moins importante que celle du volume plasmatique, ce qui entraîne une hémodilution responsable d'une diminution physiologique du taux d'hémoglobine

et de l'hématocrite (**Lansac et Magnin, 2008**). L'augmentation du volume érythrocytaire est essentiellement en rapport avec un accroissement de l'érythropoïèse dont l'augmentation explique en partie la majoration des besoins en fer surtout au cours des 6 derniers mois (**Lansac et Magnin, 2008**).

3. Les besoins en fer au cours de la grossesse :

Avant la grossesse la quantité de fer chez la mère est de 35 mg/kg de poids, soit environ 4 à 5 g.

Au cours de la grossesse, les besoins en fer sont considérablement augmentés à cause de :

- L'augmentation de la masse érythrocytaire nécessitant un apport de 500 mg, la croissance du fœtus 300 mg et du placenta 125 mg.
- Les pertes de base sont d'environ 220 mg pour toute la grossesse. Ce qui fait un total d'environ 1 gramme de fer nécessaire à un équilibre entrées - sorties. Rapporté au quotidien ce chiffre donne un besoin de 2,5 à 5,2 mg par jour.

Au total la femme enceinte a besoin plus de 1000 mg de fer pour assurer l'homéostasie du bilan martial au cours de la grossesse. Ces besoins sont particulièrement concentrés sur le 2ème et 3ème trimestre (**Arfi, 2004 ; Hercberg et al., 2001**).

L'état des réserves en fer au début de la grossesse est un facteur essentiel pour évaluer les besoins en fer des femmes enceintes. Si les réserves en fer sont de l'ordre de 500 mg en début de gestation, ils permettent d'assurer la couverture des besoins liés à l'augmentation de la masse érythrocytaire : les besoins journaliers en fer peuvent donc être évalués aux environs de 2,5 mg/jour pour les deux derniers trimestres de la grossesse. Si les réserves sont par contre faibles, voire nulles, les besoins sont difficiles à couvrir par l'alimentation, malgré l'augmentation de l'absorption du fer observée au cours de la 2e moitié de la grossesse.

Tableau 02 : Répartition des besoins en fer (mg) au cours de la grossesse (Collège des Enseignants de Nutrition, 2010-2011).

	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre	TOTAL
Augmentation de la masse érythrocytaire	—	250	250	500
Fer fœtal		60	230	290
Fer du placenta	—	—	25	25
Hémorragies de l'accouchement et du post-partum	—	—	—	—
Déperditions physiologiques	80	80	80	240
TOTAL	80	390	585	1 055

4. Le métabolisme de fer au cours de la grossesse :

4.1. L'absorption du fer durant la grossesse :

Au début de la grossesse, l'absorption peut diminuer de 1 à 2,5%. Elle peut atteindre 10% à la 24^{ème} semaine et pourrait augmenter entre cinq et neuf fois du troisième au premier trimestre (Sokhna, 2011).

Sur la base d'une alimentation équilibrée, comprenant des sources de fer héminique et non-héminique, l'apport quotidien en fer s'établit approximativement à 0.4 mg, 1.9 mg et 5 mg pour le premier, le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse, respectivement. Toutefois, le niveau d'absorption reste haut dans les mois post-accouchement, facilitant ainsi la reconstitution des réserves (Bothwell, 2000).

4.2. Adaptation du métabolisme du fer au cours de la grossesse :

Durant la grossesse, le métabolisme maternel du fer se modifie pour satisfaire les exigences du fœtus : le placenta, doté d'une grande quantité de récepteurs de la transferrine, facilite l'acquisition du fer à partir de l'environnement maternel grâce à un processus d'endocytose, puis sa distribution et son retour vers l'espace fœtal. Le fer lié à la transferrine maternelle est transféré sur la transferrine placentaire, puis fœtale, avant d'être distribué aux divers tissus (Sherwood *et al.*, 1998).

4.3. Mécanisme de transfert du fer depuis l'espace maternel au fœtus :

L'augmentation considérable de l'absorption du fer pendant la grossesse favorise le passage du fer de la mère au fœtus, un processus régulé par le placenta. Typiquement, il y a une baisse significative de la ferritine entre 12 et 25 semaines de grossesse, probablement à cause de l'usage du fer pour l'accroissement du volume des globules rouges maternels. La plupart des transferts de fer pour le fœtus se produit après 30 semaines de gestation, ce qui correspond à la durée où l'efficacité de l'absorption du fer par l'organisme maternel est maximale (**Maskaoui, 2013**). La transferrine a pour rôle de transporter le fer sérique de la circulation maternelle vers les récepteurs de la transferrine présents à la surface apicale du syncytiotrophoblaste placentaire. L'holotransferrine est endocytose, le fer est libéré, et l'apotransferrine repasse dans la circulation maternelle. Le fer libre se lie alors à la ferritine dans les cellules du placenta où il est transféré à l'apotransferrine, qui entre en contact du côté fœtal du placenta. Il y a sortie de l'holotransferrine du placenta vers la circulation fœtale. Ce mécanisme de transfert du fer par voie placentaire contrôle le transport du fer vers le fœtus. Quand la mère présente une carence en fer, le nombre de récepteurs placentaire de la transferrine s'accroît, ce qui favorise une absorption optimale du fer par le placenta. Le transport du fer excessif pour le fœtus peut être empêché par la synthèse placentaire de la ferritine. (**Mpawenimana, 2010**). Ce système unidirectionnel fonctionne même en cas de déficit maternel en fer. En cas de déficit en fer de transport, le fœtus agit en prédateur puissant, en s'accaparant du fer des réserves maternelles sous forme de ferritine.

A l'épuisement de ces dernières, la carence martiale se déclare. La capacité de ce système peut être compromise pour maintenir le transfert de fer au fœtus lorsque la mère a une carence martiale (**Mpawenimana, 2010**).

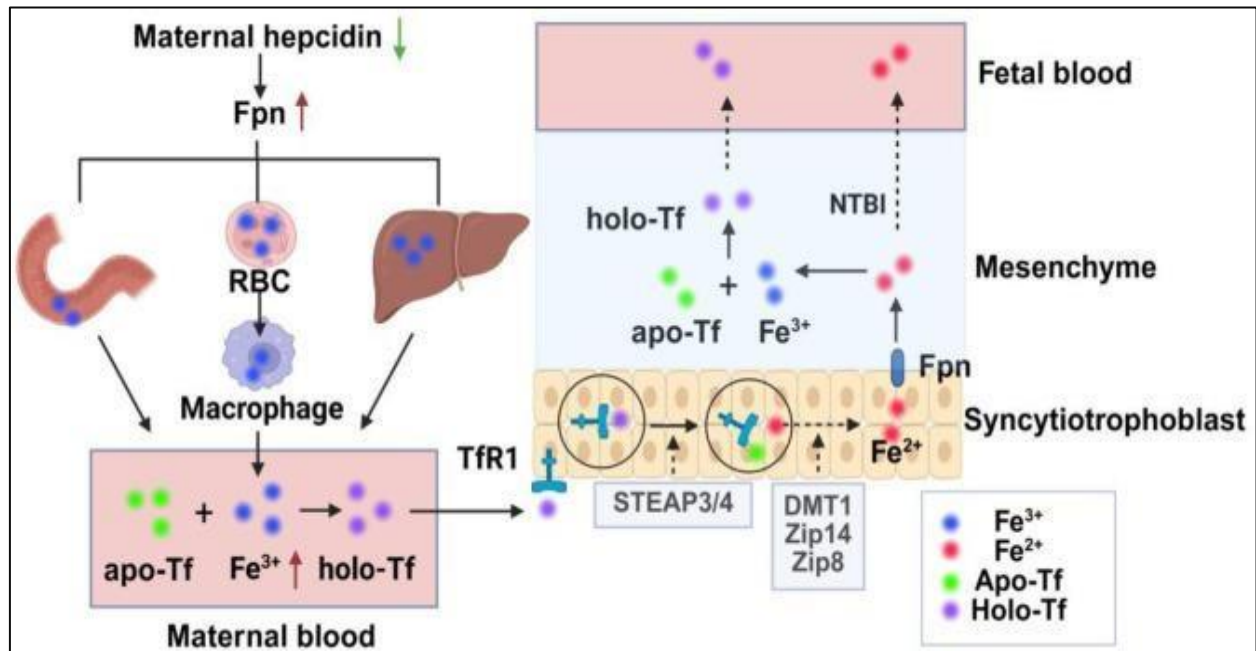


Figure 18 : Schéma du transport placentaire du fer de la mère au fœtus (Zaugg *et al.*, 2022).

5. Exploration biologique de statut martial :

❖ Bilan martial :

Différents paramètres biochimiques sont disponibles pour évaluer le métabolisme du fer. Le fer stocké dans le système réticulo-endothélial (SRE) est mesuré par la FRT sérique ou apprécié d'une manière semi-quantitative sur un prélèvement de MO par une coloration de Perls. La quantité de fer circulant est déterminée par le fer sérique, la transferrinémie et le coefficient de saturation de la Tf (CST). La manière dont le fer est distribué à la MO est appréciée par le dosage des récepteurs solubles à la transferrine RsTf, la FRT érythrocytaire et le dosage de zinc Prot porphyrine érythrocytaire.

1) Le fer sérique : La sidérémie

Bien que le dosage du fer sérique (ou plasmatique) reste inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale, sa mesure isolée n'a pas d'intérêt (El azami, 2013). A l'état normal ce dosage correspond à la détermination : Du fer lié à la transferrine (pour plus de 95 %) ; Du fer non lié à la transferrine (pour moins de 5 %).

A l'état pathologique le dosage peut inclure en plus : Le fer hémoglobinique (hémolyse) ; Le fer fixé sur d'autres protéines de transport que la transferrine (hémochromatose) ; Le fer ferritinémique (nécrose cellulaire intense) (**Valdiguié, 2000**).

Sa concentration fluctue entre 13 et 20 $\mu\text{mol/l}$ (70 à 110 $\mu\text{g}/100\text{ml}$). Une anémie est considérée comme hyposidérémie si le taux de sidérémie est inférieur à cette mesure, sinon elle est qualifiée de normosidérémie (**Rahmaniet al., 2018**). Il est formé dans les excès de fer (hémosidérine, hémochromatose), les hépatites et cirrhoses, ainsi que dans l'alcoolisme (**Dassonneville, 2015**). Son taux fluctue aussi en fonction de son renouvellement. On observe une diminution dans les polyglobulies et des régénérations très vigoureuses, tandis qu'il est augmenté dans les insuffisances médullaires dues à une aplasie ou une érythropoïèse inefficace (**Dassonneville, 2015**).

2) Dosage de la ferritine plasmatique : ferritinémie

La ferritine est une protéine qui stocker le fer, principalement localisée à l'intérieur des cellules. Elle ne fait que passer dans le courant sanguin. Elle contrôle l'assimilation intestinale du fer selon les nécessités (**Yameogo, 2009**).

La ferritine sérique a une plage de valeurs considérable, 20 à 250 $\mu\text{g/l}$ pour l'homme et 15 à 150 $\mu\text{g/l}$ pour la femme.

La baisse de la ferritine sérique est l'examen le plus sensible et précoce pour détecter une carence en fer (**Dassonneville 2015**). Cependant, une hyperferritinémie n'est pas nécessairement indicatrice d'une surcharge en fer, puisqu'un taux de ferritine élevé peut être dû à d'autres facteurs tels que l'inflammation ou la cytolyse (**Broglia, 2010**). C'est également le critère qui sert à évaluer la reconstitution des réserves de fer (**Dassonneville, 2015**). En situation d'urgence martiale, les réserves de fer sont rapidement mobilisées, ce qui se fait au détriment de la Ferritine. C'est pourquoi c'est le premier paramètre biologique à se détériorer en cas de déficit en fer (**Rahmani, 2018**).

3) Dosage de la transferrine

C'est la protéine sérique qui fixe le fer et le transporte. Elle est saturée à 30% et à un taux normal de 3 à 4 g/l . On évalue la capacité totale de fixation du fer de la transferrine et le coefficient de saturation précocement perturbé si carence (**Broglia, 2010**).

La diminution des réserves en fer entraîne une augmentation de la transferrine alors qu'une surcharge martiale la diminue (**Rahmani, 2018**).

4) La capacité totale de fixation en fer : CTF(TIBC)

La mesure de la capacité totale du sérum à se lier au fer évalue la compétence des protéines présentes dans le sérum, en particulier la transferrine, pour se lier au fer. Il s'agit de la plus grande concentration en fer que les protéines sont capables de lier (**Lazaret al., 2012**). Sa valeur normale se situe entre 250 et 400µg/100ml. On le calcule en multipliant le taux de transferrine par 25 (**Rahmani, 2018**).

La CTF augmente au cours des carences martiales pour compenser la baisse du fer (**Dassonneville, 2015**).

5) Le coefficient de saturation de la transferrine : Csat

C'est un bon indicateur du transport du fer et de sa diffusion tissulaire. Toute diminution de ce coefficient au-dessous de 15 % traduit sans aucun doute une diminution de la livraison du fer à l'érythropoïèse. A l'opposé, toute augmentation de ce coefficient au-delà de 55 %témoigne d'un danger de surcharge tissulaire en fer du type hémochromatose (**Wagner, 2000**).

III. Le fer au cours des MICI : maladie de Crohn

1. Épidémiologie de l'anémie et de la carence martiale dans la maladie de Crohn :

L'anémie est l'une des manifestations extra-intestinales les plus fréquentes des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), notamment la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique . Elle peut se présenter sous forme d'anémie ferriprive , d'anémie inflammatoire chronique ou d'une combinaison des deux (**Medscape, 2026**).

Selon une méta-analyse récente portant sur 138 577 patients issus de 47 études internationales, la prévalence globale de l'anémie chez les patients atteints de MICI est

estimée à **36,9% (Medscape, 2026)**. Cette prévalence est légèrement plus élevée dans la maladie de Crohn (39,3%) que dans la RCH (32,4%) **(Medscape, 2026)**.

La carence martiale, qu'elle soit associée ou non à une anémie, est encore plus répandue. Une large étude de cohorte australienne et néo-zélandaise incluant 7 493 patients a rapporté une prévalence de la carence en fer de 25,4%, avec des taux comparables entre la maladie de Crohn (26,1%) et la RCH (23,7%) **(Pinnuck et al., 2026)**. La carence martiale isolée (sans anémie associée) est plus fréquente que l'anémie ferriprive, représentant environ 75% des cas de carence identifiés **(Pinnuck et al., 2026)**. Malgré cette prévalence élevée, la carence martiale reste sous-diagnostiquée et sous-traitée en pratique clinique. Une étude réalisée en soins primaires a montré que seulement 63% des patients avaient un dépistage de la carence martiale documenté, et parmi ceux atteints de maladie active, seulement 20% bénéficiaient d'un suivi conforme aux recommandations de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) **(Lee et al., 2025)**.

2. Mécanismes physiopathologiques de la carence martiale :

La carence martiale dans la maladie de Crohn résulte de l'interaction complexe de plusieurs mécanismes, distincts de la simple carence nutritionnelle observée dans la population générale.

- **Pertes digestives chroniques :**

L'inflammation chronique de la muqueuse intestinale, caractéristique de la maladie de Crohn, s'accompagne de micro-saignements digestifs occultes. Ces pertes sanguines répétées épuisent progressivement les réserves martiales de l'organisme, contribuant de manière significative au développement d'une anémie ferriprive **(Dignass et al., 2015)**.

- **Malabsorption du fer :**

La maladie de Crohn touche préférentiellement l'iléon terminal, site majeur de l'absorption du fer. L'inflammation muqueuse altère directement la capacité d'absorption des entérocytes. De plus, les résections chirurgicales, fréquentes au cours de l'évolution de la maladie, réduisent la surface d'absorption disponible, aggravant le déficit martial **(Stein et al., 2010)**.

- **Rôle central de l'hepcidine dans l'anémie inflammatoire :**

L'hepcidine est une hormone peptidique produite par le foie qui constitue le régulateur central du métabolisme du fer (**Nicolas *et al.*, 2002**). Dans la maladie de Crohn, l'inflammation chronique stimule la production d'interleukine-6 (IL-6), une cytokine pro-inflammatoire qui active à son tour la synthèse hépatique de l'hepcidine (**Nemeth *et al.*, 2004**).

L'hepcidine agit en se liant à la ferroprotine, l'unique protéine de sortie cellulaire du fer, induisant son internalisation et sa dégradation (**Nemeth *et al.*, 2004**). Ce mécanisme a pour conséquence de bloquer à la fois : L'absorption du fer par les entérocytes duodénaux ; la libération du fer stocké dans les macrophages et les hépatocytes. Ainsi, le fer est séquestré dans les sites de stockage et devient indisponible pour l'érythropoïèse, contribuant au développement d'une anémie inflammatoire (ou anémie des maladies chroniques) (**Weiss & Goodnough, 2005**).

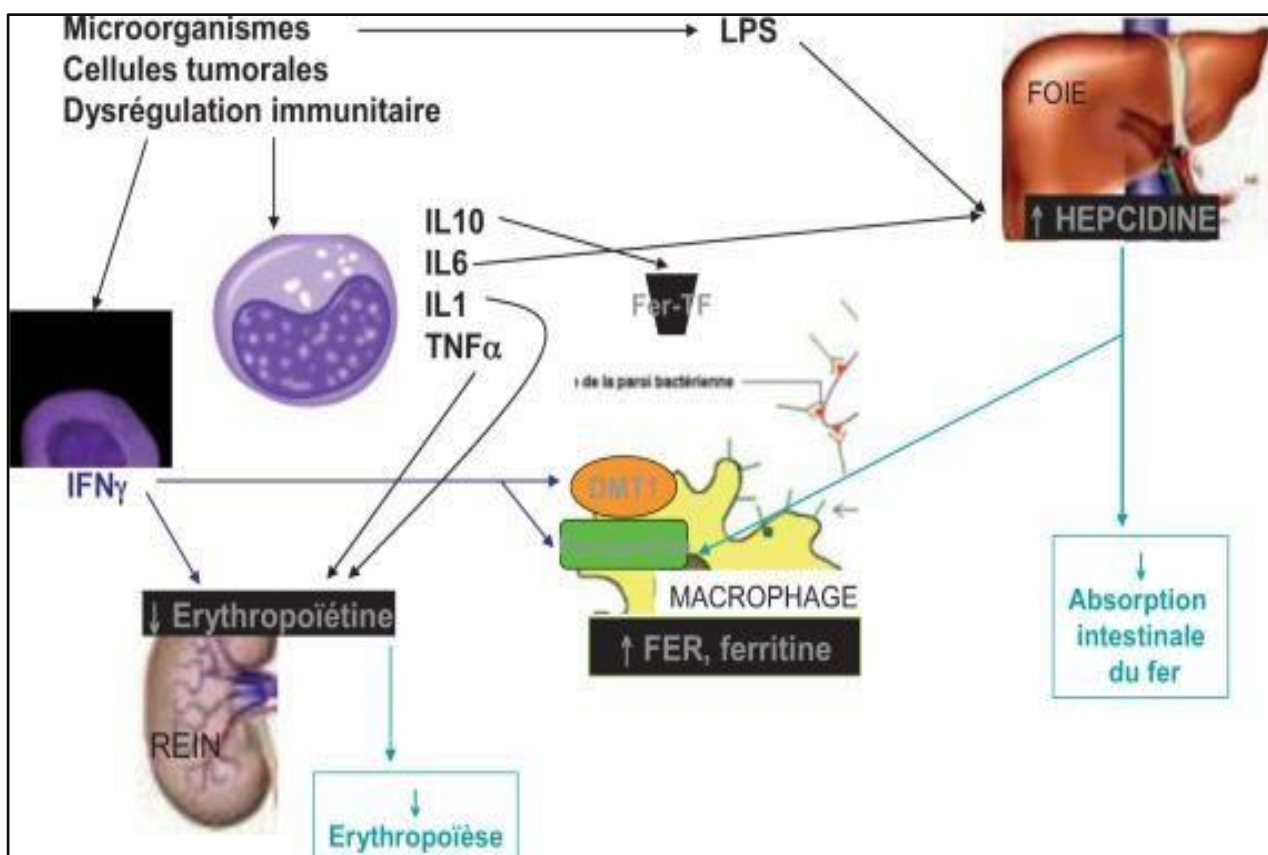


Figure 19 : Mécanismes de l'anémie des maladies chroniques (**Mario ,2012**).

3. Distinction entre anémie ferriprive et anémie inflammatoire :

La distinction entre ces deux types d'anémie est fondamentale pour guider la stratégie thérapeutique. Leur prise en charge diffère radicalement : le fer oral est efficace dans l'anémie ferriprive pure mais peut être inefficace voire dangereux en cas d'anémie inflammatoire non contrôlée (**Dignass et al., 2015**).

Tableau 03 : Modification des paramètres biologiques sanguins en fonction de la nature de l'anémie (**Delaby et al., 2017**)

Paramètre sanguin	Carence martiale vraie	Irida	Anémie inflammatoire	Carence martiale + inflammation
Ferritine	↘	→ ou ↘	↗	→ ou ↗
Saturation de la Transferrine (Tfsat)	↘	↘	→ ou ↘	→ ou ↘
Récepteur soluble de la Transferrine (sTfR)	↗	↗	→ ou ↘	↗
Protéine C-réactive (CRP)	→	→	↗	↗
Hepcidine attendue	↘	→ ou ↗	↗	→ ou ↘

L'hepcidine apparaît comme un biomarqueur utile pour différencier ces entités. Chez les patients avec carence martiale, l'hepcidine est basse, reflétant la tentative de l'organisme d'augmenter l'absorption du fer. À l'inverse, dans l'anémie inflammatoire, l'hepcidine est élevée, témoignant du blocage inflammatoire du métabolisme martial (**Basseri et al., 2013**). La ferritine est la variable indépendante qui influence le plus fortement la concentration d'hepcidine chez les patients atteints de MICI, quel que soit le degré d'activité inflammatoire (**Basseri et al., 2013**).

4. Impact de l'activité inflammatoire sur le métabolisme du fer :

L'activité de la maladie de Crohn module profondément les paramètres du métabolisme martial (**Gasche *et al.*, 2007**).

- **En phase de poussée inflammatoire :** L'IL-6 stimule massivement la production d'hepcidine. L'hepcidine bloque la ferroprotine, réduisant l'absorption du fer et sa libération depuis les sites de stockage. La ferritine peut être normale ou élevée malgré une véritable carence fonctionnelle en fer (**Nemeth *et al.*, 2004**).
- **En phase de rémission :** Lorsque l'inflammation est contrôlée, les taux d'hepcidine diminuent, permettant une meilleure absorption du fer. Cependant, les réserves martiales peuvent rester basses si elles ont été épuisées pendant les poussées (**Stein & Dignass, 2013**).

Une étude de 2026 comparant l'hepcidine et la calprotectine fécale comme biomarqueurs d'activité a montré que si l'hepcidine était significativement plus élevée chez les patients avec maladie active, elle ne corrélait pas significativement avec la calprotectine fécale, suggérant que l'hepcidine reflète principalement le métabolisme systémique du fer plutôt que l'inflammation intestinale locale (**Akincioğlu *et al.*, 2026**).

5. Conséquences de la carence martiale sur la qualité de vie :

L'impact de la carence martiale, même en l'absence d'anémie patente, est considérable sur la qualité de vie des patients atteints de maladie de Crohn. La fatigue, les troubles cognitifs, la dyspnée d'effort et la diminution des capacités physiques sont des symptômes fréquemment rapportés (**Dignass *et al.*, 2015**).

Les conséquences de l'anémie chez la mère pendant la grossesse peuvent aller de la simple fatigue, de la surexposition à l'infection, à une mauvaise tolérance à l'anémie.

Les conséquences d'une anémie fœtale sévère peuvent être un retard de croissance ou une naissance prématurée.

Le post-partum peut être plus difficile en raison de la fatigue et les séjours à l'hôpital peuvent être plus longs.

Il existe un risque hémorragique lors de tout accouchement mais si on ajoute à cela une anémie pré existence, l'anémie en post-partum pourrait être sévère.

IV. Recommandations thérapeutiques :

Deux grands types de supplémentation martiale sont disponibles pour reconstituer les réserves en fer et normaliser le taux d'hémoglobine qui sont : le fer oral et le fer intraveineux (IV). Le choix entre ces deux options repose sur plusieurs facteurs : la sévérité de l'anémie, le degré d'activité inflammatoire, la tolérance digestive, la présence d'une malabsorption et le terrain (grossesse, comorbidités) (**Stein et al., 2010**).

Cette prise en charge améliore la qualité de vie, réduit la morbidité et optimise le pronostic des maladies chroniques ainsi que les issues de grossesse (**Kumar et al., 2022**). Dans le contexte spécifique des MICI, la stratégie thérapeutique doit tenir compte de l'activité inflammatoire sous-jacente, car l'inflammation modifie profondément le métabolisme du fer via l'axe hepcidine-ferroprotine (**Dignass et al., 2015**).

1. La supplémentation en fer par voie orale :

Le fer oral est généralement proposé en première intention chez les patients présentant : une anémie ferriprive légère à modérée (hémoglobine > 10 g/dL) ; une maladie de Crohn en phase de rémission (CRP normale, absence de symptômes digestifs) ; une carence martiale isolée sans anémie (**Peyrin-Biroulet et al., 2015**).

Chez la femme enceinte sans pathologie digestive associée, le fer oral constitue également le traitement de première ligne, à condition que l'anémie ne soit pas sévère et que la grossesse soit à un stade précoce. Il recommande d'utiliser la dose la plus faible possible (environ 30 mg de fer élémentaire par dose), car les doses élevées entraînent l'arrêt du traitement chez jusqu'à 70 % des femmes en raison des effets secondaires gastro-intestinaux (**Breymann, 2025**).

La posologie usuelle du fer oral est de 80 à 200 mg de fer élément par jour, répartis en une à deux prises. Les sels de fer les plus couramment utilisés sont le sulfate ferreux, le fumarate ferreux et le gluconate ferreux (**Kumar et al., 2022**).

Pour optimiser l'absorption, il est recommandé de : Prendre le fer à jeun ou entre les repas ; associer le fer à de la vitamine C (jus d'orange, comprimés) qui favorise l'absorption ; éviter la prise simultanée de thé, café, produits laitiers ou antiacides

(Inhibiteurs de l'absorption) (**Hurrell & Egli, 2010**), et le traitement doit être poursuivi pendant trois à six mois (**Beucher et al., 2011**).

2. La supplémentation en fer par voie intraveineuse :

En cas d'insuffisance martiale résistant au traitement oral (maladies d'absorption intestinale ou maladie du tube digestif), le fer injectable peut être utilisé. La dose est déterminée en fonction du produit utilisé, du poids et de l'hémoglobininémie (**Tounian & Chouraqui, 2017**).

L'avantage de cette voie est qu'elle favorise une reconstitution plus rapide des réserves martiales, et qu'elle évite les effets secondaires digestifs associés aux suppléments de fer (**Beucher et al., 2011**). Cependant, elle pourrait être à l'origine d'effets secondaires défavorables : coloration des urines, goût métallique, une réaction anaphylactique (gonflements des pieds et des mains, dyspnée, hypotension, tachycardie) et, dans de rares cas, un choc anaphylactique peut être observés (**Arlet et al., 2013**).

Pour la femme enceinte à partir du deuxième trimestre, il existe des préparations intraveineuses à base de fer pour le traitement de l'anémie ferriprive, qui se sont avérées sûres et efficaces durant la grossesse. Contrairement au fer oral, seul le fer intraveineux convient au traitement des carences en fer et des anémies graves, en particulier lorsque nous souhaitons une efficacité à court terme (**Breymann, 2025**).

Tableau 04 : Préparations parentérales à base de fer disponible en CH pour une utilisation durant la grossesse (**Breymann, 2025**).

Substance	Nom commercial	Dosage max	Taux d'EI	Expérience en Grossesse
Fer-carboxymaltose	Ferinject®, Viyana® Nouveau aussi les génériques (p.ex. FCM- Sandoz)	20 mg/kg Maximum 1000 mg/administration	4.3 % +++	Haute
Saccharatère en fer	Venofer®, FerMed®	7 mg/kg Max 200 mg/administration	2.5 % ++	Haute
Fer-III-dérisomaltose	Monofer®	20 mg/kg Doses > 1000 mg/dose possible	1.8 % +	Faible
Taux d'EI = Taux d'effets indésirables, HP + = Hypophosphatémie très rare, HP +++ = Hypophosphatémie fréquente				

V. Conseils nutritionnels et hygiène de vie :

1. Conseils nutritionnels :

L'alimentation joue un rôle clé dans la prévention et la correction de la carence martiale, mais ses modalités doivent être adaptées au terrain.

Deux types de fer alimentaire sont distingués (Zimmermann & Hurrell, 2007) :

- Fer héminique
- Fer non héminique

Tableau 05 : La différence entre le fer héminique et le fer non héminique (CMC Pharma, 2017)

	Fer héminique 70%	Fer non héminique 30%
Proportion de fer dans le corps		
Fonctions	- Il entre dans la constitution de l'hémoglobine et de myoglobine - Il est présent dans différentes enzymes qui jouent un rôle essentiel dans les réactions métaboliques du corps	- Il sert de réserve et est stocké dans les organes. Cela permet de remplacer les pertes de fer. - Il est associé à une protéine présente dans le sang pour circuler dans les cellules
Sources de fer	Exclusivement animale (viande, poissons, abats, fruits de mer)	Majoritairement d'origine végétale (produits céréaliers, fruits à coque, fruits et légumes). Œufs et produits laitiers contiennent du fer non héminique bien qu'ils soient d'origine animale.

Le fer héminique est mieux absorbé (15-35 %) et échappe partiellement au blocage inflammatoire lié à l'hépcidine, ce qui le rend particulièrement intéressant chez les patients atteints de maladie de Crohn (Stein et al., 2010).

Le fer non héminique a une absorption plus faible (2-20 %) mais peut être améliorée par l'association simultanée avec de la vitamine C (agrumes, kiwi, poivrons, jus d'orange) (Hurrell & Egli, 2010), pour le maintenant sous forme réduite (Fe^{2+}) plus soluble.

En revanche, le thé, le café, les produits laitiers et les aliments riches en phytates (céréales complètes non fermentées) inhibent l'absorption du fer et doivent être consommés en dehors des repas (Morck et al., 1983 ; Hurrell et al., 1999).

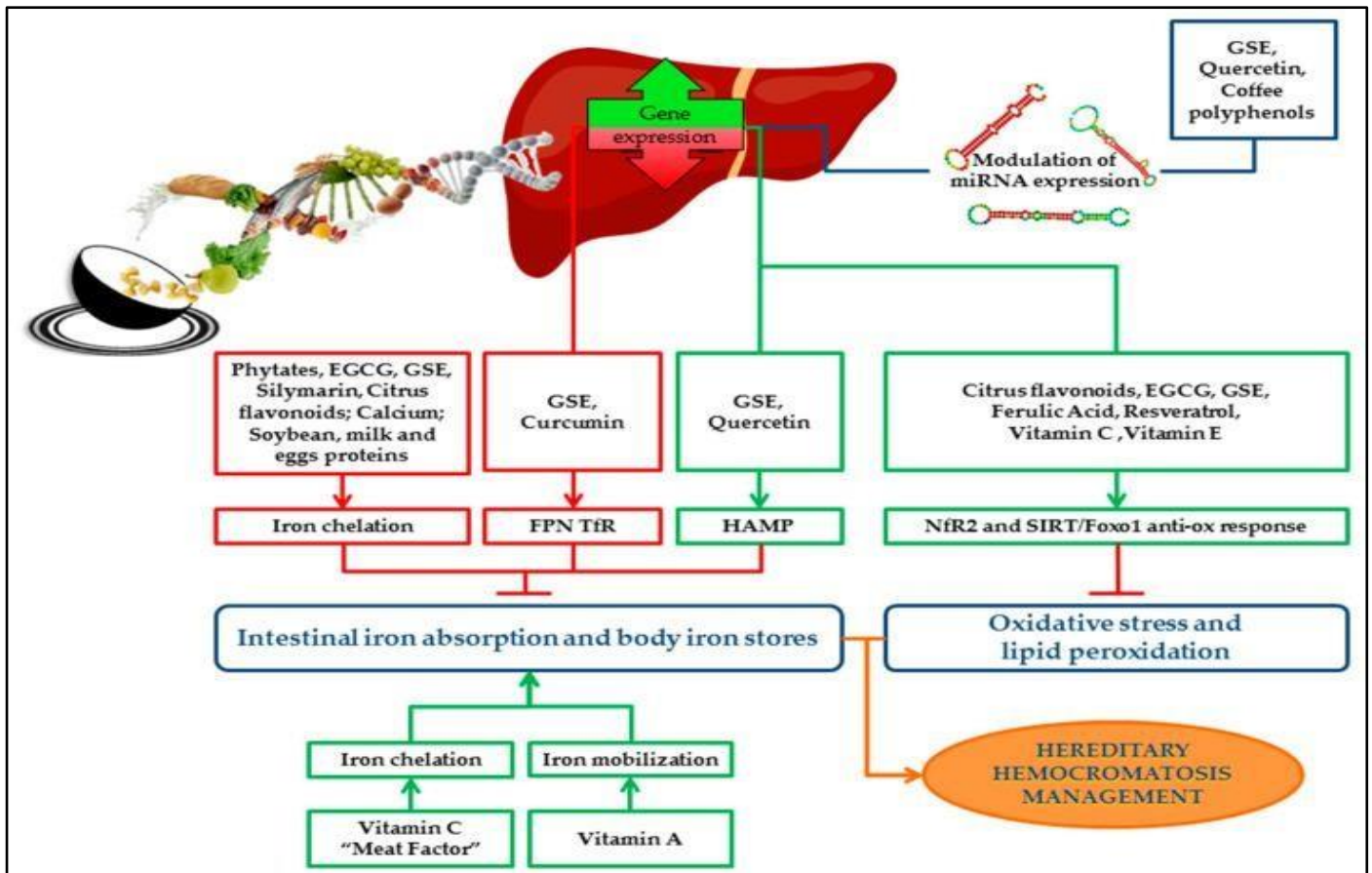


Figure 20 : Impact des composés bioactifs et des facteurs alimentaires sur le métabolisme du fer (Rametta et al., 2020).

- Chez la femme enceinte : Fractionner les repas pour améliorer la tolérance, associer systématiquement une source de vitamine C aux repas riches en fer non héminique, éviter la consommation de thé et de café pendant les repas.
- Chez le patient atteint de maladie de Crohn : En phase de poussée sévère, un régime pauvre en résidus est recommandé (réduction des fibres, légumes crus, crudités) pour limiter l'inconfort digestif, avec des compléments nutritionnels hyper-protéinés si nécessaire (Halmos et Gibson, 2015). En cas de sténose non occlusive, éviter les fibres, peaux, noix et graines (risque d'occlusion). En phase de rémission, une alimentation équilibrée de type méditerranéenne (produits

frais, poissons, viande blanche, légumes cuits) est recommandée (**Levine et al., 2020**).

2. Hygiène de vie :

Le mode de vie a une importance primordiale dans la prévention et le traitement de la carence en fer, que ce soit chez les femmes enceintes ou les patients atteints de la maladie de Crohn.

- **Arrêt du tabac :** Le tabagisme est un facteur de risque majeur d'aggravation de la maladie de Crohn et de résistance aux traitements de la carence martiale (**Cosnes, 2004**).

L'arrêt du tabac est associé à une réduction significative des poussées et à une meilleure réponse à la supplémentation en fer (**Lunney & Leong, 2012**). Chez la femme enceinte, l'arrêt du tabac avant ou en début de grossesse réduit également le risque d'anémie ferriprive.

- **Activité physique :** Une activité physique régulière est bénéfique à plusieurs niveaux pour les patients souffrant de carence martiale ou de maladie de Crohn (**Bischoff et al., 2023**).

L'exercice physique permet de réduire l'inflammation systémique en diminuant les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 et le TNF- α . Il améliore également la qualité de vie en réduisant la fatigue et en augmentant le bien-être général. Par ailleurs, l'activité physique stimule l'érythropoïèse. Les recommandations pratiques incluent la pratique d'une activité d'endurance telle que la marche, la natation ou le vélo, pendant 30 minutes, 3 à 5 fois par semaine. La musculation est également recommandée pour maintenir la masse musculaire et la fonction physique, en adaptant bien sûr l'intensité à la fatigue et à l'état clinique du patient.

- **Gestion du stress :** Le stress chronique a un impact démontré sur la fréquence des poussées de la maladie de Crohn et peut aggraver les symptômes de carence martiale, notamment la fatigue et l'irritabilité (**Levine et al., 2020**).

Plusieurs techniques de gestion du stress ont fait la preuve de leur efficacité. La méditation pleine conscience permet de réduire l'anxiété et le stress perçu. Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) aident à mieux gérer les symptômes et à modifier les comportements inadaptés. Les techniques de relaxation comme la respiration contrôlée ou le yoga diminuent la réponse inflammatoire.

Enfin, un soutien psychologique améliore l'observance thérapeutique. L'intégration de ces techniques de gestion du stress dans le plan thérapeutique global améliore significativement la qualité de vie et l'observance des traitements de la carence martiale (**Levine et al., 2020**).

Partie Descriptive





Population et Méthodes



I. Contexte :

La maladie de Crohn (MC) est une maladie chronique résultant d'une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Elle se caractérise par une inflammation transmurale discontinue et peut toucher l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus (**Gomollón Fernando et.al, 2016**).

La carence en fer et l'anémie ferriprive pendant la grossesse constituent des facteurs de risque d'accouchement prématuré, de prématurité et de faible poids de naissance pour l'âge gestationnel. La carence en fer a un impact négatif sur le développement intellectuel et comportemental du nourrisson. Les besoins en fer absorbé augmentent pendant la grossesse, passant d'environ 1,0 mg/jour au premier trimestre à 7,5 mg/jour au troisième trimestre (**Milman, 2011**).

Dans ce contexte ; l'inflammation entraîne une augmentation de la production d'hépcidine. L'hépcidine diminue l'absorption intestinale du fer et la libération de fer par les macrophages. Il en résulte une disponibilité réduite du fer pour l'érythropoïèse (**Weiss, 2005**).

II. Objectif :

Evaluer le statut martial chez les femmes enceintes atteintes de la maladie de Crohn.

- Examiner comment les paramètres du bilan martial changent pendant la grossesse chez les femmes qui ont la maladie de Crohn.
- Évaluer comment la gravité de la maladie de Crohn affecte les réserves en fer des femmes enceintes.

III. Les paramètres de bilan martial :

1. Dosage de Fer sérique :

1.1. Principe du paramètre :

Le dosage du fer sérique consiste à mesurer la quantité de fer qui circule dans le plasma lié à la transferrine. Pour doser le fer, on libère d'abord le fer de la transferrine en utilisant un milieu acide. Ensuite, le fer est réduit à son état ferreux (Fe^{2+}). Cette

réduction permet de former un complexe coloré dont l'intensité est mesurée par spectrophotométrie (Rifai *et al.*, 2018 ; McPherson & Pincus, 2017).

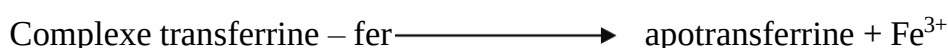
1.2. Signification :

Le fer sérique est le fer qui circule dans le sang et qui est lié à une protéine appelée transferrine.

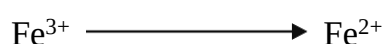
1.3. Réaction biochimique :

Généralement, le dosage s'effectue par une méthode colorimétrique :

- **Dissociation** des ions Fe^{3+} du complexe transferrine-fer à l'aide d'acides ou de détergents :



- **Réduction** des ions Fe^{3+} en ions Fe^{2+} :



- **Réaction des ions Fe^{2+}** conduisant un complexe coloré :



2. Dosage de la ferritine sérique :

2.1. Principe du paramètre :

Le dosage de la ferritine sérique s'effectue grâce à une technique immunologique qui permet de mesurer cette protéine de réserve du fer.

La ferritine sérique fonctionne en tant qu'antigène, se liant spécifiquement à des anticorps anti-ferritine et formant ainsi un complexe quantifiable (Rifai *et al.*, 2018, Burtis & Bruns, 2015).

2.2. Signification :

La ferritine sérique est l'indicateur le plus pertinent des réserves de fer (Cullis, 2011).

2.3. Réaction biochimique :

Le dosage de la ferritine s'effectue par une réaction immunologique du type sandwich, qui nécessite la formation d'un complexe antigène-anticorps détecté grâce à un signal enzymatique ou luminescent proportionnel à la concentration en ferritine (Wild, 2013 ; Worwood, 1979).

3. Transferrine :

3.1. Principe du paramètre :

Le principe repose sur la liaison anticorps-transferrine, produisant un trouble proportionnel à la concentration.

3.2. Signification :

La transferrine sérique est la principale protéine responsable du transport du fer dans l'organisme (Friganović *et al.*, 2024).

3.3. Réaction biochimique :

Transferrine (Ag) + anticorps anti-Transferrine (Ac) → complex immune Ag–Ac

4. Capacité totale de fixation de fer (CTF) :

4.1. Principe du paramètre :

La C.T.F. est déterminée par addition d'une quantité suffisante de fer Fe^{3+} dans le sérum pour saturer l'ensemble des sites de fixation du fer de l'apotransferrine. L'excès de Fe^{3+} est éliminé par adsorption sur de la poudre de carbonate de magnésium basique. Après centrifugation, le fer lié qui reste dans le surnageant est dosé par méthode directe REF 92108 (Frêne) ou par méthode avec déprotéinisations REF 80008 (SFBC).

4.2. Signification :

Est la mesure de la quantité maximale de fer que les protéines sériques, principalement l'apotransferrine, peuvent lier.

5. Coefficient de Saturation (Cst) :

5.1. Principe du paramètre :

Il permet d'évaluer la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse et d'orienter le diagnostic des troubles du métabolisme du fer.

5.2. Signification :

Le CST exprime le pourcentage des sites de fixation de la transferrine occupés par le fer.

5.3. Calcul :

Elle est déterminée par calcul à partir du dosage de la transferrine selon la formule :

$$\text{CST (\%)} = (\text{Fer sérique} / \text{Capacité totale de fixation du fer [CTF ou TIBC]}) \times 100$$

IV. Diagnostics de la maladie de Crohn

1. Interrogatoire clinique :

L'interrogatoire clinique représente la phase initiale du diagnostic de la maladie de Crohn et offre des indications pour identifier une affection inflammatoire chronique intestinale en examinant les caractéristiques, la durée et l'impact des symptômes digestifs et non digestifs (**Torres et al., 2017**).

- Cette étape est très importante pour les femmes enceintes. En effet, certaines femmes enceintes peuvent présenter des signes qui peuvent être confondus avec des changements physiques normaux qui se produisent pendant la grossesse.

Les signes les plus caractéristiques de la MC sont :

- Une diarrhée chronique ou une modification du transit de plus de 4 semaines.
- Une perte de poids et des douleurs abdominales.
- La présence de sang et/ou de glaires dans les selles.
- Les manifestations extra-digestives (atteintes articulaires, cutanées, oculaires).

2. Analyses biologiques :

L'objectif du bilan biologique initial est d'évaluer l'activité inflammatoire, l'état nutritionnel et les complications associées.

Le bilan standard inclut :

- Une Numération formule sanguine (NFS) : pour détecter une anémie, une hyperleucocytose ou une thrombocytose.
- La CRP (Protéine C-Réactive) et la vitesse de sédimentation, indicateurs de l'inflammation « une CRP > 5 mg/L est très spécifique pour détecter une activité endoscopique de la MC. »
- L'albuminémie et les protéines totales, qui sont des indicateurs de l'état nutritionnel.
- En cas de soupçon de malabsorption, on procède à la mesure des taux de vitamine B12, de folates et de vitamine D.
- Les tests sérologiques (ASCA, ANCA) sont peu utiles pour le diagnostic de MC.

- Le bilan martial (fer sérique, ferritine, transferrine, capacité totale de fixation du fer et coefficient de saturation) ; la carence en fer dépend du niveau d'inflammation.
 - ✓ Chez les patients sans preuve clinique, endoscopique ou biologique d'activité, une ferritinémie $< 30 \mu\text{g/L}$ est un critère approprié pour diagnostiquer une carence martiale absolue (**Dignass et al., 2015**).
 - ✓ En cas d'inflammation, une ferritinémie entre $30 \mu\text{g/L}$ et $100 \mu\text{g/L}$ peut être en rapport avec une carence martiale fonctionnelle ou une carence associée à l'inflammation (**Dignass et al., 2015**).

3. Imagerie et radiodiagnostic :

L'imagerie utilise des examens non-invasifs et oriente le diagnostic avant de pratiquer un acte invasif (**Lichtenstein et al., 2018**).

Ces examens sont réalisés principalement à l'aide de deux méthodes d'imagerie (**Hamouch, 2018**) :

- La tomodensitométrie (TDM).
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale.

Une radiographie abdominale sans préparation est systématiquement réalisée lors des épisodes sévères. Elle sert à détecter une complication (colectasie, perforation ou occlusion).

L'échographie et le scanner abdominal sont désormais les examens indispensables pour détecter la présence d'un abcès ou d'une fistule.

L'IRM permet un bilan précis des manifestations anopérinéales en cas de fistules ou d'abcès.

Ces méthodes d'imagerie permettent de mettre en évidence des fistules, des occlusions ou des abcès qui sont des anomalies du tube digestif souvent décrites chez les patients souffrant de MC (**Lichtenstein et al., 2018**).

4. Examens histologiques :

4.1. Principe :

L'examen histologique repose sur l'analyse microscopique de fragments de muqueuse digestive obtenus lors d'une iléo-coloscopie avec biopsies étagées, les prélèvements étant fixés au formol, inclus en paraffine, coupés puis colorés.

Le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin repose principalement sur l'examen histopathologique des biopsies endoscopiques. L'évaluation endoscopique combinée à la biopsie et à l'analyse histopathologique reste le gold standard pour l'évaluation de l'inflammation dans la maladie de Crohn (**Jarmakiewicz-Czaja et al., 2024**).

Les critères diagnostiques majeurs incluent la présence d'ulcérations longitudinales, d'un aspect en pavage et de granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse, ces derniers nécessitant une lecture par un pathologiste familier de la pathologie digestive (**Nakase et al., 2021**).

4.2. But :

L'analyse des échantillons biopsiques effectués lors de la fibroscopie, ou celle des spécimens opératoires, permet de :

- Il permet d'abord le diagnostic positif et différentiel, en particulier pour distinguer la maladie de Crohn de la rectocolite hémorragique et de la tuberculose intestinale, cette dernière étant caractérisée par des granulomes caséux de grande taille (**Shen et al., 2025**).
- Il contribue à la caractérisation de la fibrose intestinale, qui se développe en réponse au processus inflammatoire chronique touchant les couches profondes de la paroi (**Jarmakiewicz-Czaja et al., 2024**).

Enfin, il a été observé une discordance marquée entre les évaluations endoscopique et histologique de l'inflammation muqueuse dans la maladie de Crohn iléale active, même pour les biopsies ciblées sur le bord d'un ulcère (**Lee et al., 2025**), soulignant la nécessité

de corrélérer les données cliniques, endoscopiques et histologiques dans une approche multidisciplinaire.



Résultats et Discussion



Notre travail est basé sur une étude descriptive rétrospective visant à évaluer le statut martial chez les femmes enceintes atteintes de la maladie de Crohn, en effectuant des dosages biologiques comprenant le fer sérique, la ferritine, la transferrine, le facteur de saturation de la transferrine (Csat) et la capacité totale de fixation du fer (TIBC), sur 6 cas cliniques féminins, âgés de 20 à 33 ans.

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, caractérisée par une inflammation pariétale segmentaire pouvant affecter l'ensemble du tube digestif. Elle est responsable, entre autres, de perturbations majeures du métabolisme du fer par trois mécanismes principaux : la malabsorption du fer dans la muqueuse intestinale enflammée, les microhémorragies chroniques dans le tractus gastro-intestinal et la rétention du fer par les protéines inflammatoires aiguës, en particulier la ferritine et l'hepcidine (**Ganz T, 2013**). La carence en fer représente la complication hématologique la plus fréquente chez les patients atteints de MICI, touchant entre 36 % et 76 % d'entre eux selon les études (**Dignass et al., 2015 ; Stein et al., 2010**).

La grossesse constitue, de son côté, un état physiologique qui augmente considérablement les besoins en fer de l'organisme maternel, estimés à environ 1 000 mg sur toute la durée de la gestation, en raison de l'expansion du volume érythrocytaire et des besoins de développement du fœtus (**Milman, 2011**). La combinaison de ces deux affections – la grossesse et la maladie de Crohn – crée un environnement très sensible à la carence en fer, rendant l'interprétation des résultats des tests de laboratoire extrêmement difficile, car la ferritine, une protéine associée à la phase aiguë de l'inflammation, est faussement élevée dans le contexte de l'inflammation et peut masquer une grave carence en fer (**Manuel MSD, 2025 ; SFHGL, 2019**).

Cas clinique N°01 : Patiente Ch. I Agée de 33 ans, 3^{ème} grossesse avec diabète gestationnel.

Le fer, la transferrine et la capacité de saturation du fer de cette patiente sont majoritairement inférieures à la normale à l'exception de la ferritine qui est élevée au-dessus des valeurs de référence, et de la TIBC qui se situe dans les valeurs hautes de la norme. La diminution de la concentration du fer est due soit aux pertes par saignement intestinal et/ou une perte de biodisponibilité intestinale (Mauvaise assimilation du fer) suite aux restrictions du régime alimentaire ; ainsi qu'à l'inflammation chronique de la muqueuse digestive liée à la maladie de Crohn.

La diminution du fer à 15 µg/dl [25–158 µg/dl] ; traduit une hyposidérémie marquée, montrant une insuffisance du fer circulant pour répondre aux besoins érythropoïétiques et tissulaires. Dans le contexte de la maladie de Crohn ; cette baisse résulte principalement de la malabsorption intestinale du fer due à l'inflammation chronique de la muqueuse digestive, qui diminue l'expression des transporteurs de fer (DMT1 et ferroprotine) dans les entérocytes. S'ajoute à cela l'action d'hepcidine, un peptide hépatique dans la synthèse est fortement stimulé par les cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF-α) sécrétés lors des poussées inflammatoires de la MICI, et qui bloque l'export du fer des cellules intestinales et macrophagique vers la circulation sanguine, ce qui est aggravé l'hyposidérémie (**Ganz T, 2013**). La grossesse aggrave davantage ce tableau en augmentant les besoins en fer d'environ 1 000 mg sur toute la durée de la gestation, sans que l'absorption intestinale, compromise par la MICI active, ne puisse compenser ce déficit (**Milman, 2011**).

La ferritine à 408 ng/ml [13–400 ng/ml], dépassant les valeurs normales, ne doit à l'aucun cas être interprétée comme un signe de surcharge en fer. Lorsqu'une maladie inflammatoire chronique telle que la maladie de Crohn est présente, la ferritine agit comme une protéine de phase aiguë de l'inflammation, et son niveau s'élève en réponse aux cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF-α), indépendamment des réserves réelles en fer de l'organisme (**SFHGE, 2019 ; La Revue du Praticien, 2025**). Cette élévation dite réactionnelle peut masquer une carence martiale profonde, phénomène bien documenté dans la littérature chez les patients atteints de MICI. Par ailleurs, le

diabète gestationnel dont souffre cette patiente constitue un facteur supplémentaire d'hyperferritinémie, le syndrome métabolique et la résistance à l'insuline étant associés à une augmentation de la production hépatique de ferritine (**Weiss & Goodnough, 2005**). De ce fait, la ferritine élevée chez cette patiente traduit un état inflammatoire et métabolique, est non des réserves satisfaisantes en fer.

La transferrine réduite à 99,2 µg/dl [125–392 µg/dl] confirme ce diagnostic d'anémie inflammatoire. Contrairement à la carence martiale isolée ou la transferrine est généralement élevée – le foie augmentant sa production de transferrine pour s'approprier le peu de fer présent – l'inflammation chronique diminue la synthèse hépatique de transferrine via la répression des cytokines pro-inflammatoires, provoquant une diminution de sa concentration plasmique. Cette configuration « fer bas, ferritine élevée, transferrine basse » est le profil caractéristique de l'anémie des maladies chroniques avec carence martiale associée, fréquemment décrit chez les patients atteints de MICI (**SFHGL, 2019 ; Manuel MSD, 2025**). Le coefficient de saturation de la transferrine à 19 % [25–35 %], inférieure à la norme, confirme que la transferrine présente (déjà en faible quantité) n'est pas partiellement chargée en fer, ce qui est constitué un autre indice d'une insuffisance de fer pour l'érythropoïèse. La TIBC à 500 µg/dL [150–550 µg/dl], bien que dans les limites hautes de la normale, ne doit pas être interprétée de façon isolée et ne constitue pas un argument contre la carence martiale dans ce contexte.

Concernant le régime alimentaire, cette patiente a besoin d'une gestion nutritionnelle spécifique et stricte, prenant en considération la maladie de crohn, la grossesse et le diabète gestationnel. Il est recommandé de privilégier les aliments riches en fer héminique à haute biodisponibilité tels que les viandes rouges maigres, la volaille et le poisson, car le fer héminique est absorbé à hauteur de 15 à 35 % contre seulement 2 à 10 % pour le fer non héminique (**Moretti D et al ; 2006**). La consommation de vitamine C (agrumes, poivrons, kiwi) lors des repas est fortement conseillée pour potentialiser l'absorption du fer non héminique. En revanche, il convient d'éviter la consommation simultanée de thé, café, calcium et produits laitiers avec les aliments riches en fer, car ces substances inhibent son absorption (**Hallberg L et al., 1992**).

Dans le cadre du diabète gestationnel, les sucres raffinés et les glucides à index glycémique élevé doivent être limités au profit d'aliments à index glycémique bas. La prévention de l'anémie par carence martiale au cours de la grossesse repose avant tout sur l'information et l'éducation nutritionnelles ainsi que sur le dépistage précoce des femmes à risque à l'aide d'un bilan biologique minimal comprenant un hémogramme et un dosage de la ferritine sérique ; les risques de complications maternelles et périnatales d'une anémie ferriprive dépendent de sa sévérité, de son terme d'apparition et de son mode d'installation, ce qui justifie une prise en charge urgente chez cette patiente **(Beucher *et al* ;2011)**. Compte tenu de la sévérité de la carence martiale et du contexte de MICI active, une supplémentation en fer par voie intraveineuse est recommandée en première intention, la voie orale étant souvent inefficace et mal tolérée **(Beucher *et al.*, 2011 ; SFHGL, 2019)**.

Cas clinique N°02 : Patiente C. I Agée de 31ans ; 2^{ème} grossesse

Le bilan martial partiel de cette patiente montre un fer sérique et une ferritine dans les valeurs normales. Cependant, la situation de 2^{ème} grossesse associé à la maladie de crohn nécessite une analyse prudente de ces résultats ; car chaque grossesse successive épuise progressivement les réserves en fer du corps. Les paramètres transferrine ; Csat ; TIBC n'ont pas été dosés.

Le fer sérique à 102 µg/dl [25–158 µg/dl] est dans les intervalles normaux, pouvant indiquer une maladie de crohn en phase de rémission ou d'une supplémentation martiale en cours. Néanmoins, le cadre d'une 2^{ème} grossesse constitue un facteur de risque majeur : chaque grossesse successive diminue les réserves en fer du corps, et les femmes ayant déjà plusieurs grossesses sont particulièrement susceptibles de souffrir d'une carence en fer, surtout si les grossesses sont rapprochées. La fréquence des carences martiales chez les femmes enceintes évolue de 15,2 % au premier trimestre à plus de 42,2 % au troisième trimestre (**Karfo R et al ;2023**)., montrant l'évolution dynamique progressive de cette carence durant la grossesse.

La ferritine à 148 ng/ml [14–200 ng/ml] se situe dans les plages normales. Néanmoins, comme pour la précédente patiente souffre de Crohn, cette mesure doit être interprétée avec prudence, car la ferritine est une protéine réactive de la phase aiguë dont le taux est augmenté de façon artificielle par l'inflammation chronique des MICI, représentant davantage le degré d'inflammation que les véritables réserves en fer (**La Revue du Praticien, 2025**). En résumé, un bilan martial complet incluant transferrine, Csat et TIBC ainsi qu'un dosage de la CRP sont indispensables pour évaluer correctement le statut en fer de cette patiente et adapter la prise en charge (**Short et al ; 2013**).

Sur le plan nutritionnel, une alimentation équilibrée et riche en fer est fortement recommandée pour cette patiente afin de prévenir l'installation d'une carence lors de cette deuxième grossesse. Beucher et al. (2011) recommandent une NFS et un dosage de la ferritine à chaque trimestre chez les femmes à risque, et soulignent que la supplémentation en fer ne doit être instaurée qu'en cas de carence avérée documentée biologiquement. Les sources de fer héminique (viandes rouges maigres, foie de veau,

poulet, thon) doivent être consommées régulièrement, associées à des aliments riches en vitamine C lors de chaque repas pour optimiser l'absorption intestinale du fer (**Hallberg L *et al* ;1992**). Les légumineuses (lentilles, pois chiches, haricots) constituent également une bonne source de fer non héminique et sont généralement bien tolérées en phase de rémission de la maladie de Crohn. Il convient de limiter la consommation de thé, café et produits laitiers en dehors des repas principaux afin d'éviter l'inhibition de l'absorption du fer. Une supplémentation préventive en fer par voie orale peut être envisagée en accord avec le médecin traitant et le gastroentérologue (**Hurrell R et Egli I, 2010**).

Cas clinique N°03 : Patiente S. H Agée de 28ans ; 1^{ère} grossesse

Les valeurs de cette patiente sont globalement dans les limites normales ; sauf pour Csat qui est supérieur à la normale. Cependant, la ferritine et la transferrine se situent dans les valeurs inférieures de leur plage de référence respectif, ce qui en lien avec la maladie de crohn et de la grossesse ; impose une interprétation délicate et une attention clinique renforcée.

Le fer sérique à 154,54 µg/dl [25–158 µg/dl] se trouve à la limite maximum de la norme. Cependant, le fer sérique est un paramètre soumis à une grande variabilité intra-individuelle, notamment des fluctuations nycthémérales, l'influence des repas et des traitements en cours, ce qui en fait un marqueur peu fiable pour évaluer les réserves globales en fer de l'organisme lorsqu'il est utilisé seul (**Short et al., 2013**). Il doit donc être analysé conjointement aux autres paramètres du bilan martial.

La ferritine à 38 ng/ml [13–400 ng/ml] se trouve dans les limites inférieures de la norme et doit être interprétée avec précaution. Selon les recommandations de la société française d'Hépatogastroentérologie, chez un patient atteint de MICI avec une inflammation active, un taux de ferritine en dessous de 100 ng/ml peut masquer une véritable carence martiale, car la ferritine est une protéine de phase aiguë dont le niveau est faussement élevé par l'état inflammatoire chronique lié à la maladie de Crohn (**SFHGL, 2019**). Dans ce contexte ; une ferritine à 38ng/ml peut en fait révéler des réserves en fer limites, insuffisantes pour répondre aux besoins accrus durant la grossesse.

La transferrine à 160 µg/dl [125–392 µg/dl], se situant dans les valeurs inférieures de la norme, indique une légère réduction de la capacité de transport du fer, en accord avec un état inflammatoire léger associé à la MICI. La Csat à 49 % [25–35 %] dépasse la limite supérieure de la norme. Cette élévation paradoxale, liée à une ferritine faible et une transferrine basse à la normale, peut s'expliquer par le fait que la quantité réduite de la transferrine circulante est presque totalement saturée par le peu de fer disponible, donnant un Csat élevé sans pour autant indiquer des réserves abondantes. La TIBC à 315 µg/dl [150–550 µg/dl] est dans les valeurs normales, confirme une capacité de fixation globalement préservée. En conclusion ; bien que les valeurs soient globalement

dans les normes, la ferritine faible dans le cadre de MICI et de grossesse nécessite à une surveillance étroite est une réévaluation trimestrielle du bilan martial complet **(FMC-HGE, 2021)**.

Bien que le bilan soit globalement satisfaisant, une alimentation enrichie en fer est recommandée de manière préventive dans ce contexte de MICI et de grossesse. Selon Beucher et al. (2011), en l'absence de carence martiale avérée, le rapport bénéfices–risques n'est pas en faveur d'une supplémentation systématique, mais la prévention repose sur l'information nutritionnelle et le dépistage précoce des femmes à risque. Il est conseillé d'augmenter la consommation d'aliments riches en fer héminique (viandes rouges maigres, foie, poisson), d'associer systématiquement une source de vitamine C aux repas pour optimiser l'absorption du fer non héminique (légumineuses, épinards, lentilles), et d'éviter les inhibiteurs de l'absorption du fer (thé, café, son de blé, phytates) lors des repas principaux **(Hurrell R et Egli I, 2010)**. Un suivi trimestriel du bilan martial est indispensable afin de détecter précocement toute évolution vers une carence franche.

Cas clinique N°04 : Patiente L. Kh Agée de 27ans ; 2^{ème} grossesse

Le bilan martial de cette patiente est le plus préoccupant de la série étudiée. Le fer sérique et la transferrine sont tous les deux largement en dessous des valeurs normales, traduisant une carence martiale absolue sévère avec un épuisement presque total des réserves en fer. Cette situation est d'autant plus alarmante qu'elle se manifeste dans un cadre de 2^{ème} grossesse et de maladie de crohn active. Les paramètres transferrine ; Csat ; TIBC n'ont pas été dosés.

Le fer sérique à 18 µg/dl [25–158 µg/dl] est bien en dessous de la limite inférieure de la norme, indique une hyposidérémie franche. Dans le cadre de maladie de crohn, cette hyposidérémie provient de la malabsorption intestinale du fer, des micro-saignements digestifs chroniques et du blocage du fer par l'hepcidine stimulée par l'inflammation (**Ganz T, 2013**). La grossesse précédente a également déjà utilisé les réserves en fer de cette patiente, qui n'ont probablement pas été correctement reconstituées entre les deux grossesses.

La ferritine abaissée à 8,90 ng/ml [14–200 ng/ml], bien en dessous du seuil minimum, signifie que les réserves de fer dans le corps sont quasiment totalement épuisées. Ce résultat est d'autant plus alarmant que, dans un contexte d'inflammation chronique (maladie de crohn), la ferritine est normalement surestimée par le phénomène de protéine de phase aiguë ; si malgré cet effet haussier la ferritine reste à 8,90 ng/ml, cela signale une déplétion significative et incontestable des réserves de fer (**SFHGL, 2019 ; Université de Berne / SGGG, 2021**). Les micro-saignements digestifs, complication fréquente et souvent sous-estimée de la maladie de Crohn, ont très probablement contribué à aggraver ces pertes martiales de façon chronique (**Stein et al., 2010 ; Dignass et al., 2015**).

Selon les recommandations internationales, une ferritine inférieure à 15 ng/ml pendant la grossesse représente une indication formelle de traitement martial, et en cas de MICI active, la supplémentation intraveineuse en fer est recommandée en première intention, la voie orale étant souvent inefficace et mal tolérée en contexte inflammatoire (**World Health Organization ; Dignass et al., 2015**).

Sur le plan du régime alimentaire, compte tenu de la sévérité de la carence martiale, la supplémentation intraveineuse en fer est prioritaire et indispensable, la voie orale étant insuffisante et souvent mal tolérée en contexte de MICI active. Beucher et al. (2011) confirment que le traitement par fer intraveineux permet seul une reconstitution complète des réserves martiales, avec un gain d'hémoglobine supérieur à celui de la voie orale, et représente la voie de choix chez les femmes enceintes présentant une anémie ferriprive sévère. Parallèlement au traitement médical, une alimentation adaptée doit être mise en place : consommation quotidienne d'aliments riches en fer héminique bien tolérés tels que la viande de volaille, le poisson blanc et les œufs, association systématique d'une source de vitamine C à chaque repas (jus d'orange frais, kiwi, poivron cru) pour maximiser l'absorption du fer, et éviction stricte des inhibiteurs de l'absorption du fer (thé, café, calcium en même temps que les repas ferriques) (**Moretti D et al., 2006 ; Hallberg L et al., 1992**). Les aliments riches en acide folique (légumes verts cuits, légumineuses) sont également recommandés en raison de leur rôle dans l'érythropoïèse et la prévention des anémies carencielles. Un suivi nutritionnel par une diététicienne spécialisée en MICI est vivement conseillé pour cette patiente (**ECCO, 2025**).

Cas clinique N°05 : Patiente B.Y Agée de 25ans ; 1^{ère} grossesse

Le fer, la ferritine de cette patiente sont dans les valeurs normales ; mais tous deux proches des limites inférieures de leurs intervalles de référence respectifs. Ce profil biologique ; en lien avec la maladie de crohn et une 1^{ère} grossesse. Suggère une carence martiale débutante ou fonctionnelle nécessitant une surveillance étroite. Les paramètres transferrine ; Csat ; TIBC n'ont pas été dosés.

Le fer sérique à 28 µg/dL [25–158 µg/dl], se situant près de la limite inférieure de la norme, indique une diminution de la disponibilité du fer circulant et suggère un état pré-carence ou de carence initiale, en contexte de 1^{ère} grossesse et maladie de crohn cette valeur doit être considérée avec la plus grande attention, puisque les besoins en fer augmentent progressivement durant les trimestres de la grossesse ; atteignant leur maximum au troisième trimestre. Si la situation n'est pas rectifiée rapidement, une véritable carence martiale pourrait s'installer dans les semaines à venir ; pouvant conduire à une anémie ferriprive (**Karfo R et al ;2023**). La malabsorption intestinale liée à l'inflammation de la muqueuse et les éventuels micro-saignements digestifs associés à la maladie de Crohn contribuent à maintenir un bilan en fer déficitaire même lors d'un premier épisode gestationnel (**Dignass et al., 2015**).

La ferritine à 38 ng/mL [14–200 ng/ml] est dans les valeurs normales du laboratoire, mais doit être interprétée en tenant compte de l'effet inflammatoire de la maladie de Crohn. La ferritine étant une protéine de phase aiguë, son niveau est faussement élevé en raison de l'inflammation chronique de la MICI, et les réserves réelles en fer peuvent être inférieures à ce que suggère la valeur de 38 ng/mL. La SFHGL (2019) souligne qu'une ferritine en dessous de 100 ng/mL chez un patient ayant une MICI avec inflammation active doit signaler un risque d'épuisement des réserves en fer. La FMC-HGE (2021) souligne que Csat constitue un paramètre complémentaire essentiel pour confirmer le diagnostic dans de tels cas. L'absence de dosage de la transferrine, du Csat et de la TIBC pour cette patiente limite l'interprétation complète de son bilan ; un bilan martial complet, accompagné du dosage de la CRP, est fortement conseillé pour une évaluation précise de son statut en fer.

Sur le plan nutritionnel, une intervention diététique précoce et ciblée est indispensable pour cette patiente afin de prévenir l'aggravation de la carence martiale au cours de la grossesse. Beucher et al. (2011) insistent sur le fait qu'une supplémentation orale en fer peut être instaurée chez les femmes enceintes présentant une carence débutante, à condition d'adapter le dosage à la profondeur de la carence et à la tolérance digestive, et de contrôler la NFS et la ferritinémie après 4 semaines de traitement. Il est recommandé d'augmenter l'apport en aliments riches en fer héminique (viandes rouges maigres, volaille, poisson, fruits de mer), d'associer systématiquement des sources de vitamine C à chaque repas pour maximiser l'absorption intestinale du fer, et d'intégrer des sources de fer non héminique bien tolérées selon la phase de la maladie de Crohn, comme les lentilles cuites, les haricots blancs et les épinards cuits (**Hurrell R et Egli I, 2010**). Il est conseillé d'éviter la consommation de thé, café, son de blé et produits laitiers lors des repas riches en fer. Une supplémentation orale en fer à faible dose peut être initiée en accord avec le médecin traitant, en préférant des formes mieux tolérées sur le plan digestif (fer ferreux à libération prolongée). Un suivi nutritionnel régulier tout au long de la grossesse est fortement recommandé (**ECCO, 2025**).

Cas clinique N°06 : Patiente R.F Agée de 20ans ; 1^{ère} grossesse ; atteinte la maladie de crohn depuis l'âge de 15ans.

Le bilan martial partiel de cette patiente montre un fer sérique à la limite basse de la normale et une ferritine dans les plages normales. Cependant, la spécificité de cette patiente réside dans l'ancienneté de sa maladie de Crohn, diagnostiquée à 15 ans, soit 5 ans d'évolution avant la grossesse, ce qui entraîne une déplétion progressive et insidieuse des réserves en fer. Les paramètres transferrine, Csat et TIBC n'ont pas été mesurés, ce qui constitue une limite pour l'interprétation complète du bilan.

Le fer sérique à 30 µg/dL [25–158 µg/dl], bien que techniquement dans les valeurs normales, se trouve à la limite inférieure de la norme et est particulièrement bas pour une femme enceinte. Ce résultat témoigne d'une disponibilité réduite du fer circulant, probablement due à une malabsorption intestinale chronique et aux micro-saignements digestifs répétés engendrés par 5 ans d'évolution de la maladie de Crohn. La maladie de Crohn à début pédiatrique (avant 18 ans), comme c'est le cas chez cette patiente dont la maladie a débuté à 15 ans, est considérée comme plus diffusée et potentiellement plus grave, avec une atteinte accrue de l'intestin grêle proximal (zone principale d'absorption du fer alimentaire au niveau du duodénum et du jéjunum proximal) ; ce qui explique la sensibilité particulière de cette patiente à la carence en fer. La grossesse vient aggraver ce déséquilibre en multipliant les besoins en fer de l'organisme.

La ferritine à 125 ng/mL [14–200 ng/ml] se situe dans la plage normale. Pour une patiente souffrant de la maladie de Crohn depuis cinq ans, un état inflammatoire léger persiste probablement même lors de la rémission clinique apparente, ce qui augmente artificiellement le taux de ferritine et peut dissimuler une carence en fer sous-jacente. Les recommandations de la SFHGL indiquent qu'une ferritine inférieure à 100 ng/mL chez un patient avec MICI inflammatoire active est insuffisante pour exclure une carence, et que même des valeurs supérieures restent à interpréter avec prudence en contexte inflammatoire (SFHGL, 2019).

L'absence des mesures de la transferrine, du Csat et de la TIBC représente une limite importante de l'évaluation de cette patiente ; ces paramètres auraient été utiles

pour clarifier la carence, qu'elle soit fonctionnelle ou absolue, et pour guider le traitement adapté.

Sur le plan du régime alimentaire, les patients atteints de maladie de Crohn à début précoce nécessitent une attention nutritionnelle particulière. Beucher et al. (2011) insistent sur le fait que le dépistage précoce de l'anémie ferriprive chez les femmes enceintes à risque doit reposer sur un hémogramme et un dosage de la ferritine sérique dès le premier trimestre, ce qui est d'autant plus justifié chez une patiente cumulant MICI ancienne et grossesse. Il est recommandé de privilégier une alimentation riche en fer biodisponible, adaptée à la tolérance digestive individuelle, en évitant les aliments irritants pour la muqueuse intestinale enflammée (épices, aliments riches en fibres insolubles lors des poussées). Les aliments riches en fer héminique bien tolérés (volaille, poisson, viandes maigres cuites) doivent être favorisés, associés à une prise de vitamine C pour optimiser l'absorption (**Moretti D et al., 2006**). En période de rémission, les légumineuses cuites et les légumes verts cuits peuvent être progressivement réintroduits comme sources de fer non héminique. Une supplémentation orale en fer peut être envisagée en période de rémission si la tolérance digestive le permet, en préférant des formes à libération prolongée moins irritantes pour la muqueuse (**Dignass et al., 2015**).

Tableau récapitulatif du bilan martial des patientes :

Avant de présenter le tableau récapitulatif, il est important d'expliquer la différence observée dans les valeurs de référence de la ferritine entre les patientes de notre étude. En effet, deux intervalles de référence ont été utilisés : [13–400 ng/ml] pour les patientes C.I. (33 ans) et S.H., et [14–200 ng/ml] pour les patientes R.F., C.I. (31 ans), L.K. et B.Y. Cette différence n'est pas négligeable nécessite une explication scientifique précise.

Les valeurs de référence biologiques ne sont pas universelles et varient d'un laboratoire à l'autre, d'un appareil à l'autre, et d'une population à l'autre. Cette variabilité est bien documentée dans la littérature scientifique et résulte de plusieurs facteurs. Premièrement, les valeurs de référence sont établies par chaque laboratoire à partir d'une population de référence locale, qui peut différer sur le plan génétique, nutritionnel, environnemental et démographique de la population étudiée (**Thomas L, 2012**). Deuxièmement, les techniques analytiques utilisées pour le dosage de la ferritine — telles que l'immun turbidimétrie, l'immunofluorescence (ELFA), l'électrochimiluminescence (ECLIA) ou l'ELISA — peuvent présenter des variations inter-méthodes en raison de différences de standardisation, de calibration et de réactifs utilisés, ce qui peut conduire à des résultats légèrement différents pour un même échantillon (**Infusino I & Panteghini M, 2012**). Troisièmement, les réactifs et les lots de calibrates utilisés par les automates peuvent varier entre les commandes, entraînant des écarts inter-lots pouvant aller jusqu'à 10 à 15 % pour certains marqueurs (**Infusino I et Panteghini M, 20132**). Ainsi, dans notre étude, la différence entre les intervalles [13–400 ng/ml] et [14–200 ng/ml] reflète très probablement l'utilisation de deux lots de réactifs ou de deux calibrations différentes au sein du même laboratoire, ou encore l'application de valeurs de référence provenant de populations de référence différentes selon les notices des kits utilisés.

Ce phénomène soulève également la question des faux résultats biologiques. Un résultat peut être faussement normal ou faussement pathologique en raison de plusieurs interférences analytiques, notamment l'hémolyse, la lipémie ou l'ictère, qui peuvent altérer certaines méthodes de dosage. Par ailleurs, la présence d'anticorps hétérophiles

dans le sérum peut interférer avec les anticorps utilisés dans les techniques immunologiques, entraînant des biais analytiques. Enfin, l'inflammation systémique influence l'interprétation de certains marqueurs biologiques, en particulier la ferritine, qui est une protéine de phase aiguë pouvant être augmentée indépendamment du statut martial (**Kricka Larry J., 2000**).

Dans le contexte précis de notre étude, la ferritine — étant une protéine de la phase aiguë — représente le marqueur le plus sujet aux faux résultats normaux : une ferritine dans l'intervalle de référence du laboratoire peut en réalité masquer une carence martiale profonde chez une patiente atteinte de maladie de Crohn, car l'inflammation chronique rehausse artificiellement son taux (**SFHGL, 2019 ; Infusino I et Panteghini M, 2012**). Il est donc impératif, lors de l'interprétation du bilan martial dans ce contexte, de toujours coupler le dosage de la ferritine au dosage de la CRP afin de quantifier le degré d'inflammation et de pondérer en conséquence la valeur de la ferritinémie mesurée.

Patientes	Âge (Année)	Nombre de grossesse	Paramètre de statut martial				
			Fer (µg/dl) [25–158]	Ferritine (ng/ml) [13–400] *	Transferrine (µg/dl) [125–392]	Csat (%) [25–35]	TIBC (µg/dl) [150–550]
Ch. I	33	3ème grossesse + DG	15 ↓	408 ↑	99,2 ↓	19 ↓	500
C. I	31	2ème grossesse	102	148	///	///	///
S. H	28	1ère grossesse	154,54	38	160	49 ↑	315
L. K	27	2ème grossesse	18 ↓	8,90 ↓	///	///	///
B. Y	25	1ère grossesse	28 ↓	38	///	///	///
R. F	20	1ère grossesse	30 ↓	125	///	///	///

* Norme ferritine [13–400 ng/ml] pour C.I (33 ans) et S.H ; [14–200 ng/ml] pour R.F, C.I (31 ans), L.K et B.Y (selon valeurs de référence du kit utilisé au laboratoire). DG : Diabète Gestationnel. TIBC : Capacité Totale de Fixation du Fer. Csat : Coefficient de Saturation de la Transferrine. /// : paramètre non dosé. ↓ : valeur inférieure à la norme. ↑ : valeur supérieure à la norme.

Conclusion et Perspectives

La maladie de Crohn représente une pathologie chronique dont les conséquences dépassent le cadre digestif pour inclure des complications nutritionnelles majeures, notamment la carence en fer. Chez la femme enceinte, cette situation est particulièrement préoccupante en raison des besoins accrus en fer et des risques potentiels pour la mère et le fœtus. L'examen biologique du bilan martial occupe une place très importante dans la démarche diagnostique et dans le suivi des femmes enceintes atteintes de maladie de Crohn, une pathologie grave pouvant entraîner de nombreuses complications hématologiques parmi lesquelles la carence martiale est la plus fréquente, cette dernière créant, en association avec la grossesse, un contexte de double vulnérabilité majeure pouvant conduire à une anémie ferriprive aux conséquences maternelles et périnatales potentiellement graves.

À travers l'analyse individuelle des six cas cliniques inclus dans ce travail, il ressort clairement que la combinaison de ces deux états « grossesse et maladie de Crohn » génère un terrain particulièrement propice au développement d'une carence martiale, dont la détection et l'interprétation biologiques sont rendues difficiles par les interférences de l'inflammation chronique sur les marqueurs classiques du métabolisme du fer, notamment la ferritine qui perd une part importante de sa fiabilité diagnostique en raison de son élévation induite par les cytokines pro-inflammatoires, indépendamment des réserves réelles en fer, ce qui peut conduire à une sous-estimation de la carence et retarder une prise en charge adéquate, d'où la nécessité d'associer au bilan martial classique des paramètres complémentaires tels que la CRP et le récepteur soluble de la transferrine.

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge de la carence martiale dans ce contexte doit être individualisée, le fer oral étant utilisé en première intention pour les formes légères à modérées en phase de rémission mais souvent mal toléré, tandis qu'en cas de maladie active ou de carence sévère, la voie intraveineuse est privilégiée permettant une correction rapide et efficace, d'autres alternatives comme le fer liposomal ou les formes à libération prolongée offrant une meilleure tolérance. Par ailleurs, l'hygiène de vie et le régime alimentaire jouent un rôle fondamental dans la prévention

et la correction de la carence martiale chez ces patientes : un régime riche en sources de fer héminique, associé à une consommation systématique de vitamine C lors des repas pour optimiser l'absorption du fer non héminique, doit être encouragé et personnalisé en fonction de la tolérance digestive individuelle de chaque patiente selon la phase active ou de rémission de sa maladie de Crohn, tout en évitant les inhibiteurs de l'absorption du fer pris au même moment que les repas. En ce qui concerne la corticothérapie, les corticoïdes, bien qu'efficaces dans les poussées inflammatoires, exposent à des risques accrus chez la femme enceinte, ce qui incite à limiter leur prescription et à privilégier, chaque fois que possible, des approches complémentaires issues de la phytothérapie, telles que le curcuma (curcumine) qui inhibe les voies pro-inflammatoires NF- κ B et réduit l'hepcidine, la *Boswellia serrata* ou l'huile de nigelle, lesquelles possèdent des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices pouvant contribuer à réduire l'inflammation intestinale et, indirectement, à améliorer la disponibilité du fer, étant toutefois souligné que ces approches ne remplacent pas les traitements conventionnels et nécessitent un avis médical préalable, surtout chez la femme enceinte.

Vu la rareté des données dans le contexte algérien sur l'association entre maladie de Crohn, grossesse et bilan martial, des travaux épidémiologiques restent nécessaires pour mieux évaluer ce problème. Car bien que certaines études nationales aient montré une fréquence élevée de l'anémie et de la carence martiale chez la femme enceinte pouvant atteindre plus de 30 % à des stades avancés de la grossesse, les données ciblant spécifiquement les patientes atteintes de la maladie de Crohn demeurent très limitées, ce qui souligne la nécessité de développer davantage de travaux épidémiologiques. Vraisemblablement, d'autres alternatives nutritionnelles et/diététiques basées sur des aliments fonctionnels riches en bactéries lactiques en l'occurrence les Post-biotiques peuvent contribuer à une balance du bilan martial chez la femme enceinte atteinte de MICI comme la maladie de Crohn.

En perspective, l'établissement de valeurs de référence biologiques adaptées au contexte algérien, tenant compte des spécificités génétiques, nutritionnelles et environnementales, ainsi que l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques telles que le fer liposomal, la supplémentation combinée fer-vitamine C ou certaines

approches anti-inflammatoires complémentaires à travers des études cliniques rigoureuses, constituent des axes essentiels pour optimiser la prise en charge de ces patientes.

Références Bibliographiques :

- Abbass, M., Cepek, J., Parker, C. E., Nguyen, T. M., MacDonald, J. K., Feagan, B. G., Khanna, R., & Jairath, V. (2019).** Adalimumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012878.pub2>
- Aboussaleh Y., Sbaibi R., El Hioui M., Ahami A.** La carence en fer et le développement cognitif. *Antropo.* **2011**;(25):91–96. ([Online]. Available: < www.didac.ehu.es/antropo >)) [[Google Scholar](#)]
- Akıncioğlu, P., Dağlı, Ü., & Koca, E. (2026).** Comparative Evaluation of Serum Hepcidin and Fecal Calprotectin for Disease Activity Assessment in Inflammatory Bowel Disease. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 10.5152/tjg.2026.25774. Advance online publication. <https://doi.org/10.5152/tjg.2026.25774>
- Alwan, N. A., & Hamamy, H. (2015).** Maternal Iron Status in Pregnancy and Long-Term Health Outcomes in the Offspring. *Journal of pediatric genetics*, 4(2), 111–123. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556742>
- Amar, M. (2015).** Récidives postopératoires de la maladie de Crohn : facteurs prédictifs et prévention (Thèse de doctorat, Faculté de médecine d’Oran, Algérie).
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2020).** *Definition of term pregnancy* (Committee Opinion No. 579). <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2013/11/definition-of-term-pregnancy>
- Andersen, V., Olsen, A., Carbonnel, F., Tjønneland, A., & Vogel, U. (2012).** Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 44(3), 185–194. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2011.10.001>
- Aoun, N. (2019).** Maladie de Crohn : compréhension de la pathologie et présentation des différents aspects de sa prise en charge à l’officine (Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Bordeaux, UFR des Sciences Pharmaceutiques, Thèse n°12). <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02100360v1>

- Arlet, J. B., Pouchot, J., Lasocki, S., Beaumont, C., & Hermine, O. (2013).** Supplémentation en fer : indications, limites et modalités [Iron therapy : Indications, limitations and modality]. *La Revue de medecine interne*, 34(1), 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2012.04.007>
- Axelrad, J. E., Roy, A., Lawlor, G., Korelitz, B., & Lichtiger, S. (2016).** Thiopurines and inflammatory bowel disease: Current evidence and a historical perspective. *World Journal of Gastroenterology*, 22(46), 10103–10117. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i46.10103>
- Basseri, R. J., Nemeth, E., Vassilaki, M. E., Basseri, B., Enayati, P., Shaye, O., Bourikas, L. A., Ganz, T., & Papadakis, K. A. (2013).** Hepcidin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 7(8), e286–e291. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.10.013>
- Benedini, V., Caporaso, N., Corazza, G. R., Rossi, Z., Fornaciari, G., Cottone, M., Frosini, G., Caruggi, M., Ottolini, C., & Colombo, G. L. (2012).** Burden of Crohn's disease: economics and quality of life aspects in Italy. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*, 4, 209–218. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S31114>
- Benomar, S. (1999).** La maladie de Crohn chez l'enfant : aspects étiopathogéniques, épidémiologiques, cliniques et paracliniques. *Maghreb Médical*, (333), 24–27.
- Bernstein, C. N., Fried, M., Krabshuis, J. H., Cohen, H., Eliakim, R., Fedail, S., Gearry, R., Goh, K. L., Hamid, S., Khan, A. G., LeMair, A. W., Malfertheiner, P., Ouyang, Q., Rey, J. F., Sood, A., Steinwurz, F., Thomsen, O., Thomson, A., & Watermeyer, G. (2009).** *Inflammatory bowel disease: A global perspective* (WGO Global Guideline). World Gastroenterology Organisation. <https://www.worldgastroenterology.org>
- Beucher, G., Grossetti, E., Simonet, T., Leporrier, M., & Dreyfus, M. (2011).** Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement [Iron deficiency anemia and pregnancy. Prevention and treatment]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*, 40(3), 185–200. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.01.004>

- Beuzon, S., André, M., Beaugerie, L., Berdah, S., Bouhnik, Y., Carbonnel, F., Coffin, B., Lesgourgues, B., Marteau, P., Nahon, S., & Siproudhis, L. (2008).** *Guide – affection de longue durée : Maladie de Crohn* (ALD n° 24). Haute Autorité de Santé (HAS).
- Beyrouti, M. I., Beyrouti, R., Kharrat, M., Kchaou, I., Abbes, M., Affes, N., Tafech, I., Ghorbel, A., Krichene, M. S., Boudawara, T., & Sellami, A. (2004).** Maladie de Crohn intestinale : aspects chirurgicaux et facteurs prédictifs de risque des récidives. A propos de 26 cas [Intestinal Crohn disease: surgical aspects and predictive factors of risk of relapse. About 26 cases]. *La Tunisie medicale*, 82(10), 927–940. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15686189/>
- Bischoff, S. C., Bager, P., Escher, J., Forbes, A., Hébuterne, X., Hvas, C. L., Joly, F., Klek, S., Krznaric, Z., Ockenga, J., Schneider, S., Shamir, R., Stadelova, K., Bender, D. V., Wierdsma, N., & Weimann, A. (2023).** ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 42(3), 352–379. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.12.004>
- Blanchard, J. F., Bernstein, C. N., Wajda, A., & Rawsthorne, P. (2001).** Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *American journal of epidemiology*, 154(4), 328–335. <https://doi.org/10.1093/aje/154.4.328>
- Bothwell T. H. (2000).** Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *The American journal of clinical nutrition*, 72(1 Suppl), 257S–264S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.1.257S>
- Boukazoula, S., Guessoum, N., & Bouhali, M. (2021).** L'implication des polyphénols dans la maladie de Crohn (Mémoire de fin d'études, Université des Frères Mentouri Constantine 1, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie). <https://fac.umc.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mmf/2021/Implication%20des%20polyphenols%20dans%20La%20maladie%20de%20Crohn.pdf>
- Boukhatem, M. N., & Belkaid, A. (2021).** Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : quelle place pour la phyto-aromathérapie ? *Algerian Journal of Health Sciences*, 3(3), 59–72.

Breymann C. Traitement de la carence en fer durant la grossesse. *La Gazette Médicale*.2025 ;14(5).<https://www.medinfo-verlag.ch/la-gazette-medicale/traitement-de-la-carence-en-fer-durant-la-grossesse/>

Broglia, A. (2010). *Anémie ferriprive pendant la grossesse : comment la diagnostiquer correctement et éviter une supplémentation inappropriée ?* [Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré]. HAL. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01885695>

Burtis, C. A., Bruns, D. E. (2016). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Elsevier disponible sur : <https://www.inspectioncopy.elsevier.com/book/details/9780323935838>

Chouchana, L. (2014). *Optimisation de la réponse aux thiopurines par la pharmacogénétique : approches in vitro et cliniques* (Thèse de doctorat). Université Paris Descartes, École doctorale Médicament, Toxicologie, Chimie, Imagerie. <https://theses.fr/2014PA05P616>

CMC Pharma. Le fer végétal en 7 questions [Internet]. 25 mars 2017. Disponible sur : <http://beta.cmcpharma.com/le-fer-vegetal-en-7-questions/>

Collège des Enseignants de Nutrition. *Nutrition et grossesse - Support de cours.* Université Médicale Virtuelle Francophone ; 2010-2011. <https://studylibfr.com/doc/881495/version-pdf>

Collège National de Pharmacologie Médicale. (S.d.). Immunosuppresseurs : Les points essentiels. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/parspecialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. (2017). *Grossesse prolongée et post-terme : recommandations pour la pratique clinique.* <https://cngof.fr/>

Cosnes J. (2004). Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 18(3), 481–496. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.12.003>

- Cullis J. O. (2011).** Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *British journal of haematology*, 154(3), 289–300. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08741.x>
- Dahak, Y. (2022).** *Intérêt de la calprotectine fécale dans la prise en charge de la maladie de Crohn : une revue systématique de la littérature* (Thèse de doctorat en pharmacie). Aix-Marseille Université, Faculté de Pharmacie de Marseille. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03634245v1>
- Dassonneville, M. (2015).** Métabolisme du fer et anémie par carence martiale. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Faculté des sciences pharmacologiques et biologiques de Lille. Université de Lille 2. https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2015/2015LIL2E104.pdf
- David, G. (2012).** Le locus 1q32 : susceptibilité aux maladies inflammatoires de l'intestin et rôles biologiques de C1orf106 et KIF21B (Mémoire de maîtrise). Université de Montréal, Montréal, Canada. <http://hdl.handle.net/1866/8594>
- Dawson, A., Gibellini, F., Sienkiewicz, N., Tulloch, L. B., Fyfe, P. K., McLuskey, K., Fairlamb, A. H., & Hunter, W. N. (2006).** Structure and reactivity of Trypanosoma brucei pteridine reductase: inhibition by the archetypal antifolate methotrexate. *Molecular microbiology*, 61(6), 1457–1468. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05332.x>
- Delaby, C. (2017).** Le métabolisme du fer. In *UE6 - Pharmacologie, Toxicologie - Fondamentaux* (Chapitre4, p.76). Université Paris Diderot. https://www.researchgate.net/figure/Modification-des-parametres-biologiques-sanguins-en-fonction-de-la-nature-de-lanemie_fig4_313314793
- Desreumaux, P., Meresse, B., Cortot, A., & Colombel, J. F. (1999).** Cytokines et anti-cytokines dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [Cytokines and anti-cytokines in chronic inflammatory intestinal diseases]. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 23(5 Pt 2), B159–B168. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10897788/>
- Dewit, O. (2002).** L'azathioprine dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales : impact de son métabolisme sur l'efficacité et la sécurité thérapeutique (Mémoire/Thèse, Université catholique de Louvain, Faculté de Médecine, Service

de gastro-entérologie).

- Di Maria, E., & Mousques, C. (2012).** *Microbiote et maladie de Crohn : états des lieux en 2011 : place du pharmacien dans la prise en charge* (Thèse de doctorat en pharmacie). Université Joseph Fourier, Faculté de Pharmacie de Grenoble. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00667010v1>
- Dignass, A. U., Gasche, C., Bettenworth, D., Birgegård, G., Danese, S., Gisbert, J. P., Gomollon, F., Iqbal, T., Katsanos, K., Koutroubakis, I., Magro, F., Savoye, G., Stein, J., Vavricka, S., & European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] (2015).** European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's & colitis*, 9(3), 211–222. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009>
- Dillon, J. C. (2000).** Prévention de la carence en fer et des anémies ferriprives en milieu tropical. *Médecine Tropicale*, 60, 83-91.
<https://www.scrip.org/reference/referencespapers?referenceid=727810>
- Djilali, I., & Khenoussa, A. (2014).** *Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI : étude rétrospective et prospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab et adalimumab (efficacité et tolérance) au CHU de Tlemcen* (Thèse de doctorat en médecine). Université Abou Bekr Belkaid, Faculté de Médecine de Tlemcen, Algérie. <https://dspace.univ-tlemcen.dz/items/7452330d-c6ae-41e4-b38b-6c0d600c911d>
- Driouich, I. (2017).** Les traitements médicamenteux de la maladie de Crohn (Thèse de doctorat en médecine, Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat, Thèse n°145).
<https://toubkal.imist.ma/handle/123456789/36337>
- El Azami, K. (2013).** *Le fer : aspects métaboliques, problèmes de carence et situation actuelle au Maroc* [Thèse de doctorat, Université Mohammed V – Souissi]. Toubkal -Le Catalogue National des Thèses et Mémoires. <http://toubkal.imist.ma/handle/123456789/18797>
- Eurofins Biomnis. (S.d.).** Transferrine (précis de biologie médicale).
<https://www.eurofinsbiomnis.com/referentiel/liendoc/precis/TRANSFERRINE.pdf>

- European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).** (2025). ECCO Consensus on Dietary Management of Inflammatory Bowel Disease. European Crohn's and Colitis Organisation.
- Falcone, M.** (2020). Maladies inflammatoires chroniques des intestins, proposition d'outils d'aide à la dispensation (Thèse de doctorat en pharmacie). Aix-Marseille Université, Faculté de Pharmacie de Marseille. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03117605>
- Ferreiro, D. U., & Komives, E. A.** (2010). Molecular mechanisms of system control of NF-kappaB signaling by IkappaBalpha. *Biochemistry*, 49(8), 1560–1567. <https://doi.org/10.1021/bi901948j>
- Feuerstein, J. D., & Cheifetz, A. S.** (2017). Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic proceedings*, 92(7), 1088–1103. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010>
- FMC-HGE.** (2021). Comment explorer et traiter une carence martiale ? Post'U 2021, Paris. <https://www.fmcgastro.org>
- Friganović, T., Borko, V., & Weitner, T.** (2024). Protein sialylation affects the pH-dependent binding of ferric ion to human serum transferrin. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)*, 53(25), 10462–10474. <https://doi.org/10.1039/d4dt01311e>
- Ganz T.** (2013). Systemic iron homeostasis. *Physiological reviews*, 93(4), 1721–1741. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2013>
- Gasche, C., Berstad, A., Befrits, R., Beglinger, C., Dignass, A., Erichsen, K., Gomollon, F., Hjortswang, H., Koutroubakis, I., Kulnigg, S., Oldenburg, B., Rampton, D., Schroeder, O., Stein, J., Travis, S., & Van Assche, G.** (2007). Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*, 13(12), 1545–1553. <https://doi.org/10.1002/ibd.20285>
- Gismera, C. S., & Aladrén, B. S.** (2008). Inflammatory bowel diseases: a disease (s) of modern times? Is incidence still increasing? *World journal of gastroenterology*, 14(36), 5491–5498. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.5491>

- Gomollón, F., Dignass, A., Annese, V., Tilg, H., Van Assche, G., Lindsay, J. O., Peyrin-Biroulet, L., Cullen, G. J., Daperno, M., Kucharzik, T., Rieder, F., Almer, S., Armuzzi, A., Harbord, M., Langhorst, J., Sans, M., Chowers, Y., Fiorino, G., Juillerat, P., ... Gionchetti, P. (2016).** 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(1), 3–25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
- Goodhand, J. R., Greig, F. I. S., Koodun, Y., McDermott, A., Wahed, M., Langmead, L., & Rampton, D. S. (2012).** Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(7), 1232–1239. <https://doi.org/10.1002/ibd.21846>
- Greenstein, A. J., & Kessler, H. (1999).** Maladies inflammatoires intestinales : la colite sévère et ses complications. *Acta Endoscopica*, 29(3), 221–241.
- Grégoire, B. (2014).** Physiopathologie de la maladie de Crohn : rôle du microbiote (Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie). <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731893v1>
- Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). (2022). *GETAID*. <https://www.getaid.org>
- Guillou, M., & Moingeon, M. (1995).** *Dictionnaire universel*. Hachette-Edicef.
- Hallberg, L., Rossander-Hultén, L., Brune, M., & Gleerup, A. (1992).** Calcium and iron absorption: mechanism of action and nutritional importance. *European journal of clinical nutrition*, 46(5), 317–327. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1600930/>
- Halmos, E. P., & Gibson, P. R. (2015).** Dietary management of IBD--insights and advice. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 12(3), 133–146. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.11>
- Hamouch, N. (2018).** *Apport de l'imagerie dans la maladie de Crohn* [Thèse de doctorat en médecine]. Université de Lille 2. <https://theses.fr/>
- Heresbach, D., & Bretagne, J. F. (1999).** Pathogénie et génétique des maladies

inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Acta Endoscopica*, 29(3), 203–220.

Himri, A., & Belkadi, S. (2018). La maladie de Crohn (Thèse de doctorat en médecine). Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, Algérie. <https://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/14395>

Hong, J., Lee, Y., Lee, C., Eo, S., Kim, S., Lee, N., Park, J., Park, S., Seo, D., Jeong, M., Lee, Y., Yeon, S., Bou-Assaf, G., Sobic, Z., Zhang, W., & Jaquez, O. (2017). Physicochemical and biological characterization of SB2, a biosimilar of Remicade® (infliximab). *mAbs*, 9(2), 364–382.
<https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1264550>

Hurrell, R. F., Reddy, M., & Cook, J. D. (1999). Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *The British journal of nutrition*, 81(4), 289–295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10999016/>

Hurrell, R., & Egli, I. (2010). Iron bioavailability and dietary reference values. *The American journal of clinical nutrition*, 91(5), 1461S–1467S.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674F>

Infusino, I., Braga, F., Dolci, A., & Panteghini, M. (2012). Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *American journal of clinical pathology*, 138(5), 642–649.
<https://doi.org/10.1309/AJCP16NTXZLZFAIB>

Jarmakiewicz-Czaja, S., Gruszecka, J., & Filip, R. (2024). The Diagnosis of Intestinal Fibrosis in Crohn's Disease-Present and Future. *International journal of molecular sciences*, 25(13), 6935. <https://doi.org/10.3390/ijms25136935>

Kappelman, M. D., Moore, K. R., Allen, J. K., & Cook, S. F. (2012). Recent Trends in the Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Commercially Insured US Population. *Digestive Diseases and Sciences*, 58(2), 519–525.
<https://doi.org/10.1007/s10620-012-2371-5>

Karfo, R., Mpawenimana, S., Kabré, E., Sakandé, J., & Tellal, S. (2023). Etude transversale du statut martial au cours de la grossesse à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat [Cross-sectional study of iron level during

pregnancy at the Mohamed V Military Training Hospital, Rabat]. *The Pan African medical journal*, 45, 139. <https://doi.org/10.11604/pamj.2023.45.139.37687>

Khaya, H. (2020). Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Thèse de doctorat en médecine). Université Cadi Ayyad, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech, Maroc. <https://toubkal.imist.ma/handle/123456789/21644>

Kricka L. J. (2000). Interferences in immunoassay--still a threat. *Clinical chemistry*, 46(8 Pt 1), 1037–1038. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10926879/>

Kumar, A., Sharma, E., Marley, A., Samaan, M. A., & Brookes, M. J. (2022). Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ open gastroenterology*, 9(1), e000759. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759>

La Revue du Praticien. (2025). Hyperferritinémie non hémochromatosique. <https://www.larevuedupraticien.fr>

Lansac, J., & Magnin, G. (2008). *Obstétrique* (Collection pour le praticien). Elsevier Masson.

Lanteri, L. (2019). *La Maladie de Crohn et le conseil à l'officine* (Thèse de doctorat en pharmacie). Aix-Marseille Université, Faculté de Pharmacie de Marseille. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02294275v1>

Lazar, s., Hellali, a., Kelouche, y., Maarouf, a., Mamed, a., Kernaf, c., Latrache, A., kadrinasr, E. (2012). Frequence des anemies au milieu hospitalier. Mémoire de fin d'étude. Faculté de médecine. Université Tlemcen, tlemcen. Disponible sur : <https://fr.scribd.com/document/615362209/frequence-des-anemies-au-milieu-hospitalier>

Lee, James MD*; Tripathi, Rahul MD; Stein, David MD; Jamorabo, Daniel MD; Fisher, Lisa MD. S1840 Suboptimal Adherence to ECCO Guidelines for Screening of Iron Deficiency and Anemia in IBD: Findings from a Resident-Run Primary Care Clinic. *The American Journal of Gastroenterology* 120(10S2): p S383, October **2025**.
| DOI: 10.14309/01.ajg.0001134820.34984.ae

- Lee, S. D.,** Mau, B., Avalos, C. J., Clark-Snustad, K. D., Kamp, K. J., & Gui, X. (2025). Discordance between endoscopic and histopathologic assessment in ileal Crohn's disease. *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 17(2), 101284. <https://doi.org/10.4253/wjge.v17.i2.101284>
- Lemaitre, Florian.** (2014). Optimization of immunosuppressive therapy using pharmacological method
- Levine, A.,** Rhodes, J. M., Lindsay, J. O., Abreu, M. T., Kamm, M. A., Gibson, P. R., Gasche, C., Silverberg, M. S., Mahadevan, U., Boneh, R. S., Wine, E., Damas, O. M., Syme, G., Trakman, G. L., Yao, C. K., Stockhamer, S., Hammami, M. B., Garces, L. C., Rogler, G., Koutroubakis, I. E., ... Lewis, J. D. (2020). Dietary Guidance From the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(6), 1381–1392. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.046>
- Lichtenstein, G. R.,** Loftus, E. V., Isaacs, K. L., Regueiro, M. D., Gerson, L. B., & Sands, B. E. (2018). ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *The American journal of gastroenterology*, 113(4), 481–517. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>
- Lockhart-Mummery, H. E., & Morson, B. C.** (1960). Crohn's Disease (Regional Enteritis) of the Large Intestine and its Distinction from Ulcerative Colitis. *Gut*, 1(2), 87–105. <https://doi.org/10.1136/gut.1.2.87>
- Lorenz, C.** (2007). *Efficacité et tolérance de l'adalimumab chez des patients atteints de maladie de Crohn développant une intolérance ou une perte d'efficacité au cours d'un traitement d'entretien par infliximab* (Thèse de doctorat en médecine). Université Henri Poincaré Nancy 1, Faculté de Médecine de Nancy, France. <http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED T 2007 LORENZ CECILE.pdf>
- Lunney, P. C., & Leong, R. W.** (2012). Review article: Ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 36(11-12), 997–1008. <https://doi.org/10.1111/apt.12086>

- Manuel MSD** – édition professionnelle. (2025). *Anémie des maladies chroniques*.
<https://www.msdmanuals.com>
- Malbos, D. (2024).** ** *L'intestin sain et l'intestin affecté par la MC* [Figure]. La Source.
<https://www.lasource.ch/digestif/maladies-inflammatoires>
- Mario, N. (2012).** Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2012(442), 39–48.
[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(12\)71456-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(12)71456-9)
- Marteau, P. (2008).** La maladie de Crohn. In R. Lambert, A. Ségal, J. Frexinos, G. Cadiot, C. Matuchansky, J. P. Haberer, et al. (Éds.), *De Barrett à Zollinger-Ellison : Quelques cas historiques en gastro-entérologie* (pp. 35–42). Springer-Verlag France.
- Maskaoui, I. (2013).** Modifications physiologiques de l'organisme maternel et variations des paramètres du bilan biochimique au cours de la grossesse normale [Thèse de doctorat, Université Mohammed V – Souissi]. Toubkal - Le Catalogue National des Thèses et Mémoires. <https://toubkal.imist.ma/handle/123456789/18794>
- Mattioli, C. (2014).** La lactoferrine bovine : une alternative au sulfate ferreux dans le traitement de l'anémie ferriprive au cours de la grossesse ? [Mémoire, Université de Strasbourg]. HAL. https://publication-theses.unistra.fr/public/memoires/2014/MED/2014_mattioli_charlotte.pdf
- McPherson, R. A., & Pincus, M. R. (Eds.). (2017).** *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods* (23rd ed.). Elsevier. Disponible sur : <https://shop.elsevier.com/books/henrys-clinical-diagnosis-and-management-by-laboratory-methods/mcpherson/978-0-323-67320-4>
- Micol, M. (2019).** *La micro-nutrition et les probiotiques ont-ils leur place dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn ?* (Thèse de doctorat en pharmacie). Aix-Marseille Université. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02374697>
- Milman, N. (2011).** Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Annals of Hematology*, 90(11), 1247–1253.
<https://doi.org/10.1007/s00277-011-1279-z>
- Milto, I. V., Suhodolo, I. V., Prokopieva, V. D., & Klimenteva, T. K. (2016).** Molecular and Cellular Bases of Iron Metabolism in Humans. *Biochemistry. Biokhimiia*,

81(6), 549–564. <https://doi.org/10.1134/S0006297916060018>

Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., et al. (2012). Increasing incidence and prevalence of inflammatory bowel disease with time, based on a systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46–54. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>

Morck, T. A., Lynch, S. R., & Cook, J. D. (1983). Inhibition of food iron absorption by coffee. *The American journal of clinical nutrition*, 37(3), 416–420. <https://doi.org/10.1093/ajcn/37.3.416>

Morel, A. (2014, 10 septembre). La maladie de Crohn : épidémiologie, traitements actuels et en développement dont l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ (Thèse de doctorat en pharmacie, Université Joseph Fourier, Faculté de Pharmacie de Grenoble). https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01063594/file/2014GRE17040_morel_alice%281%29%28D%29.pdf

Moretti, D., Zimmermann, M. B., Wegmüller, R., Walczyk, T., Zeder, C., & Hurrell, R. F. (2006). Iron status and food matrix strongly affect the relative bioavailability of ferric pyrophosphate in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 83(3), 632–638. <https://doi.org/10.1093/ajcn.83.3.632>

Mouaziz, Y., & Rahali, O. (2017). Place de la chirurgie dans le traitement des complications de la maladie de Crohn (à propos de 55 cas) (Thèse de doctorat en médecine, Université Aboubekr Belkaid Tlemcen, Algérie). <https://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/10874>

Mpawenimana, S. (2010). *Suivi de l'évolution du statut martial au cours de la grossesse : étude prospective réalisée à l'hôpital militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV)-Rabat* [Thèse de doctorat en pharmacie, Université Mohammed V]. Toubkal - Le Catalogue National des Thèses et Mémoires. <https://toubkal.imist.ma/handle/123456789/13530>

Nakase, H., Uchino, M., Shinzaki, S., Matsuura, M., Matsuoka, K., Kobayashi, T., Saruta, M., Hirai, F., Hata, K., Hiraoka, S., Esaki, M., Sugimoto, K., Fuji, T., Watanabe, K., Nakamura, S., Inoue, N., Itoh, T., Naganuma, M., Hisamatsu, T., Watanabe, M., ... Koike, K. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *Journal of gastroenterology*, 56(6), 489–

526. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01784-1>

- Nemeth, E., Tuttle, M. S., Powelson, J., Vaughn, M. B., Donovan, A., Ward, D. M., Ganz, T., & Kaplan, J. (2004).** Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science (New York, N.Y.)*, 306(5704), 2090–2093. <https://doi.org/10.1126/science.1104742>
- Nicolas, G., Chauvet, C., Viatte, L., Danan, J. L., Bigard, X., Devaux, I., Beaumont, C., Kahn, A., & Vaulont, S. (2002).** The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *The Journal of clinical investigation*, 110(7), 1037–1044. <https://doi.org/10.1172/JCI15686>
- Parkes, M., Barrett, J. C., Prescott, N. J., Tremelling, M., Anderson, C. A., Fisher, S. A., Roberts, R. G., Nimmo, E. R., Cummings, F. R., Soars, D., Drummond, H., Lees, C. W., Khawaja, S. A., Bagnall, R., Burke, D. A., Todhunter, C. E., Ahmad, T., Onnie, C. M., McArdle, W., Strachan, D., ... Mathew, C. G. (2007).** Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nature genetics*, 39(7), 830–832. <https://doi.org/10.1038/ng2061>
- Petric, Z., Goncalves, J., & Paixao, P. (2022).** Under the Umbrella of Clinical Pharmacology: Inflammatory Bowel Disease, Infliximab and Adalimumab, and a Bridge to an Era of Biosimilars. *Pharmaceutics*, 14(9), 1766. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091766>
- Peyrin-Biroulet, L., Williet, N., & Cacoub, P. (2015).** Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*, 102(6), 1585–1594. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103366>
- Philip, G. R., K, S., M, R., Joseph, D., Varghese, S., U, L., Sebastian, S., Kumar, A., S, H., George, M., & Khatana, G. (2025).** Extraintestinal Granuloma in Crohn's Disease. *Journal of Enterocolitis*, 4(2), 40-43. <https://doi.org/10.14744/Jenterocolitis.2025.96953>

- Pinnuck, B., Su, W. K., Wilson, W., Connor, S. J., & Andrews, J. M. (2026).** Iron deficiency and anaemia in people with inflammatory bowel disease: do we have an ongoing issue of care quality? Crohns Colitis Cure data insights programme. *Internal medicine journal*, 56(1), 38–42. <https://doi.org/10.1111/imj.70282>
- Prantera, C., & Scribano, M. L. (2009).** Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: why, when, and how. *Current opinion in gastroenterology*, 25(4), 329–333. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32832b20bf>
- Rahmani, A., Belkacem, I., & Aouissa, S. (2018).** *Anémie et grossesse* [Mémoire de médecine, Université Abou Bakr Belkaïd]. DSpace de l'Université de Tlemcen. <https://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/13869>
- Rametta, R., Meroni, M., & Dongiovanni, P. (2020).** From Environment to Genome and Back: A Lesson from *HFE* Mutations. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3505. <https://doi.org/10.3390/ijms21103505>
- Rifai, N., Horvath, A. R., & Wittwer, C. T. (Eds.). (2018).** *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics* (6th ed.). Elsevier. Disponible sur : <https://librarysearch.temple.edu/catalog/991038779549003811>
- Rolland, N., Grandbastien, B., Merle, V., Gower-Rousseau, C., Yzet, T., Marti, R., Lerebours, E., Dupas, J. L., Czernichow, P., Salomez, J. L., Lebrun, T., & Cortot, A. (1999).** Coût de la première prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 23 (4), 483 – 488. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(99\)80073-0](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(99)80073-0)
- Roseau E. (2000).** Maladie de Crohn : prévention des rechutes par le méthotrexate ou l'hormone de croissance [Crohn's disease : prevention of relapse with methotrexate or growth hormone]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 29(30), 1652–1653. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11089504/>

- Ruocco, E., Cuomo, A., Salerno, R., Ruocco, V., Romano, M., & Baroni, A. (2007).** Crohn's disease and its mucocutaneous involvement. *Skinmed*, 6(4), 179–185.
<https://doi.org/10.1111/j.1540-9740.2007.05907.x>
- Sales-Campos, H., Basso, P. J., Alves, V. B., Fonseca, M. T., Bonfá, G., Nardini, V., & Cardoso, C. R. (2015).** Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 48(2), 96–107.
<https://doi.org/10.1590/1414-431X20143774>
- SarlósP. (2025).** A Crohn-betegséghez társuló Sipolyok kialakulása. *Magyar Belorvosi Archívum*, 78(1), 5-7. <https://doi.org/10.59063/mba.2025.78.1.1>
- Saxena, A., Kaur, K., Hegde, S., Kalekhan, F. M., Baliga, M. S., & Fayad, R. (2014).** Dietary agents and phytochemicals in the prevention and treatment of experimental ulcerative colitis. *Journal of traditional and complementary medicine*, 4(4), 203–217. <https://doi.org/10.4103/2225-4110.139111>
- SFHGL. (2019).** Société Française d'Hépto-Gastroentérologie Libérale Fiches de recommandations : carence martiale et anémies dans les MICI. <https://www.sfhgl.org>
- Shaban, A., & Bounaas, O. (2017).** Étude épidémiologique et anatomopathologique de la maladie de Crohn dans l'Est Algérien (Mémoire de fin d'études, Université des Frères Mentouri Constantine, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie).
- Shen, Y., Wang, J., Liu, H., Huang, S., Qin, T., Ji, X., Huang, J., Zhou, Q., Liao, J., & Xiao, F. (2025).** Influencing factors on detection rate of granuloma in Crohn's disease: A retrospective analysis. *Pathology, research and practice*, 272, 156054.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2025.156054>
- Sherwood, R. A., Pippard, M. J., & Peters, T. J. (1998).** Iron homeostasis and the assessment of iron status. *Annals of clinical biochemistry*, 35 (Pt 6), 693–708.
<https://doi.org/10.1177/000456329803500601>

Short, M. W., & Domagalski, J. E. (2013). Iron deficiency anemia: evaluation and management. *American family physician*, 87(2), 98–104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23317073/>

Société Française d'Hépatogastro-Entérologie (SFHGE). (2012, 29 juin).
Azathioprine et purinéto. Dans Comment prescrire les traitements des MICI.
<https://www.sfhgl.org/commissions/mici/outils-mici/comment-prescrire-les-traitements-des-mici/azathioprine-et-purineto/>

Sokhna, D. N. (2011). *Prévalence de l'anémie au cours de l'état gravidopuerpéral (à propos de 553 cas) * [Thèse de doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah]. Toubkal - Le Catalogue National des Thèses et Mémoires.
<http://toubkal.imist.ma/handle/123456789/22442>

Stein, J., & Dignass, A. U. (2013). Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease - a practical approach. *Annals of gastroenterology*, 26(2), 104–113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24714874/>

Stein, J., Hartmann, F., & Dignass, A. U. (2010). Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 7(11), 599–610. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.151>

Sultan, C., & Goult-Hellmann, M. (1994). *Aide-mémoire d'hématologie*. Flammarion Delavigne.

Takatsu, N., Hisabe, T., Higashi, D., Ueki, T., & Matsui, T. (2020). Vedolizumab in the Treatment of Ulcerative Colitis: An Evidence-Based Review of Safety, Efficacy, and Place of Therapy. *Core evidence*, 15, 7–20. <https://doi.org/10.2147/CE.S179053>

Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's disease. *Lancet* (London, England), 389(10080), 1741–1755.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)

- Tounian, P., & Chouraqui, J. P. (2017).** Fer et nutrition [Iron in nutrition]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 24(5S), 5S23–5S31. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(17\)24006-8](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(17)24006-8)
- Université de Berne & Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique (**SSGO/SGGG**). (2021). Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie. <https://www.sggg.ch>
- Université de Lille. (S.d.).** Adalimumab (HUMIRA®). Acthera - Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique. Consulté sur https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab_HUMIRA.html
- Université de Lille. (S.d.).** Infliximab (REMSIMA®). Acthera - Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique. Consulté sur https://acthera.univ-lille.fr/co/Infliximab_REMSIMAJ_3.html
- Valdigué, P. (2000).** *Biochimie clinique* (2e éd.). Éditions Médicales Internationales.
- Verger, P., Blais, J., Testard, H., & Chane-Lai, G. (1998).** Première forme familiale de maladie de Crohn à la Réunion [First familial form of Crohn's disease in Réunion Island]. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 22(10), 838–839. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9854215/>
- Victoria, C. R., Sassak, L. Y., & Nunes, H. R. (2009).** Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arquivos de gastroenterologia*, 46(1), 20–25. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032009000100009>
- Wagner, A. (2000).** Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer. *Revue de l'Acomen*, 6(1), 23-27.
- Wallace, K. L. (2014).** Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 20(1), 6. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.6>
- Weill, J. P., & Weill-Bousson, M. (1993).** La maladie de Crohn. In *Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique : Questions-réponses-témoignages* (pp. 41-42). Springer-Verlag France.
- Weiss, G., & Goodnough, L. T. (2005).** Anemia of chronic disease. *The New England journal of medicine*, 352(10), 1011–1023. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041809>

- Wild, D. (2013).** The Immunoassay Handbook: Theory and Applications of Ligand Binding, ELISA and Related Techniques (4th ed.). Elsevier. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/book/edited-volume/9780080970370/the-immunoassay-handbook>
- World Health Organization (**WHO**). (2001). *Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers*. WHO/NHD/01.3. Geneva: World Health Organization. <https://iris.who.int/items/a49f5c33-f735-4420-96b7-aa0d12921b10>
- Worwood M. (1979).** Serum ferritin. *CRC critical reviews in clinical laboratory sciences*, 10(2), 171–204. <https://doi.org/10.3109/10408367909147133>
- Yameogo, P. (2009).** Contribution à l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'alpha-thalassémie au centre médical Saint Camille de Ouagadougou [Mémoire, Université de Ouagadougou].
- Yu, Y. R., & Rodriguez, J. R. (2017).** Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Seminars in pediatric surgery*, 26(6), 349–355. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.10.003>
- Zaugg, J., Solenthaler, F., & Albrecht, C. (2022).** Materno-fetal iron transfer and the emerging role of ferroptosis pathways. *Biochemical pharmacology*, 202, 115141. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115141>
- Zimmermann, M. B., & Hurrell, R. F. (2007).** Nutritional iron deficiency. *Lancet (London, England)*, 370(9586), 511–520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61235-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61235-5)
- Zittoun, R., Bernadou, A., & Meyer, S. (1982).** *Manuel d'hématologie*. Doin.