

LISTES DES ABREVIATIONS

- 5-ASA : Acide 5-aminosalicylique
- 6MP : 6-Mercaptopurine
- 6-MMP : 6-méthylmercaptopurines
- 6-TGN : 6 -Thioguanines Nucléotides
- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
- ALAT : Alanine Aminotransférase
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- ARN: Acide ribonucléique
- ASAT: Aspartate Aminotransférase
- ASCA: Anticorps anti saccharomyces cerevisiae
- ASP : Radiographie de l'Abdomen Sans Préparation
- ATU : Autorisation Temporaire D'utilisation
- AZA : Azathioprine
- BPCO : broncho Pneumopathies Chronique Obstructive
- CARD 15 : Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 15
- Cellule NK : Cellule Natural killer
- Cl⁻ : Ion chlorure
- CLHP-UV : Chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur d'UV.
- CO₂ : Dioxyde de carbone
- CP : Comprimé
- CREGG : Club de Réflexion des Cabinets et Groupe d'Hépatogastroentérologie
- CRP : Protéine C Réactive

- CSP : Cholangite Sclérosante Primitive
- DR2 : D-related antigen
- FODMAPS : Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols
- GAPS : Gut And Psychologic Syndrome
- GR : Globule rouge
- G6PD : Glucose 6-phosphate déshydrogénase
- H₂ : Dihydrogène
- HCO₃⁻ : Bicarbonate
- HLA : Human Leukocyte Antigen
- HPRT : Hypoxanthine Guanine Phosphoribosiltransférase
- HTA : Hypertension Artérielle
- IFNy : Interféron Gamma
- Ig : immunoglobuline
- IL : interleukine
- IL-2 : Interleukine 2
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- Indices CDAI: Crohn Disease Activity index)
- Indice de CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index Score
- IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
- IV : Intraveineux
- K⁺ : Ion potassium
- MC : Maladie de Crohn
- MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin.
- Na⁺ : ion sodium
- NaCl : chlorure de sodium
- NFkB: Nuclear Factor Kappa Beta
- NOD2: nucleotide-binding oligomerization domain 2

- NUDT15 : Nudix Hydrolase 15 = protéine codée par le gène NUDT15
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- ORL: Oto-Rhino-Laryngologue
- PANCA : Anticorps périnucléaires anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles
- PCR : Protéine chain réaction
- PGDH: Prostaglandine dehydrogenase
- RCH: Rectocolite hémorragique
- SI: Système Immunitaire
- SNFCP : Société Nationale de Colo-Proctologie
- TGI : Trouble Gastro Intestinale
- TH1 : Cellule T helper 1
- TMF : Transplantation de Microbiote Fécal
- TNF: Tumor Necrosis Factor = Facteur de necrose tumorale
- TPMT: S-Thiopurine Méthyltransférase
- UCDAI ou MAYO : Ulcerative Colitis Disease Activity Index
- XO: Xanthine Oxydase
- VS: Vitesse de sedimentation

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	21
1^{ère} PARTIE : GÉNÉRALITÉS CONCERNANT LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN (MICI)	23
I. LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE	23
1. Définition	23
2. Épidémiologie	25
II. LA MALADIE DE CROHN	27
1. Définition	27
2. Épidémiologie	29
III. ETIOLOGIE : RCH ET MC	30
1. Facteurs génétiques	30
2. Facteurs environnementaux	31
a) Tabac	31
b) Appendicectomie	32
c) Alimentation	32
3. Facteurs psychologiques et stress	33
4. Impact des contraceptifs oraux	33
5. Rôle de la flore intestinale	33
IV. PHYSIOPATHOLOGIE : RCH ET MC	35
1. Anatomie de l'intestin grêle	35
2. Histologie de l'intestin grêle	36

3.	Physiologie et fonction de l'intestin grêle	38
4.	Anatomie générale du côlon	38
5.	Histologie recto-colique du sujet sain	40
6.	Physiologie et fonction du côlon	42
7.	Mécanismes physiopathologiques	43
	a) Facteurs génétiques	43
	b) Facteurs immunologiques	44

2^{ème} PARTIE : DIAGNOSTIC, SIGNES CLINIQUES, COMPLICATIONS DES MICI 46

I.	DIAGNOSTIC	46
1.	Éléments cliniques	46
	a) Anamnèse	46
	b) Examen physique	47
2.	Éléments biologiques	47
	a) Examen sanguin	47
	b) Examen des selles	48
3.	Éléments histologiques	49
	a) Endoscopies	49
	b) Biopsies	51
4.	Imagerie	53
	a) Radiographie simple	53
	b) Le lavement Baryté	53
	c) Échographie	54
	d) Imagerie par résonnance magnétique (IRM)	55
	e) La capsule endoscopique ou vidéocapsule	56
5.	Diagnostic différentiel	57

II. SIGNES CLINIQUES	59
1. Manifestations digestives	59
a) Signes généraux	59
b) Diarrhées	59
c) Rectorragies	60
d) Ténesmes et Épreintes	60
e) Symptômes associés	60
f) Évaluation de la gravité de la pathologie	61
i. La RCH	62
ii. La MC	67
2. Manifestation extra-digestives	70
a) Manifestations articulaires	70
b) Manifestations cutanéomuqueuses	71
c) Manifestations oculaires	72
d) Manifestations hépatobiliaires	72
II. COMPLICATIONS	73
1. La colite aigue grave	73
2. Le mégacôlon toxique	74
3. Perforations coliques et abcès	75
4. Hémorragies digestives	75
5. La cholangite sclérosante primitive	75
6. Le cancer du côlon	76

3^{ème} PARTIE : STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUE ET TRAITEMENT DES MICI

I. STATÉGIES THÉRAPEUTIQUES	77
1. RCH	82
2. MC	83
II. LES TRAITEMENTS	84
1. Les dérivés salicylés	84
a) Formes et présentations	84
b) Indications	85
c) Effets indésirables	85
d) Grossesse et allaitement	86
e) Contre-indications	86
f) Cas particulier du Salazopyrine	86
2. Les corticoïdes à action systémique	87
a) Formes et présentations	88
b) Indications	89
c) Effets indésirables	90
d) Grossesse et allaitement	90
e) Contre-indications	91
f) Mise en garde et précaution d'emploi	91
3. Les immunosuppresseurs	92
a) Les purines	92
i. Formes et présentation	93
ii. Indications	93
iii. Effets indésirables	94
iv. Grossesse et allaitement	95
v. Contre-indications	95
vi. Mise en garde et précaution d'emploi	95

b) La ciclosporine	97
i. Formes et présentation	97
ii. Indications	98
iii. Effets indésirables	98
iv. Grossesse et allaitement	98
v. Contre-indications	99
vi. Mise en garde et précaution d'emploi	99
c) Le méthotrexate	100
i. Formes et présentation	100
ii. Indications	101
iii. Effets indésirables	101
iv. Grossesse et allaitement	101
v. Contre-indications	102
vi. Mise en garde et précaution d'emploi	102
4. Les anticorps monoclonaux : Le TNF	103
a) L'infliximab ou REMICABE	104
i. Formes et présentation	105
ii. Indications	105
iii. Effets indésirables	107
iv. Grossesse et allaitement	107
v. Contre-indications	108
b) L'adalimumab ou HUMIRA	108
i. Formes et présentation	109
ii. Indications	109
iii. Effets indésirables	110
iv. Grossesse et allaitement	110
v. Contre-indications	110

c) Le Golimumab ou SIMPONI	111
i. Formes et présentation	111
ii. Indications	111
iii. Effets indésirables	112
iv. Grossesse et allaitement	112
v. Contre-indications	112
d) Le Certolizumab pegol ou CIMZIA	113
i. Formes et présentation	113
ii. Indications	114
iii. Effets indésirables	114
iv. Grossesse et allaitement	114
v. Contre-indications	115
5. Les anticorps monoclonaux anti- intégrines	115
a) Le Vedolizumab (ENTYVIO)	115
i. Formes et présentation	116
ii. Indications	116
iii. Effets indésirables	116
iv. Grossesse et allaitement	117
v. Contre-indications	117
6. Les anticorps monoclonaux anti-interleukines	117
a) L'Ustékinumab ou STELARA	117
i. Formes et présentation	118
ii. Indications	118
iii. Effets indésirables	119
iv. Grossesse et allaitement	119
v. Contre-indications	119
7. Mise en garde et précaution d'emploi des anticorps monoclonaux	120

8. La chirurgie	122
a) RCH	123
b) La maladie de Crohn	125
9. La transplantation de microbiote fécal (TMF)	127
10. Les traitements adjutants	128
4^{ème} PARTIE : LA NUTRITION DANS LES MICI	130
I. Régime en période de poussées	132
II. Régime en période de rémission	138
III. Régime et corticoïdes	140
IV. Les autres types de régimes	141
1. Le régime sans gluten	141
2. Le régime sans lactose	142
3. Le régime méditerranéen	143
4. Le régime fodmaps	143
5. Le régime de GAPS	145
5^{ème} PARTIE : ETUDE DE CAS	146
I. INTRODUCTION	146
II. OBJECTIF	152
III. PATIENTS ET MÉTHODES	152
IV. RÉSULTATS	154
1. Cas n°1	155
2. Cas n°2	156
3. Cas n°3	157
4. Cas n°4	158
5. Cas n°5	159

V. Conclusion	160
---------------	-----

CONCLUSION	161
-------------------	-----

« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs »

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent deux pathologies que sont la maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RCH).

Ces pathologies se caractérisent par une inflammation d'une partie du tube digestif, due à une dérégulation du système immunitaire intestinal. Ce sont des pathologies qui évoluent par poussées, de durée et de fréquence variable en fonction du type de patient. L'inflammation incontrôlée est responsable de lésions tissulaires parfois irréversibles.

Elles ont un fort impact sur la santé du patient et sa qualité de vie. Son origine semble résulter de nombreux facteurs environnementaux associés à une susceptibilité génétique.

Les MICI se distinguent entre elles, par la localisation, la nature de l'inflammation, les signes cliniques, les complications, les facteurs de risques et la réponse au traitement.

- Dans la maladie de Crohn, l'inflammation peut toucher tous les organes du tube digestif allant de la bouche à l'anus mais se situe principalement au niveau de l'intestin et plus particulièrement au niveau de l'iléon terminal avec ou sans atteinte colique.
- Dans la RCH, l'intestin grêle n'est jamais atteint, mais l'inflammation altère toujours la partie basse et remonte plus ou moins dans le côlon.

Les MICI sont le plus souvent diagnostiquées entre 20 et 30 ans. Toutefois, elles peuvent survenir à tout âge et 15% des cas concernent des enfants.

La fréquence des MICI varie énormément en fonction du mode de vie et de l'industrialisation du pays notamment en Europe et aux États Unis.

De manière générale, l'incidence augmente avec le niveau de développement socio-économique des pays, de sorte qu'elle croît fortement en Asie et au Moyen-Orient.

Avec plus de 5000 nouveaux cas chaque année en France, on recense plus de 210 000 personnes atteintes de MICI dont 48% atteintes de MC et 52% de RCH.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques incluant l'aspect endoscopique de la muqueuse et les caractéristiques histologiques du tissu malade. Il repose sur l'association de plusieurs critères cliniques, biologiques (inflammation) et d'imagerie médicale.

Le diagnostic de MICI doit être évoqué devant toute diarrhée prolongée et/ou d'un syndrome dysentérique, parfois associés à des signes généraux et/ou des manifestations systémiques.

Chez environ 20% des cas, les crises sont sévères et nécessitent une hospitalisation.

Actuellement, il n'existe aucun traitement qui permette de guérir de ces maladies mais les médicaments utilisés de nos jours permettent la plupart du temps leur contrôle durable et une qualité de vie satisfaisante en dehors des poussées.

PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS CONCERNANT LES MICI

I. La Rectocolite hémorragique (RCH)

1. Définition

La rectocolite hémorragique (ou colite ulcéreuse) fait partie des Maladies inflammatoires chroniques des intestins appelé MICI.

C'est une maladie auto-immune se caractérisant par une inflammation (d'une partie ou de la totalité) de la muqueuse intestinale (paroi interne du tube digestif), liée à une hyperactivité du système immunitaire digestif.

Elle est toujours présente au niveau du rectum, qui s'étend, fréquemment, de façon continue sur une partie ou la totalité du côlon.

Quelle que soit l'extension de l'inflammation, l'anus et l'intestin grêle ne sont jamais atteints par la RCH.

C'est une pathologie dont la cause n'est pas totalement élucidée, qui se caractérise par une alternance de phases d'activités (ou de poussées), d'intensité et de durée variable, en alternance avec des phases sans symptômes dites période de rémission.

L'étendue, associée à la sévérité de l'atteinte, va déterminer sa gravité.

On distingue ainsi trois formes : légère, modérée et sévère :

- **La RCH distale dite rectite** : l'inflammation concerne seulement le rectum, elle se manifeste par des besoins impérieux liés à l'irritation de la muqueuse, une incontinence anale, des rectorragies avec souvent des épisodes de constipation.
- **La colite gauche**, situé entre les formes distales et pancolite, s'étend à la partie gauche du côlon, se manifeste par les mêmes symptômes, auxquels s'ajoutent la diarrhée, les douleurs et l'asthénie (extrême fatigue).
- **La RCH pancolite** touche l'ensemble du côlon ; un amaigrissement et une fièvre assombrissent le tableau clinique de la colite gauche.

La complication la plus redoutée est le cancer du côlon. Le risque dépend de l'ancienneté de la maladie, de la surface touchée et des antécédents familiaux.

Le diagnostic repose sur l'ensemble des données cliniques, biologiques, histologiques et les imageries (radiographie, échographie, IRM...).

Seule la chirurgie par colectomie (côlon) ou la coloprotectomie (côlon + rectum) dans la RCH permet une « guérison » mais le recours à celle-ci constitue la dernière alternative thérapeutique (1).

2. Épidémiologie

C'est une science qui étudie au sein d'une population, la fréquence et l'apparition des problèmes de santé dans le temps et l'espace ainsi que les facteurs qui les déterminent (2).

C'est une pathologie dont l'impact est mondial, on la retrouve préférentiellement dans les pays industrialisés notamment en Europe et aux États-Unis. Elle est très rare en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud.

La maladie touche autant les hommes que les femmes, elle peut survenir à tout âge mais son pic d'apparition est entre 30 et 40 ans, touchant plus souvent les non-fumeurs que les fumeurs.

10 à 15% des MICI touchent les enfants avec 25% de RCH (3).

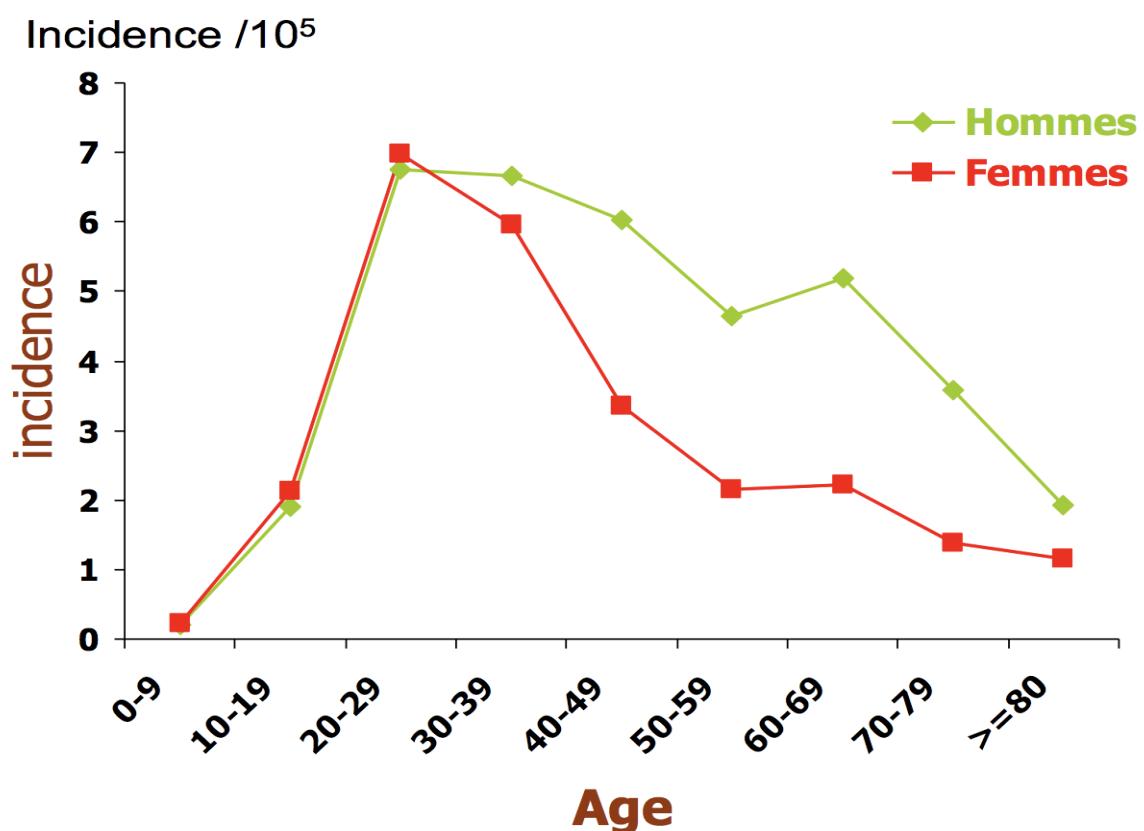


Figure 1 : Incidence de la RCH selon le sexe et l'âge (2015).

On recense environ 110 000 cas en France de patients, ce qui représente environ 1 cas pour 1000 habitants.

L'incidence de cette maladie en France est de 5000 nouveaux cas par an (7,2 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants) (4).

L'incidence dans les pays émergents notamment l'Asie semblait basse, puis à mesure que ces pays s'industrialisent, changent leur mode de vie et d'environnement, on observe une forte augmentation de cette dernière.

En France en 2017 on dénombre 226 600 patients pris en charge pour des pathologies inflammatoires chroniques de l'intestin. Environ 55% sont des femmes avec un pic à l'âge de 48 ans.

	0 - 14 ans	15 - 34 ans	35 - 54 ans	55 - 64 ans	65 - 74 ans	75 ans et +	Total
Hommes							
Effectif	1 300	23 300	36 800	18 400	14 800	8 500	103 000
Taux brut	0,24‰	3,56‰	5,34‰	5,75‰	5,56‰	4,47‰	3,86‰
Femmes							
Effectif	1 100	29 400	49 000	20 000	13 400	10 700	123 600
Taux brut	0,22‰	3,95‰	6,12‰	5,24‰	4,13‰	3,36‰	4‰
Total							
Effectif	2 500	52 700	85 800	38 400	28 100	19 200	226 600
Taux brut	0,23‰	3,77‰	5,76‰	5,47‰	4,77‰	3,78‰	3,93‰

Tableau 2 : Effectifs et taux bruts des personnes prises en charge pour les MICI par classe d'âge en 2017 en France.

II. LA MALADIE DE CROHN

1. Définition

La maladie de Crohn est une affection chronique inflammatoire touchant indifférent les hommes et les femmes, de cause inconnue, du tube digestif qui peut atteindre tous les segments, de la bouche à l'anus, le plus souvent l'iléon terminal, le côlon et à un moindre degré la région de l'anus.

Parmi les personnes atteintes de cette maladie on relève 4 types de formes :

- 18 à 30% ont une forme iléale pure
- 20 à 48% ont une atteinte iléo-colique
- 12 à 44% ont une atteinte iléo-colique
- 6 à 20% ont une forme qui touche l'amont de l'intestin grêle

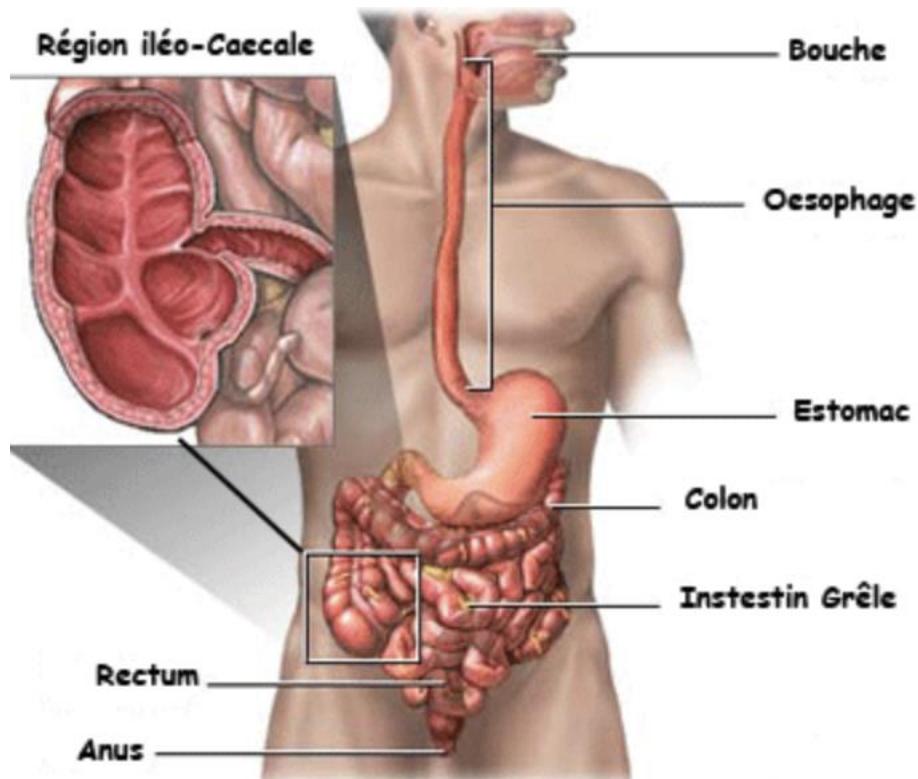


Figure 3 : Affection digestive de la maladie de Crohn

C'est une maladie qui peut se déclarer à tout âge et son pic de fréquence est entre 20 et 30 ans.

La physiopathologie est complexe. Elle n'a pas de cause unique identifiée et semble multifactorielle, elle met en jeu une prédisposition génétique inconstante, des facteurs environnementaux tels que le tabagisme actif, une modification de la composition du microbiote intestinal appelée dysbiose et des anomalies de la réponse immunitaire. La réaction inflammatoire occasionne des lésions anatomiques et différents symptômes.

L'inflammation se traduit par une muqueuse intestinale fragile, inflammatoire siège d'ulcérations plus ou moins profondes qui peuvent aller jusqu'à la perforation, pouvant provoquer des abcès au contact de l'intestin malade voire une péritonite, des fistules ou des sténoses.

La maladie de Crohn évolue souvent par des phases d'activité appelées « poussées » totalement imprévisibles d'intensité et de sévérité variable, entrecoupées de périodes de rémission. Son impact sur la qualité de vie peut être considérable.

Le tableau clinique est en fonction de la localisation et de l'intensité des inflammatoires des lésions, les symptômes sont la diarrhée de façon prolongée, parfois sanguine (rectorragies), des douleurs abdominales, un amaigrissement, de la fièvre pouvant être liée à la formation d'un abcès.

Les formes coliques sont souvent symptomatiques avec des manifestations extra-digestives fréquentes, alors que l'atteinte de l'intestin grêle peut ne donner aucun symptôme pendant des années et évoluer silencieusement vers une sténose. Lorsque les symptômes de la poussée sont sévères (hémorragie, diarrhées, difficultés d'alimentation, etc.), l'hospitalisation est nécessaire (5) (6).

2. Épidémiologie

La maladie de Crohn est aussi une pathologie dont l'impact est mondial, on la retrouve principalement dans les pays industrialisés (États-Unis, Europe). Son incidence dans les pays en voie de développement s'accroît d'année en année.

C'est une pathologie qui touche autant les femmes que les hommes et qui peut survenir à tout âge.

On retrouve un pic de fréquence très élevée vers l'âge de 20 – 30 ans, un deuxième pic de fréquence moins importante peut être observé à l'âge de 60 – 70 ans.

La France est un des pays qui présente le plus de personnes atteintes, on dénombre 120 000 personnes qui sont atteintes de cette pathologie. L'AFA dénombre 4 à 5 cas pour 1000 habitants chaque année. (7)

Un gradient Nord-Sud existe avec une incidence plus élevée au Nord.

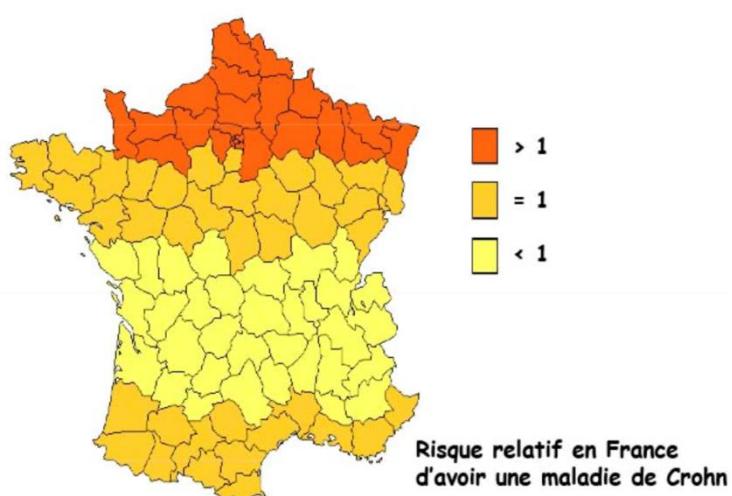


Figure 4 : Gradient Nord/Sud de la MC en France

III. ETIOLOGIE : RCH ET MICI :

L'influence de facteurs immunitaires, environnementaux, génétiques ou hormonaux, de la flore intestinale sont évoqués mais à ce jour, la rectocolite hémorragique reste une énigme. Sa cause demeure inconnue, ainsi que les éléments déclencheurs des poussées.

L'hypothèse étiologique la plus représentative actuellement est celle d'une maladie multifactorielle complexe survenant chez des individus génétiquement prédisposés. Au cours des périodes de poussées, il survient une réponse immunitaire anormale au niveau de la flore intestinale, déclenchée ou amplifiée par des facteurs environnementaux.

Les MICI sont sous l'influence de plusieurs facteurs :

- La susceptibilité génétique,
- Les facteurs environnementaux

1. Facteurs génétiques

Toutes les données recensées à ce jour indiquent que l'existence d'antécédents familiaux est le principal facteur de risque, même si cette prédisposition familiale reste très faible, seulement 6% des sujets atteints de RCH ont un ou plusieurs parents atteints.

Le risque que l'enfant développe la maladie lorsqu'un des deux parents est atteint de la RCH est de 1,6%.

Si les deux parents sont atteints de MICI, le risque pour leur enfant, de développer la maladie au cours de la vie s'élève à 36%. Il s'agit le plus souvent de la maladie de Crohn.

La prédisposition génétique a toujours été mise en cause dans tous les travaux de recherche mais très peu d'altérations géniques ont été retrouvées dans la RCH.

Seul l'antigène HLA DR2 a été associé à la RCH. Il a été rapporté une association entre l'antigène DRB1*0103 et des formes sévères de la RCH. Cela montre l'importance des autres facteurs environnementaux conduisant à une dérégulation du système immunitaire dans la RCH. (8)

2. Facteurs environnementaux

a) Tabac

Le tabac comporte beaucoup d'effets néfastes pour la santé comme pour l'apparition de la maladie de Crohn par contre il protègerait de la RCH. (9)

Il modifie les capacités immunitaires de la muqueuse intestinale, augmente son risque inflammatoire et diminue la perméabilité de la muqueuse.

La nicotine augmente la production de mucus produit par le côlon. L'effet coagulant du tabac altère le flux sanguin.

Les fumeurs ont 2,5 moins de risques de déclarer une RCH qu'un non-fumeur. Ils connaissent également moins de poussées de la maladie, d'hospitalisations, de colectomies et de complications que les non-fumeurs. (9)

Pourtant lorsqu'un fumeur est en période de sevrage depuis 2-3 ans, le risque de développer une RCH est augmenté par un facteur de 1,7 dans les 2 à 3 années qui suivent.

Dans la MC, le tabac est le facteur de risque environnement le plus important à prendre en compte, Il double le risque de développement, aggrave son évolution en augmentant de moitié la fréquence des

poussées. Les patients fumeurs recourent par ailleurs à un traitement plus lourd et à un risque de récidive plus élevé après intervention chirurgicale (9).

b) Appendicectomie

Elle diminue le risque de développer une RCH si l'ablation est faite avant l'âge de 20 ans, l'évolution de la maladie est moins importante.

C'est la capacité inflammatoire de l'appendice qui conditionne le risque de développer une RCH.

En revanche une fois déclarée, aucun bénéfice n'existe à réaliser une ablation de l'appendice.

L'appendicectomie ne joue aucun lien dans la survenue ou non de la MC (10).

c) Alimentation

La qualité de l'alimentation est un des facteurs principaux de la survenue d'une RCH et de la MC.

Dans les pays industrialisés, là où la prévalence est la plus élevée, on remarque qu'il y a une consommation excessive de glucides simples, d'acide gras saturés et de sucres, associée à une diminution de fibres alimentaire, de glucides complexes, d'acide gras insaturés.

Une forte consommation d'acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne était associée à un risque modéré de RCH. En revanche, un apport élevé de graisses trans-insaturées peut être associé à un risque accru de RCH (11).

3. Facteurs psychologiques et stress

Les facteurs psychologiques et le stress à court terme n'ont montré aucun effet sur le développement de la maladie, mais le stress à long terme augmente le risque d'exacerbation sur une période de plusieurs mois à plusieurs années. (12)

Toutefois, pour les adultes se sachant porteurs d'une nouvelle maladie chronique, le manque d'information peut favoriser le risque de crise, de rechute et amplifier les symptômes perçus par le patient. (13)

4. Impact des contraceptifs oraux

La tératogénicité et la mutagénicité des médicaments utilisés dans les MICI rendent indispensable l'utilisation d'une contraception efficace.

Le risque de développer une MICI sous l'effet des contraceptifs oraux est modérée, ce risque dépendrait de la durée de l'exposition et du dosage du contraceptif oral. (13) (14).

5. Rôle de la flore intestinale

Notre tube digestif abrite 100 000 milliards de micro-organismes.

Cet ensemble de bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes constitue notre flore intestinale, également appelée microbiote intestinal.

Il joue plusieurs rôles essentiels dont une fonction de barrière, une fonction métabolique, immunitaire ou encore de protection contre les pathogènes.

Il joue un rôle sur le SI par l'intermédiaire des lipopolysaccharides qui jouent un rôle activateur sur les macrophages, les polynucléaires et les lymphocytes.

Lors d'une MICI, une susceptibilité génétique associée à une altération de la paroi intestinale entraîne une dysbiose, qui se caractérise par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif causée par **un dérèglement du système immunitaire** qui se traduit par une augmentation de bactéries pro-inflammatoires et une diminution de bactéries anti-inflammatoires. De plus, les différents facteurs environnementaux (tabac, aliments, alcool) vont perturber aussi l'homéostasie intestinale. (15)

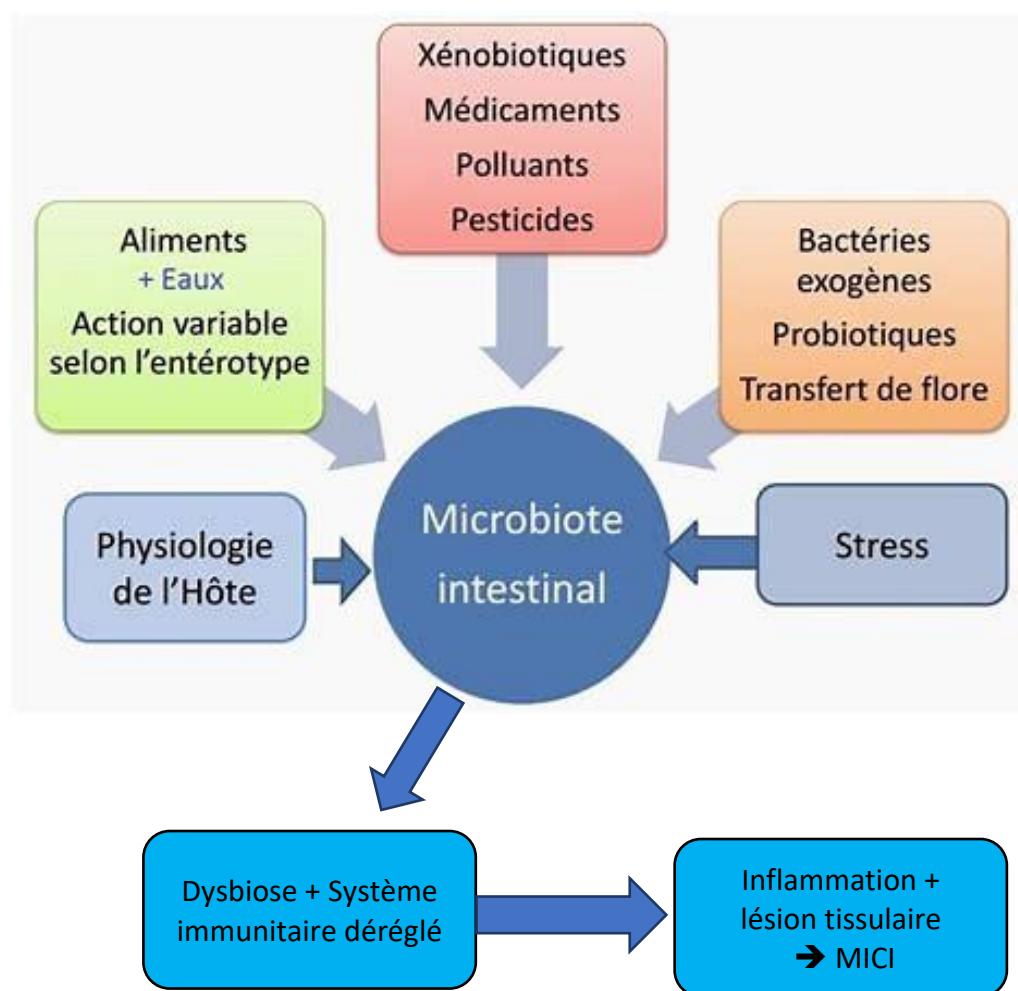


Figure 5 : Facteurs influençant la flore intestinale et leurs conséquences sur les MICI

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Anatomie de l'intestin grêle

L'intestin grêle est la partie de l'intestin qui fait suite au pylore de l'estomac et qui s'abouche au caecum du côlon.

Il est situé dans la cavité abdominale au centre de l'abdomen. C'est dans cette partie que se fait l'essentiel de la digestion.

L'intestin est l'organe le plus important du tube digestif, sa longueur est de 6 mètres et peut varier de 4 à 7 mètres de long et 3 cm de diamètre. C'est dans cette partie que se fait l'essentiel de la digestion.

L'intestin grêle se compose de trois parties :

- Le duodénum, segment initial de l'intestin, fait suite à l'estomac et est suivi du jéjunum par l'angle duodéno – jéjunal et entoure la tête du pancréas. C'est la seule partie mobile de l'intestin.
- Le jéjunum, partie centrale de l'intestin en aval du duodénum et en amont de l'iléon.
- L'iléon, partie terminale de l'intestin fait suite au jéjunum et précède le gros intestin.

Seul le duodénum est mobile dans l'intestin, le jéjunum et l'iléon sont des segments fixes.

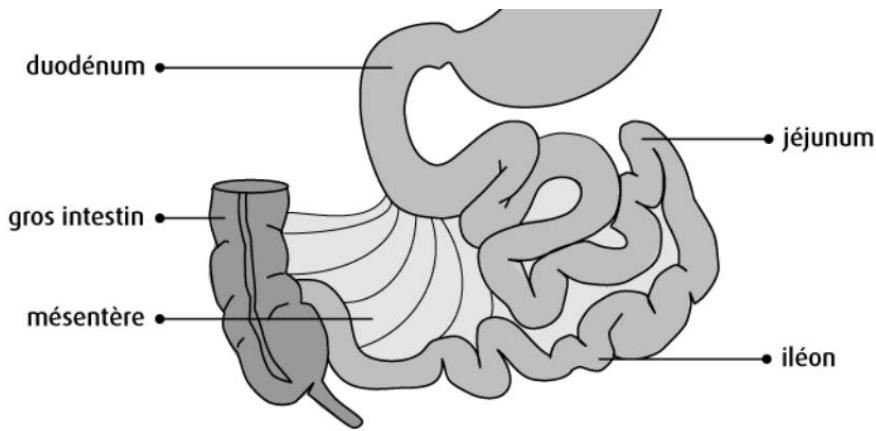


Figure 6 : Schéma de l'intestin grêle

2. Histologie de l'intestin grêle

L'intestin grêle est composé de plusieurs couches : la muqueuse et la sous muqueuse, la musculeuse et la séreuse.

La muqueuse a un aspect de velouté dû à la présence de villosités intestinales. La surface d'absorption est de 40 à 50 mètres carrés.

Elle se subdivise en deux régions et est recouverte d'un épithélium :

- Les villosités intestinales contenant les entérocytes, les cellules caliciformes, les neuroendocrine et les cellules « M » appartenant au système immunologique
- Les cryptes (glandes) de Lieberkühn où se trouvent au fond les cellules de Paneth qui vont sécréter les enzymes digestives et présenter des lysosomes qui vont maintenir la flore intestinale stable.

La sous-muqueuse, analogue à l'estomac est sans particularité sauf dans le duodénum où l'on retrouve les glandes de Brunner qui s'abouchent aux glandes de Lieberkühn. Elles sécrètent un mucus

tampon pour la neutralisation du bol alimentaire et sécrètent aussi des lysosomes.

La muscleuse est constituée de fibres musculaires

La séreuse ou péritoine protège l'intestin en tapissant sa paroi externe (16).

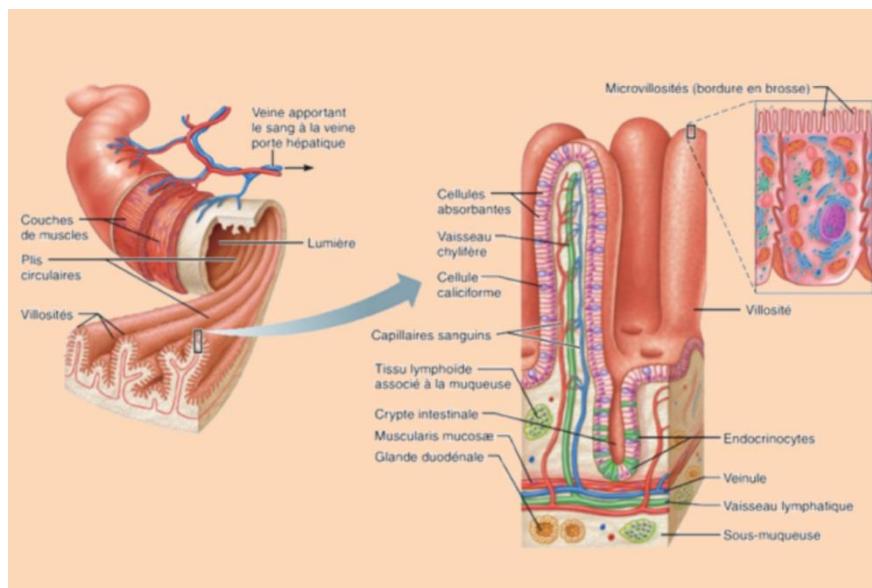


Figure 7 : Histologie de l'intestin grêle

3. Physiologie et fonction de l'intestin grêle

L'intestin grêle est un organe vital puisque la digestion et l'absorption des nutriments se font principalement à son niveau.

Ces principales fonctions sont :

- La digestion qui se fait au niveau du duodénum par le biais d'enzymes digestives et d'acide biliaires. Ils vont permettre de transformer le chyme en chyle contenant les fibres alimentaires, les glucides complexes et des nutriments. Ils possèdent une fonction mécanique en faisant progresser le bol alimentaire grâce au péristaltisme mené par les contractions de la musculeuse.
- L'absorption de certains éléments essentiels comme les glucides, les lipides, les protéines, les vitamines, les minéraux et l'eau par l'intermédiaire de ses villosités présentes principalement au niveau du duodénum et du jéjunum. (17).

4. Anatomie générale du côlon

Le côlon est la partie du gros intestin comprise entre la valvule iléo-caecale située dans la fosse iliaque droite et se terminant à la jonction recto-sigmoïdienne en se poursuivant par le rectum.

Il décrit ensuite un trajet en cadre parcourant la quasi-totalité de l'abdomen.

Chez l'humain il mesure environ 1,5 m de longueur pour 4 cm de diamètre.

Il comporte plusieurs segments qui diffèrent par leur situation, configuration, fixité, rapports et leurs vascularisations :

- Le côlon ascendant ou droit : c'est la partie du côlon vascularisé par l'artère mésentérique supérieure.

Il comprend :

- Le caecum et l'appendice
- Le côlon ascendant
- L'angle colique droit
- Les 2/3 droits du côlon transverse.

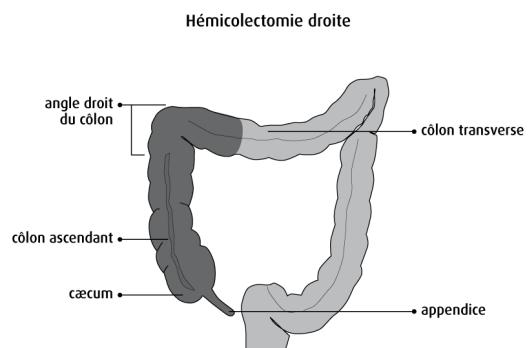


Figure 8 : représentation du côlon ascendant et du caecum

© Société canadienne du cancer

- Le caecum : c'est la partie initiale du côlon, faisant suite à l'intestin grêle qui possède un prolongement atrophié : l'appendice vermiculaire.

- Le côlon transverse : il fait suite au côlon ascendant entre les angles coliques droite et gauche

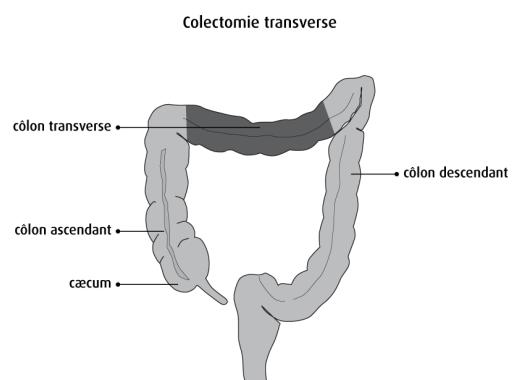


Figure 9 : représentation du côlon transverse

© Société canadienne du cancer

- Le côlon descendant ou gauche : partie vascularisée par l'artère mésentérique inférieure qui comprend :
 - 1/3 du côlon transverse
 - L'angle colique gauche
 - Le côlon descendant
 - Le côlon iliaque
 - Le côlon pelvien ou sigmoïde

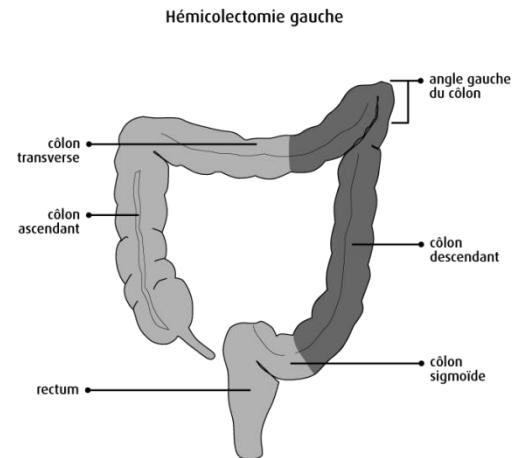


Figure 10 : représentation du côlon descendant

- Le côlon pelvien ou sigmoïde représente la partie terminale qui fait suite au côlon descendant et qui se termine par le rectum (18).

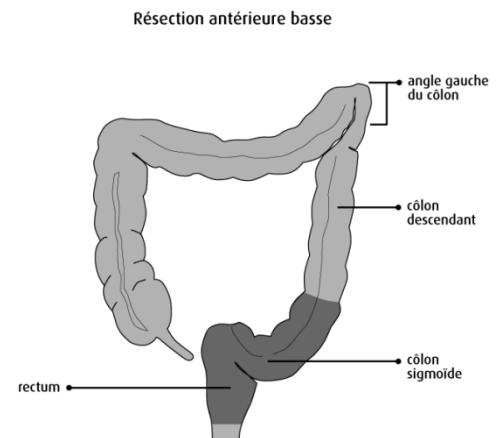


Figure 11 : représentation du côlon sigmoïde

5. Histologie recto-colique du sujet sain

L'histologie désigne la spécialité médicale dédiée à l'étude des tissus biologiques.

Elle étudie la structure des tissus à un niveau microscopique et permet de comprendre leur fonctionnement normal ou pathologique.

Le côlon est composé de 4 parties :

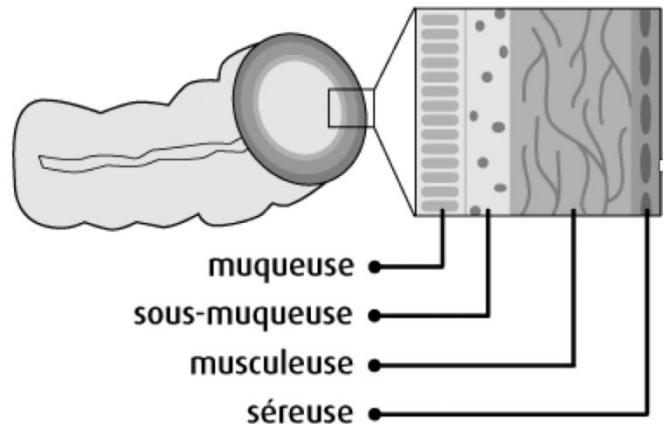


Figure 12 : Histologie du côlon

- La muqueuse est la partie la plus touchée dans la RCH et est composé de 2 parties :
 - L'épithélium qui est composé de 3 types de cellules : les cellules caliciformes, les cellules absorbantes et les cellules entérochromaffines.
Sa fonction est l'absorption et la sécrétion de mucus.
 - Le chorion est un tissu conjonctif appelé lamina propria qui contient les vaisseaux sanguins, les lymphocytes T et les polynucléaires éosinophiles.
- La muscleuse n'est jamais touchée par la RCH. Elle est formée de deux couches longitudinales et circulaires séparées par le plexus nerveux d'Auerbach.
- La sous-muqueuse est peu souvent impactée par la RCH, elle présente le plexus de Meissner, de nombreux plexus veineux et est riche en nodules lymphoïdes.
- La séreuse ou adventice : couche externe du côlon qui présente des amas de cellules adipeuses (19) (20).

6. Physiologie et fonctions du côlon

Bien que le côlon ne soit pas un organe vital, ses fonctions contribuent de manière importante au bien-être général de l'être humain.

Ces principales fonctions :

- Digestion et absorption des aliments non digérés
- La concentration des matières fécales par l'absorption d'eau et d'électrolytes.
- Entreposage et évacuation maîtrisée des selles.

Le côlon reçoit chaque jour de l'iléon environ 1000 à 1500 ml d'un liquide isotonique dont le pH est légèrement acide. La réabsorption colique se fait principalement au niveau du caecum sous forme d'eau et de NaCl. L'osmolarité du soluté reste inchangée car l'absorption de Na⁺ et Cl⁻ est compensée par la sécrétion de K⁺ et HCO₃⁻.

Les bactéries coliques anaérobies principalement Colibacilles, Lactobacilles, Clostridies qui l'ont colonisé dans les premières années de la vie en échappant à la motricité gastrique et biliaire, participent à plusieurs processus digestifs.

On distingue :

- Les bactéries de fermentation qui vivent en digérant les résidus hydrocarbonés. Elles proviennent des résidus de sucres digestibles, de fibres alimentaires cellulosiques et de mucoprotéines. Elles participent à la formation d'acides volatiles (acide acétique et butyrique) et de gaz volatiles (CO₂, H₂).

- Les bactéries de putréfaction, principalement le clostridium voir perfringens, qui hydrolysent les protéines et libèrent les acides aminés qui seront dégradés par d'autres bactéries.

La motricité du côlon lui permet d'assurer une double fonction :

- Le brassage colique qui conduit à une déshydratation du contenu en terminant l'absorption de l'eau et des électrolytes.
- Le stockage dans l'intervalle de l'exonération

La dernière fonction, assurée par le segment distal est l'élimination contrôlée des résidus de la digestion.

7. Mécanismes physiopathologiques

a) Facteurs génétiques

Les études génomiques ont identifié jusqu'à 200 gènes de prédisposition des MCI, la plupart des gènes impliqués contribuent à l'émergence de la RCH.

Cependant, la génétique n'explique seulement que 5 à 7 % des formes de la maladie.

La génétique a cependant peu de capacités prédictives sur le phénotype et son utilisation clinique reste limitée.

L'identification du gène CARD15/NOD2 qui code pour les récepteurs susceptibles de produire, dégrader ou renouveler la paroi bactérienne a été le premier impliqué. 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. Ce gène présente des mutations sur 50% des malades contre 20% chez les sujets sains. (21)

A part le gène NOD, les variations génétiques actuellement connues ne sont pas utiles à la prise en charge des malades car elles ne sont que faiblement associées à des présentations cliniques spécifiques ou à la prédition de réponses aux traitements.

b) Facteurs immunologiques

Le mécanisme physiopathologique commun aux MCI repose sur l'inflammation chronique de la muqueuse intestinale. L'activité du système immunitaire intestinal est excessive au cours de ces maladies. Actuellement, on pense qu'il y aurait une augmentation de la perméabilité intestinale, permettant l'envahissement de la muqueuse par des agents exogènes, contenus dans la lumière intestinale. Les cellules immunocompétentes sont ainsi stimulées au contact des agents exogènes, contenus dans la lumière intestinale, induisent la fabrication accrue de cytokines pro-inflammatoires.

Les lymphocytes de la muqueuse, essentiellement les lymphocytes T, produisent des cytokines en excès (IL2 et IFN γ) et les macrophages synthétisent en quantité accrue des médiateurs pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF α , prostaglandines, leucotriènes, facteurs d'activation plaquettaires). La maladie de Crohn est un modèle TH1-TH17 et la RCH est de type TH2 : les cellules immunitaires innées (cellules dendritiques) contrôlent l'activité d'un ou plusieurs types de cellules T différenciées et agressives, qui secrètent de très nombreuses cytokines spécifiques de classe (cellules T helper [TH1, TH2, ou TH17]) qui entraînent le déclenchement de maladies ressemblant à une maladie de Crohn

(cytokines de type 1 et 17) ou à une RCH (cytokines de type 2). Ces médiateurs de l'inflammation seraient à l'origine des dommages tissulaires observés au niveau de la muqueuse digestive et de la pérennisation de la réaction inflammatoire (22).

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune. De nombreuses études ont désormais montré la présence d'auto-anticorps dans les MCI. Les anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles ANCA et des anticorps anti-cellules caliciformes de l'intestin peuvent intervenir dans la pathogenèse de la RCH, alors que les anticorps anti-pancréas exocrine et anti-glycans peuvent jouer un rôle dans la MC (23)

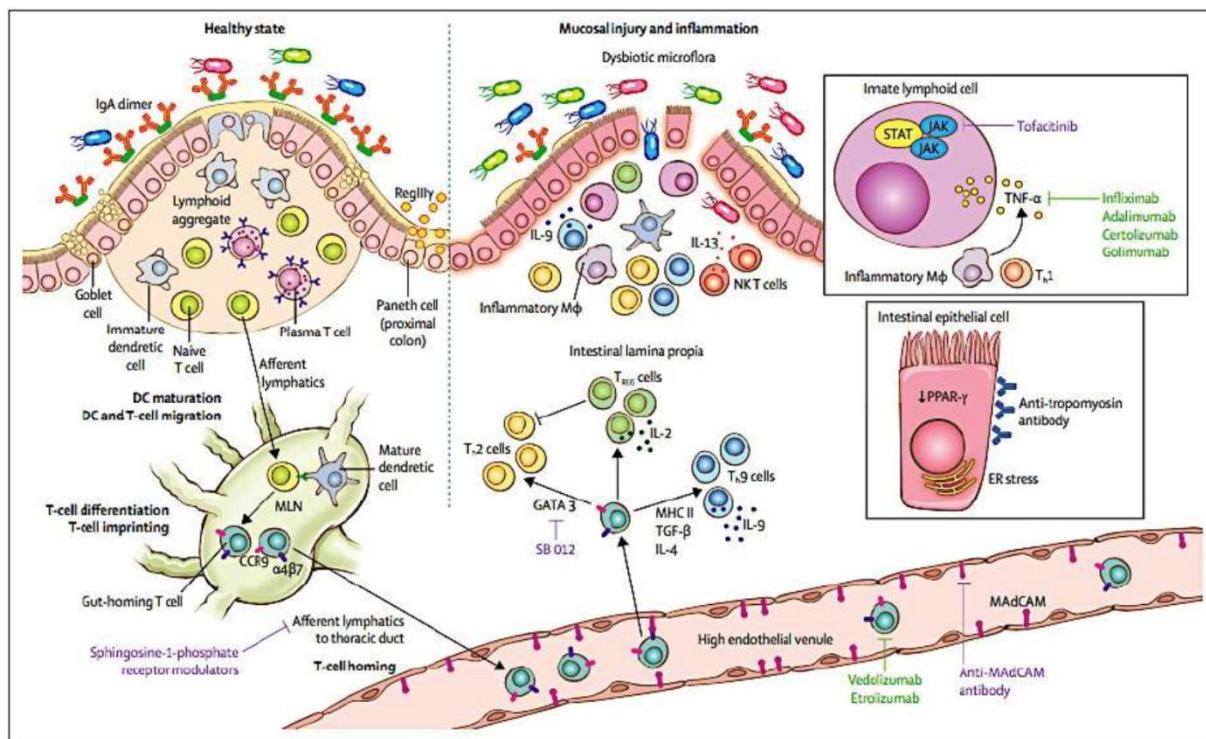


Figure 13 : Schéma du système immunitaire intestinal à l'état sain et lors d'une RCH, cibles thérapeutiques et prometteuses.

PARTIE 2 : DIAGNOSTIC, SIGNES CLINIQUES, COMPLICATIONS

I. DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une MICI consiste à reconnaître et à préciser s'il s'agit d'une RCH ou une MC. Il repose sur un faisceau d'arguments, cliniques et paracliniques.

Le diagnostic de rectocolite hémorragique (RCH) doit être évoqué devant toute diarrhée prolongée et/ou d'un syndrome dysentérique, parfois associé à des signes généraux et/ou des manifestations systémiques.

Le diagnostic repose sur **l'association de plusieurs critères** cliniques, biologiques (inflammation) et d'imagerie médicale. Aucun test ne permet à lui seul de diagnostiquer fermement la maladie.

La confirmation diagnostique repose sur un faisceau d'arguments, incluant l'aspect endoscopique de la muqueuse et les caractéristiques histologiques du tissu malade.

1. Éléments cliniques

a) Anamnèse

C'est un interrogatoire nécessaire à faire aux patients pour constater les différents antécédents du patient et ses différents symptômes.

- Le sujet est-il fatigué ?
- Est-il fumeur ? Depuis quand ?

- Besoin quotidiennement d'aller à la selle ? (Consistance, présence de sang, douleur lors de la défécation).
- A t'il fait une appendicectomie ? A quel âge ?
- Utilise-il une contraception ?
- Depuis quand observe-t-il des symptômes ?
- La description des symptômes ? Leur sévérité ?
- Son alimentation ?
- Antécédents familiaux de RCH ou de MC ?
- Existence de symptômes associés ?

b) Examen physique

On recherche des douleurs à la palpation, des ballonnements, une forte perte de poids et des anomalies au toucher rectal (sang, fissure anale), associé à d'autres manifestations pathologiques tels que cutanées, articulaires, oculaires ou forte fatigue.

2. Éléments biologiques

a) Examen sanguin

La prise de sang est le premier examen à effectuer pour le diagnostic d'une RCH. En aucun cas elle ne permet de diagnostiquer la maladie, elle permet de fournir des arguments qui justifient de poursuivre ou non les recherches.

Elle révèle :

- Une vitesse de sédimentation élevée ainsi qu'une C Réactive Protéine (CRP) élevée et de l'α2-globuline → Signe d'une inflammation. CRP > 5 mg/L et Vs > 8 mm.
- Une diminution de l'hémoglobine dite anémie ferriprive secondaire dû à la perte de sang dans les selles.
- Une élévation du taux de fibrinogène et de l'haptoglobine ;
- Recherche d'auto-anticorps pANCA (anticorps périnucléaires anti-cytoplasme de polynucléaires), caractéristiques de certaines maladies auto-immunes présents chez 50-60% de personnes atteintes de RCH.
- Recherche d'auto-anticorps ASCA (Anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae), caractéristiques de la maladie de Crohn (24) (25).
- Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles peut être observée.

b) Examen des selles

Une analyse de selles, coproculture, avec examen bactériologique et examen parasitologique permet d'éliminer tout type d'infection comme les infections à clostridium difficile.

Dans l'analyse de selles, on pourra observer le taux de calprotectine fécale. C'est une protéine du cytosol des polynucléaires neutrophiles. En cas d'inflammation, elle est exsudée dans la lumière du tube digestif. La concentration fécale de la calprotectine est indicatrice de l'infiltration de la muqueuse par les leucocytes caractéristiques des MICI mais elle ne peut pas être utilisée comme un outil de diagnostic définitif des MICI.

Valeur normale < 50 mg/g de selles. Mais entre 50 et 200 mg/g de

selles, il est difficile de savoir si l'inflammation est responsable des symptômes de Troubles Fonctionnels Intestinaux (26) (27).

Chez l'adulte :

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

Chez l'enfant :

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

3. Éléments histologiques

a) Endoscopies

L'endoscopie digestive est l'examen principal pour confirmer une MICI. Il permet de visualiser l'intérieur du côlon grâce à un tube flexible introduit par l'anus muni d'un système d'éclairage et d'une caméra microscopique qui met en évidence une atteinte inflammatoire de la muqueuse rectale et/ou colique.

Elle permet d'apprécier l'aspect de la muqueuse, la localisation des lésions, l'inflammation et de réaliser des biopsies.

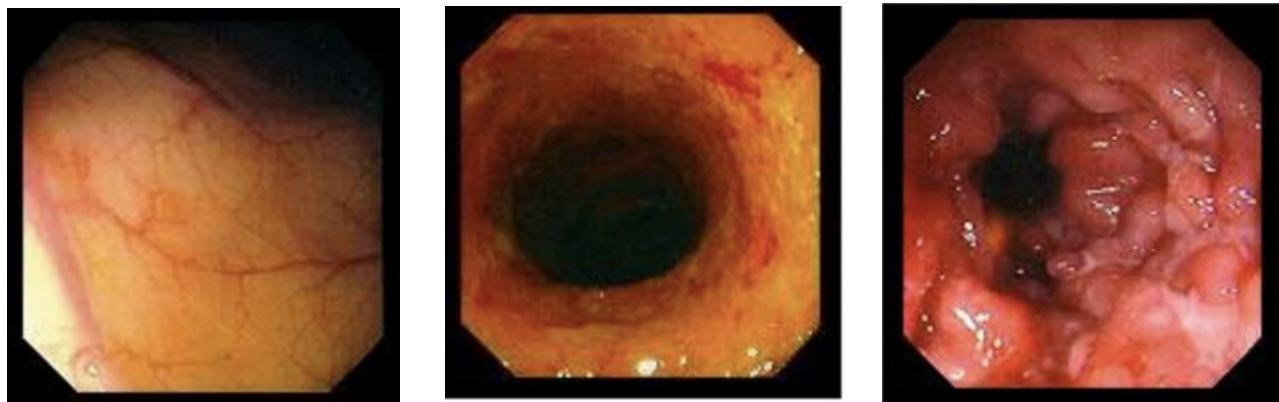


Figure 14 : Atteinte de la RCH

L'aspect endoscopique caractéristique de la rectocolite hémorragique est une atteinte continue, débutant dès la jonction ano-rectale, et s'interrompant de manière brusque.

On retrouve :

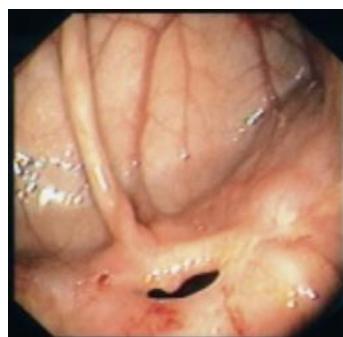
- Des lésions endoscopiques de la RCH diffuses en continu remontant du rectum vers le sigmoïde et le côlon
- Une muqueuse rouge, granitée, fragile, qui ne présente pas de granulomes épithélioïdes, et saignant au contact
- Dans les formes graves, on observe un ulcère de taille et de forme variable.

Pour la MC : L'aspect endoscopique caractéristique de la MC est une atteinte discontinue, variable d'un fragment à l'autre qui peut toucher différents segments (l'intestin grêle, l'estomac et l'anus).

Les lésions ano-périnéales sont spécifiques de la MC.

On retrouve :

- Épaississement de la paroi digestive avec sclérolipomatose
 - Sténoses et fistules et ulcérations aphtoïdes
 - Lésions mucosales discontinues avec intervalles de muqueuse saine.
- L'aspect ulcération aphtoïde et d'ulcération en rail est très évocateur.



Sténose



Ulcération aphtoïde

Figure 15 : Atteinte de la MC

b) Biopsies

La biopsie est un prélèvement de petits morceaux de tissus qui seront analysés en vue de confirmer ou pas le diagnostic des MCI.

Les lésions les plus représentatives de la RCH sont une forte déplétion en mucus, la baisse de la densité cryptique, la distorsion des cryptes et une surface de la muqueuse villeuse.

L'infiltration de la muqueuse par les polynucléaires neutrophiles n'est pas spécifique des MCI.

C'est un ensemble d'éléments histologiques qui permet de classer les MICI.

→ Infiltrat cellulaire du chorion

→ Déformation du chorion

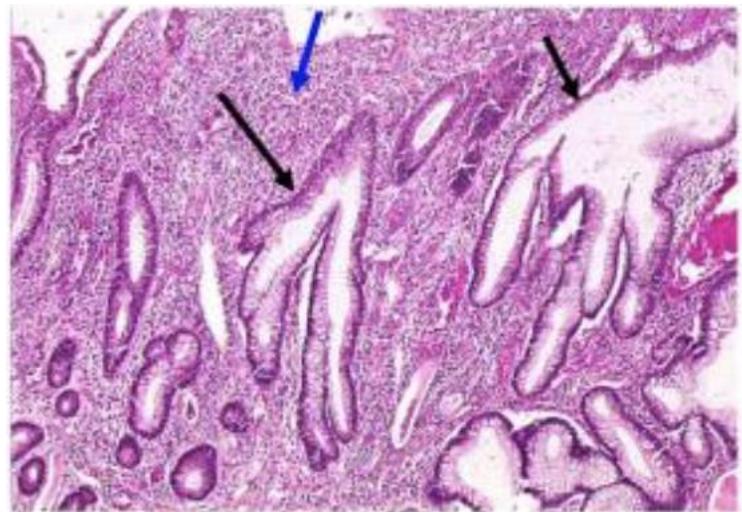


Figure 16 : Aspect histologique d'une RCH

Les biopsies montrent des fragments plus ou moins atteints avec une intensité variable selon la zone de la muqueuse prélevée.

Les lésions les plus caractéristiques de la MC sont une inflammation transmurale qui atteint toutes les couches pariétales, de la muqueuse à la sous-séreuse avec hyperplasie lymphoïde (follicules lymphoïdes dans la paroi).

→ Granulome épithélioïde

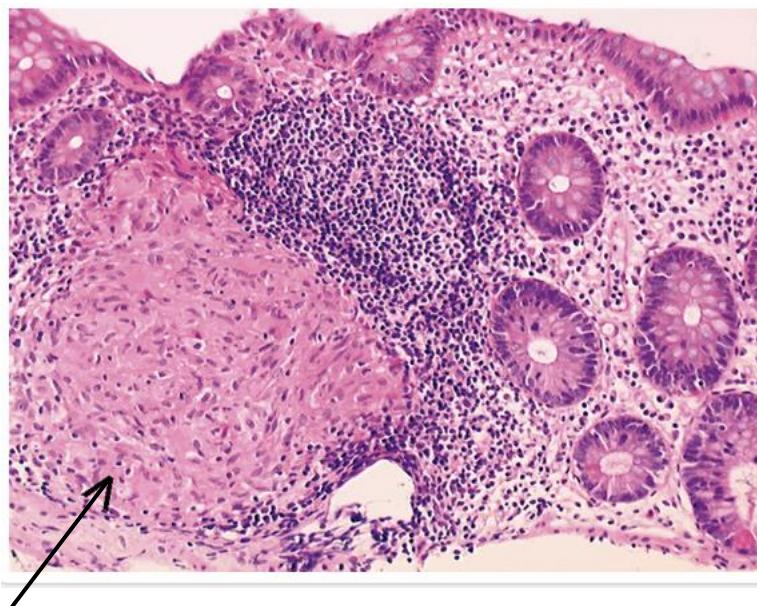


Figure 17 : Muqueuse colique avec amas lymphoïdes de la MC

4. Imagerie :

a) Radiographie simple

La radiographie simple de l'abdomen sans préparation (ou ASP) peut montrer l'étendue des lésions, d'exclure les dilatations du côlon (« mégacôlon ») et de vérifier s'il n'y a pas d'obstruction ou de perforations.

De plus et dans certaines situations, l'endoscopie peut être dangereuse car elle présente un caractère invasif. Le principal avantage de la radiographie c'est qu'elle est facilement réalisable et le résultat est très rapide pour un patient qui présente de légères douleurs abdominales.

b) Le lavement Baryté

Il permet de compléter la coloscopie ou l'endoscopie quand on n'aura pas pu voir l'intestin grêle distal. On pourra voir s'il y a des ulcérations, des œdèmes, un épaississement des muqueuses et ainsi voir s'il y a des sténoses ou des fistules.

Ce dernier consiste à effectuer des radiographies successives après avoir introduit dans le côlon (par une petite canule mise dans l'anus) un produit visible aux rayons X (la baryte).

Ce produit permet de mieux visualiser le côlon et de mettre en évidence les contrastes. Cependant, le lavement baryté se pratique de moins en moins depuis la généralisation de la coloscopie.

L'inconvénient est que ce processus est long et irradiant et que les nouvelles techniques d'imagerie permettent d'approfondir l'efficacité et la performance.

Figure 18 : Lavement baryté du côlon



c) Échographie

Une échographie peut également être utilisée, c'est une technique qui utilise une sonde basse fréquence à la recherche d'abcès profond et de signe de poussées rectales puis une sonde de haute fréquence selon la technique de compression de Puylaer.

C'est un examen d'orientation et de suivi des lésions. On pourra voir les épaississements des muqueuses digestives et différencier les couches pariétales ainsi que leur hyper vascularisation à l'écho-doppler, qui témoignent de l'inflammation présente.

Cette technique est rapide, sensible et spécifique, elle est indolore, non invasive et très utilisée.

Les limites sont les artéfacts provoqués par les gaz intestinaux (28).

d) Imagerie par résonnance magnétique (IRM)

Cette technique utilise un produit de contraste hyperosmolaire pour avoir une bonne distension des anses.

Placé dans un puissant champ magnétique, on mesure le signal réémis par les atomes d'hydrogène qui est traité puis enregistré sous forme d'image par un ordinateur.

Cette technique ne présente pas de radiations ionisantes, elle est non traumatisante et non invasive. Le cout onéreux de cette technique et le manque d'appareil est un frein à l'utilisation de cette machine.

Ce sont des examens qui vont pouvoir déterminer l'étendue des lésions et leur sévérité. On va pouvoir évaluer l'état inflammatoire mais également on va pouvoir identifier les complications possibles des MICI comme les fistules et leurs trajets, les abcès, les sténoses ou les perforations (29).



Figue 19 : IRM du côlon sain

e) La capsule endoscopique ou vidéocapsule

Il s'agit du même principe qu'un endoscope classique. C'est un système qui est constitué d'un système optique, d'une puce électronique capable d'enregistrer des images à l'aide d'une source de lumière et d'un système de transmission.

Le patient ingère la capsule et elle descend le long du tractus digestif tout en prenant des photos de haute qualité des muqueuses.

Elle permet de prendre des images précises en temps réel de la muqueuse du côlon. C'est un examen non invasif et indolore.

La vidéocapsule n'est possible que s'il n'y a pas de sténose digestive.

Elle permet d'observer l'intestin grêle et de voir des érosions de la muqueuse ou des ulcères. Aucune biopsie ne peut être faite avec cet examen. (30)



Figure 20 : Pillcam (capsule endoscopique)

Le diagnostic des MICI repose sur un ensemble d'arguments, chaque étape doit être effectuée de façon précise pour pouvoir éliminer les signes trompeurs et les signes non-spécifiques d'autres colites notamment infectieuses qui présente parfois des similitudes cliniques ou morphologiques.

5. Diagnostic différentiel

Les MICI sont des maladies dont le diagnostic est très complexe. Au début de la maladie, il n'est pas possible de trancher entre la RCH et la MC.

Pour s'aider, on peut s'appuyer sur des arguments morphologiques, épidémiologiques et sérologiques.

D'un point de vue morphologique, la maladie de Crohn est une maladie qui peut atteindre tous les segments du tube digestif, le plus souvent l'iléon terminal, le côlon et l'anus contrairement à la RCH qui est une atteinte rectale constante avec une extension colique pouvant atteindre au maximum le caecum.

D'un point de vue épidémiologique, la MC est une maladie associée aux fumeurs alors que le tabac est un facteur protecteur de la RCH.

D'un point de vue sérologique, les anticorps de types pANCA (perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies) sont retrouvés dans la RCH alors que les anticorps ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae) dans la MC. (31)

	RCH	CROHN
Physiopathologie		
Génétique		Mutation CARD15-NOD2
Prévalence tabac (%)	< 10	30-50
Effet du tabac	Protecteur	Facteur de risque
Lésions macroscopiques		
Atteinte continue	Toujours	Possible
Intervalle de muqueuse saine	Toujours	Possible
Atteinte rectale	Constante	25% des cas
Ulcérations iléales	Jamais	60% des cas
Lésion anopérinéales	Jamais	50% des cas
Lésions microscopiques		
Inflammation	Superficielle	Transmurale
Mucosécrétion	Très altérée	Peu altérée
Granulomes épithélioïdes	Jamais	30% des cas
Sérologie		
ASCA	Négatifs	Positifs
pANCA	Positifs	Négatifs

Tableau 21 : Principales caractéristiques différentielles de la RCH et de la MC.

II. SIGNES CLINIQUES

1. Manifestations digestives

a) Signes généraux

Les signes cardinaux de la RCH sont : diarrhées, rectorragies, ténèses, épreintes. Ils sont le plus souvent associés à l'évolution de la maladie. Ils sont corrélés à l'étendue des lésions.

L'installation des symptômes est souvent lente, la recherche de poussées similaires ou d'amélioration doit être mentionnée dans l'interrogatoire. (32)

b) Diarrhées

La diarrhée est un problème fréquent et souvent sans gravité, ce n'est que lorsqu'elle est persistante (supérieure à deux jours) qu'elle doit nécessiter une attention particulière.

Selon l'OMS, la diarrhée se définit par l'émission d'au moins trois selles molles ou liquides par jour, ou à une fréquence anormale pour un individu.

Un des signes cliniques propres de la RCH est une diarrhée inconstante (4 à 20 selles par jour) associée à des émissions de selles glairo-sanglantes.

c) Rectorragies

La rectorragie est la présence de sang dans les selles quasi constante. C'est le syndrome majeur des MICI.

Les rectorragies peuvent être associées à des selles normales ou des diarrhées.

La présence de caillots dans les selles est exceptionnelle et doit faire évoquer d'autres hypothèses diagnostiques, comme une tumeur rectocolique ou des anomalies vasculaires.

d) Ténesmes et Épreintes

Le ténesme est une tension douloureuse dans la région de l'anus ou de la vessie associé à une sensation de brûlures et une envie constante d'aller à la selle ou d'uriner.

Les épreintes sont des douleurs coliques ou rectales associées à une fausse envie d'aller à la selle (afécale)

Le caractère nocturnes et insomniant de la douleur doit évoquer une atteinte organique.

e) Symptômes associés

Les symptômes cardinaux sont associés à d'autres manifestations cliniques : asthénie, perte de poids et retard de croissance modérée. D'autres manifestations extra digestives sont à noter telles que des manifestations articulaires, cutanéomuqueuses, oculaires et hépatobiliaires (33).

f) Évaluation de la gravité de la pathologie

Les MICI sont des maladies chroniques qui évoluent en permanence, même s'il est possible de les stabiliser avec l'utilisation des médicaments.

Dans la RCH, la seule méthode qui permet de guérir de cette maladie est le recours à la chirurgie, mais elle a un énorme impact sur la vie du patient.

Ce sont des maladies difficilement acceptables mais la qualité de vie des patients est quand même très bonne comparée à d'autres pathologies chroniques.

De plus, leur qualité de vie ira en s'améliorant au fur et à mesure que les mécanismes de la maladie seront compris et que les nouvelles approches thérapeutiques seront mises en place.

De multiples scores et indices ont été développés pour comparer et évaluer la sévérité de la maladie.

Ces scores permettent de juger de l'évolutivité de la maladie, de l'efficacité d'un traitement et permettent d'apprécier le risque de rechute. (34), (35), (36).

I. La RCH

- Les critères de Truelove et Witts :

Les critères de Truelove et Witts permettent d'évaluer la sévérité de la maladie.

Ce score d'activité permet d'identifier une forme sévère de RCH avec des complications comme la colite aiguë grave qui est une urgence médicochirurgicale.

Sévérité de la poussée	Légère	Modérée	Sévère
Nombre d'évacuations sanguines par jour	< 4	Entre 4 et 5	> ou égal 6
Température	Absence de fièvre	Fièvre légère et inconstante	> 37.5°C 4j/4 > 37.8°C 2j/4
Fréquence cardiaque	Absence de tachycardie	Entre 60 et 90/min	> 90/min
Hémoglobine	> 11.5 g/dL	> ou égal à 10.5 g/dL	< 10.5 g/dL
Vitesse de sédimentation (mm à la première heure)	< 20mm	Entre 20 et 29 mm	> ou égal à 30mm

Tableau 22 : Tableau d'évaluation du score de Truelove et Witts

Ces critères ont été adaptés en ajoutant le taux d'albumine plasmatique. Ainsi, on définit une poussée sévère de RCH lorsqu'il y a au minimum 6 évacuations par 24h associées au moins à un des critères suivants : rectorragies importantes, température supérieure à 37.5°C, un pouls supérieur à 90/min, une VS supérieure à 30mm à la première heure et une hémoglobine inférieure à 10g/dL.

- Score de Lichtiger :

Le diagnostic et le suivi médical sont déterminés en fonction de ce score. Il est très simple d'utilisation et peut être fait quotidiennement au patient.

Le score de Lichtiger identifie une forme sévère lorsqu'il est supérieur à 10. Ce score doit être réévalué chaque jour.

Symptômes		Score	Symptômes		Score
Diarrhée : nombre/24h	0-2	0	Douleurs abdominales	Non	0
	3-4	1		Minimes	1
	5-6	2		Modérées	2
	7-9	3		Sévères	3
	10	4	Etat général	Parfait	0
				Très bon	1
Diarrhée nocturne	Non	0		Bon	2
	Oui	1		Moyen	3
Rectorragies visibles : % de nombre de selles	0	0		Mauvais	4
	< 50%	1		Très mauvais	5
	> 50%	2	Tension abdominale	Non	0
	100%	3		Minime localisée	1
Incontinence fécale	Non	0		Minime à modérée diffuse	2
	Oui	1		Sévère et tendue	3
			Traitement anti- diarrhéique	Non	0
				Oui	1

Tableau 23 : Évaluation du score de Lichtiger.

- Score clinique et endoscopique dans la RCH : Le score de MAYO et le Score UCEIS (Ulcéратive colitis Disease Activity Index)

→ Le score de Mayo : Score endoscopique d'évaluation de l'activité de la RCH, basé sur l'évaluation de la fréquence des selles, la présence de sang dans les selles, la sévérité des lésions et sur l'appréciation globale de la gravité. C'est le plus utilisé mais seul UCEIS est validée.

Fréquence des selles	0 : normale 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel 3 : > 5 selles en plus du nombre habituel
Présence de sang dans les selles	0 : absent 1 : <50% des émissions 2 : > 50% des émissions
Appréciation globale de la gravité	0 : quiescente 1 : activité légère 2 : activité modérée 3 : maladie sévère
Évaluation de la sévérité des lésions endoscopiques	0 : normale ou maladie inactive 1 : anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) 2 : anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) 3 : anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)

Tableau 24 : Le score de MAYO

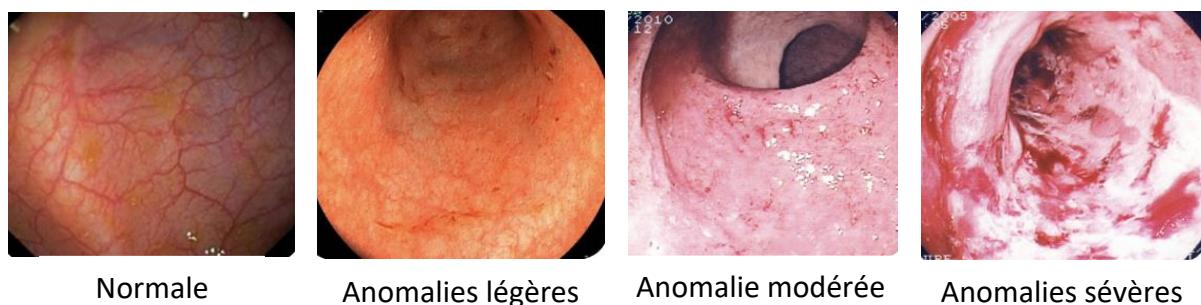


Figure 25 : Lésions endoscopiques de la RCH

Résultats :

- Score < 2 : maladie inactive
- Score compris entre 3 et 5 : activité faible
- Score compris entre 6 et 10 : activité modérée
- Score > 10 : activité sévère

➔ Le score UCEIS : Score endoscopique d'évaluation de l'activité en fonction de la trame vasculaire, des érosions, ulcérations

Item	Aspect	Score
Trame vasculaire	Normal	0
	Diminution	1
	Disparition	2
Saignement	Absent	0
	Points ou stries coagulées, lavables	1
	Sang frais luminal peu abondant	2
	Sang frais luminal abondant et/ou Saignement spontané	3
Erosions et ulcérations	Absentes	0
	< 5 mm, superficielles	1
	> 5 mm, enduit fibrineux	2
	Creusantes	3
Total		0 - 8

Tableau 26 : Score UCEIS

- Indice de Seo

Il s'agit essentiellement d'un indice clinique et biologique utilisable dans les RCH modérées.

Cet indice est calculé selon la formule A+B+C+D+E avec :

- A = 60 x sang dans les selles
 - 0 = pas de sang
 - 1 = sang
- B = 13 x nombre de selle par jour
 - 0 = 0 à 3 selles
 - 1 = 4 selles
 - 2 = 5 à 7 selles
 - 3 = > 8 selles
- C = 0,5 x VS
- D= 0,4 x hémoglobine (g/l)
- E = 1,5 x albumine (g/l)

➔ Une valeur < 150 correspond à la rémission ou à une poussée minime.

➔ Une valeur de 150 à 200 correspond à une poussée de sévérité moyenne.

➔ Une poussée > 220 correspond à une poussée sévère.

II. La MC

- Indice de CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index Score)

C'est un indice de sévérité des lésions intestinales provoquées par la MC. C'est l'indice de référence pour l'évaluation de l'activité endoscopique.

Il est défini selon plusieurs critères :

- Des ulcérations creusantes ou superficielles.
- La surface des lésions et de l'ulcération de 0 à 10cm.
- De la présence de sténose ou non.
- La localisation : iléon, côlon (droit, transverse, gauche), rectum.

	Ulcérations creusantes <i>Noter 12 si présentes</i>	Ulcérations superficielles <i>Noter 6 si présentes</i>	Surface des ulcérations (0-10 cm)	Surface des lésions (0-10 cm)
Iléon				
Côlon droit				
Transverse				
Côlon gauche				
Rectum				

Total (somme de toutes les cases)

Total (nombre de segments explorés)

Présence de sténose : Noter 3 si présence de sténose

Total CDEIS :

Interprétation :

Le Score CDEIS varie de 0 à 44.

Le 0 est un signe d'absence de lésions et 44 signes de lésions très sévères.

La rémission endoscopique est définie par un score inférieur ou égal à 7.

- Indice CDAI (Crohn Disease Activity index) ou score de Best
C'est un indice Clinique d'évaluation de l'activité de la maladie de Crohn calculé sur 7 jours.

1. Nombres de selles liquides ou très molles :	<input type="text"/> x 2 = <input type="text"/>
2. Douleurs abdominales :	<input type="text"/> x 5 = <input type="text"/>
(0 = aucune ; 1 = légères ; 2 = moyennes ; 3 = intenses)	
3. Bien-être général :	<input type="text"/> x 7 = <input type="text"/>
(0 = bon ; 1 = moyen ; 2 = médiocre ; 3 = mauvais) ; 4 = très mauvais)	
4. Autres éléments liés à la maladie :	<input type="text"/> x 20 = <input type="text"/>
Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présents :	
- arthrite, arthralgie	- fissure, fistule, abcès anal ou péri-rectal
- iritis, uvéite	- autre fistule
- érythème noueux, pyoderma gangrenosum,	- fièvre > 38 °C dans la dernière semaine
- stomatite aphthéeuse	
5. Prise d'anti-diarrhéiques :	<input type="text"/> x 30 = <input type="text"/>
(0 = non ; 1 = oui)	
6. Masse abdominale :	<input type="text"/> x 10 = <input type="text"/>
(0 = absente ; 2 = douteuse ; 5 = certaine)	
7. Hématocrite : Hématocrite = <input type="text"/> %	
Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : 47 – Hte = <input type="text"/> Femmes : 42 – Hte = <input type="text"/> x 6 = <input type="text"/>	
8. Poids :	
Poids théorique <input type="text"/> – Poids actuel <input type="text"/> x 100 = <input type="text"/> x 1 = <input type="text"/>	
Poids théorique* <input type="text"/>	
<hr/> Total	CDAI = <input type="text"/>

Interprétation :

- Maladie non active : CDAI <150
- Activité légère de la maladie : CDAI >= 150 et <220
- Activité modérée de la maladie : CDAI >= 220 et <450
- Activité sévère de la maladie : CDAI > 450

Il existe un score CDAI short qui dépend seulement de 3 facteurs : nombre de selles, bien-être et douleurs abdominales (37).

- Indice de Harvey Bradshaw

C'est aussi un indice clinique d'évaluation de l'activité de la MC. Il est étroitement corrélé au CDAI.

Il prend en compte le bien-être général, les douleurs abdominales, le nombre de selles liquides par jour, la présence de masse abdominale et les signes extradigestifs.

Interprétation :

- Maladie non active : <4
- Activité légère de la maladie : $4 < HBI < 8$
- Activité modérée de la maladie : $8 < HBI < 12$
- Activité sévère de la maladie : $HBI > 12$

- Indice de Rutgeerts :

C'est un indice endoscopique d'évaluation du risque de récidive clinique après résection iléocolique.

Il dépend de : l'absence de lésion endoscopique, de la présence d'ulcérations iléales aphtoïdes (< 5 , > 5 ou une muqueuse inflammatoire) et d'une iléite (ulcération large, des nodules ou des sténoses).

Cet indice décrit la sévérité des lésions muqueuses iléales récidivant après une résection iléo colique. Une corrélation a été montrée entre l'intensité des lésions d'après l'indice proposé et le délai de récidive des symptômes.

2. Manifestation extra-digestives

a) Manifestations articulaires

Elles représentent 20 à 30 % des manifestations extra digestives. C'est la plus fréquente et la plus représentée. Elles surviennent généralement le matin.

On distingue :

- Les atteintes périphériques au niveau des membres (genou, cheville, poignet et articulations des doigts). Elles sont soignables très facilement par la prise d'anti-inflammatoire lors de la poussée de la maladie.
- Les atteintes axiales : au niveau du cou, dos, reins, ou au niveau de l'articulation sacro-iliaque. Elles touchent plus les femmes que les hommes. Elles sont très difficilement soignables nécessitant des infiltrations et de la rééducation.



Figure 27 : Manifestations articulaires.

b) Manifestations cutanéomuqueuses

Elles représentent 10 à 20 % des manifestations extra-digestives

On distingue :

- L'érythème noueux (5%) : Il s'agit de l'affection la plus fréquente qui se caractérise par des nodules sous cutanés douloureux, rouges violacés prédominant sur les bras et les jambes. Il peut être accompagné de fièvre et de malaise.



Figure 28

- Aphtes buccaux : L'affection se caractérise par des poussées d'aphtes sur les lèvres, la langue, les joues et le palais qui disparaissent au bout de 1 à 2 semaines lors de la prise de bains de bouche avec du bicarbonate ou de la Chlorhexidine.
- Le pyoderma Gangrenosum (5 à 10%) : caractérisé par des pustules qui s'étendent sur tout le corps pour former une ulcération indolore et peu profonde violacée.



Figure 29

c) Manifestations oculaires

Elles sont très rares dans la RCH environ 5% des patients

- L'uvéite : Elle se caractérise par une inflammation de l'uvée qui contient l'iris, la choroïde et le corps ciliaire. Elle peut être asymptomatique ou se caractériser par une gêne, une rougeur, une photophobie ou un larmoiement. Elle nécessite un examen de l'œil approfondi pour sa prise en charge.



Figure 30

- Les atteintes de la cornée : douleur, brûlure et sensation de corps étranger.

d) Manifestations hépatobiliaires

- La cholangite sclérosante primitive (SCP) : associée dans 5% des cas à une RCH. Elle se caractérise par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra ou extra hépatiques. Son évolution peut conduire à la cirrhose ou une insuffisance hépatique.

Il n'existe aucune corrélation entre la sévérité de la RCH et celle de la CSP. Pour être diagnostiquée, elle nécessite une IRM.



Figure 31

Dans de rares cas, il peut y avoir des maladies pancréatiques, vasculaires, broncho-pulmonaires, cardiaques et rénales.

Ce sont des pathologies facilement soignables, lorsqu'elles sont prises en charge de façon précoce.

De plus, elles peuvent nécessiter parfois une prise en charge pluridisciplinaire (38) (39).

III. COMPLICATIONS

1. La colite aigue grave

La colite aigue grave est une des complications classiques des MCI caractérisée par la présence de plusieurs symptômes :

- Émission de selles sanguinolentes supérieure à 6 fois par jour.
- Signes biologiques : Anémie qui se traduit par une pâleur, VS > 30 et Hb < 10,5 g/dl.
- Une fièvre et un amaigrissement

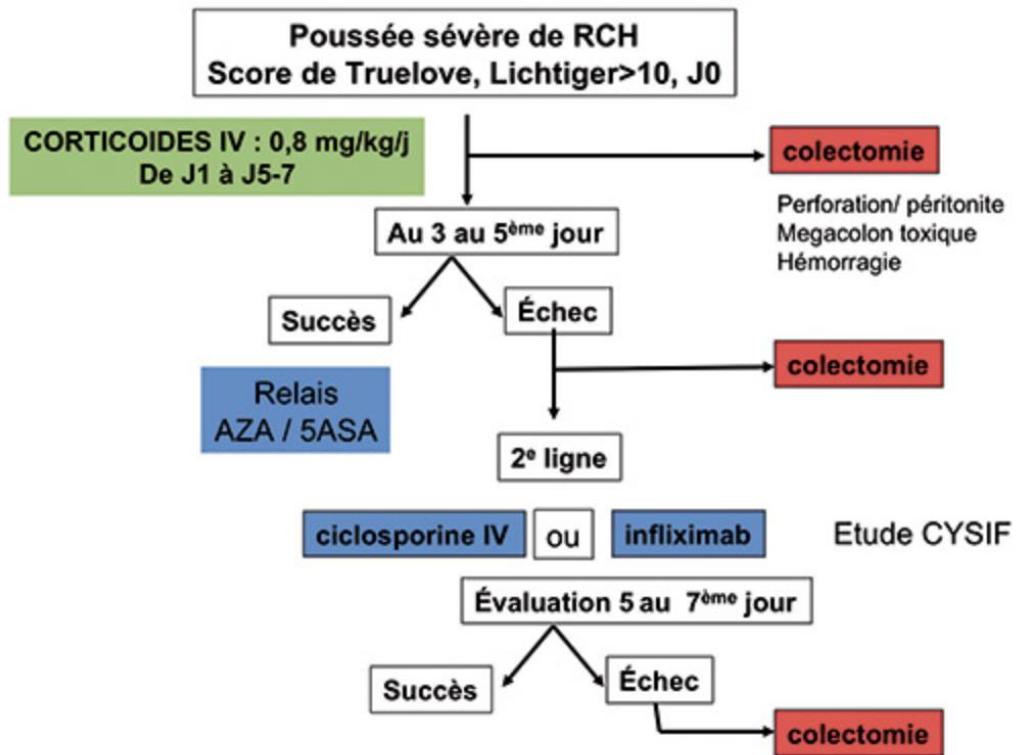
Cette complication est une urgence médicochirurgicale nécessitant une prise en charge rapide en milieu hospitalier pour éviter une dilatation aiguë du côlon et sa perforation, responsable d'une péritonite et d'une hémorragie digestive abondante.

La prise en charge se fait en plusieurs étapes :

- Corticothérapie intra-veineuse à base de méthylprednisolone
- Entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour

Si succès : relais avec de l'azathioprine

Si échec : Infliximab ou ciclosporine



On peut avoir recours à la chirurgie si nécessaire.

Figure 32 : Prise en charge de la colite aigue grave

2. Le mégacôlon toxique

C'est une dilatation du côlon gauche, transverse ou du caecum. Elle peut survenir lors d'une poussée aigue ou lorsque le côlon se distend de façon exagérée.

Il se manifeste par des douleurs abdominales, une déshydratation (sensation de soif, baisse de la quantité d'urine et baisse de l'élasticité de la peau), une baisse de la pression artérielle, une augmentation du rythme cardiaque (tachycardie), de la fièvre, des nausées, des vomissements et des pertes de connaissance.

Le risque de péritonite (inflammation de la membrane qui entoure les organes de l'abdomen) et de perforation du côlon est très élevé. C'est une urgence médico chirurgicale puisque cette complication met en jeu la vie des patients.

S'il y a une perforation, le patient devra être placé en réanimation intensive.

3. Perforations coliques et abcès

La perforation du péritoine reste exceptionnelle dans la RCH. Elle est beaucoup plus fréquente dans la MC.

Elle n'est pas toujours précédée d'une coléctasie mais elle peut se compliquer brusquement en une forme grave.

Elle survient le plus souvent sur un mégacôlon toxique (dilatation dépassant parfois 12 cm).

Le traitement est chirurgical après une réanimation intensive.

4. Hémorragies digestives

L'inflammation du côlon peut causer des saignements. En cas de fortes pertes de sang, une transfusion sera nécessaire. Le recourt à la chirurgie peut être nécessaire en cas de perte importante de sang.

5. La cholangite sclérosante primitive

C'est une inflammation et un épaississement des canaux biliaires qui peut conduire à un cancer des voies biliaires et du côlon s'il elle n'est pas prise en charge.

6. Le cancer du côlon

Les personnes atteintes de MCI ont un risque important de développer un cancer dans les 10 années qui suivent l'arrivée de la maladie. C'est la complication la plus appréhendée.

Il se manifeste par des polypes qui se situent sur la muqueuse du côlon à l'origine du cancer. Lors de la coloscopie, on recherche justement ce genre de manifestation pour pouvoir prévenir le cancer. La coloscopie doit être effectuée tous les ans (40) (41) (42).

PARTIE 3 : STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUE ET TRAITEMENT

I. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif capable de guérir des MICI (Rectocolite hémorragiques et la maladie de Crohn). Il est possible d'améliorer la qualité de vie des patients en réduisant l'inflammation, la douleur et la fréquence des poussées.

La prise en charge des MICI est coordonnée par le médecin traitant et le gastroentérologue. Mais cette prise en charge est souvent pluridisciplinaire, et adaptée en fonction de chaque cas. Elle peut nécessiter un radiologue, un ophtalmologue, un rhumatologue, un diététicien, un infirmier.

Le principal objectif de cette prise en charge nécessite une action rapide dictée par la gravité et l'étendue de la maladie. Cela consiste à induire un traitement allant du simple anti-inflammatoire aux immunosupresseurs et, à maintenir une rémission à long terme tout en évitant le recours à la chirurgie.

Les autres objectifs sont :

- Soigner les poussées et obtenir la cicatrisation de la muqueuse intestinale.
- Prévenir les rechutes.
- Éviter la chirurgie.
- Maintenir un bon état nutritionnel.
- Assurer un soutien psychologique et améliorer la qualité de vie.
- Favoriser l'éducation thérapeutique du patient.

Les cibles de la rémission comprennent, une action sur les symptômes cliniques, définis comme l'arrêt du saignement rectal et l'amélioration des troubles gastro-intestinaux (crampes, douleurs abdominales, diarrhées...) et d'autre part, une guérison endoscopique, souvent définie comme un score endoscopique MAYO de 0 ou 1.

Une fois la rémission induite, il est nécessaire d'avoir un bon suivi médical pour éviter au maximum le risque de rechute et de complication.

Stratégies diagnostiques et thérapeutiques de la RCH et de la MC :

La prise en charge globale de la MC et de la RCH repose sur 5 étapes :

1/ Suspicion de la RCH et de la MC (43) (44) :

Elle repose sur un bilan initial qui permet :

- D'évaluer la sévérité de la poussée initiale de la maladie.
- D'établir un état initial des lésions le plus complet et précis possible.
- De rechercher des complications éventuelles.
- De rechercher d'autres maladies en tenant compte de leurs traitements pouvant compliquer la prise en charge.
- De planifier, avec le patient, le suivi au long cours de la maladie.

Il consiste en des consultations médicales, des prises de sang, des analyses de selles, une coloscopie avec biopsie et des examens complémentaires.

2/ Évaluation de l'activité et localisation des lésions :

Le traitement sera adapté à chaque patient en fonction de l'activité de la maladie, de l'intensité de l'atteinte et de sa localisation. De plus, comme nous l'avons décrit, il existe des scores qui permettent de classer la maladie en fonction de son activité légère, modérée ou intense.

3/ Prise en charge globale du patient :

Elle est pluridisciplinaire et nécessite de prendre en compte tous les aspects sociaux et psychologiques du patient.

4/ Induction de la rémission pour la RCH

➔ Rectite d'activité légère à modérée avec absence de complications majeures :

- Mésalazine par voie rectale (1g/jour), si insuffisant après 4 à 6 semaines de traitement : mésalazine per os.
- Si échec : Mésalazine + corticothérapie rectale ou per os (40mg/jour).

➔ Colite gauche d'activité légère à modérée :

- Mésalazine par voie rectale (1g/jour) + mésalazine per os ($> 2g/j$).
- Si échec à 8 semaines de traitement, corticothérapie de 40 mg/jour jusqu'à 1 mg/kg/jour s'il y a une altération de l'état général.

➔ Colite étendue d'activité légère :

- Mésalazine per os à plus de 2g/jour.

➔ Colite étendue d'activité modérée :

- Mésalazine + corticothérapie per os à 40 mg/jour.
- Si échec immunosupresseur (l'azathioprine à 2,5 mg/kg/jour) et/ou un anti-TNF α .

5/ Induction de la rémission pour la MC :

➔ MC à localisation iléale d'activité légère à modérée :

- En 1^{ère} intention : Budésonide même s'il est moins efficace mais les corticoïdes ont trop d'effets indésirables.
- Si peu de symptômes : abstention thérapeutique
- Si échec 4 à 8 semaines après : corticothérapie systémique (prednisone) à la dose de 1mg/kg par jour.

➔ MC à localisation iléale d'activité sévère :

- Corticothérapie systémique + immunosupresseur (AZA à 1,5mg/kg par jour)
- Si échec ou intolérance : un traitement anti-TNF

➔ MC à localisation étendue de l'intestin grêle :

- Association : Corticoïdes + AZA
- Si échec ou intolérance : anti-TNF + supplémentation nutritionnel chez l'enfant

➔ Forme colique :

- Association : Corticoïdes seules ou en association avec AZA dans les formes modérées à sévères.
- Si échec ou intolérance : anti-TNF

6/ Maintien de la rémission :

- Pour la RCH :

Poursuite de la thérapeutique efficace à l'exception de la corticothérapie qui ne doit pas être utilisée au long cours en raison de nombreux effets indésirables.

C'est un suivi qui sera fait par le médecin pour adapter le traitement selon la persistance, l'atténuation ou la réapparition des poussées, vérifier l'efficacité, la tolérance des médicaments, et favoriser l'éducation thérapeutique des patients.

- Pour la MC :

Un traitement de maintien de la rémission doit être mis en place dès la fin des poussées.

1. RCH

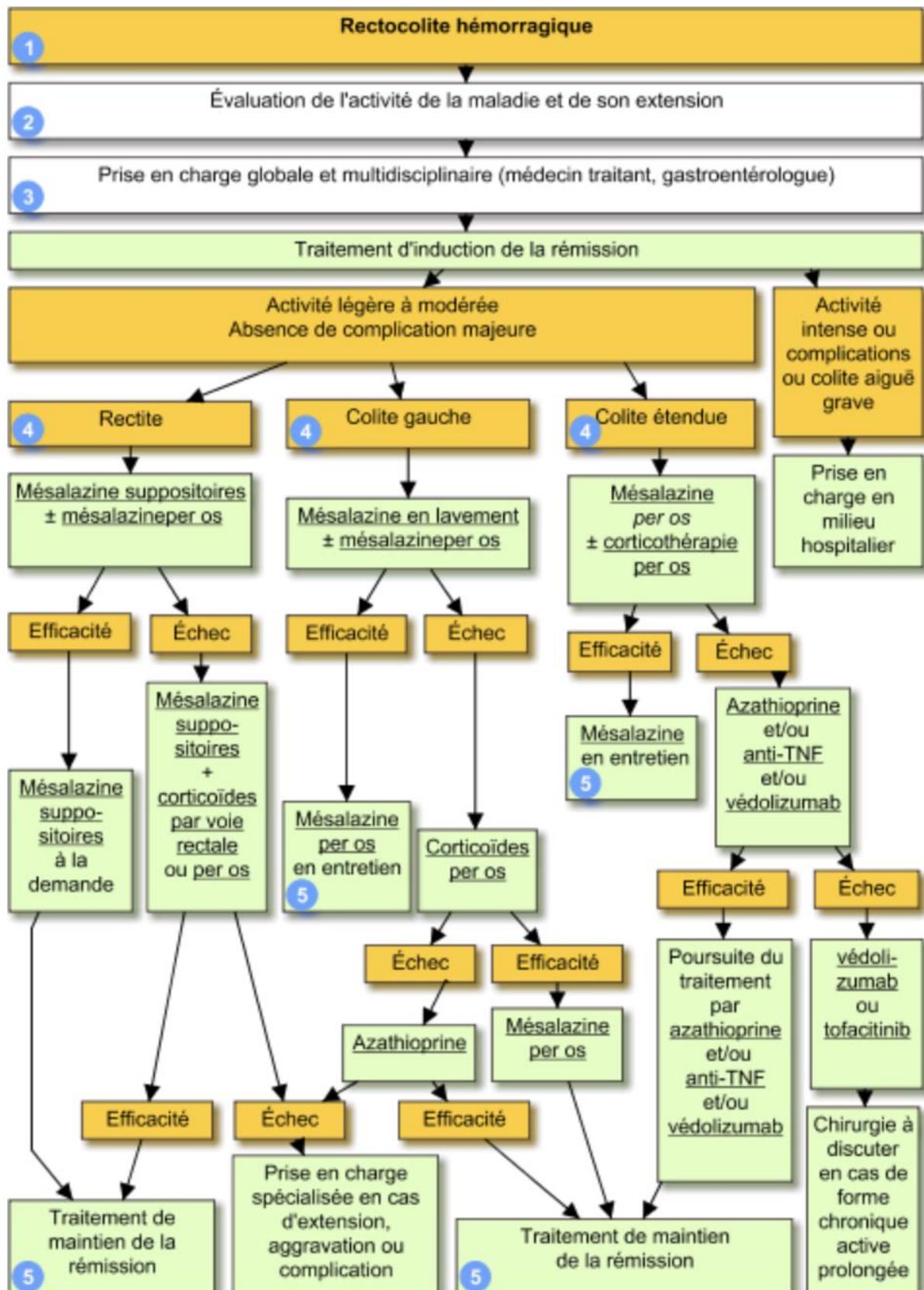


Figure 33 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la RCH

2. MC

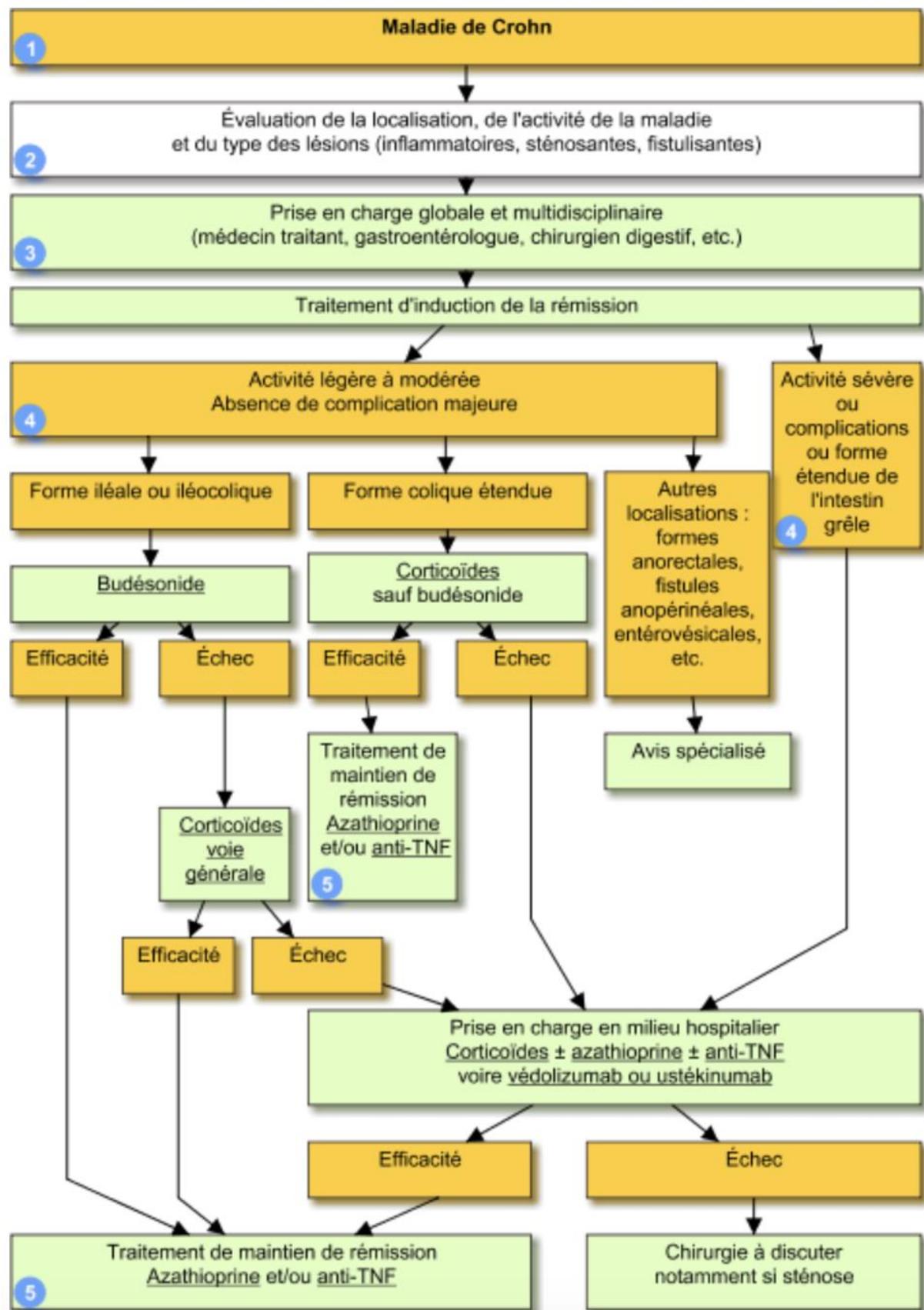


Figure 34 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la MC

II. LES TRAITEMENTS

1. Les dérivés salicylés

Les dérivés salicylés sont les médicaments les plus anciens utilisés dans les MICI. Le principe actif est l'acide 5 aminosalicylique (Mésalazine) qui possède seulement une action locale (topique).

Ce sont des anti-inflammatoires locaux, qui exercent leur action directement sur la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon des patients atteint de Crohn ou de RCH.

Ils sont totalement différents des AIS, des AINS ou de l'acide acétylsalicylique puisqu'ils exercent non seulement :

- Une action anti-inflammatoire : inhibition de la production de super oxyde par les granulocytes et piège à radicaux libres.
- Une action immunosuppressive.
- Une action bactériostatique : inhibition de la prolifération bactérienne de la flore intestinale.
- Action sur la synthèse des prostaglandines : action inhibitrice puissante de la 15-prostaglandine déshydrogénase (PGDH) qui est la principale enzyme du métabolisme des prostaglandines (45) (46).

a) Formes et présentations

On retrouve deux molécules : la sulfasalazine et la mésalazine.

Nom de la molécule	Nom commercial du médicament	Formes
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Orale à 500 mg
Mésalazine	Fivasa®	Orale à 400 et 800 mg Suppositoire à 500 mg
Mésalazine	Pentasa®	Orale à 500 mg, 1 g et 2 g Suppositoire à 1 g Solution pour lavement à 1 g
Mésalazine	Rowasa®	Orale à 250 et 500 mg Suppositoire à 500 mg
Olsalazine	Dipentum®	Orale à 250 mg et 500 mg
Acide para-aminosalicylé	Quadrasa®	Solution pour lavement à 2 g

b) Indications

Affections inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, dans le traitement des poussées, dans la prévention des rechutes, et dans le traitement d'entretien.

c) Effets indésirables

Ils sont relativement bien tolérés et susceptibles dans de rares cas de provoquer des effets secondaires à l'exception de la Salazopyrine.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés :

- Maux de tête, nausées, vomissements, perte de cheveux et diarrhée. La diarrhée peut être diminuée en prenant le médicament au cours du repas.
- Des allergies sont possibles qui peuvent se traduire par de la fièvre, une pancréatite aiguë, une hépatite, une myocardite, ou encore des pneumopathies.
- Des insuffisances rénales ont été rapportées, ce qui nécessite de faire régulièrement des dosages de créatinine (1 à 2 par an) et de la protéinurie.
- Par voie rectale, on retrouve des problèmes d'intolérance locale, des prurits, des douleurs anales et des difficultés à garder le lavement.

d) Grossesse et allaitement

En raison de l'absence de données suffisantes sur l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse et l'allaitement, on considère qu'il ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible.

L'allaitement devra être immédiatement interrompu en cas d'apparition de diarrhées chez l'enfant.

e) Contre-indications

- Hypersensibilité à la mésalazine,
- Hypersensibilité connue aux salicylés
- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère

f) Cas particulier du Salazopyrine

Elle possède une molécule associée à un sulfamide qui est responsable d'effets indésirables liés à la posologie (nausées, vomissements, céphalées, perte de l'appétit) et d'autres effets (fièvre, hépatite, anémie, leucocytose).

Il est aussi responsable d'une baisse de la fertilité des hommes réversible à l'arrêt du traitement.

Contre-indication : hypersensibilité aux sulfamides et déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Grossesse et allaitement : inhibition de l'absorption, du métabolisme de l'acide folique donc supplémentation (2mg/J) (47).

2. Les corticoïdes à action systémique

Les corticoïdes sont des médicaments dérivés de la cortisone, hormone secrétée physiologiquement par les glandes surrénales.

Ils ont une action anti-inflammatoire puissante, c'est pourquoi ils sont utilisés dans le traitement des MCI.

Ils sont prescrits en seconde intention en raison des nombreux effets indésirables qu'ils sont susceptibles d'induire. Leurs recours fait suite à l'échec des dérivés salicylés, leur but étant de retarder au maximum leur utilisation.

Ils sont utilisés aussi bien par voie orale que par voie topique.

Les corticoïdes exercent des effets métaboliques notamment sur

- Le métabolisme glucidique : en stimulant la néoglucogenèse pour préserver les tissus glucodépendants
- Le métabolisme lipidique : lipodystrophies
- Les protides : hyper protidémie
- Tendances à la rétention hydrosodée
- Baisse du stock de calcium
- Propriétés cardiovasculaires : hypertension
- Fontes musculaires
- Sensation de bien-être et d'euphorie

Ils possèdent des effets anti-inflammatoires et immunosupresseurs

- Blocage de la libération d'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes par inhibition de la phospholipase A2.
- Inhibition de la diapédèse leucocytaire
- Diminution de l'adhésion des macrophages et des granulocytes à l'endothélium capillaire lésé.
- Diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-2, IL-6,
- Augmentation de la sécrétion d'IL-10 (anti- inflammatoire)
- Inhibition de la sécrétion des cytokines par les lymphocytes T
- Inhibition de la prolifération des lymphocytes B. (48)

a) Formes et présentations

- Corticoïdes par voie orale

Nom de la molécule	Nom commercial	Formes
Prednisone	CORTANCYL ®	Orale : 1, 5 ou 20 mg
Prednisolone	SOLUPRED® ou PREDNISOLONE®	Orale : 5 ou 20mg effervescent ou orodispersible
Béthaméthasone	CELESTÈNE®	Orale : 0,5 ou 2 mg et buvable 1mg/ml
Dexaméthasone	DECTANCYL®	Orale : 0,5 mg

- Corticoïdes locaux

Nom de la molécule	Nom commercial	Formes
Béthaméthasone	Betnesol®	Soluté rectal 5mg/ml
Hydrocortisone	COLOFOAM®	Mousse rectale 100mg

b) Indications

Les corticoïdes sont utilisés comme anti-inflammatoire puissant mais aussi comme antiallergique et immunosupresseur, leur domaine d'utilisation est donc très large :

- En dermatologie : lichen plan, urticaire aigue...
- Hépato-gastro-entérologie : poussées évolutives de la RCH et de la MC, hépatite alcoolique aigue sévère...
- Hématologie : hémopathies lymphoïdes, anémies hémolytiques auto-immunes, purpura thrombopénique idiopathique.
- Endocrinologie : thyroïdite de Quervain,
- Pneumologie : asthme, BPCO.
- Infectiologie : péricardite tuberculeuse
- Néoplasie : traitement antiémétique au cours des chimiothérapies.
- ORL : otites séreuses, sinusites, rhinite allergique saisonnière...
- Rhumatologie : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme articulaire
- Prévention et traitement rejet de greffe...

c) Effets indésirables

Ils sont dépendants de la dose et de la durée.

- Désordres hydro électrolytiques : HTA, Hypokaliémie, alcalose métabolique, dysmorphie cunshingoide (prise de poids, faciès arrondi, acné, ecchymose)
- Troubles endocriniens et métaboliques : diabète, retard de croissance, syndrome de Cushing.
- Troubles musculo squelettiques : atrophie musculaire, ostéoporose, tassemens vertébraux.
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux ou/et du grêle et, pancréatite aigüe.
- Troubles cutanés : atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques : euphorie, insomnie, excitation.
- Risque infectieux : tuberculose, viroses, mycoses, anguillulose, toxoplasmose

d) Grossesse et allaitement

Aucun risque de malformation n'a été constaté à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre. Lors d'un traitement au long cours, un léger retard de croissance intra- utérin est possible. Il est nécessaire de surveiller cliniquement (poids, diurèse) et biologiquement l'enfant. Malgré le peu de données publiées, il y a tout lieu de penser que l'usage de la prednisone en cours d'allaitement est répandu et aucun évènement

particulier n'est signalé à ce jour chez les enfants allaités par des mères sous corticoïde quel que soit la molécule.

e) Contre-indications

Il n'existe aucune contre-indication absolue mais on peut noter :

- Les états infectieux,
- Certaines viroses (herpès, varicelle, zona),
- Vaccins vivants,
- Hypersensibilité aux corticoïdes
- États psychotiques non contrôlés

f) Mise en garde et précaution d'emploi

La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications suites à une infection bactérienne.

En cas de traitement au long cours le patient doit associer un régime hypocalorique pauvre en sucre, riche en protéines, une diminution de l'apport sodé, une supplémentation potassique, un apport en calcium et vitamine D.

Lorsque le patient est atteint de diabète ou d'hypertension, la corticothérapie est susceptible de créer des déséquilibres donc il est préférable de réévaluer leur prise en charge.

Chez le sportif, la corticothérapie induit une réaction positive au test anti-dopage.

Risque de corticodépendance (rechute de la maladie lorsque les doses diminuent) et risque de corticorésistance (absence de rémission lors d'une corticothérapie au long cours et à forte doses).

En cas de doses prolongées, il est nécessaire de suivre la densité osseuse, une surveillance de la vision par un ophtalmologue (risque de cataracte et glaucome).

Lors de la prise de corticoïdes, la glande surrénale se met au repos, il ne faut jamais stopper le traitement de manière brutale mais toujours par pallier dégressif en diminuant la posologie sur plusieurs semaines au risque qu'elle ne reprenne pas sa fonction (49).

3. Les immunosuppresseurs :

a) Les purines

Les thiopurines sont utilisées en 3ème intention dans le traitement des MCI après un échec des dérivés salicylés et des corticoïdes. Leur principale utilisation fait suite à la corticodépendance et la corticorésistance. L'objectif du traitement est d'emmener les malades en rémission clinique stable. Pour être efficace, la durée d'utilisation des thiopurines doit être longue (environ 5 ans) mais la présence de nombreux risques infectieux et d'effets indésirables limitent son utilisation et doivent être surveillés durant toute la durée du traitement.

L'azathioprine est une prodrogue, elle agit en libérant la 6-MP (qui est le métabolite actif de l'AZA) qui agit comme un anti-métabolite intervenant au niveau enzymatique du métabolisme des purines.

Elle inhibe :

- La multiplication des lymphocytes B et T activés, des macrophages.
- Elle inhibe la synthèse d'anticorps.
- Elle diminue l'activité des cellules NK et la production d'IL2.

- Elle inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques.

L'effet des immunosuppresseurs est tardif, il apparaît après plusieurs mois de traitement et le principal objectif est de stopper la réponse immunitaire (50).

i. Formes et présentation

Nom de la molécule	Nom commercial	Formes
Azathioprine : AZA	IMUREL®	Comprimés (25 et 50 mg) Solution injectable (50mg)
6-mercaptopurines : 6-MP	PURINETHOL®	Comprimés (50mg)

ii. Indications

L'AZA est un médicament immunosuppresseur et cytotoxique utilisé dans de multiples indications : dans le traitement des maladies dues à une anomalie du système immunitaire (la RCH, L'hépatite auto-immune, la polyarthrite rhumatoïde, le purpura thrombopéniques idiopathique, la maladie de Crohn) lorsque le traitement par corticoïdes est insuffisant. Il est aussi utilisé dans la prévention du rejet de greffe en association aux corticoïdes.

Pour le 6-MP, il ne possède pas d'AMM dans la RCH, son utilisation se résume à la MC, aux leucémies aigue lymphoblastiques et myéloblastiques et dans les leucémies chroniques.

iii. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont d'ordre hématologique et gastro-intestinal.

Ils sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.

On distingue :

- Affections hématologiques : leucopénie, myélosuppression, rare cas d'anémie, agranulocytose. Ces effets dépendent principalement de l'enzyme thiopurine méthyltransférase.
- Affections gastro-intestinales : Les nausées et vomissements sont très fréquemment observés. La prise des comprimés lors du repas diminue ce symptôme.
- Réaction d'hypersensibilité au médicament : fièvre associée à un ou plusieurs symptômes (vertiges, douleurs articulaires, pancréatite, hépatite, trouble du rythme cardiaque et de la tension artérielle). Un arrêt immédiat du traitement est imposé.
- Infections : une baisse de l'immunité peut être responsable d'infection (zona, Cytomégalovirus). C'est pour cela que toute fièvre doit être signalée.
- Lors de traitement à forte dose et prolongée : augmentation du risque de cancer de la peau, de l'utérus et des cellules de l'immunité (lymphomes).
- Alopécie : une chute de cheveux peut être observée, elle est réversible à l'arrêt du traitement.
- Aucun effet sur la fertilité n'est à déclarer.

iv. Grossesse et allaitement

Aucune étude n'a montré d'effet néfaste tels que des malformations chez l'enfant, cependant l'azathioprine passe la barrière placentaire, il est donc préférable de stopper l'utilisation du traitement pendant la grossesse.

L'azathioprine est fortement contre-indiquée lors de l'allaitement puisque qu'il a été retrouvé dans le colostrum et dans le lait maternel.

v. Contre-indications

- Si le patient présente une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des composants du médicament.
- Contre-indication lors de l'allaitement
- Insuffisance rénale et hépatique
- Vaccination par un vaccin vivant (fièvre jaune ou tuberculose)
- En association avec l'allopurinol (risque de potentialisation de l'hématotoxicité).

vi. Mise en garde et précaution d'emploi

Cette classe de médicament nécessite une surveillance particulière tous au long du traitement.

Un génotypage de la TPMT (enzyme qui catalyse les réactions de méthylation des thiopurines) doit être effectué avant la mise en place du traitement pour pouvoir adapter la posologie en fonction du profil. (Hétérozygote ou homozygote).

Ainsi, si le patient présente un génotypage hétérozygote, il conviendra de diminuer les posologies initiales de 30 à 70 %.

L'optimisation thérapeutique repose également sur le suivi pharmacologique des métabolites (6-TGN et 6-MMP) en vue d'une adaptation des posologies, d'une surveillance de l'observance ou d'une anticipation d'un risque toxique.

Les 6-TGN sont associés à un risque accru de toxicité hématologique (si concentration en 6-TGN > 450 pmol/8x10⁸GR) et les 6-MMP sont associés à un risque d'hépatotoxicité (si concentration en 6-MMP >5700 pmol/8x10⁸GR).

Cette surveillance devra être maintenue au cours du traitement, à intervalles réguliers, au moins tous les 3 mois.

Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin en cas d'infection, de contusion ou de saignement inexpliqué.

Il faudra limiter l'exposition au soleil en portant des vêtements adéquats et en utilisant de la crème solaire pour minimiser le risque de cancer de la peau.

Pour la vaccination, les vaccins risquent d'être moins efficaces, seuls les vaccins vivants atténués peuvent être utilisés.

Les patients sous allopurinol devront faire l'objet d'une adaptation de posologie ou d'un arrêt de traitement (51).

b) La ciclosporine

La ciclosporine est un immunosupresseur inhibant les réactions immunitaires à médiation cellulaire (inhibe la prolifération et l'activation des lymphocytes T) en inhibant majoritairement la transcription et la production d'IL-2.

Bien que la ciclosporine soit efficace, celle-ci présente des effets indésirables importants, ce qui en fait un traitement de deuxième intention. De plus, à long terme il semble que son efficacité soit discutable.

Le mécanisme d'action est l'inhibition de la synthèse des cytokines IL-2, IL-3, IL-4, du GM-CSF et du TNF (cytokines intervenant dans le rejet de greffe) (52).

i. Formes et présentation

DCI	Spécialités	Formes
Ciclosporine	NEORAL®	Solution buvable de 100mg/ml Capsules de 10, 25, 50 ou 100 mg
	SANDIMMUM®	Solution buvable (100Mg/ml) Capsules de 10, 25, 50 ou 100 mg Ampoule injectable de 50mg/ml.

ii. Indications

La ciclosporine est utilisée hors AMM dans le cadre de poussées sévères des MICI, en cas de résistance ou de contre-indications aux corticoïdes intraveineux et si l'intervention chirurgicale n'est pas indispensable en urgence.

Elle est utilisée avant la mise en place d'un autre immunosupresseur comme l'AZA et ne peut pas être utilisée au long cours à cause de nombreux effets indésirables.

Elle est utilisée dans les greffes (rein, cœur, moelle osseuse), les syndromes néphrotiques, le psoriasis, les dermatites atopiques, la polyarthrite rhumatoïde, l'uvéite et les aplasies médullaires.

iii. Effets indésirables

Ils sont doses dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.

On distingue des insuffisances rénales, une hypertension artérielle, une hyperplasie gingivale, hépatites, des troubles digestifs, des tremblements, fourmillements et des risques d'infections.

iv. Grossesse et allaitement

L'effet du médicament pendant la grossesse est mal connu ce qui limite son utilisation. Elle ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité absolue. En raison du passage dans le lait maternel, l'utilisation de la ciclosporine est contre indiquée pendant l'allaitement.

v. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants du médicament.
- Inducteurs enzymatiques (millepertuis, tabac, alcool) qui augmentent l'activité enzymatique des cytochromes P450.
- Inhibiteurs enzymatiques (pamplemousse, antifongiques) qui peuvent être à l'origine d'effet indésirables.

vi. Mise en garde et précaution d'emploi

Il est nécessaire d'insister auprès du patient sur la réversibilité des effets indésirables et savoir reconnaître si ceux-ci sont susceptibles de nécessiter l'intervention d'un professionnel de santé.

De nombreux signes biologiques doivent être surveillés lors de la mise en place de ce traitement (tension artérielle, créatinine, indicateurs hépatiques, urémie). Ceux-ci permettent d'évaluer la toxicité du produit sur l'organisme.

La créatinine doit être dosée assez fréquemment pour pouvoir identifier les risques d'insuffisance rénale.

Ne pas utiliser au long cours car de nombreux effets indésirables sont recensés (54).

c) Le méthotrexate

Le méthotrexate fait partie de la classe des immunosuppresseurs utilisés seulement dans la maladie de Crohn, l'efficacité dans la RCH est bien moins établie.

Il est réservé aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile de ces maladies. La réponse est lente et ne permet pas de résoudre une situation urgente.

C'est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe la voie des folates et la prolifération des cellules tissulaires. Il agit sur les tissus en prolifération (la moelle osseuse, les muqueuses buccales et intestinales, les cellules de la vessie, l'épithélium cutané). Il ralentit la prolifération des cellules sans causer de dommage irréversible aux tissus sains (53).

i. Formes et présentation

DCI	Spécialité	Formes
Méthotrexate	IMETH	Comprimés 2,5 et 10 mg Seringue pré remplie : 10mg/0,4ml, 12,5mg/0,5ml
	METOJECT	Stylo pré rempli : 10mg/0,2, 20mg/0,4ml
	NORDIMET	Stylo pré rempli : 10mg, 12,5mg, 20mg
	NOVATREX	Comprimé : 2,5 mg
	PREXATE	Seringue pré remplie : 10mg/0,4ml, 20mg/0,5ml

ii. Indications

Le méthotrexate est utilisé dans les formes les plus évolutives de la maladie de Crohn.

Il présente d'autres indications comme les cancers (pulmonaires, ovaire, vessie et sein), les leucémies aiguës lymphoblastiques, la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.

iii. Effets indésirables

L'inflammation de la muqueuse buccale, l'anémie, les problèmes gastro intestinaux (nausées, douleur abdominales), perte d'appétit, grosse fatigue, risque hépatique (augmentation des transaminases), fièvre, frisson, baisse de la résistance aux infections font partie des effets indésirables les plus fréquemment observés lors de la prise de ce médicament.

D'autres effets indésirables moins fréquents sont à noter : changement d'humeur, diarrhée, toux sèche, leucopénie, ulcère gastro intestinal, jaunisse, éruption cutanée, baisse de la fertilité.

iv. Grossesse et allaitement

Lors de la grossesse, la prise de ce médicament est fortement déconseillée car il présente des risques de malformation congénitale.

Les patients traités par méthotrexate (femme ou homme) doivent suivre une contraception ou s'abstenir de rapports sexuels non protégés durant la durée du traitement et au cours des 6 mois suivant son arrêt. Une grossesse peut être envisagée sans risque après 3 mois d'arrêt.

Il est contre indiqué pendant l'allaitement car il peut passer dans le lait maternel et présenter une toxicité pour l'enfant.

v. Contre-indications

- Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses composants.
- Une insuffisance rénale sévère avec un taux de créatinine < 20ml/min.
- Fertilité, grossesse et allaitement.
- Ulcère de la bouche ou gastro-intestinale.
- Infection aigue ou chronique (VIH ou tuberculose).

vi. Mise en garde et précaution d'emploi

L'effet de ce médicament est long donc il faudra bien informer le patient du délai maximal de 4 à 8 semaines.

Une supplémentation en acide folique est éventuellement nécessaire

Une surveillance de la numération de la formule sanguine (NFS) est nécessaire toutes les semaines pendant le 1^{er} mois de traitement et ultérieurement une fois par mois pour identifier l'éventuelle leucopénie ou anémie.

Les anomalies du foie peuvent être surveillées par le dosage des transaminases (ASAT et ALAT).

Une toux persistante est le signe d'une intolérance pulmonaire et doit nécessiter l'intervention du médecin.

L'apparition d'aphtes peut être le signe d'une posologie trop élevée.

Une sensibilité importante au soleil peut être observée donc il faudra se protéger des rayons de soleil (54).

4. Les anticorps monoclonaux : Le TNF :

Le TNF α , Tumor Necrosis Factor, aussi appelé cachexine ou cachectine, est une cytokine pro-inflammatoire qui est fortement impliquée dans les maladies inflammatoires.

En effet, cette protéine est libérée en grande quantité par les leucocytes, l'endothélium, et d'autres tissus en réponse à un dommage tel qu'une infection.

Les médicaments anti-TNF α agissent selon trois mécanismes différents :

- Diminuer l'expression du TNF α .
- Neutraliser le TNF α après sa production.
- Jouer le rôle d'antagoniste en interagissant avec le récepteur au TNF α et bloquer ainsi la fixation du TNF α sur ce même récepteur

Le développement des biothérapies a révolutionné la prise en charge des MCI.

Elles ont permis de diminuer le nombre de chirurgies, de baisser le nombre d'hospitalisation, un sevrage des corticoïdes, une cicatrisation des muqueuses et ont entraîné l'amélioration de la qualité de vie des

patients en induisant une rémission chez environ un tiers des patients la première année (55).

a) L'infliximab ou REMICADE

C'est le premier anti-TNF α indiqué dans le traitement des MCI qui est issu des biothérapies, il a reçu son AMM en 1999.

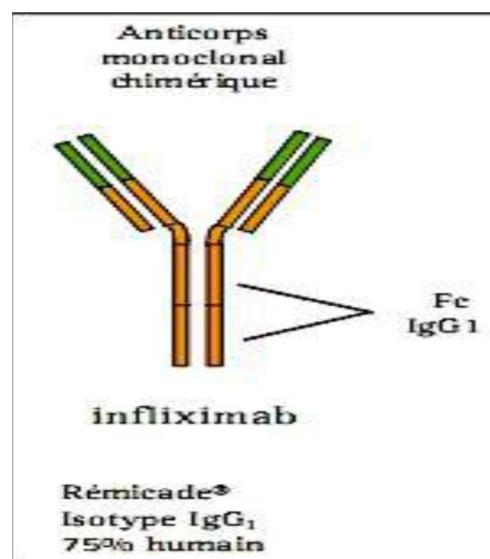


Figure 35 : Structure de l'infliximab

Il agit en inhibant le TNF α en se liant à sa forme soluble et sa forme transmembranaire et entraîne :

- La diminution de l'expression des chimiokines, des molécules d'adhésion et des cytokines.
- La diminution de la concentration de la protéine C réactive (CRP).
- La diminution des cellules inflammatoires dans les zones de l'intestin.
- Une cicatrisation de la muqueuse intestinale.

Il constitue une alternative à la ciclosporine (56).

i. Formes et présentation

L'infliximab (Rémicade®) est un anticorps monoclonal chimérique c'est-à-dire qu'il est composé d'une chaîne constante humaine (75 % de la molécule) et de régions variables murines (25 % de la molécule). Il est produit selon la technologie des ADN recombinants. Il se présente sous la forme d'un flacon contenant une poudre à diluer pour perfusion à conserver au réfrigérateur, il ne faut pas briser la chaîne du froid.

ii. Indications

En gastroentérologie, Rémicade® possède l'AMM depuis 2005 pour les indications suivantes :

Traitemennt de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, non contrôlée malgré un traitement approprié et bien conduit par un

corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, non contrôlée malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunsuppressive).

Traitement de la maladie de Crohn active, sévère chez les enfants et les adolescents non contrôlés malgré un traitement conventionnel ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Traitement de la RCH active sévère chez les enfants et les adolescents qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate pour la réduction des signes et symptômes.

Traitement de la Spondylarthrite ankylosante active, sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux traitements conventionnels.

Traitement du psoriasis en plaque modéré à sévère des patients adultes, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate.

iii. Effets indésirables

Le traitement comporte généralement très peu d'effets indésirables et est bien toléré par les patients.

Cependant, en raison du peu de recul sur ce médicament, il est difficile d'évaluer la possibilité qu'un effet indésirable lui soit imputable. De plus, la déclaration d'effets indésirables se faisant sur la base du volontariat, il est parfois difficile d'avoir des données exhaustives.

On classe les effets indésirables selon leur fréquence :

Très fréquent : infection virale (telle que grippe), infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, nausées, douleurs abdominales, maux de tête.

Fréquent : infection bactérienne, bronchite, essoufflement, saignement de nez, troubles digestifs (diarrhée, constipation brûlure estomac, hémorragie digestive), trouble cardiaque (tachycardie), insomnie, dépression et bouffées de chaleurs.

Peu fréquent : somnolence, agitation, confusion, nervosité, fourmillements, mycose, fièvre et arythmie.

iv. Grossesse et allaitement

L'effet de ce médicament est mal connu, son utilisation pendant la grossesse est déconseillée. En cas d'utilisation de ce médicament pendant le 2^{ème} trimestre de grossesse, des recommandations particulières sont à prendre en compte.

L'allaitement est déconseillé pendant toute la durée du traitement et au moins 6 mois après son arrêt.

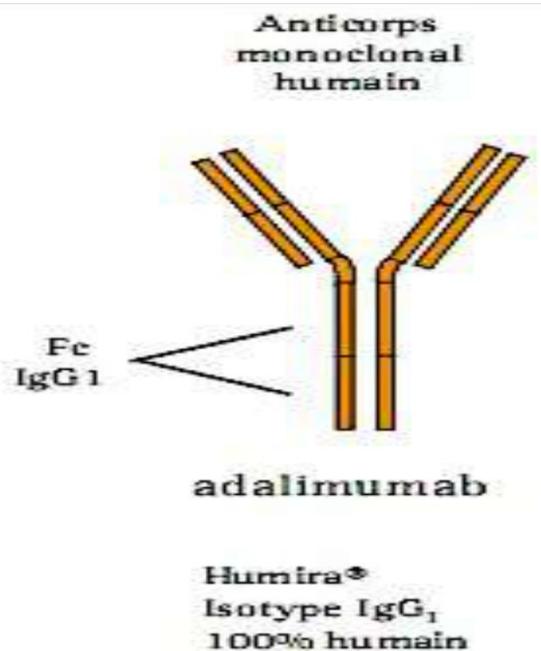
v. Contre-indications

- Une hypersensibilité à la substance active ou à un de ses composants
- Les patients atteints de tuberculose ou d'autres infections (sepsis, abcès)
- Les insuffisances cardiaques modérées ou sévères
- Les vaccins vivants atténués : fièvre jaune, tuberculose, et rougeole-oreillon-rubéole (57).

b) L'adalimumab ou HUMIRA

L'HUMIRA® est un anticorps monoclonal humain recombinant produit dans des cellules ovaries de hamster.

Il obtient l'AMM en 2003 pour les mêmes indications que l'infliximab et en 2012 dans le traitement symptomatique de la RCH.



Le mécanisme d'action de l'adalimumab est identique à celui de l'infliximab, la différence réside dans la structure.

Figure 36 : Structure de l'adalimumab

i. Formes et présentation

En effet, contrairement à l'infliximab, l'adalimumab n'est pas un anticorps chimérique (humain/murin) mais un anticorps totalement humanisé. Il a donc pour avantage d'entrainer une moindre immunogénicité.

L'HUMIRA® se présente sous la forme d'une solution injectable en stylo pré-rempli concentré à 40mg/0,4 ml. Il est administré en injection sous-cutanée et il se conserve au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

ii. Indications

Il est indiqué dans. :

La Maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents non contrôlée, malgré un traitement conventionnel ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

La RCH active modérée à sévère chez les patients non contrôlés malgré un traitement conventionnel.

Il est aussi indiqué dans le traitement de fond de :

- L'arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant de plus de 2 ans seul ou en association avec le méthotrexate
- La spondylarthrite ankylosante de l'adulte
- Le psoriasis de l'adulte et de l'enfant
- L'uvéite non infectieuse avec inflammation de l'arrière de l'œil chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans.
- La maladie de Verneuil chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

iii. Effets indésirables

Ils sont classés selon leur fréquence :

- Très fréquent : réaction au point d'injection (rougeur, douleur, gonflement, démangeaisons...), infection des voies respiratoires (bronchite, pneumonie, sinusite...), maux de tête, douleurs musculaires, nausées, vomissements, douleurs abdominales.
- Fréquent : grippe, gastro-entérite, infections de la peau, des oreilles, de la bouche, de l'appareil urinaire ou génital, fatigue, dépression, anxiété, insomnie, migraine, sciatique, troubles visuels, essoufflement, toux, vertiges, tachycardie, hypertension artérielle, bouffées de chaleur.
- Peu fréquents : vision double, troubles de l'érection, septicémie, méningite, tuberculose, mélanome, lymphome, arythmie.

iv. Grossesse et allaitement

En l'absence d'indication, l'allaitement et la grossesse sont fortement déconseillés. Il est nécessaire d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement.

v. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance ou à l'un de ses constituants
- Infections sévères (tuberculose, sepsis)
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (58).

c) Le Golimumab ou SIMPONI

Son AMM est très tardive (2014), il est indiqué dans la RCH modérée à sévère après échec des traitements conventionnels. Il ne possède pas d'AMM pour la maladie de Crohn.

i. Formes et présentation

C'est un anticorps monoclonal humain qui empêche la liaison du TNF à ses récepteurs. Cet anticorps est humanisé à 100%

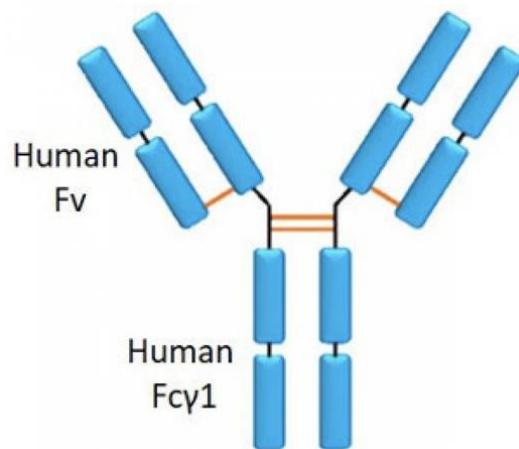


Figure 37 : Structure du Golimumab

ii. Indications

Il est indiqué dans la RCH modérée à sévère après échec des traitements conventionnels.

Il a reçu d'autres AMM pour des maladies inflammatoires : la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

Aucune donnée n'est disponible pour la prise en charge de la maladie de Crohn, on ne possède pas non plus de données pour les enfants.

iii. Effets indésirables

Ils sont classés selon leur fréquence :

- Très fréquents : infections des voies respiratoires hautes, mal de gorge ou enrouement, écoulement nasal.
- Fréquents: infection bactérienne, virale ou fongique, pneumonie, bronchite, sinusite, anémie, sensation de vertiges, maux de tête, dépression, insomnie, nausées, douleur abdominale, éruption cutanée.
- Peu fréquents : troubles de l'équilibre, vision floue, conjonctivite, démangeaison ou irritation oculaire, constipation, reflux gastro-œsophagien.

iv. Grossesse et allaitement

En l'absence d'indication, l'allaitement et la grossesse sont fortement déconseillés. Il est nécessaire d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement.

v. Contre-indications

- Tuberculose active ou infection grave.
- Insuffisance cardiaque (59).

d) Le Certolizumab pegol ou CIMZIA

Il ne possède pas d'AMM dans la maladie de Crohn ni dans la RCH. Il est autorisé dans d'autres pays comme les États unis. Toutefois ce médicament peut être utilisé sous certaines conditions après une demande faite par le médecin à l'ANSM. Il s'agit d'une procédure particulière appelé Autorisation Temporaire d'Utilisation (A.T.U) nominative.

i. Formes et présentation

Il s'agit d'un anticorps monoclonal produit par biotechnologie pour neutraliser le TNF α . Il est synthétisé à partir de cellules d'origine humaine et d'une petite proportion de cellules de souris (5%).

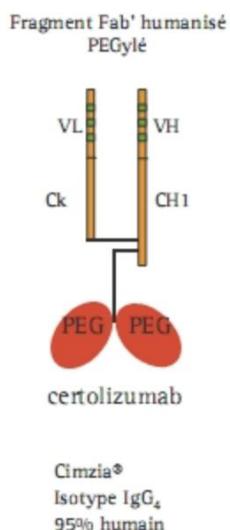


Figure 38 : Structure du Certolizumab

ii. Indications

Traitement des polyarthrites rhumatoïdes, des spondylarthrites ankylosantes et des rhumatismes psoriasiques.

Traitement de la maladie de Crohn modérée à sévère malgré l'utilisation des traitements conventionnels avec corticoïdes, immunosupresseurs après avoir obtenu ATU.

Il n'y a aucune donnée scientifique concernant le Certolizumab pegol dans la maladie de Crohn chez l'enfant et dans la RCH.

iii. Effets indésirables

Ils sont classés selon leur fréquence :

- Fréquents : infection bactérienne ou virale, réaction au point d'injection, maux de tête, migraine, nausées, éruption cutanée, fièvre, douleur, fatigue, hépatite, anomalie de la numération formule sanguine.
- Peu fréquents : tuberculose, bourdonnement d'oreilles, vertiges, tremblements, inflammation de l'œil, troubles visuels.

iv. Grossesse et allaitement

Il faut privilégier une contraception efficace pendant toute la durée du traitement mais en cas de grossesse ou de projet, en parler au médecin. Les données sont très limitées mais elles n'ont pas mis en évidence d'effet néfaste pour l'enfant.

Au vu du peu de données, son utilisation pendant la grossesse est fortement déconseillée.

v. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses constituants
- Tuberculose active ou infection grave
- Insuffisance cardiaque (60).

5. Les anticorps monoclonaux anti- intégrines

a) Le Vedolizumab (ENTYVIO)

C'est une molécule très ciblée qui permet de neutraliser de façon très spécifique les intégrines $\alpha 4\beta 7$. Son AMM est arrivé tardivement (2014), celle -ci est approuvée dans le traitement de la RCH et de la maladie de Crohn. Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier et la prescription doit être réalisée par un spécialiste en hépato gastro-entérologue.



Figure 39 : Entyvio

i. Formes et présentation

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé produit dans les cellules ovariennes de hamster chinois.

Il se présente sous la forme d'une poudre à diluer pour perfusion.

ii. Indications

Dans les poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une maladie de Crohn présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti- TNF α .

Dans les poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une rectocolite hémorragique présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti- TNF α .

Aucune étude n'a été réalisée chez les enfants et aucune donnée concernant son effet sur les manifestations extra-intestinales associées aux MCI.

iii. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les rhinopharyngites, les céphalées, les arthralgies et des réactions au point d'injection.

Les affections fréquentes sont toutes les infections des voies aériennes supérieures, les gastro-entérites, une hypertension artérielle et des problèmes cutanés (prurit, eczéma ou acné).

iv. Grossesse et allaitement

Nous ne disposons pas assez de données concernant son effet sur la grossesse, il est recommandé d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement. Toutefois, il ne peut être utilisé que si les bénéfices l'emportent sur un risque pour la mère et l'enfant.

Il est recommandé d'arrêter le traitement pendant l'allaitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la patiente.

v. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses constituants.
- Infections actives sévères (tuberculose, septicémie, infection à cytomégalovirus CMV ou infection opportuniste) (61).

6. Les anticorps monoclonaux anti-interleukines

a) L'Ustékinumab ou STELARA

C'est un anticorps monoclonal conçu pour se lier à deux cytokines du système immunitaire appelées interleukine 12 (IL-12) et interleukine 23 (IL-23) (55).

Il a reçu son AMM dans le traitement du psoriasis en 2009 et un dossier de recommandation temporaire d'utilisation dans la maladie de Crohn ou la RCH chez les patients en échec des TNF α et du Vedolizumab.



Figure 40 : Stélara

i. Formes et présentation

C'est un anticorps monoclonal produit par la technique de l'ADN recombinant. C'est un anticorps humanisé, fabriqué par des cellules dans lesquelles un gène a été introduit, ce qui les rend aptes à produire des anticorps anti IL-12 et anti IL-23.

Il se présente sous la forme d'une poudre à diluer pour perfusion ou d'une seringue pré remplie.

ii. Indications

Dans le traitement du psoriasis chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans en cas de contre-indication, d'intolérance au traitement conventionnel.

Dans les rhumatismes psoriasiques chez l'adulte, seul ou en association avec le méthotrexate en cas de non-réponse aux traitements conventionnels.

Dans le traitement de la MC ou de la RCH en cas de contre-indication ou de manque d'efficacité des traitements conventionnels.

iii. Effets indésirables

- Très fréquents : infection des voies respiratoires
- Fréquents : vertiges, maux de tête, nez bouché, nausées, vomissements, diarrhée, démangeaisons, mal de dos, douleurs musculaires ou articulaires, fatigue, rougeur ou douleur au site d'injection.
- Peu fréquents : réaction au site d'injection, trouble cutané, infection dentaire ou vaginale, zona.

iv. Grossesse et allaitement

Peu de données concernant la grossesse sont à notre disposition, ce médicament sera donc déconseillé pendant toute la grossesse et une contraception efficace doit être utilisée tout au long de la durée du traitement. L'allaitement quant à lui est aussi déconseillé pendant toute la durée du traitement.

v. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses composants
- Infection sévère en cours (62).

7. Mise en garde et précaution d'emploi des anticorps monoclonaux

La perfusion doit être faite dans un environnement adapté afin d'éviter les réactions d'hypersensibilité nécessitant l'administration en urgence d'adrénaline ou de traitement antihistaminique.

Un traitement préventif peut être administré pour les patients présentant des antécédents de réactions légères à modérée liées à la perfusion.

Il existe un risque d'immunisation avec ces traitements, il est très probable de développer avec le temps des anticorps dirigés contre ces médicaments qui peuvent être à l'origine d'une efficacité moindre.

Pour optimiser le traitement, un suivi thérapeutique peut être fait soit en dosant la concentration sérique d'anti-TNF α soit en dosant la concentration des anticorps anti-médicaments.

Ces traitements sont assez complexes (ils diminuent les défenses immunitaires) et leur utilisation nécessitent une surveillance médicale particulière à l'instauration du traitement qui doit être poursuivie 5 mois après l'arrêt du traitement. Un bilan pré-thérapeutique doit être effectué.

Ce suivi est notamment renforcé en cas d'antécédents de maladies ou d'infections fréquentes ou chroniques (diabète, bronchite chronique).

Un bilan approfondi sur le risque d'infection avant le traitement et pendant toute la durée du traitement doit être réalisé.

Des analyses de sang (numération formule sanguine, dosage des transaminases) doivent être pratiquées régulièrement. Tout signe de

trouble sanguin tel que fièvre persistante, hématomes sans cause évidente, saignements, pâleur ou tout autre symptôme doit être signalé au médecin.

Une surveillance de la fonction cardiaque est nécessaire pour s'assurer qu'il n'y a aucune maladie cardiaque ou risque d'aggravation de la pathologie.

En cas d'apparition de symptôme pouvant évoquer une réaction allergique (éruption cutanée, gêne respiratoire) ou de signes d'insuffisance respiratoires, il est nécessaire de demander un avis médical.

Chez les femmes, un frottis est généralement réalisé pour s'assurer de l'absence d'infections gynécologiques.

Une carte de signalement est remise au patient qui résume toutes les précautions particulières nécessaires à l'utilisation du médicament (les zones d'injection cuisses ou ventre), elle permet aussi de noter les dates d'injections.

Ces médicaments doivent être conservés au frais (entre 2°C et 8°C) et la chaîne du froid doit être respectée.

Le traitement par anti-TNF α augmente le risque de cancer cutané (mélanome). Un examen cutané est recommandé pour les personnes qui présentent des facteurs de risques de cancer cutanés.

Les patients pourront recevoir des vaccins à l'exception des vaccins vivants.

En cas d'intervention chirurgicale ou de soins dentaires, la prise de ce médicament doit être signalée.

La conduite est fortement déconseillée, ces médicaments entraînent des sensations vertigineuses, des troubles de la vision et de la fatigue, et il faut s'assurer que le patient tolère bien ce médicament avant de conduire. (63)(64).

Cas particulier de l'HUMIRA® :

Si le patient développe des symptômes invoquant un syndrome de type lupus à la suite d'un traitement par HUMIRA® et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par HUMIRA® devra être arrêté.

8. La chirurgie

Dans certains cas graves, où le traitement médicamenteux reste inefficace, le risque de complication est grand, et la survie du patient en dépend. La seule solution est alors de pratiquer une intervention chirurgicale sans trop attendre.

Toutefois, l'arrivée des biothérapies (anti-TNF α) dans la prise en charge de la RCH et de la MC a permis de réduire le recours à la chirurgie.

Le choix de l'intervention chirurgicale dépend de plusieurs facteurs :

- L'indication et l'urgence à la chirurgie
- L'âge
- L'état général
- L'état des lésions du patient
- La préférence du patient

Dans les cas où elle est indispensable, la chirurgie devient un soulagement pour certains patients. C'est le seul moyen de « guérir » de la RCH.

Cependant, dans la maladie de Crohn, elle n'offre pas de guérison puisqu'une récidive est possible.

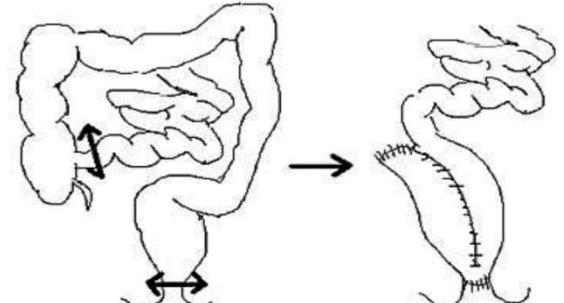
Étant donné que le retentissement sur la qualité de vie reste important, la chirurgie reste une mesure thérapeutique réservée aux cas très graves.

a) RCH

L'acte opératoire n'est réservé qu'à certains patients résistants aux traitements médicamenteux ou lorsqu'on se retrouve face à des complications de la RCH qui sont alors des situations d'urgence : La colite aigue grave (évacuations sanguinolentes ($> 6/j$), signes généraux (amaigrissement, fièvre), une anémie et un syndrome inflammatoire, la coléctasie, la perforation colique, le cancer colique.

Trois interventions sont théoriquement possibles dans la RCH :

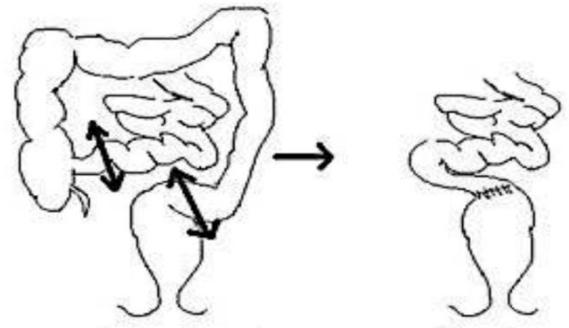
L'anastomose iléo-anale avec réservoir en J : elle guérit théoriquement de la maladie tout en conservant la fonction sphinctérienne. Il s'agit de l'intervention de référence.



Colproctectomie totale avec réservoir iléal en J et anastomose iléoanale

(Source : snfge.fr)

L'anastomose iléo rectale : Il s'agit d'une intervention en cas de rectum conservable.



Colectomie totale avec anastomose iléorectale

Figure 41

La coloprotectomie totale avec iléostomie définitive : Elle permet d'obtenir la guérison de la maladie tout en supprimant la fonction sphinctérienne. Elle implique le port permanent d'une poche pour évacuer les selles (65).

b) La maladie de Crohn

La chirurgie est réservée au patient en impasse thérapeutique et dans des situations d'urgence du fait que la maladie peut être étendue à tous les segments du tube digestif. Son traitement chirurgical est plus compliqué et plus problématique.

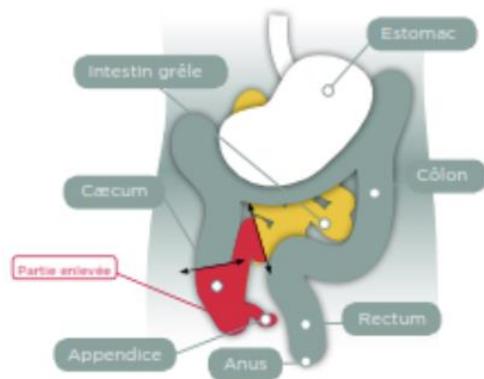
Elle est envisagée en cas de fistules (communication entre deux organes), dans les abcès et les sténoses.

Le but du traitement chirurgical est d'enlever le côlon malade tout en préservant une continence et une fonction sexuelle.

Même si toutes les lésions ont pu être retirées, les récidives sont fréquentes.

Pour les lésions de l'intestin grêle :

- Une résection iléo caecale : Ablation de l'intestin grêle + Caecum avec suture iléo colique.



**Figure 42 : Résection
Iléo caecale**

- Une résection de l'intestin grêle sans toucher au côlon
- Une plastie de l'intestin grêle (stricturoplastie) : élargissement d'un segment de l'intestin grêle. Cela ne nécessite pas de poche sauf si présence d'abcès.

Pour les lésions du côlon et du rectum :

- Colectomie segmentaire : ablation partielle du côlon lorsque les lésions sont parfaitement localisées.
- Colectomie subtotale suivie d'une iléostomie : Elle se fait en urgence en cas de maladie évoluant sur le côlon et nécessite la mise en place d'une poche pour évacuer les selles.

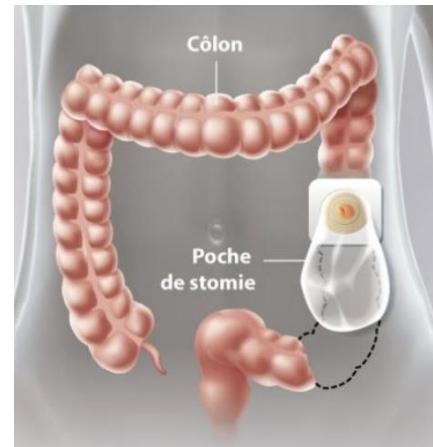


Figure 43 : Colectomie subtotale

- Colectomie totale avec anastomose iléo rectale
- Colo proctectomie totale : Ablation totale du côlon et du rectum avec iléostomie. Elle ne se pratique que si les complications sont trop importantes (colite, fistule, incontinence) (66).

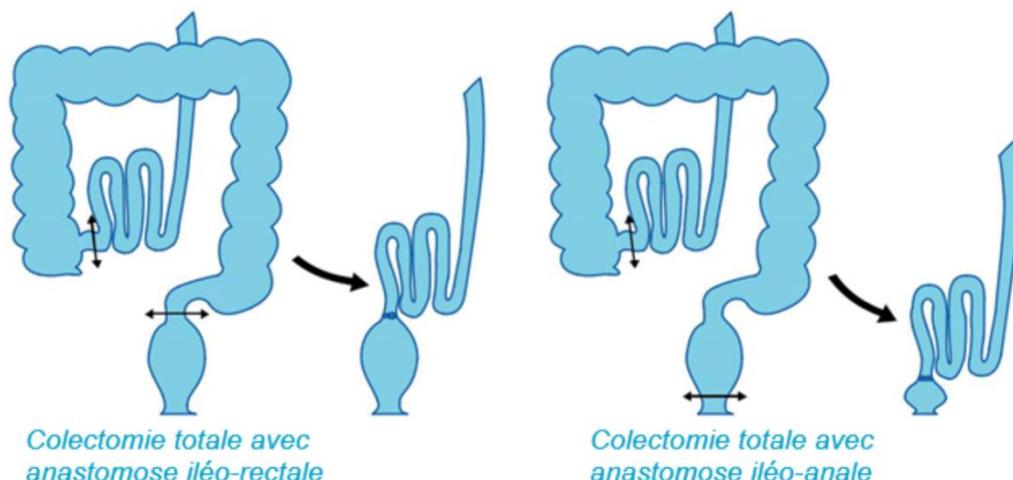


Figure 44 : Différents types de colectomie

9. La transplantation de microbiote fécal (TMF)

Elle consiste en l'introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer la flore intestinale altérée de l'hôte.

Cette approche thérapeutique suscite un intérêt grandissant et a fait l'objet de plusieurs études montrant des résultats dans des indications telles que les MICI mais qui restent néanmoins limitées. (67)

En France, l'ANSM a donné à la TMF le statut de médicament.

L'objectif de cette greffe fécale est de restaurer l'homéostasie du microbiote intestinal du sujet atteint de dysbiose par l'introduction dans son tube digestif d'un microbiote fécal provenant d'un donneur sain.

Déroulement :

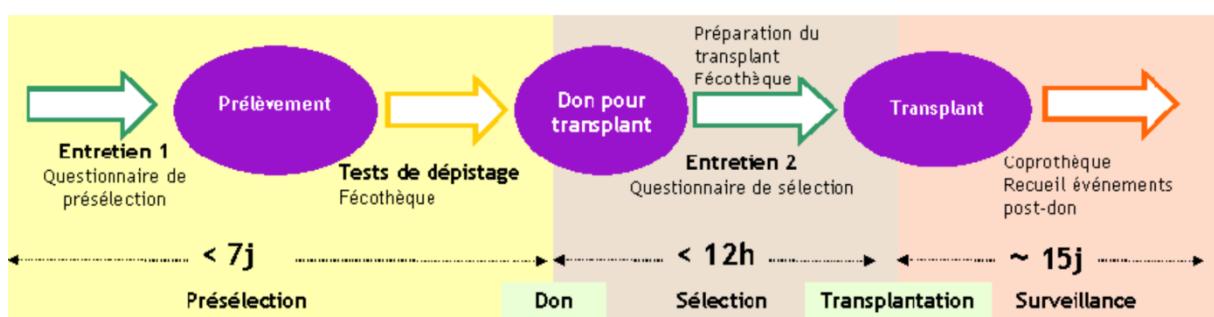


Figure 45 : Chronologie de la transplantation fécale

Le donneur idéal doit être âgé entre 18 et 65 ans, d'IMC < 30, n'ayant pas de pathologies chroniques, ni de traitement, pas de séjour à l'étranger dans les zones intertropicales, pas de prise d'antibiotique, pas de troubles digestifs. Il faut que le test de dépistage des agents infectieux soit négatif et que les selles soient normales.

Le délai entre le don et la transplantation doit se faire le plus rapidement possible (le jour même). L'administration se fait par lavement, coloscopie ou sonde naso-duodénale.

10. Les traitements adjutants

On distingue :

Les vitamines et les sels minéraux : une supplémentation est nécessaire pour pallier les carences (Fer, Zinc) ou prévenir des effets secondaires à la corticothérapie (Calcium, vitamine D).

Chez les patients atteints de MICI, il y a souvent une carence martiale causée par les ulcérations ou des problèmes d'absorptions liés à l'inflammation des muqueuses. Une supplémentation en fer par voie intraveineuse est recommandée plutôt que par voie orale souvent mal tolérée.

Les médicaments à visée digestive comme les antispasmodiques, le charbon actif, les pansements permettent de soigner symptomatiquement la maladie. Cela permettra d'éviter la souffrance des patients.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont une place dans les manifestations articulaires des MICI. Leur emploi en période de rémission est déconseillé et contre-indiqué en période de poussées.

Les maladies chroniques sont souvent responsables de problèmes psychologiques qui dépendront du patient, de son entourage et du

contrôle de sa maladie. Des tranquillisants et des antidépresseurs peuvent être prescrits au patient.

Le développement des médecines complémentaires est un aspect important à prendre en compte. En aucun cas, elles ne remplacent le traitement mis en place mais elles peuvent aider à soulager le patient.

Les anti-diarrhéiques sont à proscrire pendant toute la durée du traitement car ils peuvent être responsables de mégacôlon toxique du fait de leur activité anti-sécrétoire.

Les probiotiques : Le microbiote représente l'ensemble des bactéries qui vivent dans le tractus digestif. Il se compose principalement de bactéries mais aussi de levures et de virus. Ces microorganismes lui permettent d'assurer ses fonctions physiologiques nécessaires pour maintenir l'homéostasie.

Un probiotique est un supplément alimentaire microbien vivant qui agit au bénéfice de l'hôte en améliorant l'équilibre microbien intestinal.

La quantité de probiotiques va dépendre de la souche, de la dose et de l'hôte.

Dans le cadre des MICI, l'intérêt de les utiliser est de réduire l'inflammation et d'accélérer le transit tout en réduisant la sensibilité viscérale et tout ceci en l'absence d'effets indésirables. Ils présentent donc une balance bénéfice/risque très favorable.

Cependant, nous ne disposons pas assez d'étude robuste quant à l'utilisation des probiotiques dans les MICI. Toutefois étant donné les résultats prometteurs actuellement disponibles, ils pourraient trouver leur chemin dans la prise en charge des MICI (68).

PARTIE 4 : LA NUTRITION DANS LES MICI

Les MICI sont des maladies inflammatoires qui causent de nombreux désagréments en termes de nutrition.

Elles sont à l'origine de nombreux problèmes de santé comme la dénutrition.

Chez l'enfant et l'adolescent, le retentissement sur la croissance staturo-pondérale et le développement pubertaire est la complication principale de la maladie de Crohn, la surveillance suivante est donc indispensable :

- IMC
- Analyse de la courbe de croissance
- Appréciation du développement pubertaire
- Enquête alimentaire pour rechercher les carences nutritionnelles

L'impact de la nutrition sur les MICI ne comporte aucune preuve scientifique, il n'existe aucune stratégie alimentaire comme il peut en exister pour d'autres pathologies, mais le témoignage de patients sur l'amélioration de leur qualité de vie pourrait les inciter à modifier leur mode d'alimentation et surtout leur mode de vie, accompagné de modifications environnementales plus larges, telle qu'une reprise d'activité physique et d'une meilleure gestion du stress au quotidien.

Dans le cas de la maladie de Crohn, l'inflammation s'attaque surtout à l'extrémité de l'intestin grêle au niveau de l'iléon terminal et du côlon, ce qui empêche la bonne absorption des éléments nutritifs.

Dans le cas de la RCH, l'inflammation se situe principalement au niveau du côlon, du rectum et de l'anus.

La fonction principale du côlon étant l'absorption de l'eau et des aliments, cette pathologie entraîne une malabsorption de l'eau ce qui provoque des diarrhées associées.

Lorsqu'une MICI est diagnostiquée, aucun régime strict ne doit être imposé. Une modification de l'alimentation s'impose selon le concept d'alimentation équilibrée.

Conseils pour bien suivre son régime alimentaire :

- Avoir une bonne hydratation (2 L par jour) répartie sur la journée.
- Fractionner l'alimentation (3 repas plus 2 collations).
- Bien mâcher et prendre le temps de manger.
- Une bonne source de protéines à chaque repas.
- Bien cuire les fruits et les légumes.
- Favoriser les cuissons sans matières grasses : four, eau.
- Adopter un régime sans résidus.
- Prêter attention à la tolérance de certains médicaments.
- Réduire la consommation de sucre.
- Limiter l'apport en lipides.
- Limiter les aliments irritants : thé, café, boisson gazeuse, épice.
- Adopter la consommation de protéines végétales.
- Pratiquer une activité physique régulière.
- Ne pas fumer, ne pas boire de l'alcool (69).

I. Régime en période de poussées

En période de crise aigüe dans la MC, le régime vise à supprimer les aliments riches en fibres alimentaires. Autrement dit, il faudra adopter un régime sans résidus plus ou moins strict pour soulager les symptômes. Une bonne hydratation, une alimentation riche en nutriment, la prise de certains suppléments et probiotiques contribuent aussi à mieux gérer les crises douloureuses.

La mise en place de régime adapté dans les MCI en cas de période de poussées peut nettement augmenter la qualité de vie du patient.

Il est important de suivre des restrictions en privilégiant une alimentation qui met le système digestif au repos et en favorisant des aliments qui nécessitent peu de travail de digestion et des aliments qui n'irritent pas davantage les parois du tube digestif.

En période de crise, le régime spécial passe par :

- Une bonne hydratation et une alimentation fractionnée
- Un régime sans résidu pour diminuer les symptômes
- Une alimentation riche en vitamines et minéraux
- Une supplémentation en probiotiques

- L'hydratation

En raison de nombreux épisodes d'alternance de diarrhées et de constipation, il est recommandé d'avoir une bonne hydratation (environ 2 litres par jour).

Étant donné que les MICI entraînent des problèmes d'absorption, il faut à tout prix éviter la déshydratation.

Il faut conseiller aux patients de boire de petite quantité d'eau tout au long de la journée à distance des repas. L'ingestion d'une quantité trop importante d'eau peut être à l'origine de diarrhées.

- L'alimentation fractionnée

Il est nécessaire d'adopter une alimentation fractionnée pour faciliter la digestion et limiter les mouvements intestinaux. Il est recommandé de fractionner les repas en 3 petits repas, le matin, le midi et le soir et de prendre 2 collations à 10 h et à 16h.

De plus le plus gros repas doit être celui du midi qui permettra d'améliorer la tolérance.

- Les probiotiques

La prise de probiotiques a un effet positif sur les MICI, elle diminue l'inflammation, la baisse de la sensibilité à la douleur et de la perméabilité intestinale.

Les bifidobactéries, les lactobacilles et les streptocoques sont des bactéries qui vont permettre de réguler le flux de bactéries et ont un effet bénéfique pour réduire la prévalence des diarrhées.

- Régime sans résidus et pauvre en fibres :

Ce régime sera prescrit par le médecin dans le cadre d'une maladie de l'intestin (MC) ou d'une maladie du côlon (RCH).

Il s'agit de donner des repères stricts ou élargis dans l'alimentation et qui seront propres à chaque individu en fonction de l'évolution de la maladie et des différents symptômes que l'individu présente.

Le principe de ce régime est de diminuer ou de supprimer de l'alimentation les fibres alimentaires végétales mais aussi les résidus que l'on peut trouver dans la viande (tendons, kératine).

Ce régime n'entraînera pas la guérison de la maladie mais une diminution du volume des selles, une diminution du transit intestinal et évitera d'irriter la muqueuse intestinale ce qui conduira à une amélioration du confort intestinal.

Groupes alimentaires	A privilégier	A éviter
Produits laitiers	Fromage, yaourt allégé en matière grasse, sorbet	Lait, crème, glace, yaourts aux fruits
Viandes et substituts	Viande bien cuite, volailles, œuf, tofu	Charcuteries, viandes grasses, légumineuse
Produits céréaliers	Pain blanc, féculents (pâtes, riz blanc)	Pain aux céréales, féculents de farine complètes, riz brun
Légumes	Légumes bien cuits, sans pépin, pomme de terre	Chou-fleur, maïs, Crudités, haricots, champignons
Fruits	Banane, melon, pomme, compote sans morceau	Tous les fruits crus, fruit en conserve et secs, pruneau
Boisson	Eau, décaféiné, thé, tisanes	Café, sodas, sirop, alcool
Autres		Produits gras, Bonbons et chewing-gum

Les bienfaits du régime sans résidus sont :

- Diminuer les symptômes
- Promouvoir un état nutritionnel optimal
- Maintenir un poids stable
- Limiter l'inflammation du tube digestif
- Faciliter la digestion

- Supplémentation en vitamine et minéraux :

Les personnes souffrant de MCI ont souvent un risque associé à une carence vitaminique et minérale. Ces carences sont d'autant plus importantes en raison de l'intensité des diarrhées et des pertes sanguines.

Elles peuvent altérer l'évolution de la maladie en augmentant les périodes de poussées, les hospitalisations, les complications.

Elles résultent d'une diminution d'ingestion d'aliments, de malabsorptions, d'altérations métaboliques induites par l'alimentation ou par certains traitements.

Elles sont plus fréquentes dans la MC que dans la RCH, on les retrouve en cas de poussée de MCI, mais aussi chez des patients en rémission suivant des régimes restrictifs prolongés. Les carences les plus fréquemment observées sont celles en fer, vitamine D et 12, folates et zinc.

Causes	Mécanismes
Diminution des ingestions	Anorexie, nausées, vomissements, sub-occlusions, perturbation de l'appétit, périodes de jeun au cours d'hospitalisations ou pour examens, régimes restrictifs prolongés
Perturbations métaboliques associées à l'inflammation chronique	Augmentation des dépenses énergétiques Augmentation de l'oxydation des lipides Perte musculaire, dégradation protéique, apoptose des myoblastes
Entéropathie exsudative Saignement chronique	Inflammation intestinale sévère, prolongée et étendue
Malabsorption	Inflammation du jéjunum Résections intestinales
Traitements	Méthotrexate, salazopyrine : propriétés anti-foliques Corticoïdes : ostéoporose, sarcopénie

Tableau 46 : Causes et mécanismes des carences nutritionnelles et vitaminiques chez les patients atteints de MCI.

Nutriments	Source alimentaire
Calcium	Produits laitiers (lait, fromage), légumes vers (épinard, brocoli) Fruits (cassis, orange) Légumineuse et oléagineux
Vitamine B9	Abats, légumineuses, pâtes, noix, graine de tournesol, Légumes (épinard, asperges)
Fer	Viandes, abats, volailles, poissons, œuf, tofu, épinards et pomme de terre.
Zinc	Huitres, bœuf, poulet, champignon, légumineuse
Vitamine D	Poissons gras, œuf, foie de bœuf lait de vache, de soja et de riz,
Vitamine 12	Poisson gras, bœuf, agneau, jaune d'œuf, fruit de mer

Tableau 47 : Carences les plus fréquentes dans les MICI et leur source alimentaire

II. Régime en période de rémission

Lorsque les symptômes diminuent, il est important de réintroduire petit à petit les aliments mis de côté pour retrouver une alimentation variée et diversifiée, et ainsi permettre le retour et le maintien d'un bon état nutritionnel.

Ils seront réintroduits selon la tolérance individuelle, le retour peut être à la fois très attendu et susciter de la crainte vis-à-vis des symptômes mais une alimentation riche en fibres prolonge les phases de rémission et diminue les phases aigues.

Il est possible de se faire accompagner durant cette période par un diététicien ou nutritionniste ou la famille en repartageant les repas.

Pour faciliter le retour à l'alimentation variée :

- Attendre la fin de la poussée.
- Réintroduire les aliments dans un environnement confortable.
- Tester un seul aliment « nouveau » à la fois en commençant par de petites quantités et en les augmentant progressivement.
- Laisser quelques jours de pause dans la réintroduction pour observer la tolérance digestive.
- Réessayer plusieurs fois de petites quantités en cas de troubles.
- Varier les modes de préparation et de cuisson.
- Privilégier les repas avec de petits volumes toutes les 3h environ.

Le tableau de réintroduction des aliments va permettre d'aider les patients à réintroduire ses aliments après une longue période de sélection en fonction de ses symptômes. (70)

Alimentation restreinte / Période de symptômes digestifs intenses	<ul style="list-style-type: none"> nombreuses selles > 6 par jour +/- sang dans les selles +/- glaires dans les selles +/- douleurs digestives, gaz, ballonnements et gargouillis
Alimentation élargie / Période d'amélioration des symptômes digestifs	<ul style="list-style-type: none"> diminution du nombre de selles par jour +/- peu ou pas de sang dans les selles +/- peu ou pas de glaires dans les selles +/- moins de douleurs digestives, gaz, ballonnements et gargouillis
Alimentation diversifiée / Période de symptômes digestifs réduits voire absents	<ul style="list-style-type: none"> 1 à 2 selles par jour moulées ou presque absence de sang et de glaires dans les selles +/- peu de douleurs digestives et de gaz

Tableau 48 : Réintroduction des aliments en fonction des symptômes

	Restreinte	Élargie	Diversifiée
Fruits	Compotes (Pomme, poire, banane)	Compote de tous les fruits	Tous les fruits selon la tolérance
Légumes	Bouillons, cuits, sans peau, ni pépin	Épices, purée de tous les légumes	Tous les légumes
Produits laitiers	Lait sans lactose	Yaourt, fromage frais	Lait
Féculents	Pâtes, riz, semoule	Céréales, pain	Pain complet, légumineuse
Protéines	Viande maigre, poisson, œuf	Tous les poissons, viande rôties	Charcuterie, viande séchée
Matières grasses	Beurre, margarine, huile d'olive	Crème fraîche, fondues	Fritures, sauces
Produits sucrés	Sucre, miel, biscuit	Chocolat, gâteaux maison	Tout le reste
Boissons	Eau, tisanes	Café, jus de fruit	Tout le reste

Exemples de répartition Journalière :

Petit déjeuner : café ou thé, biscotte, pain blanc, beurre, miel ou gelée de fruits

Déjeuner :

- Viande maigre (bœuf, poulet, veau, lapin), poisson, œuf
- Riz, pâte, semoule
- Fromage à pâte cuite (gruyère, comté)
- Eau, décaféiné

Goûter : gelée de fruits, biscuit sec, biscotte, thé, tisane

Diner : Bouillon de légumes, pâtes, riz, jambon, banane, melon, tisane, poisson, fromage (comté).

III. Régime et corticoïdes

Les corticoïdes augmentent l'appétit avec notamment une prise de poids au niveau du visage et du buste. On remarque aussi une perte musculaire. Il va falloir surveiller le poids et mettre en place un régime normo-calorique ou hypocalorique en fonction de la prise de poids.

On notera une modification de la résorption de sel qui favorise les œdèmes et l'hypertension artérielle. On va surveiller la tension du patient et mettre en place un traitement en fonction de sa valeur. On mettra en place un régime hyposodé 2g/J pour les patients atteints de HTA et un régime hyper sodé 4g/j pour les autres patients.

On observe aussi une augmentation des besoins en calcium et en vitamine D. Il y a une baisse de l'absorption intestinale, le calcium sera éliminé dans les urines. Il faudra mettre en place une supplémentation pour lutter contre l'ostéoporose et expliquer au patient les sources de calcium.

Des fuites urinaires de potassium responsable d'hypokaliémie (crampes, troubles du rythme cardiaque) sont possibles. Une supplémentation potassique doit être effectuée en fonction des résultats biologiques.

Une augmentation du taux de triglycérides et de cholestérol favorisant les dyslipidémies et l'athérome peut être observée. Il faudra réduire la consommation de graisses et de sucre et un traitement hypolipémiant sera peut-être nécessaire.

On peut également noter une augmentation des besoins en insuline favorisant les risques d'hyperglycémie et de diabète induit. Une surveillance glycémique et un traitement hypoglycémiant en fonction des résultats sera nécessaire (71).

IV. Les autres types de régimes

1. Le régime sans gluten

C'est un régime qui est difficile à mettre en place car il exclut le blé, l'orge, l'avoine et le seigle qui se retrouvent dans de très nombreux aliments.

Dans les MICI, il n'y a aucun lien entre la réduction du gluten et l'amélioration des symptômes.

Les MICI et la maladie cœliaque sont de la même famille puisqu'elles impliquent une anomalie du système immunitaire.

D'après certaines études, il y a un lien possible entre les MICI et la maladie cœliaque mais les MICI sont rarement associées à cette maladie, on notera qu'il s'agit le plus souvent de la maladie de Crohn quelle que soit sa nature, son évolution ou son traitement.

Le régime sans gluten diminue le risque de développer une maladie auto-immune associée mais des tests d'évictions doivent être effectués avant de supprimer totalement le gluten de l'alimentation car ces pathologies ne sont pas forcément associées même si elles possèdent un terrain commun (72).

2. Le régime sans lactose

Les personnes qui souffrent de MICI ont une moins bonne tolérance au lactose car le lactose est difficile à digérer.

Cela va dépendre essentiellement de la tolérance individuelle puisque chez certaines personnes, le lactose va être bien toléré, chez d'autres non.

Des petites quantités sont en général bien tolérées sans entraîner de symptômes.

Il faudra privilégier le lait sans lactose ou prendre une supplémentation en lactase avant les repas.

3. Le régime méditerranéen

C'est un régime basé sur des produits frais de saison qui exclut tous les produits industrialisés. Il se compose majoritairement de fruits, de légumes, de céréales, de légumineuses, de l'huile d'olive avec peu de protéines animales.

Selon une étude menée par les chercheurs du Wake Forest Baptist Médical Center, le régime méditerranéen serait bénéfique pour notre microbiote en favorisant les bonnes bactéries, il augmente de 7% le nombre de bonnes bactéries (73).

Ce régime pourrait avoir un impact dans la survenue des MICI, quand on sait que ces pathologies sont souvent le siège d'une modification de la flore intestinale.

4. Le régime fodmaps (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols)

C'est un régime pauvre en oligosaccharides (blé, oignons, orge, seigle), en disaccharides (lait, fromage frais) et en monosaccharides et polyols (pomme, sucreries).

D'après une étude de courte durée menée sur différents types de patients atteints de MICI, le régime fodmaps réduirait le nombre de symptômes fonctionnels gastro-intestinaux, améliorant la fréquence et la consistance des selles. D'autres études randomisées et contrôlées sur une plus longue durée doivent être effectuées pour confirmer l'efficacité (74) (75).

	ALIMENTS PAUVRES EN FODMAP  A FAVORISER	ALIMENTS RICHES EN FODMAP  A EVITER
FRUIT	anis étoilé, banane, bleuet, canneberge, cantaloup, citron, durian, fraise, framboise, fruit de la passion, papaye, kiwi, melon, mandarine, pamplemousse, orange, rhubarbe, tangelo, noix de coco	pomme, mangue, melon d'eau, conserve en boite de fruits, pastèque, abricot, kaki, cerise, figue, mûre, nectarine, pêche, poire, prune
LEGUME	épinard, carotte, endive, olives, gingembre, céleri, pomme de terre, patate douce, courgette, concombre, laitue,	artichaut, brocoli, asperge, betterave, chou de Bruxelles, aubergine, fenouil, poireau, ail, oignon, échalote, chou-fleur, poivron, champignon, maïs, petit pois, topinambour
LEGUMEUSE	ne pas en consommer.	pois chiche, haricot rouge, lentille, fève de soja, flageolet, gourgane, pois vert sec
CEREALE	amarante, sarrasin, farine sans gluten, riz, polenta, millet, arrow-root, quinoa, tapioca, pâte sans gluten	blé sous toutes ses formes (pain, pâte, biscuit, viennoiserie etc...), seigle, semoule, orge
NOIX	amande, chia, macadamia, pecan, noisette, cacahuète, sésame, noix	noix de cajou, pistache
LAIT	lait sans lactose & boisson végétal (lait de coco, soja, amande, riz)	lait de vache, lait concentré, poudre de lait,
YAOURT	sans lactose (yaourt végétal)	yaourt avec lactose
FROMAGE	pâte dure affinée brie, camembert, cheddar, feta, mozzarella, parmesan	pâte molle non affinée, crème fraîche, fromage blanc
BEURRE	sans lactose, beurre végétal	beurre, margarine
HUILE	huile d'olive	
SIROP	sirop de sucre, sirop d'érable, la mélasse	sirop de maïs, fructose
SUCRE	sucre blanc, sucre roux, cassonade, stuvia	fructose
CREME GLACEE	sorbet, glace sans gluten, glace sans lactose	glace avec lactose, crème glacé avec lactose
EDULCORANT		420, 421, 953, 965, 967
AUTRE	herbe aromatique (coriandre, basilic, thym etc...)	gomme, menthe, sucette, bonbon, dessert à base de lait de vache, miel, confiture
PROTEINE	bœuf, porc, poulet, œuf, poisson, tofu	plat préparé avec sauce et bouillon
ALCOOL	bière, gin, whisky, vodka, vin	cidre, rhum, vermouth, vin cuit sucré, crème de cassis, porto
BOISSON	café, thé, espresso, jus de fruits frais maison	jus de fruits du commerce, concentré de jus de fruits,

5. Le régime de GAPS (Gut And Psychologic Syndrome = le syndrome entéropsychologique)

A l'aide d'aliments naturels bien ciblés et de quelques compléments, le protocole GAPS vise à détoxiquer l'organisme en restaurant la perméabilité de l'intestin et rétablir un microbiote sain.

Les aliments à éviter sont : le sucre, l'aspartame, les bonbons, les gâteaux, l'alcool, les céréales, le lait, le café, les sodas et le soja.

Les aliments qui peuvent être consommés sont : les œufs, la viande, le poisson, les légumes et fruits frais, les oléagineux et les graines.

Il s'agit d'une alimentation saine qui permettra aux patients de soigner et de reconstituer le revêtement de sa paroi intestinale.

Dès que le patient commence à se sentir mieux, il faudra réintroduire progressivement les aliments. En fonction des personnes, certains atteindront cet objectif en 2 ans et d'autre mettront plus longtemps en fonction de l'âge et de l'intensité des symptômes. A noter que les enfants récupèrent plus rapidement que les adultes (76).

PARTIE 5 : ETUDE DE CAS

Intérêt de l'approche pharmacogénétique dans l'optimisation des traitements par thiopurines dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) :

I. INTRODUCTION

Les médicaments thiopuriniques, tels que l'azathioprine (AZA), sont largement utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

La toxicité liée aux thiopurines entraîne l'arrêt du traitement chez environ 40% des patients atteint de MICI.

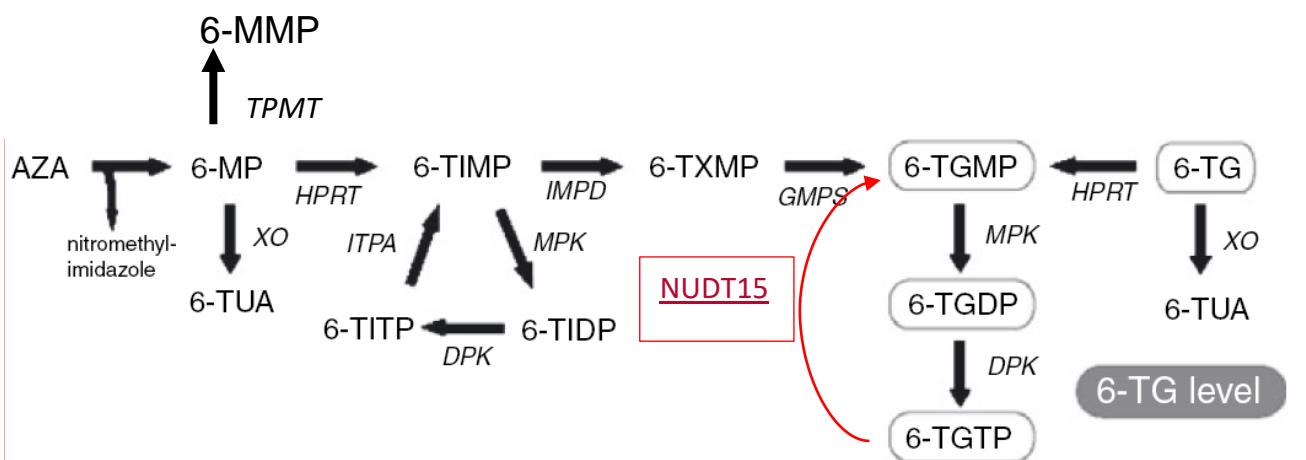
A ce jour, il est important d'optimiser le traitement par thiopurines.

L'azathioprine est une prodrogue rapidement hydrolysée par le foie et donnant :

- 1-methyl-4-nitrothioimidazole: métabolite inactif
- **6-MP ou 6-mercaptopurine** : métabolite actif résorbé à 80% et pris en charge par différentes enzymes
 - La xanthine oxydase (XO) conduisant à l'acide thiourique, métabolite inactif excrété dans les urines ;
 - La thiopurine S méthyl transférase méthylant la 6-mercaptopurine (6-MP) en 6-methylmercaptopurine (6-MMP) ;
 - L'hypoxanthine guanine phosphoribolylsetransférase (HPRT) conduisant à la 6-Thioinosine monophosphate puis après

plusieurs transformations enzymatiques les 6-thioguanines nucléotides (6-TGN).

- Nudix hydrolase 15 (NUDT15) est directement impliqué dans le métabolisme des thiopurines, il agit en catalysant la conversion des métabolites (6-TGTP) en métabolite moins toxiques (6-TGMP), cela empêchera l'incorporation de métabolites dans l'ADN.



Formation des 6-TGN, support de l'activité thérapeutique

La variabilité enzymatique interindividuelle peut être liée à des états surpoids), des comorbidités (insuffisance rénale ou hépatique), des facteurs environnementaux (tabac, alimentation) et des facteurs génétiques.

La pharmacogénétique est l'étude de l'influence du génotype sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux.

Le phénotypage peut être lui aussi réalisé mais peu de centres peuvent le pratiquer en France. Il mesure ex vivo l'activité enzymatique sur le cytosol des globules rouges par dosages chromatographiques de la 6-MMP formée après ajout de 6-MP.

Ainsi, le résumé caractéristique du produit préconise le génotypage de la thiopurine-S-méthyltransférase (TPMT). Son but est de rechercher des variants alléliques TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B et TPMT*3C par PCR ou une autre méthode de biologie moléculaire (séquençage).

Depuis Aout 2020, le RCP préconise aussi le génotypage du gène NUDT15, avec adaptation de posologie.

Il sera mis en place a l'APHM fin 2021 avec la recherche des 6 variants alléliques NUDT15*1, NUDT15*2, NUDT15*3, NUDT15*4, NUDT15*5, NUDT15*6

La **thiopurine S-méthyltransférase** est une enzyme cytosolique qui catalyse la réaction de méthylation des thiopurines. A ce jour, aucun substrat endogène de la TPMT n'a été identifié. Elle est exprimée dans de nombreux tissus et des corrélations ont été effectuées entre les activités retrouvées dans les globules rouges, les lymphocytes, le foie et le rein.

L'optimisation thérapeutique des thiopurines repose sur l'analyse des différents allèles qui codent pour le gène de la TPMT.

Pour l'heure, 40 variants alléliques ont été identifiés.

Les allèles TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B et TPMT*3C sont les allèles les plus caractéristiques et ceux que l'on va utiliser pour cette étude car ils représentent entre 90 et 95% des principales mutations de l'activité de la TPMT.

Il repose également sur le suivi thérapeutique pharmacologique des métabolites (6-TGN et 6-MMP) en vue d'une adaptation des posologies, d'une surveillance de l'observance ou d'une anticipation d'un risque toxique.

Patient ne présentant aucun déficit en TPMT :

→ Chez les patients ne présentant aucun déficit génétique en TPMT (activité enzymatique normale/élevée ou génotype homozygote sauvage), la posologie de l'azathioprine doit être de 2,0 à 2,5 mg/kg/j.

Patient avec déficit en TPMT :

→ Chez les patients présentant un déficit génétique partiel en TPMT (activité enzymatique intermédiaire ou génotype hétérozygote), il convient de diminuer la posologie initiale d'azathioprine de 30 à 70%, de la posologie standard soit une posologie initiale de 1-1,5 mg/kg/j. Elle sera ensuite adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique. Avant de changer de posologie, il faut au moins maintenir un délai de 2 à 4 semaines.

→ Chez les patients présentant un déficit génétique complet en TPMT (activité enzymatique indétectable ou génotypage homozygote muté), il ne faudra pas utiliser un traitement thiopurinique. Si malgré tout, l'azathioprine est utilisée il faudra diminuer les doses de 10% et maintenir la posologie pendant 2 à 4 semaines.

Patients porteurs d'un variant du gène NUDT15 :

Les patients porteurs d'une mutation héréditaire du gène NUDT15 sont exposés à un risque supérieur d'intoxication sévère par la 6-mercaptopurine.

Ces patients requièrent généralement une réduction posologique.

Un génotypage des variants de NUDT15 peut être envisagé avant la mise en œuvre d'un traitement par la 6-mercaptopurine, tout cela nécessitera une surveillance accrue de la numération sanguine.

Ainsi, une activité TPMT déficiente potentialisera la production et l'accumulation excessive des 6-TGN qui deviennent alors myélotoxiques. A l'opposé, une activité très élevée n'entraîne pas systématiquement une diminution importante des 6-TGN mais favorise la formation des 6-MMP à l'origine d'hépatotoxicité tels qu'une hépatite cytolytique cholestatique ou une hépatite mixte.

En effet, cette toxicité peut être expliquée en partie par une activité TPMT déficiente, en lien avec des concentrations élevées des métabolites de l'AZA, les 6-thioguanine nucléotides (6-TGN) et les 6 méthyl-mercaptopurine (6-MMP).

Une diminution de posologie de 30 à 70% de la dose totale est ainsi recommandée chez les patients présentant un profil TPMT hétérozygote en fonction du tableau clinique.

	6-TGN pmoL/8x10 ⁸ GR	6-MMPN pmoL/8x10 ⁸ GR	6-MMPN / 6-TGN
Zone thérapeutique atteinte	230 - 450	< 5700	5 - 25
Non-observance	<< 230	<< 5700	5 - 25
Sous-dosage	< 230	< 5700	5 - 25
Myélotoxicité probable (absence d'activité de la TPMT)	>> 450	<< 5700	0
Myélotoxicité potentielle (activité faible de la TPMT)	> 450	< 5700	0
Hépatotoxicité potentielle (activité élevée de la TPMT)	< 230 - 450	> 5700	30 - 100
Hépatotoxicité probable (activité très élevée de la TPMT)	<< 230	>> 5700	>> 100

6-TGN, 6-thioguanosine nucléotides; 6-MMP(R), 6-méthylmercaptopurine ribonucléotides; pmol, picomoles; GR, globules rouges.

Les 6-TGN sont associés à un risque accru de toxicité hématologique notamment une aplasie médullaire entraînant des neutropénies (seuil > 450 pmol/8x10⁸GR).

Elles apparaissent en général en moyenne entre 12 et 17 semaines après l'instauration du traitement.

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est recommandé dans les situations suivantes :

- Vérifier l'observance du traitement
- Expliquer l'échec thérapeutique
- Déficience de la TPMT exposant à un risque majeur de myélotoxicité avec des [6-TGN] ++
- Co-administration de traitements susceptibles de modifier l'activité de la TPMT
 - Relation *concentration – efficacité*
 - Relation *concentration – toxicité*
 - *Variabilité interindividuelle de l'activité TPMT* en cours de traitement
 - **Augmentation progressive de l'activité TPMT** en cours de traitement **et retour à une valeur plus faible à l'arrêt**, ce qui peut entraîner plus d'hépatotoxicité

Les 6-MMP sont associés à un risque accru de toxicité hépatotoxicité notamment des hépatites cytolytiques cholestatiques ou des hépatites mixtes (seuil > 5700 pmol/8x10⁸GR).

L'intervalle thérapeutique des concentrations en 6-TGN en corrélation avec une meilleure efficacité et une moindre hématotoxicité dans le contexte du traitement des MICI est compris entre **230 et 450 pmol/8x10⁸GR.**

II. OBJECTIF

L'objectif de cette étude a été d'analyser les polymorphismes de la TPMT et les concentrations de 6-TGN chez des patients pédiatriques atteints de Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin. C'est une étude des cas de patients présentant un profil TPMT hétérozygote.

III. PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant des patients pédiatriques atteints de MICI, traités par AZA de 2013 à 2018 et suivis dans l'unité d'hépatogastroentérologie pédiatrique de l'hôpital de la Timone.

	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3	Cas n°4	Cas n°5
Age	11	18	15	11	11
Sexe	F	G	F	G	F
Posologie	25 mg/J	100 mg/j 50 mg/j au M3	25 mg 2j/3 25 mg/J Bithérapie	25 mg/j M2 25 mg/ 1j/2	
Clinique	Bon contrôle clinique malgré une lymphopénie	Hématotoxicité puis évolution favorable	Impasse thérapeutique → Colectomie	Hématotoxicité puis évolution favorable	Neutropénie puis bonne tolérance

La méthode utilisée pour réaliser le génotypage est une PCR en temps réel de type taqman* qui utilise des sondes fluorescentes spécifiques des allèles TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B et TPMT*3C.

La PCR en temps réel est une méthode simple qui permet de déterminer la quantité d'une séquence cible ou d'un gène grâce à un marqueur fluorescent qui émet des faisceaux proportionnels à la quantité d'amplicons de la séquence d'intérêt.

Elle passe par une étape de dénaturation de l'ADN double brin avec une température importante de 95°C, on hybride notre sonde de type taqman à 55°C puis une élongation à 72°C avec une fluorescence.

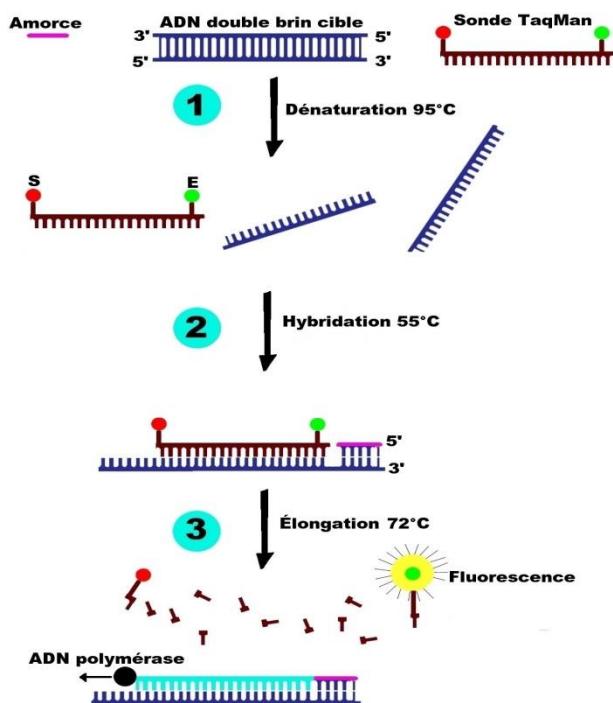


Figure 45 : Les étapes de la PCR

Le suivi thérapeutique des 6-TGN est réalisé par une chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur ultraviolet (CLHP-UV). C'est une technique séparative des différents constituants d'un mélange afin de pouvoir les identifier.

L'échantillon à analyser s'écoule grâce à un liquide appelé phase mobile (eau + solvant organique) à fort débit et forte pression dans une colonne remplie de phase stationnaire. Plus le débit est important, plus le procédé sera rapide.

Pour une bonne séparation des constituants, il faut que la phase stationnaire soit de fine granulométrie.

Grâce à un détecteur d'UV et un système d'intégration, on obtient des pics en fonction des différents constituants de l'échantillon.

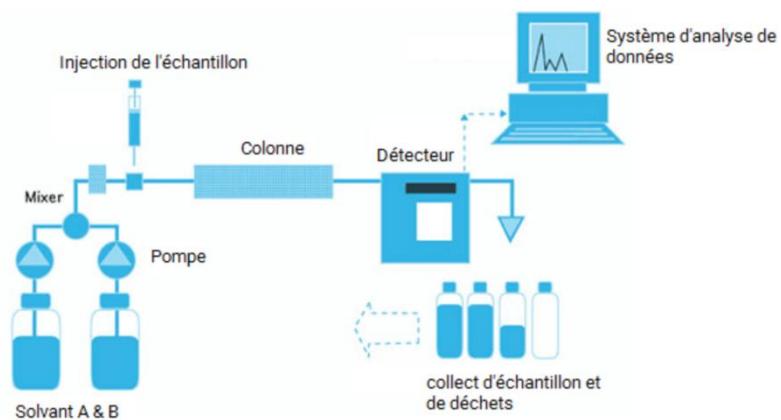


Figure 46 : Chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur d'UV.

IV. RÉSULTATS

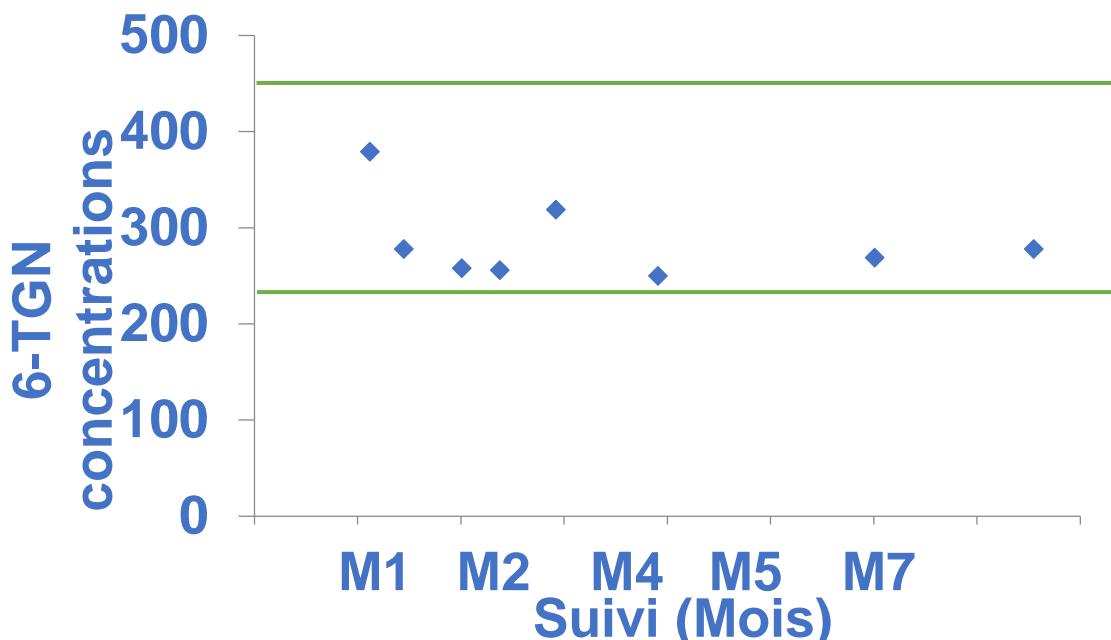
Un génotypage a été effectué chez 67 patients atteints de MCI.

Nous rapportons le cas de 5 patients (7,5%) présentant un profil hétérozygote.

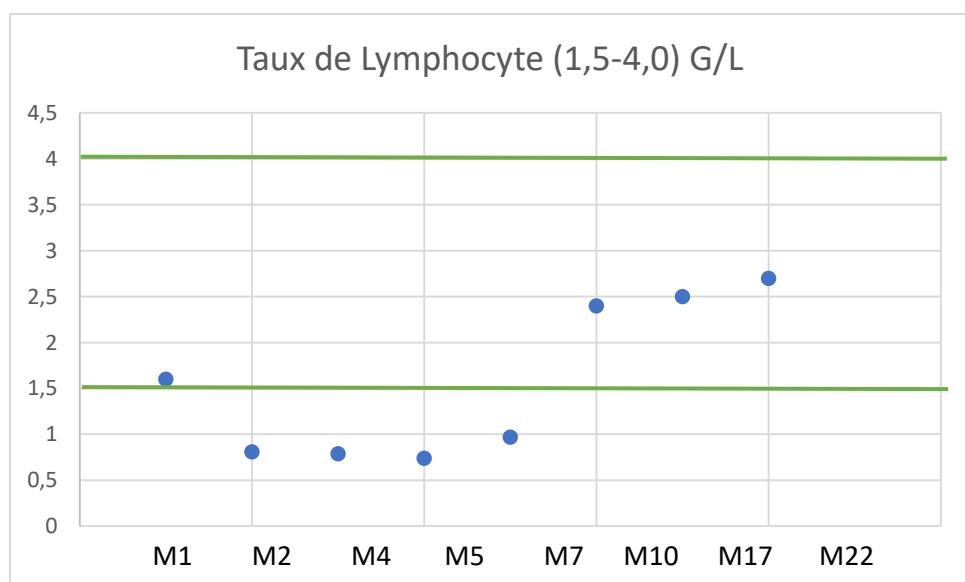
Le génotypage a été réalisé chez les patients hétérozygotes avant la mise en place du traitement par l'azathioprine.

1. Cas n°1

Patient de 11 ans présentant un profil hétérozygote de type TPMT*2 dont le traitement instauré est l'imurel® à la posologie de 25mg par jour. Pour les concentrations en 6-TGN, elles ont toujours été comprises dans les valeurs normales (de 230 à 450 pmol/8x108GR).



Graphique 47 : Concentration en 6-TGN en fonction du temps (Cas n°1)



Graphique 48 : Nombre de lymphocytes en fonction du temps (Cas n°1)

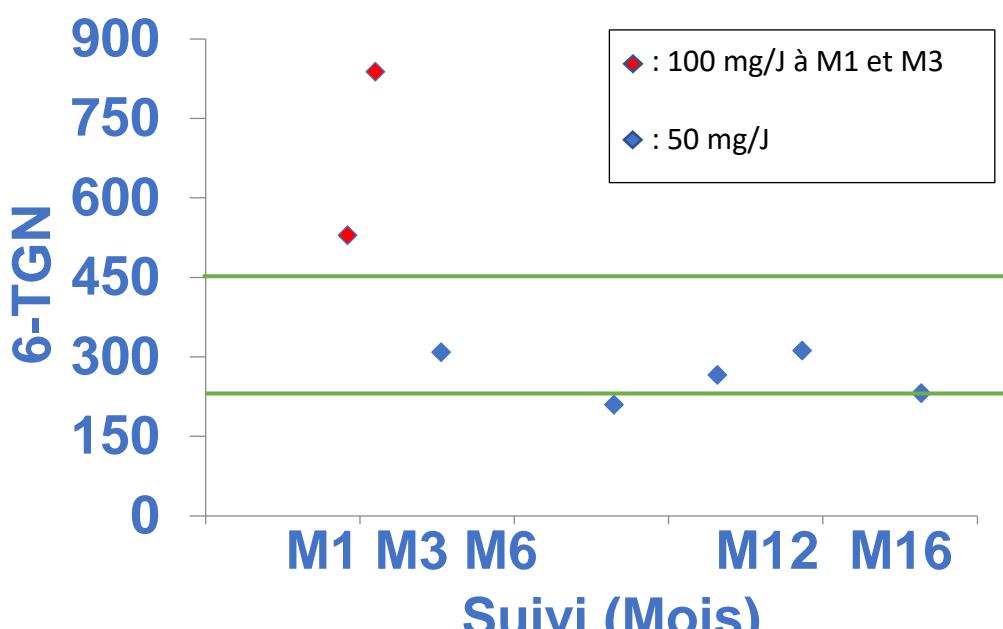
Au bout de 2 ans, la personne présente une réponse clinique favorable stable.

On remarque que le taux de lymphocytes au premier mois et jusqu'au 7 mois a chuté faiblement entraînant une lymphopénie. A partir de 10 mois, il s'est normalisé et est maintenant compris dans les valeurs normales (1,5 à 4G/L).

2. Cas n°2

Patient de 18 ans, présentant un profil hétérozygote de type TPMT*3A. Le traitement par AZA a été instauré à la posologie de 100mg par jour.

- Concentration élevée de 6-TGN à M1 et M3 :
- Adaptation de la posologie à 50 mg par jour à partir du 3 mois
- Évolution favorable et concentration comprise dans l'intervalle thérapeutique.
- Aucun renseignement disponible sur l'évolution de sa réponse clinique.



Graphique 49 : Concentration en 6-TGN en fonction du temps
(Cas n°2)

3. Cas n°3

Patient de 15 ans présentant un profil hétérozygote de TPMT*3A.

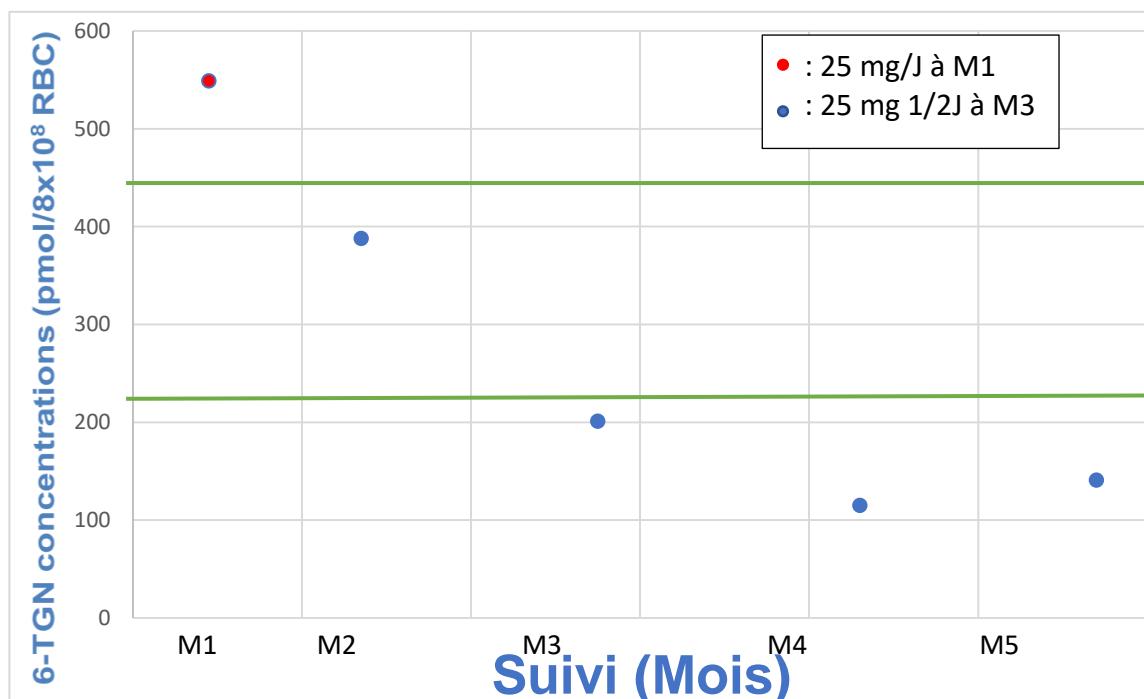
- Traitement par Imurel® mis en place à 25 mg 2 jours sur 3 puis adaptation de la posologie à 25 mg par jour en juillet 2017 puisque le taux de 6-TGN était inférieur à la concentration thérapeutique.
- Arrêt d'Imurel car réponse clinique non favorable
- Reprise en octobre 2017 en bithérapie (Imurel + Védolizumab) 25 mg/j
- Impasse thérapeutique donc arrêt imurel en Juin 2018 ➔ Colectomie
- A ce jour Pentasa 1/j +Hydrocortisone 10mg 3/j + Ursolvan.

4. Cas n°4

Patiante de 11 ans, présentant un profil hétérozygote de type TPMT*3A

- Traitement par Imurel® mis en place à 25 mg/j
- Concentration à M1 supérieure à l'intervalle thérapeutique
 - Adaptation de posologie à 25 mg 1 jour sur 2 au 2^{ème} mois

A ce jour, bon contrôle clinique à posologie inchangée malgré des concentrations désormais inférieures à l'intervalle thérapeutique qui est un signe de sous dosage.

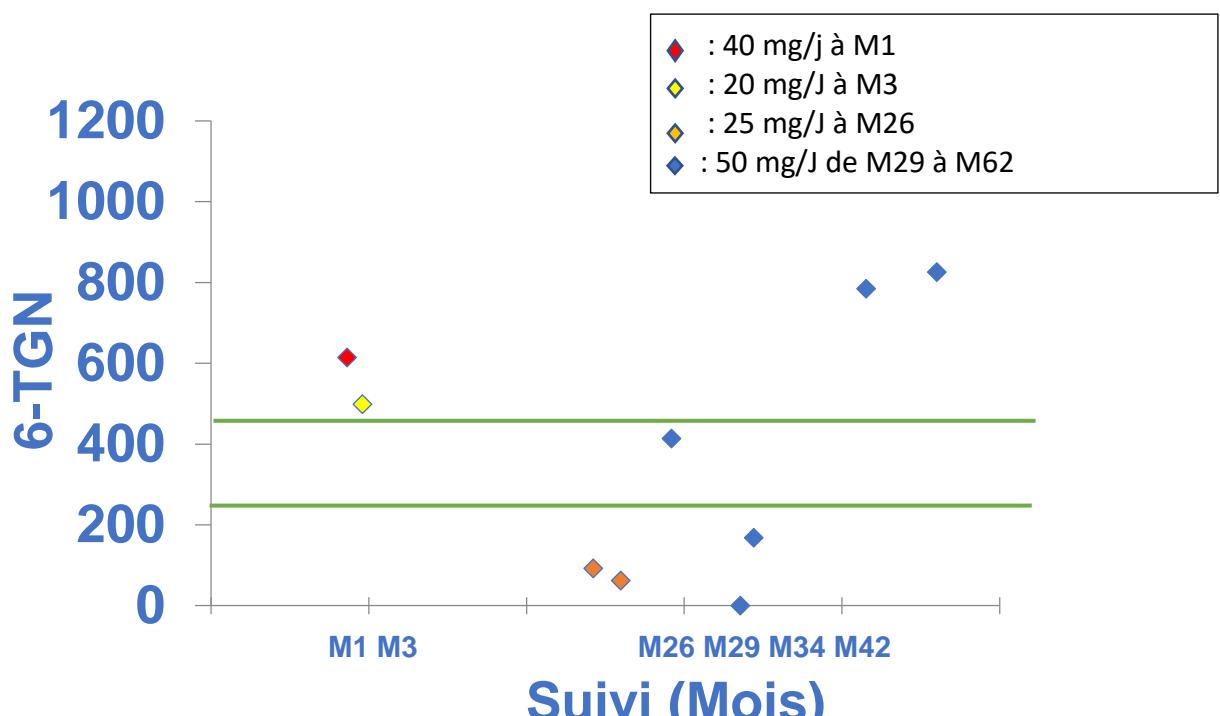


**Graphique 51 : Concentration en 6-TGN en fonction du temps
(Cas n°4)**

5. Cas n°5

Patient de 11 ans, présentant un profil hétérozygote diagnostiqué après l'instauration du traitement par imurel à 40mg/jour, 20 mg/j puis 50 mg/j.

- Grande variabilité des concentrations en 6-TGN suggérant des problèmes d'observance dès les premières années de traitement.
- En 2017 apparition d'une neutropénie qui s'est normalisée au bout d'un an.
- Concentration en 6-TGN très élevée à la posologie de 50mg/J
- Proposition adaptation de posologie à 40 mg/J
- Bonne tolérance



V. Conclusion

Dans notre étude, nous avons vu que, grâce au génotypage effectué, 62 patients sont homozygotes et ne nécessitent pas une adaptation de posologie même si le suivi des TGN est fortement conseillé dans tous les cas.

Les 5 cas restants illustrent bien l'utilité du génotypage TPMT qui devrait idéalement être effectué chez chaque patient avant l'initiation du traitement à base de thiopurines pour éviter au mieux les éventuels effets indésirables et de pouvoir mieux adapter les posologies.

Nos résultats soulignent également l'importance d'associer le suivi thérapeutique pharmacologique des 6-TGN afin d'adapter les posologies et ainsi d'identifier les patients présentant un risque élevé de toxicité ou d'échec thérapeutique. (77) (78) (79).

CONCLUSION :

Les MICI s'inscrivent comme étant des pathologies invalidantes pouvant, dans certains cas, se révéler très graves.

Malgré le fort impact sur leur santé, leur qualité de vie, les patients ont souvent une sensation de honte qui engendre une difficulté à s'exprimer et à aller consulter. On constate que la quasi-totalité des patients est suivie en médecine de ville, ce qui peut parfois engendrer un retard de diagnostic. Le médecin de ville n'aura tendance à orienter que les cas graves ou les formes multi-récidivantes vers l'hôpital.

Le pharmacien est un acteur majeur dans la prise en charge des MICI. Il doit s'intéresser à la physiopathologie de ces maladies pour pouvoir répondre au mieux aux besoins de ses patients.

De plus, de nombreux médicaments sont délivrés en officine, c'est pourquoi, il se doit d'être informé des mécanismes d'action, des effets indésirables qui en découlent, des surveillances particulières liées à ce traitement et des conseils associés qui peuvent être bénéfiques pour la santé du patient.

Par ailleurs, le pharmacien peut conseiller à ses patients des supplémentations vitaminiques pour pallier les problèmes de carence dues aux nombreux épisodes de diarrhées, des probiotiques dont les études prometteuses commencent à montrer un intérêt positif sur les MICI. D'après le témoignage de nombreux patients, il semblerait que l'impact de la nutrition sur les MICI soit bénéfique sur l'amélioration de leur qualité de vie et le risque de rechute.

Enfin, le pharmacien d'officine peut aussi orienter ces patients souffrant de MCI vers des associations de patients, qui sauront les encadrer, les conseiller, les aider et leur apporteront un soutien psychologique important.

BILIOGRAPHIE

1. HAS. Rectocolite hémorragique (RCH) [Internet]. 2008 [cité 31 Aout 2020]. INSERM. Paris; 2016 Disponible sur : <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/definition-facteurs-favorisants>
2. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/épidémiologie/30371>
3. Gendre JP, Modifliani R. 2005. Maladie de Crohn. Traité de Gastroentérologie. Flammarion, Paris. In : JC Rambaud Disponible sur : <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-frequence.php>
4. Pagenault M, Tron I ; Alexandre JL, Cruchant E, Dabadie A, Chaperon J et al. 1997. Incidence des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin en Bretagne (1994-1995). ABERMAD Gastroentérologie Clinique et Biologique ; Disponible sur : <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-frequence.php>
5. HAS. Maladie de Crohn (MC) [Internet]. 2019 [Consulté le 28 août 2020]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/maladie-crohn/definition-facteurs-favorisants>
6. Altwegg R, Peyrin-Biroulet L. Maladie de Crohn chez l'adulte. EMC Gastro-entérologie 2016. Disponible sur : <http://hepatoweb.com/Maladie-de-Crohn.php>
7. HAS. Guide médecin sur la maladie de Crohn [Internet]. 2008. Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=maladie_crohn_pm
8. Mahadevan U. Fertility and Pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. [Internet]. 2006. Disponible sur : <http://www.hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-mecanismes.php>
Satsangi J, Welsh KI, Bunce M, Julier C, Farrant JM, Bell JI, Jewell DP. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. Lancet. 1996 ;347:1212–1217.
9. Cosnes J. Tabac et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In Maladie inflammatoires de l'intestin. Progrès en hépatogastroentérologie Doin, Paris. [Internet]. 1998.
Yadav P, Ellinghaus D, Rémy G, Freitag-Wolf S, Cesaro A, Degenhardt F, et al. Genetic Factors Interact With Tobacco Smoke to Modify Risk for Inflammatory Bowel Disease in Humans and Mice. Gastroenterology. août 2017; 153(2):550 65
10. M.E. Stellingwerf, Amsterdam, Pays-Bas, A national database study on colectomy and colorectal cancer in ulcerative colitis: What is the role of appendectomy. [Internet]. 2008.
11. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Rectocolite hémorragique. Lancet 2017. Disponible sur :

12. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol*. Mai 2000; 95(5):1213-20.
13. Hart A, Kamm MA. Review article: mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Aliment Pharmacol Ther*. Déc 2002;16(12):2017-28.
14. Aurore Chazalon Tesson. Contraception chez les femmes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : étude transversale monocentrique. Médecine humaine et pathologie. 2017. ffdumas-01570065f
15. INSERM. En collaboration avec le Dr Harry Sokol, gastro-entérologue à l'hôpital Saint-Antoine 2016. [Internet]. Disponible sur : <https://www.e-sante.fr/quel-est-role-flore-intestinale-dans-maladie-crohn/actualite/1084>
16. Lagrange T. Constipation et ostéopathe, 2015 Disponible sur : <http://osteopathe-montpellier-antigone.fr/constipation-et-osteopathie/>).
17. Clinique universitaire d'hépato gastro entérologie du CHU de Grenoble. Bonaz B, Physiologie de l'appareil digestif, 2012
18. APHP. En partenariat avec HAS, Service de chirurgie générale et digestive. Tiret E, Balladur P, Parc Y, Paye F.
19. Hamida S. Histologie du côlon et du canal anal 2020 disponible sur : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/bowel-resection/?region=on>
20. Dr Zennaki Baba A. Maitre Assistante en Hépato-gastro-entérologie CHU TLEMCEN. 2001 disponible sur : www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/colon.html
21. Microbiote intestinal et santé [Internet]. [Cité 3 nov 2017]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/microbiote-intestinal-et-sante>
22. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Morant T. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001 ; 411 : 537-539.
23. Ungaro R, Mehandru S, Allen P, Peyrin-Biroulet L, Colombel L. Rectocolite hémoragique. 30 nov 2016. Disponible sur : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32126-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32126-2/fulltext)
24. INSERM. Boyer O, Candon S, unité 1234/Université de Rouen, physiopathologie, auto-immunité, maladies neuromusculaires et thérapie régénératrices, et laboratoire d'immunologie et biothérapies, CHU de Rouen Normandie. [Internet]. 2018.
25. Ashorn, S., Raukola, H., Välineva, T. et al. Niveaux sériques élevés d'anticorps anti- *Saccharomyces cerevisiae*, anti-I2 et anti-OmpW chez les patients suspects de maladie cœliaque. *J Clin Immunol* 28, 486 à 494 2008. Disponible sur : <https://doi.org/10.1007/s10875-008-9200-9>

26. Département de biochirurgie et de technologie chirurgicale, Imperial Collège London, St Mary's Hospital, Londres, Royaume-Uni. 2006 Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952282/>
27. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: Correlation with Crohn's disease severity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Di* 2008 ; 14: 40-6
28. Kapel N, Barbot L, Gobert JG. Les marqueurs biologiques fécaux de l'inflammation digestive, Feuillet de biologie 2005.
29. Pradel JA, David XR, Taourel P, Djafari M, Veyrac M, Bruel JM. Sonographic assessment of the normal and abnormal bowel wall in no diverticular ileitis and colitis. *Abdom Imaging* 1997;22 (2):167-72 Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/echographie-des-mici/>
30. Valette PJ. L'imagerie des MICI : nouvelles techniques. Grenoble 2014. Disponible sur : https://www.sfraura.com/files/medias/259_valette.pdf
31. Bonnaud G, Boureille A. Small bowel and colonic capsule endoscopy in patients with established or suspected inflammatory bowel disease Disponible sur : https://www.sfed.org/files/documents_sfed/files/recommandations/MICI_capsuleg_relecolon.pdf
32. Louvet A, Silvain C. Elsevier Masson. Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie CDU-HGE 2018.
33. INSERM. Ogier Denis R, Centre de recherche sur l'inflammation. Unité 1149 Inserm. Université paris Diderot, Paris. Novembre 2020. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici>
34. <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-signes-de-la-maladie/>
35. Patrick Faure et la commission MICI du CREGG, Dr G. Bonnaud, L. Escudé, F. Gonzalez, P. Aygalenc, M-P, Pingannaud D. Constantini, L. Vandromme, F. Devulder, P. Levy, M. Bougnol, M. Brun, F. Igliki, N. Reix, A. Haenning, P. Dubois. Score en endoscopie colique des MICI. Disponible sur : <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2012/09/images-commission-mici-scores-en-endoscopie-colique-mici.pdf>
36. Source: Best W.R., Becktel J.M. Singleton JW et al. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976; 70:439-444.
37. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980 ; 1 :514
38. 1. Zallot C., Peyrin-Biroulet L. Clinical Risk Factors for Complicated Disease: How Reliable Are They? *Dig Dis* 2012; 30(suppl 3): 67-72 2.
Colombel J.F. et al. SONIC study group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010 Apr 15; 362(15):1383-95.
39. Faure P. Manifestation et complication extra digestive des MICI. 2012 Disponible sur : <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/manifestations-et-complications-extra-digestives-dans-les-mici>

40. Loftus AV. Management of extraintestinal manifestation and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol REP* 2004; 6: 506-513.
Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Crohn-Atteintes.php>
41. Naudin D, Margat A, Rolland G, Elsevier masson. [Internet]. 2016. Disponible sur : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsiiinfirmier/maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin-ou-mici>
42. INSERM. Ogier-Denis E. Centre de rechercher sur l'inflammation. [Internet]. Unité 1149 Inserm/Université paris Diderot. 2020. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici>
43. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rectocolite-hemorragique-4021.html#prise-en-charge>
44. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/crohn-maladie-de-3751.html#prise-en-charge>
45. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM et al., Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product [archive], *Lancet*, 1996, 348:1413–1416
Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_acétylsalicylique
46. Gastroentérologues du GETAID (Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives). Les dérivés aminosalicylés. 2020. Disponible sur <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-derives-aminosalicyles-rowasa-fivasa-pentasa-dipentum-salazopyrine-quadrasa>
47. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/fivasa-1600-mg-cp-gastroresis-211794.html>
48. Société française de pharmacologie et de thérapeutique 2018 Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
49. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/solupred-20-mg-cp-efferv-15219.html>
50. Société française de pharmacologie et de thérapeutique. 2020 Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antimetabolites-immunosupresseurs>
51. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/imurel-25-mg-cp-pellic-65149.html>
52. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/neoral-6547.html>

53. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/methotrexate-2347.html>
54. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/imeth-2-5-mg-cp-90762.html>
55. Konstantinos AP, TARGAN SR. – Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors Gastroenterology 2000; 119: 1148-1157
56. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/remicade-100-mg-pdre-p-sol-diluer-p-perf-14286.html>
57. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/remicade-100-mg-pdre-p-sol-diluer-p-perf-14286.html>
58. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/humira-20-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-187161.html>
59. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/simponi-100-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-133696.html>
60. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/cimzia-200-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-95904.html>
61. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/entyvio-300-mg-pdre-p-sol-diluer-p-sol-p-perf-144145.html>
62. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/stelara-41808.html#39027>
63. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, and al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998 Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2478/23772>
64. Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/anticorps-monoclonaux.html>
65. Kuriyama M, Kato J, Fujimoto T, Nasu J, Miyake J, Morita T, et al. Risk factors and indications for colectomy in ulcerative colitis patients are different according to patient's clinical background. Dis Colon Rectum. 2006 ; disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/rectocolite-hemorragique-quand-operer/>
66. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2:

- Surgical Management and Special Situations. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(2):135-149
67. Accueil - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Transplantation de microbiote fécale 2014 Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/> 5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf [Internet]. [Cité 10 nov 2017]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf
68. Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered Escherichia coli Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med*. 15 avr 2010; 10:13.
69. Patrick Faure et les docteurs de la commission MICI du CREGG. My MICI Book, Disponible sur : <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/lalimentation-des-conseils-dietetiques-au-traitement-nutritionnel/>
70. Zubiria L. Diététicienne-nutritionniste. Régime alimentaire spéciale de la maladie de Crohn. Fév. 2018. Disponible sur : <https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Dietetes/Fiche.aspx?doc=crohn-alimentation>
71. Perdoncini-Roux A et col. Mesures adjuvantes à une corticothérapie systémique prolongée Pratiques des médecins généralistes français Rev Prat. 2009
Arena C et col. Impact of glucocorticoid-induced adverse events on adherence in patients receiving long-term systemic glucocorticoid therapy. *Br J Dermatol*. 2010
Disponible sur : <https://cortisone-info.com/Corticoides-et/Alimentation/>
72. Société national française de Gastro-entérologie. A.F. Boutaleb, H. Saoula, M. Aissaoui, R. Osmane, N. Hamidouche, Y. Aissat, H. Mahiou, A. Mitiche, Y. Zmiri, F. Hamchaoui, M. Nakmouch étude (2009-2017). Fréquence des MICI au cours de la maladie cœliaque.
73. Department of Internal Medicine-Molecular Medicine and Department of Microbiology and Immunology, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC États-Unis 2018.
David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. L'alimentation modifie rapidement et de manière reproductible le microbiome intestinal humain. *Nature* (2014) 505 : 559–63. Doi : 10.1038 / nature12820
Disponible sur : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2018.00028/full>
74. Barrett J et al. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2012; 5(4):261-268.
75. Gibson PR et al. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 25:252-258.
76. Campbell-McBride N, neurologue et nutritionniste. Gut and Psychology Syndrome and GAPS. Disponible sur : https://www.nutrition-holistique.ch/regime_gaps.html

77. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 89(3), 387–391 (2011).
78. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin. Pharmacol. Ther.* 93(4), 324–325 (2013).
79. Chouchana L, Narjoz C, Roche D et al. Interindividual variability in TPMT enzyme activity: 10 years of experience with thiopurine pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring. *Pharmacogenomics*. 15(6), 745-757 (2014).

BILIOGRAPHIE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence de la RCH selon le sexe et l'âge.

A partir de l'observatoire national des MICI. Source EPIMAD

<http://www.observatoire-crohn-rch.fr/epimad-le-plus-grand-registre-de-malades-au-monde/connaitre-les-donnees-epimad/>

Tableau 2 : Effectifs et taux bruts des personnes prises en charge pour MICI par classe d'âge en 2017.

A partir de l'assurance maladie. 2019. SNIIRAM/SNDS, cartographie des pathologies et des dépenses

Figure 3 : Affection digestive de la maladie de Crohn

A partir de hepatoweb <http://hepatoweb.com/Crohn-Atteintes.php>

Figure 4 : Gradient Nord/Sud de la Maladie de Crohn en France

A partir de hepatoweb <http://www.hepatoweb.com/Crohn-Frequence.php>

Figure 5 : Facteurs influençant la flore intestinale et leurs conséquences sur les MICI

A partir d'idrogen. <https://www.idrogen.fr/content/55-microbiote-intestinale-flore-intestinale-dysbiose-eau-hydrogenee->

Figure 6 : Schéma de l'intestin grêle

A partir de la société canadienne de cancer. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/small-intestine/small-intestine-cancer/the-small-intestine/?region=sk>

Figure 7 : Histologie de l'intestin grêle

A partir de ressources unisciel.

<http://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain7b2.html#:~:text=Histologie%20de%20l%27intestin%20gr%C3%A9le.%20Du%20point%20de%20vue,%3A%20La%20muqueuse%20et%20la%20sous-muqueuse%20forment%20>

Figure 8 : Représentation du côlon ascendant et du caecum

A partir de la société canadienne de cancer.

<https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/bowel-resection/?region=on>

Figure 9 : Représentation du côlon transverse

A partir de la société canadienne de cancer <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/bowel-resection/?region=on>

Figure 10 : Représentation du côlon descendant

A partir de la société canadienne de cancer <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/bowel-resection/?region=on>

Figure 11 : Représentation du côlon sigmoïde

A partir de la société canadienne de cancer <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/bowel-resection/?region=on>

Figure 12 : Histologie du côlon

A partir de la société canadienne de cancer <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/colorectal/colorectal-cancer/the-colon-and-rectum/?region=nb>

Figure 13 : Schéma du système immunitaire intestinal à l'état sain et lors d'une RCH, cibles thérapeutique et prometteuses. Revue Lancet Ulcerative colitis Ryan Ungaro, Saurabh Mehandru, Patrick B Allen, revue LANCET

Figure 14 : Atteinte de la RCH

A partir de hepatoweb <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-atteintes.php>

Figure 15 : Atteinte de la MC

A partir du CREGG <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/scores-de-la-maladie-de-crohn/indices-endoscopiques/crohn-s-disease-endoscopic-index-of-severity-cdeis/>

Figure 16 : Aspect histologique d'une RCH.

A partir du : Collégiale des Universitaires en Hépato-Gastro-Entérologie (CDU-HGE)

Figure 17 : Muqueuse colique avec amas lymphoïdes de la MC.

A partir du campus d'anatomie pathologique.

Figure 18 : Le lavement Baryté :

A partir du Radiologue Ronze S. 2017 Doctissimo

<https://www.doctissimo.fr/html/sante/imagerie/lavement.htm>

Figure 19 : Entero IRM du côlon d'un sujet sain. Auntminnie**Figure 20 : Pillcam (capsule endoscopique)** A partir de

<http://www.digestivehealth.com.au/pillcam/>

Tableau 21 : Principales caractéristiques différentielles des lésions intestinales de la MC et de la RCH.

A partir de Louvet A, Silvain C. Elsevier Masson. Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie CDU-HGE 2018.

Tableau 22 : Tableau d'évaluation du score de Truelove et Witts A partir de :

SNFGE (Société savante des maladies et cancer de l'appareil digestif).

Tableau 23 : Évaluation du score de Lichtiger.

A partir de GETAID (Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif)

Tableau 24 : Le Score de MAYO

Société nationale Française de Colo proctologie

Figure 25 : Lésion endoscopique de la RCH

Source : Schroeder KW et al. N Engl J Med. 1987. D'Haens G et al. Gastroenterology. 2007.

Tableau 26 : Score UCEIS

A partir du CREGG (Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie).

Figure 27 : Manifestation extra articulaires.

A partir de Hepatoweb et Association française Aupetit

Figure 28 : Érythème Noueux

A partir de : https://fr.wikipedia.org/wiki/Érythème_noueux

Figure 29 : Pyoderma Gangrenosum

A partir de : https://fr.wikipedia.org/wiki/Pyoderma_gangrenosum

Figure 30 : Uvéite

A partir de : <http://hepatoweb.com/Crohn-Atteintes.php>

Figure 31 : La cholangite sclérosante primitive

A partir de hepatoweb

http://hepatoweb.com/DES/DES_GO/SEMINAIRE_042006/CSP.pdf

Figure 32 : Prise en charge de la colite aiguë grave

A partir du CREGG <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/colite-aigue-grave/>

Figure 33 : Arbre décisionnel de la pris en charge de la RCH

Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet].

Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rectocolite-hemorragique-4021.html#prise-en-charge>

Figure 34 : Arbre décisionnel de la pris en charge de la MC

A partir de : Vidal : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur :

<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/crohn-maladie-de-3751.html#prise-en-charge>

Figure 35 : Structure de l'infliximab

A partir de l'association française de formation médicale continue en hépato-Gastro-entérologie

Figure 36 : Structure de l'adalimumab

A partir de : l'association française de formation médicale continue en hépato-Gastro-entérologie

Figure 37 : Structure du Golimumab

A partir de : département of Clinical Neuroscience. Disponible sur :

<https://ki.se/en/cns/golimumab-simponi>

Figure 38 : Structure du Certolizumab

A partir de : A partir de : l'association française de formation médicale continue en hépato-Gastro-entérologie

Figure 39 : Entyvio

A partir de : [Résumé des caractéristiques du produit Entyvio, mai 2014.](#) et de [Feagan BG et coll. N Engl J Med 2013; 369: 699-710.](#)

Figure 40 : Stélara

A partir de : <https://www.mims.com/hongkong/drug/info/stelara>

Figure 41 : Colprotectomie totale et colectomie

A partir de : SNFGE

Figure 42 : Résection iléo caecale

A partir de AFA <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/RESECTION-ILEO-CAECALE.pdf>

Figure 43 : Colectomie subtotale suivie d'une iléostomie

A partir de l'hôpital privé Paul Engine

Figure 44 : Différents types de colectomie

A partir du CREGG <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/la-place-de-la-chirurgie-dans-les-traitements/>

Figure 45 : Chronologie de la transplantation fécale

A Partir de L'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf

Figure 46 : Causes et mécanismes des carences nutritionnelles et vitaminiques chez les patients atteints de MICI.

Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2015; 18(6):576-81.

Hebuterne X, Filippi J, Schneider SM. Nutrition in adult patients with inflammatory bowel disease. Curr Drug Targets 2014 ; 15(11) :1030-8.

Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/24406.pdf>

Figure 47 : Carence les plus fréquentes dans les MICI et leur source alimentaire

A partir de : Zubiria L. Diététicienne-nutritionniste. Régime alimentaire spéciale de la maladie de Crohn. Fév. 2018. Disponible sur

<https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Dietetiques/Fiche.aspx?doc=crohn-alimentation>

Tableau 48 : Réintroduction des aliments en fonctions des symptômes

A partir de : AFA <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/MANGER-AVEC-UNE-MICI-EN-POUSSEE-ET-EN-REMISSION.pdf>

Figure 49 : Les étapes de la PCR

A partir de : <https://microbiologiemedicale.fr/biologie-moleculaire-amplification-genique-pcr-temps-reel/>

Figure 50 : Chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur d'UV.

A partir de : Columns : Clarke's Analysis of Drugs and Poisons 3rd Edition

<https://www.analyticaltoxicology.com/chromatographie-liquide-haute-performance-hplc/>

Graphique 51 : Nombre de lymphocytes en fonction du temps

Graphique 52 : Concentration en 6-TGN en fonction du temps

Graphique 53 : Concentration en 6-TGN en fonction du temps

Graphique 54: Concentration en 6-TGN en fonction du temps

Graphique 55 : Concentration en 6-TGN en fonction du temps