

La Maladie de Crohn et le conseil à l'officine

Introduction

Chapitre 1 : La Maladie de Crohn

- I. Définition**
- II. Epidémiologie**
- III. Symptomatologie de la maladie de Crohn**
 - A. Les manifestations digestives
 - B. Les complications digestives
 - C. Les manifestations extra-digestives
- IV. Diagnostic de la maladie de Crohn**
- V. Etiologie**
 - A. Rôle du système immunitaire
 - B. Rôle de la génétique
 - C. Rôle de la flore intestinale
 - D. Les facteurs environnementaux

Chapitre 2 : Prise en charge thérapeutique de la Maladie de Crohn

- I. Objectifs de la prise en charge**
- II. Détails des traitements médicamenteux**
 - A. Les dérivés salicylés
 - B. Les corticoïdes
 - C. Les immunosuppresseurs
 - D. Les biothérapies
- III. Traitement chirurgical**
 - A. Principe de la chirurgie

- B. Diverses interventions pratiquées

Chapitre 3 : Prise en charge nutritionnelle et diététique de la Maladie de Crohn

I. Anomalies nutritionnelles

II. Prise en charge des anomalies d'origine nutritionnelle

- A. Malnutrition protéino-énergétique
- B. Déficits vitaminiques
- C. Problèmes osseux

III. Prise en charge de la dénutrition

- A. Diagnostic de la dénutrition protéino-énergétique
- B. Suppléments Nutritionnels Oraux
- C. Nutrition entérale
- D. Nutrition parentérale

IV. Immunonutrition

- A. Acide gras de la série n-3
- B. TGF β 2
- C. Le butyrate
- D. La glutamine
- E. Le resveratrol
- F. La curcumine
- G. La vitamine D
- H. La bromélaïne
- I. Les probiotiques et prébiotiques

Chapitre 4 : Conseils à l'officine, rôle primordial du pharmacien

I. Nutrition et maladie de Crohn : Conseils diététiques sur l'alimentation usuelles

- A. Pendant les périodes de rémissions
- B. Pendant les périodes de poussées
- C. Pendant les corticothérapies

D. Régime après une chirurgie

- II. Traitements intercurrents et intéractions médicamenteuses
- III. Aide au sevrage tabagique
- IV. Accompagnements des patients face aux questions du quotidien

Chapitre 5 : Les traitements de maladie de Crohn : de nouvelles pistes

- I. La transplantation fécale
- II. La neurostimulation du nerf vagal

Conclusion

Bibliographie

Introduction

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire touchant essentiellement le tube digestif, se caractérisant par des lésions chroniques et récidivantes de la paroi intestinale pouvant être associées à des manifestations extra-digestives et ano-périnéales. C'est une maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission.

Elle touche environ un habitant sur 1000 en France avec 5 à 10 nouveaux cas diagnostiqués par an pour 100 000 habitants.

C'est une maladie qui n'a encore, à ce jour, pas de cause unique identifiée mais qui semble vraisemblablement multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques, auto-immuns et environnementaux.

Tout d'abord, une présentation de la maladie sera faite, son épidémiologie, les différents facteurs étiologiques évoqués, ses manifestations cliniques ainsi que ses complications et les moyens diagnostiques mis en œuvre.

Puis, nous aborderons la prise en charge thérapeutique en détaillant les différents traitements médicamenteux actuels, et nous évoquerons les principes généraux du traitement chirurgical et les principales interventions pratiquées.

Ensuite, nous ferons le point sur les différentes anomalies nutritionnelles de la maladie ainsi que sur la prise en charge de celles-ci et sur la place de l'immunonutrition dans la maladie de Crohn.

Enfin, nous aborderons le rôle du pharmacien dans son conseil officinal avec les patients ainsi que les nouvelles pistes de recherche pour le traitement de la maladie.

Chapitre 1 : La Maladie de Crohn

I. Définition

C'est en 1932 que Burril B. Crohn (1884-1983), médecin américain, a donné son nom à la maladie de Crohn (MC) en décrivant plusieurs cas d'une affection localisée à la moitié de l'intestin grêle qu'il nomma « iléite terminale » à cette époque-là (1).

La MC est une maladie inflammatoire qui peut toucher n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche à l'anus, mais plus particulièrement le grêle terminal (ou iléon) et le colon (figure 1) et est souvent accompagnée de manifestations extra-digestives.

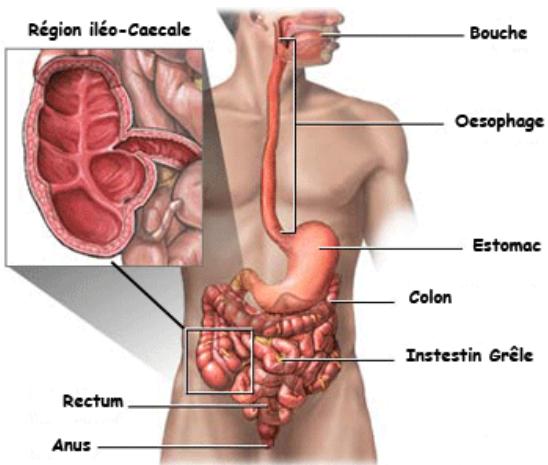


Figure 1 : Atteintes digestives de la maladie de Crohn (2)

On va distinguer deux types de lésions intestinales, les lésions macroscopiques et microscopiques.

Les lésions macroscopiques, seront toujours identiques, quel que soit le niveau du tractus gastro-intestinal qui sera atteint. On observera une combinaison de lésions élémentaires telles que l'érythème, des ulcérations de tailles variables et formes variables, aphtoïdes dans les formes débutantes puis serpigneuses ou dites en carte de géographie, et dans les formes plus sévères, on aura des ulcérations plus profondes, parfois transmurales (touchant toutes les tuniques formant la paroi digestive), pouvant être à l'origine de fissures, de fistules et/ou

d'abcès. On pourra aussi observer des sténoses, plus ou moins ulcérée, dues à l'épaississement de la paroi intestinale ou encore la présence de pseudo-polypes résultant du processus cicatriciel (figure n°2). (3,4)



Figure n°2 : Ulcérations aphtoides multiples, ulcérations en carte de géographie (flèche) et pseudo-polypes (de gauche à droite) (5)

Pour les lésions microscopiques, on retrouvera des ulcérations, pouvant être prolongées par des fissures ou des fistules, reposant sur un tissu inflammatoire puis scléreux. La muqueuse inflammatoire peut toucher une ou toutes les couches de la paroi et est formée par des infiltrats cellulaires hétérogènes : amas lymphoïdes, macrophages, plasmocytes, polynucléaires, d'un amas de cellules épithélioïdes, avec ou sans cellules géantes sans nécrose et d'une couronne lymphocytaire. Cette anomalie histologique est retrouvé dans 30 à 50% des cas, elle est évocatrice de la maladie mais pas spécifique. En effet, il est possible de la rencontrer dans d'autres pathologies telles que la tuberculose intestinale ou la sarcoïdose par exemple. (3,4)

La MC n'a encore actuellement pas de cause unique identifiée et semble multifactorielle (susceptibilité génétique, flore intestinale particulière, dysfonctionnement du système immunitaire) (6). Elle touche habituellement des sujets jeunes, le pic diagnostic se situant autour de 30 ans. Avec la rectocolite hémorragique, la MC fait partie d'une classe de pathologies appelées « Maladie Inflammatoires Chroniques de l'Intestin ». Au cours de cette thèse nous nous intéresserons uniquement à la MC.

II. Epidémiologie

La MC est une maladie de l'adulte jeune, elle est le plus souvent diagnostiquée entre 20 et 30 ans, avec une légère prédominance féminine. Cependant la maladie peut survenir à n'importe quel âge, de l'enfance jusqu'à plus de 70 ans (7). Les MICI sont des pathologies qui touchent

essentiellement les pays du nord ou industrialisés. L'Amérique du Nord et l'Europe du Nord sont les régions présentant la plus forte incidence ainsi que la plus forte prévalence annuelle. Dans les pays en voie de développement, la prévalence des MICI reste beaucoup plus faible, mais leur incidence augmente fortement (8).

	Taux d'incidence annuels les plus élevés (par 100'000 personnes-années)		Taux de prévalence les plus élevés (par 100'000 personnes)	
	CU	MC	CU	MC
Europe	24.3	12.7	505	322
Asie/Moyen Orient	6.3	5.0	114	29
Amérique du Nord	19.2	20.2	249	319
Australasie	11.2	17.4	145	155

Tableau 1 : Taux d'incidence annuels les plus élevés et taux de prévalence des MICI
(MC=maladie de Crohn et CU=colite ulcéreuse) (9)

En France, la MC touche environ une personne sur 1000, on peut donc estimer à 60 000 le nombre de patients concernés par cette maladie et l'incidence est de l'ordre de 6 pour 100 000 habitants/an (7). Un gradient Nord-Sud existe avec une incidence plus élevée dans le tiers nord de la France mais qui tend à disparaître (10). La prévalence de la MC paraît être plus élevée dans les régions urbaines que dans les régions rurales et dans les classes socio-économiques plus privilégiées. Un grand nombre d'études tendent à montrer que, lorsque l'incidence commence à augmenter c'est la classe sociale la plus élevée qui est concernée mais qu'avec le temps la maladie a tendance à s'étendre à tout le monde. En cas de migration dans un pays développé avant l'adolescence, les individus venant de zones à faible incidence auront une incidence plus importante de MICI. Ceci est particulièrement vrai pour la première génération née dans une zone à haute incidence (9).

III. Symptomatologie de la maladie de Crohn

La MC est une maladie chronique intermittente. Les symptômes peuvent varier de légers à sévères pendant les phases de rechute et peuvent disparaître ou diminuer pendant les phases de rémission. L'expression clinique de la MC dépend de sa localisation. Les atteintes les plus fréquentes sont celles de l'iléon terminal et du côlon. De multiples manifestations extra-digestives sont généralement associées aux signes digestifs. Aucune manifestation, intestinale ou extra-intestinale, n'est spécifique de la MC, ce qui rend parfois difficile son diagnostic.

A. Les manifestations digestives

➤ Les douleurs abdominales

C'est l'un des premiers symptômes avec la diarrhée. Elles sont très fréquentes, au cours des poussées évolutives, d'intensité variable, souvent à type de crampes. Souvent, celles-ci s'accentuent après les repas et sont généralement soulagées après la défécation. Elles siègent le plus souvent à droite, dans la fosse iliaque, pouvant simuler une appendicite aigüe appelé syndrome pseudo-appendiculaire. (1,7,11-13)

➤ La diarrhée

Elle est habituellement modérée (3 à 4 selles par jour). Les selles sont liquides, et peuvent être glaireuses avec du pus et du sang parfois. L'existence d'évacuations glaireuses ou sanguinolentes traduit le plus souvent la présence de lésions du rectum. L'horaire est le fait le plus caractéristique de cette diarrhée : elle se déclenche 4 à 5 heures après le repas, le plus souvent après une période de douleurs calmées par l'exonération. Mais la diarrhée peut manquer totalement ou même être remplacée par une constipation. (1,7,11-13)

➤ Les atteintes de l'anus et de la région péri-anales

Elles surviennent chez 1 malade sur 3 environ et sont assez particulière à la MC. Elles peuvent s'accompagner d'une gêne au passage des selles, souvent liées à la présence de fissures (plaies causant des douleurs de l'anus), ou de douleurs continues, pouvant correspondre dans certains cas à la constitution d'un abcès. On peut retrouver également la présence de suintement ou d'écoulement, traduisant souvent la présence d'une fistule. (1,7,11-13)

➤ L'altération de l'état général

L'atteinte de l'état général est toujours notable dans la MC : le malade maigrit (dans 60% des cas), d'autant plus que, par crainte de souffrir, il restreint son alimentation ce qui peut l'entraîner vers l'anorexie. La fièvre est fréquente, souvent méconnue car peu élevée, ne dépassant pas les 38°C mais pourra être plus élevée dans les formes graves et en cas de complications. On observe aussi fréquemment une asthénie pouvant être plutôt banale à l'effort mais aussi au repos. Chez l'enfant, un retard de croissance staturo-pondéral est un symptôme évocateur. (1,7,11-13)

B. Les complications digestives

➤ Abcès et fistule

Ce sont les plus fréquentes des complications. Elles sont la conséquence de l'évolution en profondeur de l'ulcération intestinale qui va ensuite s'étendre à toute l'épaisseur de la paroi de l'intestin. La fistule se caractérise par la formation anormale d'une connexion ou d'un tunnel entre deux organes suite à la constitution d'un abcès qui va finir par s'ouvrir dans les organes voisins.

En effet, si l'abcès n'est pas traité rapidement, il va chercher à s'évacuer soit par la peau réalisant une fistule externe ou cutanée soit par les organes dit creux tels que le tube digestif, la vessie ou le vagin constituant ainsi une fistule interne. (7,14-17)

➤ Sténose et occlusion intestinale

L'occlusion intestinale correspond à un arrêt du transit causé par un rétrécissement d'une partie du tube digestif appelé sténose et souvent de nature inflammatoire. On va retrouver la sténose inflammatoire avec présence d'œdème et la sténose cicatricielle avec présence d'une fibrose chronique (où la cicatrice est un nouveau tissu fibreux qui remplace définitivement les tissus nécrosés pendant l'inflammation pouvant entraîner jusqu'à une obstruction totale du tube digestif). Un traitement médical anti-inflammatoire permet d'éliminer la sténose si elle résulte d'une inflammation mais en cas d'une sténose cicatricielle une intervention chirurgicale est souvent nécessaire. (7,14-17)

➤ Cancer intestinal

La MC accroît le risque de cancer colorectal et de l'intestin grêle. Elle a tendance à causer le cancer à un plus jeune âge que dans la population générale (entre 45 et 55ans).

Ce risque va dépendre de deux facteurs :

- la durée d'évolution de la MC , le risque commence à augmenter après 10 ans
- l'étendue et de l'effet de la maladie, le cancer a tendance à se développer dans des régions où la maladie a provoqué une certaine rigidité et une perte de la fonction intestinale.

Mais cette complication reste heureusement, rarissime. (7,14-17)

C. Les manifestations extra-digestives

➤ Manifestations ostéo-articulaires

Ce sont les manifestations extra-digestives les plus fréquentes, on estime que 25 à 30 % des patients ayant la MC en sont atteints. On distingue essentiellement deux types de manifestations articulaires : les arthropathies périphériques et le rhumatisme axial.

- Les arthropathies périphériques sont les plus fréquentes et affectent 15 à 20 % des patients. Toutes les articulations peuvent être touchées mais il s'agit le plus souvent d'atteintes asymétriques à type d'arthralgies mais aussi d'arthrites d'apparition brutale et à tendance migratrice touchant les genoux, les chevilles, les poignets, les coudes ou les doigts. L'atteinte articulaire peut débuter avec l'atteinte digestive mais elle survient habituellement au cours d'une poussée évolutive. Le traitement est donc avant tout celui des manifestations intestinales puisqu'elles évoluent parallèlement. On va avoir des articulations oedématiées (témoignant de la présence de liquide synovial dans l'articulation), rouges, douloureuses et raides apparaissant surtout en fin de nuit mais elles ne sont pas déformantes et n'atteignent ni le cartilage ni les os adjacents.

On va pouvoir ainsi distinguer les arthrites pauci-articulaires, touchant moins de 5 articulations, qui évoluent parallèlement aux manifestations digestives et qui sont clairement associé à d'autres manifestations extra-digestives en particulier l'erythème noueux et l'uvéite ; et les arthrites polyarticulaires, touchant au moins 5 articulations, en particulier les articulations métacarpo-phalagiennes (doigts) mais n'évoluant pas parallèlement aux manifestations digestives.

- Le rhumatisme axial touche environ 5 à 10 % des patients. Il va atteindre la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques. Il peut se présenter sous la forme d'une sacro-iliite isolée ou d'une spondylarthrite. La sacro-iliite isolée se caractérise par une inflammation des articulations sacro-iliaques, uni ou bilatérales, plus fréquente chez la femme et souvent

asymptomatique. Elle se traduit par une douleur pelvienne ou fessalgie au repos, améliorée par le mouvement.

La spondylarthrite est en revanche plus fréquente chez l'homme et va se traduire par des douleurs inflammatoires du rachis et des sacro-iliaques mais qui peuvent être associées à une atteinte périphérique. L'évolution va se faire sous forme de poussées avec un enraissement rachidien progressif, elle est indépendante de celle de la maladie digestive et peut évoluer pour son propre compte. (1,11,12,18-20)

➤ Manifestations cutanéo-muqueuses

Elles vont apparaître au moment des poussées évolutives de la MC. L'érythème noueux est la manifestation cutanée la plus fréquente (5 à 10 % des patients), il touche préférentiellement le jeune femme (entre 10 et 30 ans) et son évolution est corrélée à celle de la MC. Il est plus souvent typique : éruption douloureuse bilatérale, se présentant sous la forme de nodosités (petites tuméfactions), sensibles, rouges-violacées, siégeant sur les faces d'extensions des bras et des jambes.



Figure 3 : Erythème noueux chez un patient ayant une MC. (21)

On signale aussi l'existence d'aphtose buccale, le plus souvent il s'agira d'aphtes communs pouvant apparaître pendant les manifestations digestives mais pouvant également les précéder, et beaucoup moins fréquemment on pourra avoir une aphtose bipolaire (présence d'aphte à la fois dans la bouche et sur l'appareil génital externe).

Enfin, beaucoup plus rarement, on verra apparaître des pustules stériles qui progressent rapidement vers des ulcères très douloureux de profondeur et de tailles variables aux bords bleutés ou violacés appelés *Pyoderma gangrenosum*. On va retrouver des lésions principalement au niveau du thorax, des bras et des jambes.

Cette affection dermatologique est aussi associée à la sévérité de l'atteinte intestinale, elle apparaît souvent après une dizaine d'années d'évolution de la maladie mais pas forcément au cours d'une de ses poussées. (1,11,12,18-20)

➤ Manifestations ophtalmologiques

Les manifestations ophtalmologiques sont relativement peu fréquentes (2 à 4% des patients) et se manifestent également au cours des poussées digestives de la maladie. L'œil est en général rouge et douloureux en présence de lumière mais il peut aussi arriver que l'œil ne fasse pas mal et dans ce cas elles ne seront dépistées qu'au cours d'un examen ophtalmologiques. Il va s'agir le plus souvent d'uvéite (inflammation touchant la partie antérieure de l'œil), d'épisclérite, d'ulcérations cornéennes et parfois de kératites. (1, 11, 12,18-20)

➤ Manifestations hépatobiliaires

Les manifestations hépatobiliaires sont en général asymptomatiques. Elles se limitent, dans la majorité des cas, à des anomalies biologiques hépatiques permettant ainsi leur dépistage. La plus fréquente est la stéatose (accumulation de graisse dans les cellules du foie) et la plus importante est la cholangite sclérosante primitive (maladie du foie caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques). Le risque principal de la CSP est l'apparition d'une cirrhose évoluant vers l'insuffisance hépatocellulaire, une hypertension portale et le carcinome hépato-cellulaire. (1,11,12,18-20)

➤ Autres manifestations

On va aussi observer :

- des manifestations thrombo-emboliques, surtout en période de poussées, tels que des thromboses veineuses et dans des cas plus graves des embolies pulmonaires
- des manifestations urologiques tels que des infections urinaires due à la présence d'une fistule entéro-vésicale, la présence de calculs rénaux. (1,11,12,18-20)

IV. Diagnostic de la maladie

Le diagnostic de la MC ne repose pas sur un test spécifique mais est basé sur la combinaison de données cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques et d'imagerie. Le diagnostic est généralement réalisé en période de poussée. (7, 9, 11, 22-25)

➤ Données cliniques

La collecte des données cliniques est la première étape du diagnostic, elle va comprendre :

- l'anamnèse du patient, visant à rechercher des antécédents personnels du patients tels qu'appendicetomie, syndrome pseudo-appendiculaire, des manifestations intestinales et extra-intestinales, traitements médicamenteux (antibiotiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens), tabagisme, s'il existe des antécédents familiaux (MICI, cancer colorectal) afin de pourvoir retracer au mieux l'histoire de la maladie et les symptômes observés par celui-ci.

- un examen clinique, qui va s'intéresser tout d'abord à l'état général du patient (fréquence cardiaque, tension artérielle, poids, grandeur, état nutritionnel, fatigue), ensuite on va effectuer un examen physique avec palpation abdominale afin de révéler une éventuelle masse abdominale ; auscultation de la région périanale pour vérifier l'éventuelle présence de fissure, fistule ou abcès avec aussi un toucher rectal à la recherche d'une éventuelle sténose anale ou d'une masse rectale. Enfin on examinera de plus près la bouche, les yeux, la peau et les articulations à la recherche d'éventuelles manifestations extra-intestinales.

➤ Examens biologiques

Il n'existe à ce jour aucun paramètre biologique spécifique permettant de diagnostiquer les MICI. Cependant les examens biologiques peuvent apporter des arguments en faveur du caractère organique des symptômes, permettre d'éliminer une diarrhée d'origine infectieuse ou parasitaire, et d'évaluer la gravité de la poussée. (9,23,24)

Les analyses sanguines vont permettre de nous apporter des informations utiles concernant d'éventuelles perturbations hématologiques. On pourra observer un syndrome inflammatoire avec augmentation de la protéine C réactive et de la vitesse de sédimentation ainsi que la présence d'une hyperleucocytose et d'une hyperplaquettose ; une anémie de mécanisme inflammatoire et/ou par carence martial ; une hypoalbuminémie couramment observés chez des patients dénutris ainsi que des troubles vitaminiques (notamment en vitamines B12) et en électrolytes. (11,24)

On pourra aussi effectuer des tests sérologiques tels que le dosage des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles pANCA et des anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) dans le but de faire la distinction entre RCH et MC dans les colites difficiles à classer. C'est la combinaison des résultats des ASCA et des pANCA qui est très intéressante pour établir un diagnostic différentiel entre des deux pathologies. Le profil ASCA(+)/pANCA(-) a une valeur prédictive positive d'environ 95% dans le diagnostic de la MC alors que le profil ASCA(-) /pANCA(+) a une valeur prédictive positive d'environ 93% dans la RCH. (26-28)

Enfin, on pourra réaliser une coproculture et un examen parasitologique des selles, afin d'exclure une infection gastro-intestinale par la recherche bactériologique d'agents pathogènes qui pourraient être à l'origine d'une diarrhée chronique. (29)

➤ Examens endoscopiques et histologiques

Ils vont permettre la confirmation du diagnostic de la maladie, par la visualisation directe du tube digestif et par la réalisation de biopsies pour examen anatomopathologique. On entend par endoscopie, l'ensemble des examens utilisant un endoscope, appareil muni d'un système d'éclairage couplé à une caméra pouvant être introduit à l'intérieur d'un organe creux, d'un conduit naturel ou d'une cavité afin de pouvoir les explorer.

La coloscopie ou endoscopie par voie basse est l'examen de référence dans le diagnostic de la MC. Elle est utilisée pour explorer le colon, le rectum, l'intestin grêle terminal. Pour cela, on va introduire un endoscope par l'anus, après l'anesthésie générale du patient dans la plupart des cas, afin de permettre un diagnostic topographique des lésions et des parties touchées par l'inflammation (étendue et localisation des lésions), et de rechercher des signes de gravité de la MC tels que des ulcérations étendues, un abcès, une fistule ou un rétrécissement du colon ou de l'intestin. On observera des lésions multiples et discontinues (alternance de zones saines et atteintes). (30,32)

On va aussi pouvoir réaliser des biopsies étagées du côlon et du grêle, même sur une muqueuse d'aspect normal afin de rechercher à l'examen histologique la présence d'un granulome épithélioïde (GE) gigantocellulaire constituant un élément important en faveur d'une MC. Cependant la fréquence du GE dépasse rarement 60% dans la MC et sa présence est d'autant plus fréquente que l'âge des malades au début de leur maladie est jeune. (32)

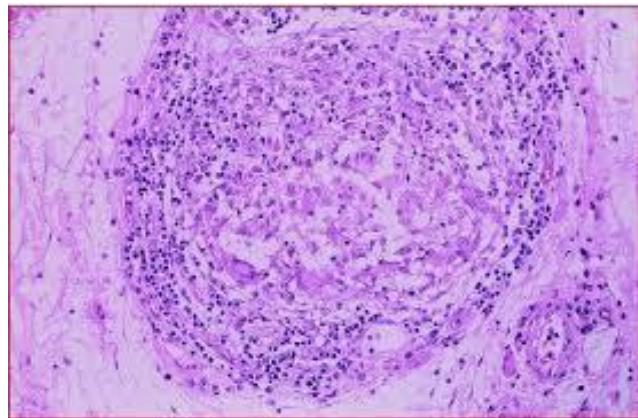


Figure n°4 : Granulome épithélioïde et gigantocellulaire dans la MC. (33)

L'endoscopie oeso-gastro-duodénale ou endoscopie par voie haute permet d'explorer l'intérieur de l'œsophage, de l'estomac et le duodénum. Dans ce cas, l'endoscope est introduit par la bouche. Elle est recommandée même s'il n'y a pas de signe clinique gastrique pour rechercher des lésions gastriques et/ou duodénales possibles au cours de la MC.

On peut également avoir recours à la vidéocapsule endoscopique (VCE). Cet examen consiste à faire ingérer au patient une caméra miniature contenu dans une capsule afin d'explorer l'ensemble du système digestif, de la bouche à l'anus, de manière non invasive. Il semble utile chez des patients ayant des symptômes inexplicables par d'autres investigations endoscopiques conventionnelles. Par contre il est contre indiqué en cas de sténose intestinale, car il y a un risque de rétention de la capsule, il est donc essentiel d'exclure en amont de cet examen la présence d'une sténose digestive. (32,34,35)

➤ Imagerie médicale

Les techniques radiologiques (échographie, scanner, IRM ...) sont complémentaires, aux examens cités précédemment, pour définir l'extension, le site et la gravité des lésions intestinales et rechercher d'éventuelles lésions extra-intestinales. (30,36-38)

On peut d'abord distinguer :

- la radiographie d'abdomen sans préparation, qui ne nécessite pas l'administration de produits de contraste au patient. Il est nécessaire en cas de complications car il va pouvoir confirmer la présence d'une occlusion ou d'une perforation.
- les examens avec opacifications digestives. On va remplir le tube digestif avec un produit opaque aux rayons X puis on va effectuer des radiographies de celui-ci.
 - On appellera « transit du grêle » l'examen permettant la visualisation de l'intestin grêle après l'ingestion de baryte et « lavement baryté » celui qui, après l'introduction d'une petite canule dans l'anus et utilisation de baryte en guise de lavement, permettra l'opacification du côlon.
 - Cependant la place de ces examens est aujourd'hui restreinte en raison du développement des examens endoscopiques mais ils restent utiles en cas d'endoscopie incomplète par la présence d'une sténose infranchissable.
- l'échographie abdominale, qui fournit des renseignements précis sur la paroi intestinale, tels que l'épaississement et la rigidité de celle-ci, mais également de visualiser des complications à type de sténose, d'abcès et fistules.
- l'entéro-scanner et l'entéro-IRM, sont rarement utilisé en cas de diagnostic de la MC mais plutôt indiqué pour faire le bilan des complications. La sémiologie de la MC à l'IRM est comparable à celle décrite en scanner. On pourra détecter la présence d'un épaississement pariétal, préciser son étendu mais aussi rechercher de possibles complications intestinales (abcès, fistules, sténoses) et extra-intestinales (urologiques et hépatopancréatiques). Le principal avantage de l'IRM par rapport au scanner est l'absence d'irradiation, elle peut donc être répétée pour évaluer l'évolution des lésions sous traitement, et convient parfaitement pour le suivi d'une population jeune.

➤ Diagnostics différentiels

Certaines affections possèdent de nombreuses similitudes à la MC, il est donc nécessaire d'effectuer un diagnostic différentiel précis afin d'affirmer le diagnostic de MC.

Lors de la première poussée de type colite, on pourra confondre la MC avec une colite bactérienne pouvant être provoquée par *Salmonella*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, une colite virale provoquée par le cytomégalovirus chez les patients immunodéprimés, une colite parasitaire à amibiases ou encore des lésions digestives secondaires à la prise d'AINS. L'exclusion de ces causes pourra se faire grâce à un interrogatoire précis du patient,

en recherchant des arguments en faveur d'autres étiologies de colite aiguë tels qu'un voyage récent à l'étranger, une prise médicamenteuse ou un terrain immunodéprimé. On pourra éventuellement compléter cet interrogatoire par une coproculture pour effectuer des examens bactériologiques et parasitologiques. Eventuellement, on pourra proposer un traitement antibiotique présomptif pour éliminer une éventuelle cause infectieuse. (39,40)

La MC peut aussi être confondue avec la tuberculose intestinale. En effet, la région iléo-caecale est le site électif des atteintes tuberculeuses intestinales mais on peut aussi retrouver des lésions dans l'intestin grêle, le côlon et l'anus. Les lésions endoscopiques sont identiques à celles de la MC : ulcérations superficielles, sténoses et de perforations. Le diagnostic étant difficile, en cas de doute, on pourra proposer au patient un traitement antituberculeux. En cas d'absence de réponse au traitement dans les trois mois, le diagnostic sera en faveur d'une MC. (39, 40)

Enfin, lorsque l'inflammation est strictement localisée au niveau du côlon, il est parfois difficile de différencier une MC colique d'une RCH, on parle alors de colites inclassées (10 à 20 % des cas). L'évolution de la maladie permettra souvent les classer ultérieurement en s'aidant d'un certain nombre d'arguments épidémiologiques, sérologiques et morphologiques. (Tableau 2) (39,40)

	Recto-colite hémorragique	Maladie de Crohn
Physiopathologie		
Génétique		Mutation <i>CARD15-NOD2</i>
Prévalence du tabagisme actif	< 10 %	30-50 %
Effet du tabac	Protecteur	Aggravant
Appendicectomie	Rare	Fréquence de la pop. générale
Lésions macroscopiques		
Atteinte continue	Toujours	Possible
Intervalles de muqueuse saine	Jamais	Fréquents
Atteinte rectale	Constante	25 % des cas
Ulcérations iléales	Jamais	60 % des cas
Lésions ano-périnéales	Jamais	50 % des cas
Sténoses et fistules	Jamais	Fréquentes
Lésions microscopiques		
Inflammation	Superficielle	Transmurale
Muco-sécrétion	Très altérée	Peu altérée
Granulome épithélioïde	Jamais	30 % des cas
Sérologie		
ASCA	Négatifs	Souvent positifs
pANCA	Souvent positifs	Négatifs

Tableau 2 : Principales caractéristiques différentielles des lésions intestinales de recto-colite hémorragique et de maladie de Crohn. (39)

Pour résumé, aucune des anomalies prise isolément n'est spécifique de la maladie mais l'existence d'un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques permet de poser le diagnostic.

V. Etiologie

L'étiologie de la MC apparait multifactorielle. De nombreuses études ont tenté de démontrer la supériorité d'une piste par rapport aux autres, sans succès.

Ce que l'on peut dire c'est que l'inflammation du tube digestif qui caractérise les MCI semble être la conséquence d'une anomalie de la réponse immunitaire de l'intestin vis-à-vis de composants de la flore intestinale chez des sujets génétiquement prédisposés, sous l'influence de facteurs environnementaux (41).

A. Rôle du système immunitaire

Le système immunitaire permet une protection de l'organisme envers une large variété d'agents étrangers. Il induit deux types de réponses de défense : la réponse innée et la réponse acquise ou adaptative.

La réponse immunitaire innée représente la première ligne de défense contre les infections et permet également le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative. Elle est non spécifique, mise en œuvre rapidement à la suite d'un stimulus étranger, mais ne confère pas d'immunité durable (mémoire).

Elle est effectrice grâce à de nombreux types de cellules telles que les cellules épithéliales, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages et les cellules NK (« natural killer » ou cellules tueuses naturelles). Ces cellules agissent ensemble pour permettre le déclenchement de l'inflammation par la sécrétion de cytokines, de chimiokines et d'agents antimicrobiens. Cela conduit à la phagocytose des cellules infectées et des micro-organismes, la présentation de l'antigène aux lymphocytes T (LT) et le déclenchement de la réponse immunitaire acquise.

Dans la MC, les patients présentent une activation des réponses immunitaires innée et acquise et une perte de tolérance vis-à-vis des bactéries entériques commensales. Chez les sujets sains, la tolérance à ces bactéries est due aux cellules T régulatrices, aux lymphocytes B (LB), aux LT natural killers, et aux cellules dendritiques qui sécrètent le TNF- α , l'interleukine 10, les interférons α et β ainsi que la prostaglandine J2 (42).

➤ La réponse immunitaire innée

Elle est déclenchée par la reconnaissance d'un antigène grâce à des récepteurs de reconnaissance comme les récepteurs Toll-like (TLR) à la surface des cellules et les récepteurs NOD-like cytoplasmiques (NLR) (43). Les comportements des cellules participant à la réponse immunitaire innée et l'expression et les fonctions des récepteurs TLR et NLR sont modifiées chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin.

Les études d'associations pangénomiques ont permis de montrer que la mutation du gène NOD2, la plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de MC, était associée à une réponse immunitaire diminuée après présentation du lipopolysaccharide (LPS), composant essentiel de la paroi bactérienne des bactéries gram négatif, dans l'intestin (44). Cette réponse inadéquate pourrait conduire à une diminution de la production d'agents antibactériens et à une colonisation de l'intestin par des microorganismes pathogènes (45). Une telle colonisation

provoque une stimulation antigénique persistante, et donc une activation du système immunitaire en permanence (41).

Les nombres de macrophages et de cellules dendritiques sont significativement augmentés dans la lamina propria (une des trois couches de tissus conjonctifs, avec l'épithélium au-dessus et la muscularis mucosae au-dessous, qui forment la muqueuse recouvrant le tube digestif de la cavité buccale au rectum) chez les patients atteints de MC. La production de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines est également augmentée de même que l'expression des molécules d'adhérence.

Les molécules telles que la molécule ICAM-1 (« Intercellular cell adhesion molecule 1 ») sont nécessaires à l'attachement des lymphocytes circulants à l'endothélium activé. Cet attachement constitue la première étape de l'extravasation des cellules mononucléées et des polynucléaires dans un contexte inflammatoire. La concentration des ICAM-1 circulante est augmentée chez les patients atteints de MC (46).

➤ La réponse immunitaire acquise

La réponse immunitaire acquise met en jeu les LB et LT qui, lorsqu'ils sont activés, produisent des effecteurs : cytokines et anticorps. A l'inverse de la réponse innée, cette réponse est hautement spécifique et confère une immunité de longue durée. Il est admis que cette réponse est la plus impliquée dans la pathogénèse des maladies inflammatoires de l'intestin (42).

Les lymphocytes T naïfs (Th0) sont capables, après activation, de se différencier en lymphocytes Th1, Th2 et Th17, stimulateurs de la réponse immunitaire et en Th3 (Trégulateur), régulateurs de la réponse immunitaire. Les lymphocytes Th1 sont induits par l'IL-12 et l'IL-2 et provoquent la sécrétion de grandes quantités d'IFN- γ , de TNF- α et d'IL-12 (cytokines pro-inflammatoires).

Ces cytokines seraient impliquées dans le développement de la MC ; ceci a été prouvé par des taux augmentés d'IFN- γ et d'IL 12 dans le sang des patients atteints de MC. Ces deux cytokines sont produites par les lymphocytes Th1 de la lamina propria (47). En plus des lymphocytes Th1, les lymphocytes Th17 auraient également un rôle dans la pathogénèse de la MC. Les études d'associations pangénomiques (voir page 23) ont permis l'identification de plusieurs gènes de susceptibilité à la MC (IL-23R, IL-12B ...) impliqués dans la différenciation et la prolifération des lymphocytes Th17 (48).

La production de cytokines pro-inflammatoires et de cytokines anti-inflammatoires est déséquilibrée chez les patients atteints de MC (figure 5). La production de cytokines par les lymphocytes Th1 et Th17 est augmentée, tandis que les LT Régulateurs sont inhibés et

produisent des quantités plus faibles de cytokines anti-inflammatoires chez les patients atteints de MC. En parallèle, on assiste à la surexpression de molécules d'adhésion (les intégrines et les sélectines) qui sont des récepteurs de surface des cellules endothéliales intestinales sur lesquels se fixent les cellules immunitaires.

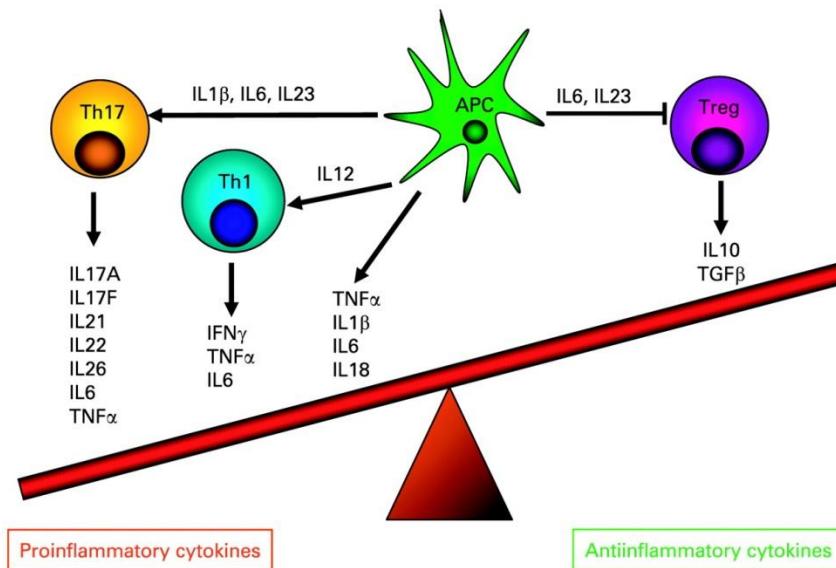


Figure 5 : Déséquilibre de la production de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans la MC (49).

Ces récepteurs sont régulés en partie par des cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6, dont la synthèse est augmentée au cours de la MC. Cette augmentation participe au recrutement et à la liaison de cellules inflammatoires sanguines (polynucléaires neutrophiles et lymphocytes) à l'endothélium inflammatoire ce qui aboutit à la formation, dans la paroi intestinale, d'un infiltrat de cellules pro-inflammatoires activées à l'origine des différentes lésions typiques de la MC (50).

Enfin, dans la MC, il existe une diminution de l'apoptose, en particulier des LT de la lamina propria. L'apoptose correspond à un processus cellulaire de mort programmée selon un programme génétique établi. L'augmentation de l'espérance de vie des cellules pro-inflammatoires aboutit donc à la chronicité de l'inflammation au niveau de la muqueuse intestinale (41)

B. Rôle de la génétique

L'existence d'une composante génétique dans la pathogénie de la MC a été montrée de nombreuses façons. Tout d'abord, plusieurs études épidémiologiques ont permis de rapporter que le risque de développer la MC est augmenté entre 15 et 42 fois pour un individu ayant un parent au premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) touché par la MC mais ces risques décroissent très vite pour les apparentés au second degré (oncle, neveu) (51).

Ensuite, l'argument le plus fort pour évaluer le poids de la génétique repose sur l'étude de la concordance entre jumeaux : pour une maladie purement génétique, le taux de concordance attendu entre vrais jumeaux monozygotes est de 100%. Ce n'est pas le cas pour la MC où ce taux varie de 20 à 62 %. Chez les jumeaux dizygotes, les taux de concordance varient de 0 à 6% (52,53). Jumeaux mono- et dizygotes partageant un environnement commun, la différence de concordance est à rapporter à la différence génétique entre vrais et faux jumeaux.

Par la suite, une meilleure connaissance de l'architecture du génome humain, par son séquençage, a permis la recherche et la mise en évidence de plusieurs gènes associés à la MC. Une méta-analyse de Franke et al, datant de 2010 (54), reposant sur les résultats des études d'associations pangénomiques (étude du génome en entier), ont mis en évidence 71 loci à risque dans la MC (54). Le locus le mieux caractérisé à ce jour est le locus IBD1. Il se situe sur le bras court du chromosome 16 et il contient un gène appelé NOD2 ou encore CARD15.

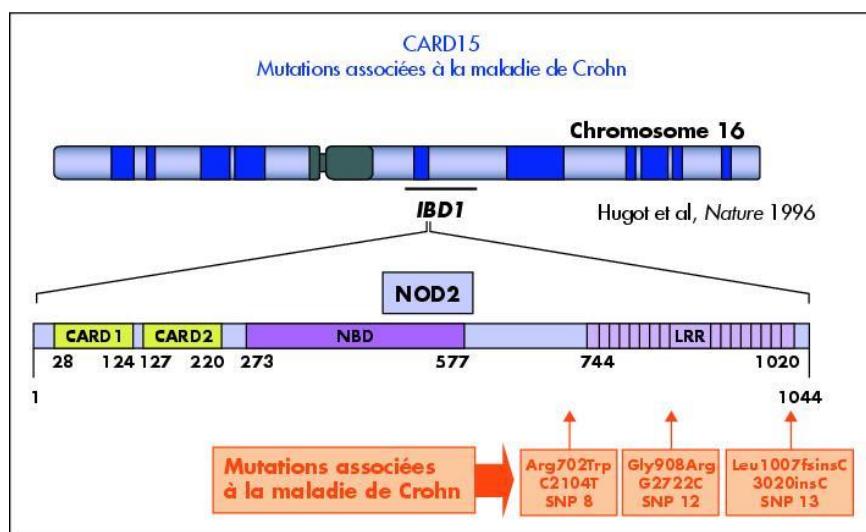


Figure 6 : Structure du gène NOD2/CARD15 et localisation des principales mutations associées à la Maladie de Crohn (55)

Ce gène NOD2 code pour un récepteur intra-cellulaire, impliqué dans la reconnaissance du peptidoglycane qu'on trouve dans la paroi bactérienne et il est exprimé majoritairement par les cellules immunitaires telles que les macrophages, les lymphocytes et les cellules dendritiques mais aussi par les cellules épithéliales intestinales (les cellules de Paneth). Trois mutations sont prépondérantes au niveau de ce gène et sont présentes chez environ 50% des patients atteints de la MC mais également chez 20% des sujets sains. Un variant de ce gène n'est donc ni nécessaire ni suffisant pour que la maladie survienne.

Le mécanisme physiopathologique par lequel les variants du gène prédisposent à la MC reste discuté mais de manière générale, CARD15 semble être un important régulateur de l'activation du facteur de transcription NF-κB (qui lui-même induit l'expression de nombreuses molécules pro-inflammatoires) et les mutations de CARD15 paraissent modifier les signaux de la réponse immunitaire innée en réponse aux motifs bactériens, ce qui aboutirait à une incapacité du système immunitaire à contrôler l'infection bactérienne par une élimination moins efficace des bactéries qui conduirait à une inflammation chronique.

Actuellement, hormis le polymorphisme du gène NOD2, d'autres gènes de prédisposition à la MC ont été identifiés. Ceux qui suscitent le plus d'intérêt à ce jour sont :

- Des variants génétiques sur les gènes impliqués dans le processus d'autophagie, comme les gènes ATGL16L1 et IRGM impliqués dans la formation de l'autophagosome (vacuole intracytosolique contenant les pathogènes intracellulaires à éliminer). Le polymorphisme des gènes ATG16L1 et IRGM semblerait altérer ce processus et promouvoir la multiplication bactérienne intracellulaire aboutissant à une inflammation chronique (56,57).
- Des gènes impliqués dans la régulation de la voie IL-12/IL-23. Ces cytokines pro-inflammatoires, dont l'expression est augmentée dans la MC, sont impliquées dans la différenciation des lymphocytes Th1 et Th17 (58).

Finalement la part génétique dans l'étiologie de la MC est donc importante mais non prédominante, ceci suppose donc l'intervention d'autres facteurs de risques.

C. Rôle de la flore intestinale

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, levures, champignons, virus) dits commensaux, non pathogènes pour l'organisme, qui vivent dans un environnement spécifique. Le microbiote intestinal d'un individu est composé de quelques 100.000 milliards de micro-organismes dont 500 à 1000 espèces bactériennes différentes vivant en symbiose avec l'organisme. Les bactéries commensales jouent un rôle essentiel

dans la physiologie de l'intestin, notamment en permettant la fermentation colique des nutriments, en empêchant la colonisation de l'intestin par des micro-organismes pathogènes, ou encore en permettant le développement et la maturation du système immunitaire intestinal (59,60).

Le microbiote intestinal est composé de trois phylums (grands groupes) bactériens majoritaires : Firmicutes, Bacteroidetes et Actinobacteria. De nombreuses études ont mis en évidence la présence du phénomène de dysbiose dans la MC, consistant en une rupture d'équilibre entre une flore bactérienne « protectrice » en déficit (*Bifidobacteria, Lactobacilli, Faecalibacterium prausnitzii*) et une flore bactérienne « pro-inflammatoire » en augmentation (*Bacteroides, Escherichia coli* entéro-adhésif, *Enterobacter*) (61).

La perte de *F. prausnitzii* associée au développement de la MC a suggéré le rôle anti-inflammatoire de cette bactérie. Celà a pu être vérifié sur des modèles cellulaires et animaux. De plus, chez les malades pour lesquels une intervention chirurgicale s'était avérée nécessaire, le risque de récidive précoce est d'autant plus important que le taux de *F. prausnitzii* est bas (62). L'identification de la ou les molécules responsables de cette activité anti-inflammatoire fait l'objet de recherche approfondies. Pour l'heure, il n'est pas possible de savoir s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la MC, ni de déterminer si la dysbiose à l'origine de la maladie est innée ou consécutive à un autre facteur environnemental (alimentation, médicament...). Cependant une hypothèse est avancée : la dysbiose apparaîtrait sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, mais jouerait elle-même un rôle dans l'initiation, le maintien ou la sévérité de l'inflammation, engendrant un cercle vicieux.

D. Les facteurs environnementaux

Les variations de l'incidence et de la prévalence de la MC dans le temps et dans l'espace suggèrent un rôle majeur de l'environnement. Comme nous l'avons dit précédemment, l'épidémiologie montre une incidence plus élevée dans les pays industrialisés et un accroissement de celle-ci dans les pays en voie de développement. Ceci peut laisser supposer que certains facteurs environnementaux, probablement liés au mode de vie occidental, pourraient avoir une influence importante sur l'apparition de cette maladie.

De nombreux facteurs environnementaux ont été impliqués dans la physiopathologie de la MC tels que l'allaitement maternel, les contraceptifs oraux, les vaccinations, le stress, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'alimentation et certains micro-organismes mais le seul facteur environnemental clairement impliqués dans le développement et l'évolution de la MC est le tabac (63,64).

En effet, il a été démontré que la MC survient deux fois plus souvent chez les fumeurs : 50 à 60% des patients sont fumeurs au moment du diagnostic. Une fois déclarée, la MC a une évolution plus sévère chez les fumeurs même ceux dont la consommation est faible (moins de dix cigarettes par jour) : les poussées sont 50% plus fréquentes, ainsi que les complications (abcès, fistules) et associé avec une prescription plus fréquente d'une corticothérapie ou d'immunosuppresseurs. L'effet bénéfique du sevrage tabagique est observée dès la première année : le risque de rechutes est réduit de moitié et cet effet est comparable à celui d'un traitement antidépresseur. **(65,66)**

Chapitre 2 : Prise en charge thérapeutique de la Maladie de Crohn

I. Objectifs de la prise en charge

La MC est à l'heure actuelle une maladie incurable. Toutefois, les possibilités de traitements se sont nettement améliorées ces dernières années et, dans la majorité des cas, on peut de nos jours contrôler les symptômes de la maladie grâce aux médicaments à disposition. La chirurgie sera mise en place seulement dans les formes compliquées ou résistantes aux traitements médicamenteux.

Les objectifs de la prise en charge médicamenteuse sont de :

- contrôler les poussées,
- prévenir les rechutes après l'obtention d'une rémission,
- traiter certaines complications.

Cependant, aucun médicament seul n'est capable d'atteindre ces objectifs, il est donc nécessaire de les associer entre eux pour obtenir de meilleurs résultats.

II. Détails des traitements médicamenteux

A. Les anti-inflammatoires

Les dérivés amino-salicylés (ASA) sont les médicaments les plus anciens utilisés dans le traitement de la MC. Ils vont exercer une action anti-inflammatoire locale directe au contact des muqueuses de l'intestin grêle et du côlon des patients. Cependant, leur efficacité dans le traitement de la MC est actuellement remise en question ce qui en limite parfois son utilisation. Ils ont une indication dans le traitement des poussées légères à modérées de la MC à localisation colique ainsi qu'en prévention de la récidive de la MC après intervention chirurgicale (**67-69**). Ils ont tous pour principe actif l'acide 5-Aminosalicylique (5-ASA), encore appelée mésalazine.

La sulfasalazine est le médicament le plus ancien de cette classe thérapeutique. Il comporte une molécule de 5-ASA et une molécule de sulfapyridine, qui est un sulfamide ne servant que de transporteur mais ayant une toxicité propre (réactions allergiques avec éruption cutanée, fièvre, hépatite, anémie, diminution des leucocytes ou des thrombocytes).

Cependant depuis Mai 2019, la Haute Autorité de Santé (HAS), estime que la sulfasalazine n'a plus sa place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la MC car son efficacité n'est pas supérieure aux autres dérivés amino-salicylés et qu'elle est moins bien tolérée (70). La mésalazine et ses dérivés, sans sulfapyridine, sont donc utilisés.

Le 5-ASA peut induire des effets indésirables souvent transitoires, surtout en début de traitements, dose-dépendants, de type céphalées, nausées, vomissements, vertiges ou asthénie. A noter que les effets indésirables cités précédemment sont deux fois plus fréquents avec la sulfasalazine qu'avec le 5-ASA et ses dérivés.

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Posologie
Mésalazine	Pentasa®	cp gastro-résistants 500 et 1000mg	2 à 4g par jour
		sachets de granulés 1000 et 2000mg	
	Rowasa®	cp gastro-résistants 250 et 500mg	
	Fivasa®	cp gastro-résistants 400 et 800mg	
Sulfasalazine	Salazopyrine®	cp gastro-résistants 500mg	4 à 6g par jour

Tableau 4: Les différents aminosalicylés utilisés dans la MC (71,72)

B. Les Corticoïdes

Les corticoïdes restent le traitement de base des poussées d'intensité moyenne ou sévère de la MC, ils permettent une régression rapide des symptômes dans 60 à 90% des cas. Cependant ils ne sont pas utilisés en traitement de fond pour le maintien de la rémission de la maladie car ils présentent de nombreux effets indésirables (73,74).

En effet, les effets secondaires des corticoïdes sont relativement fréquents et d'autant plus si le traitement est maintenu longtemps et à des doses élevées. On va retrouver principalement :

- Des troubles hydro-électrolytiques : hypokaliémie, rétention hydrosodée, hypertension artérielle
- Des troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing, intolérance au glucose et diabète induit ou déséquilibré, prise de poids, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire, irrégularité menstruelle, retard de cicatrisation
- Des troubles musculo-squelettiques : atrophie musculaire et cutanée, ostéoporose, ostéonécrose des têtes fémorales
- Des troubles neuropsychiques : insomnie, euphorie, irritabilité, accès maniaques ou délirants, augmentation de l'appétit
- Des troubles oculaires : cataracte, glaucome
- Des troubles digestifs : risque d'ulcère gastro-duodénal, perforation et hémorragie digestive
- Risques infectieux accru : virose, mycose, infection bactérienne (**71-76**).

A ce jour, la meilleure prévention des effets secondaires repose sur une utilisation mesurée des corticoïdes, en évitant au maximum une exposition trop prolongée par le recours à des alternatives thérapeutiques. Dans certains cas peut apparaître une cortico-résistance lorsque les malades ne répondent pas au traitement par corticoïdes. Et dans d'autre cas, certains patients rechutent lorsque les doses sont diminuées ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement, on appelle cela la cortico-dépendance. Les corticoïdes sont utilisés dans la MC pour leurs propriétés anti-inflammatoires, ils vont permettre une régulation négative de la transcription de gènes pro-inflammatoires, mais également pour leurs effets immunosuppresseurs puisqu'ils inhibent le recrutement de cellules immunitaires et l'expression de molécules d'adhésion dans les tissus enflammés.

➤ Les corticoïdes à action systémique

Ils existent de nombreux corticoïdes mais les plus fréquemment employés dans la MC sont la prednisone (Cortancyl®), la prednisolone (Solupred®) et la méthylprednisolone (Medrol®) qui sont administrés par voie orale. Ils peuvent cependant être utilisés par voie intramusculaire ou intraveineuse dans les poussées les plus fortes en milieu hospitalier.

➤ Les corticoïdes à libération intestinale

On va retrouver le budesonide (Entocort®, Mikicort®), qui va se présenter sous forme d'une gélule contenant des microgranules gastrorésistants délivrant son principe actif directement dans l'intestin. En effet, ces microgranules étant insolubles dans le milieu gastrique, elles vont libérer de façon prolongée le budésonide au niveau de l'iléon et du côlon ascendant. Ainsi, par son action localisée, le budésonide sera le traitement d'attaque de choix des poussées d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et le côlon droit. De plus, le budésonide est un corticoïde à forte extraction hépatique lors du premier passage hépatique, il passe donc que très faiblement dans le sang ce qui limite les effets indésirables classiquement retrouvés lors de la corticothérapie générale ce qui en fait un des corticoïdes le mieux toléré (**71, 74, 76**).

➤ Les corticoïdes d'action locale

En cas de MC à localisation anale, rectale et colique basse on peut choisir d'administrer des corticoïdes par voie rectale sous forme de lavements, bétaméthasone (Betnesol®) ou de mousse, hydrocortisone (Colofoam®). Les effets thérapeutiques et indésirables potentiels des corticoïdes topiques sont les mêmes que pour les corticoïdes systémiques. Cependant leur absorption par la muqueuse colique est réduite ce qui limite leur passage systémique (**71, 74, 76**).

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Posologie
Prednisolone	Solupred®	cp effervescents 5 et 20 mg	1mg/kg/jour
		cp orodispersibles 5 et 20 mg	
Prednisone	Cortancyl®	cp 1, 5 et 20mg	1mg/kg/jour
Budésonide	Entocort®	gél gastrorésistante 3 mg	9 mg par jour
	Mikicort®		
Béthamétasone	Betnesol®	Solution rectale pour lavement 5mg/100mL	1 lavement/jr pdt 20jrs
Hydrocortisone	Colofoam®	Mousse rectale en flacon pressurisé 100mg/dose	1 dose/jr pdt 20jrs

Tableau 5: Les différents corticoïdes utilisés dans la MC (73-76)

C. Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs agissent de manière très ciblée sur certains acteurs du système immunitaire pour calmer les réactions inflammatoires. Ces médicaments sont généralement utilisés pour maintenir la rémission après le traitement d'attaque par les aminosalicylés ou les corticoïdes mais également en cas de MC corticodépendante.

Les immunosuppresseurs les plus couramment utilisés dans la MC sont les thiopurines, en première ligne on utilisera l'azathioprine qui peut, en cas d'intolérance, être remplacée par la 6-mercaptopurine. En cas d'échec ou d'intolérance aux thiopurines, le méthotrexate est généralement proposé et a démontré des résultats globalement similaires (71, 73, 77-79).

➤ Les thiopurines

La 6-mercaptopurine ou 6-MP (Purinéthol®) et son précurseur l'azathioprine ou AZA (Imurel®) sont des immunosupresseurs à action cytotoxique de la famille des analogues des bases puriques.

L'AZA est métabolisé en 6-MP qui est à son tour métabolisé en métabolites inhibant la synthèse de purines, intervenant dans la synthèse de l'ADN des cellules en voie de prolifération. Il va y avoir synthèse d'ADN et d'ARN anormaux par remplacement des nucléotides physiologiques par des dérivés de la 6-MP. Cette inhibition de la prolifération va notamment s'exercer sur les lymphocytes T activés, à l'origine d'une atténuation de la réponse immunitaire, mais également sur les cellules hématopoïétiques, à l'origine d'effets indésirables (77, 78).

Les premiers effets indésirables qui peuvent apparaître, le plus souvent durant les 8 premières semaines de traitement, seront des réactions immuno-allergiques (environ 10% des patients, doses dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement): syndromes pseudogrippaux, rash, arthralgies, myalgies, fièvre et des troubles digestifs intenses avec diarrhée, douleurs abdominales, vomissement ; ictere et pancréatite aiguë. Ces deux dernières constituent une contre-indication à la réintroduction des thiopurines (78).

Ces médicaments ont surtout une toxicité hématologique dose dépendante avec en particulier un risque de leucopénie, plus rarement une érythropénie et une thrombopénie. Cette toxicité nécessite une surveillance étroite, car ces effets peuvent se manifester dès les premiers jours. Pour cette raison, on réalisera un hémogramme tous les 7 jours, le premier mois, puis tous les trimestres.

En France, l'AZA est majoritairement utilisé car c'est la seule spécialité ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la MC, traitement des formes modérées à sévères de la MC chez les patients pour lesquels une corticothérapie est nécessaire, mais le 6-MP est néanmoins utilisé en pratique courante, hors AMM, en cas d'intolérance digestive à l'AZA. L'AZA est prescrit à la posologie de 2 à 2,5 mg/kg/jour, sans jamais dépasser 150mg, et celle du 6-MP est de 1 à 1,5 mg/kg/jour. Cette dose sera ensuite ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique.

L'AZA et le 6-MP sont des médicaments ayant une efficacité lente puisqu'il faut en moyenne deux à trois mois pour observer un effet. Ceci explique pourquoi il ne s'agit pas d'un traitement de la poussée, mais d'un traitement d'entretien de la maladie. Cependant l'inefficacité du traitement ne peut être affirmée qu'après neuf à douze mois de traitement (71, 73, 78, 79).

➤ Le méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un antimitotique, analogue de l'acide folique inhibant la dihydrofolate réductase, nécessaire à la synthèse d'ADN. A fortes doses, il a un effet cytotoxique, utilisé en cancérologie mais aux doses plus faibles il a un effet immunsupresseurs et anti-inflammatoires utile dans le traitement de la MC même s'il n'a pas obtenu d'AMM dans cette indication. Il sera indiqué, en deuxième intention, en cas d'échec ou de complications aux thiopurines dans les situations de cortico-dépendance ou cortico-résistance, où lors de rechutes précoces après corticothérapie (**78-80**). Le MTX est disponible sous forme orale (Novatrex®), mais n'est que très rarement utilisé car sa biodisponibilité est faible et que les fortes doses orales sont responsables d'effets indésirables digestifs (nausées, vomissements ou diarrhée). On préférera donc les formes injectables, afin d'assurer une biodisponibilité optimale. Le MTX sera administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée (Métoject®) à la dose de 25mg/sem pendant 12 semaines, pouvant être réduite à 15 mg/sem en entretien.

De plus, une supplémentation orale en acide folinique est recommandée, à la dose de 5mg 24-48h après l'injection du traitement, afin de diminuer la fréquence de certains effets indésirables. Ce traitement est utilisé en oncologie, il est donc responsable de nombreux effets indésirables, essentiellement dose-dépendant. Mais aux doses utilisées dans la MC, ils sont plus rares et moins graves. Les plus fréquents sont mineurs à type d'intolérance digestive avec diarrhée et nausée mais il existe également un syndrome post-injection avec céphalée, fatigue, nausées et vomissements, ulcères buccaux, myalgie et cytolysé hépatique.

De plus, le MTX peut aussi être myélotoxique tout au long de son utilisation, on pourra observer une leucopénie, une thrombopénie ou plus rarement une anémie. Il existe un risque de toxicité hépatique bien qu'il soit rare (< à 1%) et peut s'exprimer sous forme d'une hépatite aigue cytolytique pouvant aboutir à une fibrose voire une cirrhose si le traitement est poursuivi. D'où l'intérêt d'une surveillance du taux de cellules sanguines ainsi que les enzymes hépatiques pendant toute la durée du traitement. A noter que le MTX est tératogène chez l'Homme, il est donc formellement contre-indiqué pendant la grossesse et une contraception efficace est indispensable durant toute la durée du traitement (**77, 79-81**).

D. Les biothérapies

Les biothérapies consistent en l'emploi thérapeutique de produits dérivés des substances présentes dans l'organisme vivant. Dans la MC, on utilisera des anticorps monoclonaux(AcM)

qui seront spécifiques d'un antigène souhaité. Ces AcM cibleront des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL-12 et 23, ou encore des intégrines.

➤ Les anti-TNF

Comme on l'a vu précédemment, le TNF α est produit en excès par la muqueuse. Cette dérégulation joue un rôle central dans le développement de l'inflammation : induction de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et l'IL-6, augmentation de la migration des leucocytes, inhibition des cytokines anti-inflammatoires et augmentation de la perméabilité de l'épithélium. En ciblant spécifiquement le TNF α , l'AcM va se fixer dessus et former ainsi un complexe stable qui va inhiber son action. Le traitement par anti-TNF sera indiqué, en 2^{ème} intention, lors des poussées sévères cortico-résistantes, de cortico-dépendance ou en cas d'échec des immunosuppresseurs (**71, 82, 83**).

Il existe actuellement deux biothérapies à base d'AcM ciblant le TNF α ayant une AMM dans le traitement de la MC: l'infliximab et l'adalimumab. Le certolizumab lui n'a pas d'AMM en France mais une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative peut être mise en place sous certaines conditions.

L'infliximab (Remicade[®]) est un AcM chimérique recombinant ayant une fraction constante d'une IgG1 humaine (75%) associé à une partie variable d'un anticorps anti-TNF α murin (25%). Il n'est disponible qu'en milieu hospitalier et se présente sous la forme d'une poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV). L'infliximab est administré à la dose de 5mg/kg par voie IV durant 2 heures aux semaines 0, 2 et 6 en traitement d'attaque. En cas d'absence de réponse à ces doses, chez un patient, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré. Cependant, en cas de réponse à ce schéma thérapeutique, le traitement d'entretien consiste en une perfusion toutes les huit semaines (**71,83**).

L'adalimumab (Humira[®]), est un AcM 100% humain dirigé contre le TNF α . Il est administré par voie sous-cutanée ce qui permet au patient de rester à domicile lors de l'administration du médicament. La demi-vie moyenne est de 2 semaines ce qui explique le schéma d'administration avec une injection sous-cutanée toutes les 2 semaines. On administrera 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2 puis toutes les deux semaines. Toutefois, afin d'obtenir une réponse plus rapide au traitement il est possible de doubler les doses : 160mg à la semaine 0, 80mg la semaine 2 puis 40 mg toutes les deux semaines (**71, 83**).

Le certolizumab (Cimzia®) est lui aussi un AcM avec un fragment variable anti-TNF α totalement humain conjugué à une molécule de polyéthylène-glycol ce qui permet d'augmenter sa biodisponibilité et sa durée de vie. Actuellement, le certolizumab est réservé aux malades ayant une MC en poussée malgré l'utilisation de l'ensemble des traitements disponibles : corticoïdes, immunosuppresseurs et les deux autres anti-TNF vu précédemment (83,84).

Les effets indésirables les plus fréquents sont une augmentation du risque de certaines infections en particulier respiratoires (possible réveil de tuberculose), des réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée (présente surtout avec l'infliximab car il peut y avoir formation d'anticorps anti-chimériques dirigés contre la partie murine de la molécule), des réactions au point d'injection, des céphalées et des nausées.

➤ Les anti-intégrines

Le védolizumab (Entyvio®) est un AcM humanisé de type IgG1 antagoniste spécifique de l'intégrine intestinale $\alpha 4\beta 7$. Cette intégrine $\alpha 4\beta 7$ permet l'acheminement des lymphocytes au niveau des tissus inflammatoires du tube digestif. Au cours de la MC le recrutement de ces cellules est anormalement élevé ce qui amplifie et maintient l'inflammation intestinale.

Au cours de la MC, l'efficacité du vedolizumab a été démontrée chez l'adulte par des études qui l'ont comparé à un placebo (85, 86). Le vedolizumab dispose d'une AMM dans la MC et sera indiqué lors des poussées modérées à sévères, chez le patient adultes atteint d'une MC non contrôlée malgré un traitement conventionnel (corticoïde et/ou immunosuppresseur) ou par anti-TNF (71, 83, 84). Le védolizumab sera administré en milieu hospitalier par perfusion IV suivant le schéma posologique d'une perfusion, durant 30 min, dosée à 300mg suivi d'une nouvelle perfusion après 2 puis 6 semaines, puis toutes les 8 semaines. (71)

➤ Les anti-interleukines

L'ustékinumab (Stelara®) est un AcM humain de type IgG1 dirigé contre la sous unité p40 de l'IL-12 et de l'IL-23 ce qui les empêche de se fixer sur leurs propres récepteurs empêchant ainsi l'activation des cellules immunitaires responsable de l'inflammation intestinale, il a ainsi un effet immunosuppresseur sélectif (87). L'ustékinumab est indiqué depuis 2016 dans le traitement de la MC active modérée à sévère, chez les adultes qui ont eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements. Il doit être réservé au

traitement des patients en échec d'un traitement conventionnel et d'au moins un anti-TNF d'après les recommandations de la HAS (87, 88). L'induction de traitement par ustékinumab dans la MC, en milieu hospitalier, se fait par une dose unique d'environ 6 mg/kg administrée par perfusion IV d'au moins une heure. Ensuite, la 2^{ème} injection se fait par voie SC, 8 semaines plus tard à la dose de 90 mg puis les injections suivantes à la même dose toutes les 8 à 12 semaines selon l'appréciation du médecin (71, 88).

III- Traitement chirurgical

A. Principe de la chirurgie

Le traitement chirurgical sera nécessaire pour une grande majorité de patient atteint de la MC, environ 80% des patients, malgré l'amélioration de l'efficacité des traitements médicamenteux. Une intervention chirurgicale sera nécessaire principalement en cas d'échec du traitement médical mais également dans la prise en charge de certaines complications comme la sténose du grêle, l'occlusion, la perforation ou encore les fistules. La chirurgie ne guérit que très rarement la MC mais permet d'apporter au patient une amélioration conséquente pouvant mener à une rémission de longue durée après la résection de la zone malade.

L'objectif de la chirurgie est de pratiquer une résection intestinale la plus limitée possible, enlevant seulement les lésions responsables des symptômes observés ou de traiter une éventuelle complication. En effet, une résection totale de l'intestin ou avec une marge plus importante que l'intestin touché ne protège en aucun cas d'un risque de récidive de la maladie. Un traitement médical en préventif d'une rechute éventuelle peut être envisagé mais la survenue d'une nouvelle poussée est possible. Les rechutes sont fréquentes après une intervention chirurgicale, environ 30% des patients rechutent dans les 5 ans et 60% doivent de nouveau être opéré dans les 15 ans suivant la première intervention chirurgicale (89, 90).

B. Diverses interventions pratiquées

➤ Les interventions sur l'intestin grêle

La prise en charge chirurgicale des lésions de l'intestin grêle dans la MC a pour principe majeur celui de l'épargne digestive ou intestinale afin d'éviter au maximum la survenue d'une insuffisance intestinal avec un syndrome de grêle court (malabsorption intestinale) du fait des résections intestinales répétées et/ou trop étendues.

Pour les **formes sténosantes**, on réalisera le plus souvent des résections intestinales qui pourront être de deux types en fonction de la localisation des lésions. On pourra ainsi réaliser des résections segmentaires du grêle quand l'iléon terminal n'est pas touché ou des résections iléo-caecales dans le cas inverse. Parfois cette opération chirurgicale, pourra être faite par de petites incisions et est dite sous laparoscopie ou coelioscopie. Généralement, le rétablissement de la continuité digestive (raccord chirurgical de deux segments digestifs) est réalisé en même temps mais selon les cas on pourra effectuer une stomie provisoire (si patient jugé fragile ou suite à la découverte d'un abcès pendant l'opération). La continuité sera donc rétablie ultérieurement.

On pourra aussi dans certains cas de sténoses, en application du principe d'épargne intestinale, effectuer une entéroplastie d'élargissement, dite encore « stricturoplastie ». C'est une technique chirurgicale qui permet de lever des sténoses de l'intestin grêle (de moins de 10 cm) sans effectuer de résections. On va effectuer un élargissement d'un court segment de grêle rétréci en incisant longitudinalement la zone sténosée et faire ensuite une suture transversale.

Pour les **formes perforantes**, on aura le cas de la péritonite aiguë qui sera alors une urgence médicale même si cette situation clinique est plutôt rare (moins de 3 % des indications chirurgicales). Le plus souvent, la perforation siège au niveau de l'iléon terminal, on pratiquera alors une résection iléo-caecale éliminant ainsi la perforation. Dans ce cas, une stomie provisoire sera mise en place du fait du caractère septique du terrain et le rétablissement de la continuité digestive n'aura lieu que 2 à 3 mois plus tard (**90, 91**).

Ensuite, on aura le cas de l'abcès, qui est dans la majorité des cas la conséquence d'une perforation intestinale. Dans ce cas il faudra effectuer, dans un premier temps, un drainage de l'abcès associé à une antibiothérapie, d'abord en intraveineux puis per os, adaptée aux prélèvements bactériologiques. Et dans un second temps, environ 15 à 30 jours après, une chirurgie pourra être envisagée et consistera en une résection iléo-caecale permettant un rétablissement immédiat de la continuité digestive (**90-92**).

On peut aussi retrouver le cas des fistules. Les fistules entéro-cutanées, externes, sont très rares. Ce sont habituellement des fistules internes, en particulier iléo-sigmoïdienne et entéro-urinaires (ou iléo-vésicales). Généralement un foyer actif de la MC s'ouvre le plus souvent dans un segment intestinal indemne de la maladie, dit alors « innocent » ou « victime ». Lorsque les segments intestinaux mis en communication sont des foyers actifs de la MC, une double résection sera indiquée. En revanche, s'il y a présence d'un segment dit « victime » une simple suture ou une résection colique à minima sera nécessaire.

Le traitement chirurgicales des fistules internes de siège exclusivement intestinal n'est indiqué que si celles-ci sont symptomatiques. Le plus souvent, une simple fermeture de la

fistule sur le sigmoïde est suffisante. Cependant, pour les fistules iléo-vésicales, l'intervention chirurgicale est recommandée en raison du risque infectieux important de l'appareil urinaire que ces fistules peuvent engendrer. L'intervention consistera en une résection iléo-caecale, et en une fermeture de la fistule de vésicale si l'orifice est retrouvé mais ce n'est pas obligatoire, car un drainage urinaire par sonde d'une dizaine de jours, suffisent à la fermer spontanément en post-opératoire (90-93).

➤ Les interventions sur le côlon et le rectum

En cas de MC avec atteinte colorectale, le geste chirurgical dépendra de l'étendue des lésions et de la présence de lésions ano-périnéales. La prise en charge chirurgicale aura pour objectif principal de retarder au maximum la réalisation d'une coloproctectomie totale (ablation complète du côlon et du rectum) avec iléostomie terminale définitive (91-93).

- La **colectomie segmentaire**, sera réalisée selon le même schéma que les résections intestinales. L'opération consistera donc à retirer uniquement le ou les segments lésés et permettra donc une épargne du côlon sain. Cependant, elle expose à un risque de récidive précoce ce qui explique que souvent on préfèrera réaliser d'emblée une colectomie totale.

-La **colectomie subtotale**, sera la principale indication chirurgicale, en urgence, en cas de colite aigue grave (présence d'ulcérations muqueuses nombreuses et creusantes).

L'opération a pour but l'exérèse des lésions coliques en préservant le rectum. La colectomie subtotale sera terminée par une double stomie stomie iléale et sigmoïdienne. Le rétablissement de la continuité digestive a lieu en général deux à trois mois plus tard par la réalisation d'une anastomose iléo-rectale. En dehors du contexte d'urgence, les colectomies subtotales ou totales seront utiles pour traiter les atteintes coliques symptomatiques peu contrôlées ou ne répondant pas aux traitements médicaux.

-La **colectomie totale avec anastomose iléo-rectale**, sera indiquée chez des patients atteint d'une MC colique touchant l'ensemble du côlon et résistant aux traitements médicaux. Cette intervention est possible lorsque le rectum est sain ou peu malade. Elle permet la conservation de toute l'ampoule rectale, de la charnière recto-sigmoïdienne et des derniers centimètres du côlon sigmoïde, ce qui permet d'assurer un résultat fonctionnel acceptable avec toute de même une augmentation du nombre et du poids des selles et la présence parfois d'une impériosité et de quelques troubles de la continence.

-La **coloproctomie totale avec anastomose iléo-anale**, est très rare, de peur de voir survenir des complications post-opératoires à type de fistules sur l'anastomose ou de sepsis. Cependant, cette intervention reste possible chez des patients bien sélectionnés : atteinte rectale sévère avec absence de lésions ano-périnéales et grêliques. L'anastomose iléo-anale permet alors de reculer la date de l'iléostomie définitive.

-La **coloprotectomie totale avec iléostomie définitive**, sera indiquée en dernier recours, pour des lésions de colite résistantes à un traitement médical, associée à des lésions rectales incompatibles avec une anastomose iléo-rectale, et en cas de lésions ano-périnéales sévères compromettant la fonction sphinctérienne.

➤ Les interventions sur l'anus et le périnée

Les manifestations ano-périnéales de la MC sont fréquentes, observées chez plus de 50 % des malades (92-95). Il en existe des formes primaires qui sont une atteinte cutanée péri-anale à type de fissures, ulcères et pseudo-marisques (épaississement en relief des plis de l'anus pouvant devenir des excroissances gênantes) traduisant l'activité inflammatoire de la maladie et évoluant au rythme de l'atteinte lumineuse. On retrouve aussi des lésions ano-périnéales secondaires fistulisantes, se traduisant par l'apparition de fistules et abcès secondaires le plus souvent aux complications des lésions primaires apparaissant lors des poussées et pouvant persister en dehors des poussées. Enfin, les lésions ano-périnéales secondaires mécaniques comme les sténoses correspondant souvent à des lésions cicatricielles, survenant en dehors des poussées inflammatoires et évoluant pour leur propre compte.

Le traitement chirurgical doit rester limité aux seules manifestations ano-périnéales secondaires notamment en cas de fistules se compliquant en abcès. Il aura pour but d'éradiquer le processus infectieux tout en limitant au maximum les conséquences sur la fonction sphinctérienne. On pourra effectuer un drainage du pus contenu dans les abcès ou encore mettre en place des sétons (drains souples lâches souvent élastiques) dans les fistules afin d'éviter la rétention du pus.

Dans certains cas sévères et en cas d'échec de ces traitements chirurgicaux, une stomie temporaire permettant de dériver les matières fécales afin de permettre un assèchement et une cicatrisation des lésions pourra être proposé. En dernier recours et vraiment très exceptionnellement, l'amputation abdomino-périnéale ou ablation de l'anus et du rectum avec confection d'un anus artificiel définitif pourra être envisagé.

En cas de sténoses gênantes et symptomatiques, le traitement peut être une simple dilatation au doigt réalisée au besoin sous anesthésie générale. Parfois une dilatation instrumentale est nécessaire (bougies, ballonnet). Il va s'agir de lever les adhérences sans léser le sphincter interne. Une chirurgie non conservatrice pourra se discuter en cas de récidive fréquente ou d'échec.

Chapitre 3 : Prise en charge nutritionnelle et diététique de la Maladie de Crohn

I- Anomalies nutritionnelles

La MC touchant le tube digestif, dont la fonction première est de fournir à l'organisme des nutriments à partir des aliments ingérés, peut entraîner une altération importante de l'état nutritionnel en particulier en période de poussée. En effet, on va avoir une malabsorption des nutriments, que ce soit les macronutriments énergétiques (lipides, glucides et protéines) mais également de nombreux micronutriments tels que les vitamines, les minéraux et les oligo-éléments. A noter que 75% des malades hospitalisés pour une MC sont dénutris et un tiers des patients porteurs d'une MC ont un indice de masse corporelle inférieur à 20 (96, 97).

Les principales causes des carences et de la dénutrition au cours de la MC sont :

- la diminution des apports alimentaires, présence d'une anorexie du fait de la maladie souvent lors des périodes poussées ou induite par certains médicaments, retrouvé aussi en cas de sténoses,
- la malabsorption, notamment lors d'atteinte jéjunale ou de résections intestinales étendues « syndrome du grêle court » où la longueur d'intestin restant n'est pas suffisante pour assurer une absorption adéquate des fluides, électrolytes et nutriments,
- les pertes digestives : vomissement, diarrhée, régimes abusifs sans résidus,
- la présence de saignement, chronique au niveau des ulcérations intestinales peut être à l'origine de carence martiale,
- les anomalies métaboliques avec une augmentation de la dépense énergétique au repos induit par l'inflammation chronique (hyperthermie, renouvellement cellulaire intestinal intense) et une augmentation de l'oxydation des lipides qui entraîne une perte de poids et de la masse grasse chez les patients,
- la prise de certains médicaments, comme l'azathioprine et le MTX qui peuvent entraîner une diminution de l'acide folique par inhibition de la déhydrofolate réductase, ou encore un traitement par corticothérapie qui sera responsable majoritairement des conséquences métaboliques et nutritionnelles par l'augmentation du catabolisme protéique et osseux (96-99).

II- Prise en charge des anomalies d'origine nutritionnelle

Les anomalies d'origine nutritionnelle observées chez les patients souffrant de la MC peuvent consister en une dénutrition globale, des carences spécifiques en vitamines et micronutriments ou encore des problèmes osseux.

A. Malnutrition protéino-énergétique

La malnutrition est assez fréquente chez les patients atteint d'une MC active. Approximativement 75% des malades hospitalisés pour une MC sont dénutris (**100**). Cette malnutrition va se manifester notamment par une perte de poids. Il a été montré que, même chez le patient en période de rémission, leur IMC moyen est inférieur à celui observé en France dans une population non atteinte par la MC. En réalité, si environ deux tiers des patients ont un IMC dans la norme (compris entre 20 et 30kg/m²), le tiers restant présente un IMC inférieur à 20kg/m², ce qui traduit le plus souvent une malnutrition protéino-énergétique (**96, 100**). De plus, à côté de cette perte de poids, on pourra observer une réduction significative de la force musculaire qui est la résultante d'une perte de la masse musculaire, et ce aussi bien en période de rémission qu'en période de poussée (**97**).

En général, si on décèle une dénutrition sévère chez un malade, le recours à une nutrition artificielle sera indispensable mais, même face à un patient présentant une dénutrition légère, la prise en charge se fera le précocément possible afin de limiter au maximum les conséquences néfastes de cette dénutrition. Il sera donc conseillé, surtout en présence d'un syndrome inflammatoire quasi continu, d'augmenter les apports protéiques directement par l'alimentation en privilégiant des aliments riches en protéines tel que la viande, le poisson ou encore les laitages. Et si besoin, on pourra associer des compléments nutritionnels oraux (CNO), qui viendront compléter un repas aussi riche que possible mais pas le remplacer.

B. Déficits vitaminiques

Outre la dénutrition globale, il a été rapporté qu'au cours de la MC les patients sont exposés fréquemment à des carences en oligo-éléments et en vitamines lipo- et hydro-solubles (Tableau 6). On estime, d'après les études, que le risque de développer une carence en vitamines dans la MC est de 40% (**97, 100**).

Indice nutritionnel	Patients	Témoins	P
Albumine (g/l)	37,7 ± 3,3	42,5 ± 3,3	< 0,001
Préalbumine (g/l)	0,29 ± 0,14	0,27 ± 0,04	NS
Cholestérol (mmol/l)	4,3 ± 0,9	5,7 ± 1,2	< 0,001
Vitamine A (μmol/l)	2,6 ± 1,3	2,5 ± 0,6	NS
Vitamine B1 (nmol/l)	119 ± 27	114 ± 26	NS
Vitamine B12 (pmol/l)	403 ± 282	263 ± 91	NS
Vitamine C (μmol/l)	35,3 ± 25,8	57,8 ± 22,3	< 0,001
Vitamine E (μmol/l)	29,2 ± 10,7	34,8 ± 8,6	< 0,05
Acide folique (nmol/l)	14,4 ± 13,4	13,4 ± 5,9	NS
Magnésium (mmol/l)	0,79 ± 0,07	0,85 ± 0,07	< 0,01
Sélénium (μmol/l)	0,86 ± 0,14	1,03 ± 0,15	< 0,001
Zinc (μmol/l)	12,0 ± 1,6	13,4 ± 2,2	< 0,01
Cuivre (μmol/l)	19,1 ± 4,6	20,1 ± 6,9	NS
Glutathion peroxy. (U/mmol Hb)	768 ± 232	967 ± 296	< 0,05

Tableau 6 : Marqueurs nutritionnels sérique de 32 patients porteurs d'une MC comparativement à 32 témoins (97)

Les carences les plus souvent rapportés dans les études vont concerner la vitamine A, la vitamine B9, la vitamine B12, la vitamine C, la vitamine E, la vitamine D, le fer, le calcium et le magnésium (96,97). Le plus souvent, une alimentation variée et équilibrée, suffira à prévenir la survenue d'éventuelles carences. Ainsi, on pourra conseiller aux patients de renforcer les apports en viande rouge afin de lutter contre les carences en fer qui peuvent être à l'origine d'anémies. Aussi, de conseiller au patient de consommer des fruits et légumes, en dehors bien sûr des périodes de régime sans résidus, car ils sont riches en vitamines et en nutriments antioxydants.

Cependant, quand les conseils diététiques ne sont pas suffisants pour éviter ou corriger les carences, il sera parfois nécessaire de supplémenter le patient en nutriments déficitaires soit sous forme de médicaments ou de compléments alimentaires. On pourra conseiller par exemple une supplémentation en folinate de calcium (Lederfoline®) au patient traité par azathioprine ou méthotrexate. Aussi, en présence d'une anémie, il sera conseillé de rechercher la cause par un contrôle des taux sanguins en fer, folates et vitamine B12 de façon à pouvoir traiter l'anémie en apportant l'élément déficitaire responsable de cette anémie (97-99). Enfin, chez certains patients dénutris qui présentent un risque de carence

très élevé, il sera vivement conseillé de supplémenter le patient avec des compléments alimentaires multivitaminés.

C. Problèmes osseux

Chez le patient atteint de MC, de nombreux facteurs de risque peuvent être associé à l'apparition d'anomalies osseuses telles que la dénutrition, la dose cumulée de corticothérapie, une atteinte de l'intestin grêle ou en cas de résection intestinale (101). Environ, 30 à 40% des patients atteint de la MC présentent des signes d'ostéoporose et d'ostéomalacie (96, 100). En cas de corticothérapie prolongée, supérieur à trois mois, un traitement préventif pourra être instauré rapidement afin de prévenir la déminéralisation osseuse. En effet, les corticoïdes contribuent à la perte osseuse par différents mécanismes. D'une part, ils vont diminuer la formation osseuse par inhibition des ostéoblastes, induction de leur apoptose et inhibition des facteurs de croissance et d'autre part ils accélèrent la résorption osseuse (100, 101).

Ainsi, un traitement associant calcium et vitamine D sera recommandé afin de prévenir une baisse de la densité minérale osseuse. On pourra aussi conseiller quelques mesures hygiéno-diététiques telles que de consommer des produits laitiers, qui sont naturellement riches en calcium, ou bien de pratiquer un exercice physique régulier, car cela a un effet bénéfique contre la déminéralisation osseuse (101, 102). Cependant, si malgré cette prévention, une ostéoporose est diagnostiquée chez un patient, un traitement médicamenteux pourra être mis en place, afin de réduire le risque fracturaire. Un traitement par biphosphonates sera mis en place, le risédronate (Actonel®) et l'alendronate (Fosamax®) sont les seuls médicaments de la classe des biphosphonates à avoir une AMM pour l'indication de la prévention de l'ostéoporose cortico-induite (101, 102).

III- Prise en charge de la dénutrition

La dénutrition, chez les patients atteint de MC, appelle une prise en charge. Cette dénutrition, en pratique, est définie par une insuffisance d'apports énergétiques ou protéiques ou par des stocks énergétiques ou protéiniques insuffisants pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme. La dénutrition est le plus souvent chronique mais elle peut se constituer très rapidement, il faudra la traiter le plus rapidement possible. Lorsque c'est possible, on tentera de la prévenir par des conseils hygiéno-diététiques mais lorsque les besoins nutritionnels ne sont pas complètement couverts par l'alimentation, il sera alors nécessaire d'avoir recours à la nutrition clinique. Tant qu'elle est utilisable, la voie orale sera toujours privilégiée mais lorsque celle-ci est insuffisante ou impossible, une méthode de nutrition artificielle devra être mise en place.

A. Diagnostic de la dénutrition protéino-énergétique

Le diagnostic de la dénutrition, se fera grâce à différents critères cliniques et biologiques (103) :

- Calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg/taille en mètre au carré

L'IMC permet de préciser le niveau de corpulence et de quantifier le niveau de maigreure. On peut ainsi classer la dénutrition en trois catégories en fonction de l'IMC en sachant que l'IMC est normalement compris entre 18,5 et 24,9 chez l'adulte de moins de 70ans d'après les normes de l'HAS.

Chez les patients adultes de moins de 70ans, le diagnostic de dénutrition sera évoqué en cas d' $IMC \leq 17 \text{ kg/m}^2$ alors que chez les patients de plus de 70 ans on l'évoquera devant un $IMC \leq 20 \text{ kg/m}^2$ d'après les critères de l'HAS (104).

- Calcul de la perte de poids : pourcentage de perte de poids(%)= $[(\text{poids habituel} - \text{poids actuel}) / \text{poids habituel}] / 100$

Le poids habituel (ou poids de forme) correspondant au poids avant la découverte de la maladie.

% perte de poids	Dénutrition
Perte < 5 %	Modérée
5% > perte > 10 %	Moyenne
Perte > 10%	Importante
Perte > 15%	Sévère

Tableau 7 : Classification de la dénutrition en fonction du pourcentage de perte de poids (105)

- Dosage de l'albuminémie : taux inférieur à 35g/L

L'hypoalbuminémie n'est pas spécifique de la dénutrition car elle peut être observée dans de nombreuses situations pathologiques notamment en présence d'un syndrome inflammatoire. Il sera donc recommandé d'interpréter le dosage de l'albuminémie en tenant

compte de l'état inflammatoire du patient en dosant parallèlement la protéine C-réactive et la vitesse de sédimentation (**105**).

On pourra ainsi distinguer deux formes de dénutrition : la dénutrition par carence d'apport isolée (dénutrition endogène) où l'albuminémie peut être normale et la dénutrition associée à un syndrome inflammatoire et à un hypercatabolisme (dénutrition exogène), où l'albuminémie baisse rapidement, c'est donc ce cas qui sera rencontré chez les patients atteint de la MC (**103, 106**).

B. Compléments nutritionnels oraux

Les CNO vont représenter la deuxième ligne d'intervention nutritionnelle lorsque les apports alimentaires sont insuffisants pour couvrir les besoins nutritionnels. Les CNO sont des Aliments Destinés à des Fins Médicales Spéciales (ADDFMS). La prescription de ces produits peut se faire pour une durée maximale de un mois lors de la première prescription mais la première délivrance est limitée à 10 jours de traitement. Ensuite, les renouvellements de prescription peuvent être effectués pour trois mois maximum par le médecin, après réévaluation de l'état du patient.

Les CNO sont des mélanges nutritifs complets administrables par voie orale, de composition variées : hyper-énergétiques et/ou hyper-protidiques (200kCal et 15 à 20g de protéines pour 200ml) avec ou sans lactose, avec ou sans fibres, édulcorés. Ils sont également de textures (boissons lactées, jus de fruits, potages, crèmes, compotes, biscuits) et de goûts variés, ce qui permet d'éviter la lassitude du malade et d'améliorer l'observance de celui-ci. Ils seront conseillés à raison de 2 par jour.

Il est important de rappeler au patient que les CNO ne viennent pas remplacer un repas mais qu'ils viennent en complément d'une alimentation aussi riche que possible. Il faut leur conseiller de les prendre de préférence en dehors des repas (au minimum 90min avant ou après un repas) de façon à ne pas couper l'appétit. Cependant, ils peuvent être utilisés pour remplacer un élément du repas (**107-109**). Si la prise en charge nutritionnelle par les CNO ne suffit pas à couvrir les besoins nutritionnels et que des apports plus importants sont nécessaires, une nutrition artificielle, entérale ou parentérale sera alors indiquée.

C. Nutrition entérale

La nutrition entérale (NE) sera indiquée en cas d'échec de la prise en charge nutritionnel par CNO et en première intention en cas de troubles sévères de la déglutition ou de

dénutrition sévère avec apports alimentaires très faibles. Elle consiste à instiller un liquide nutritif, par l'intermédiaire d'une sonde dans la partie supérieur du tube digestif. La sonde est placée soit :

-Par voie nasogastrique ou nasojéjunale, la sonde est introduite par le nez et est poussée jusqu'à l'estomac ou le jéjunum. En général, elle est proposée pour une NE inférieur à un mois.

-Par gastrostomie, la sonde est directement introduite dans l'estomac par l'intermédiaire d'un petit orifice réalisé dans la paroi abdominale. Généralement, elle est proposée en cas de NE supérieure à un mois.

-Par jéjunostomie, même protocole que pour la gastrostomie mais dans ce cas la sonde est placée directement dans le jéjunum. Elle est généralement proposée en cas de chirurgie au niveau de l'estomac.

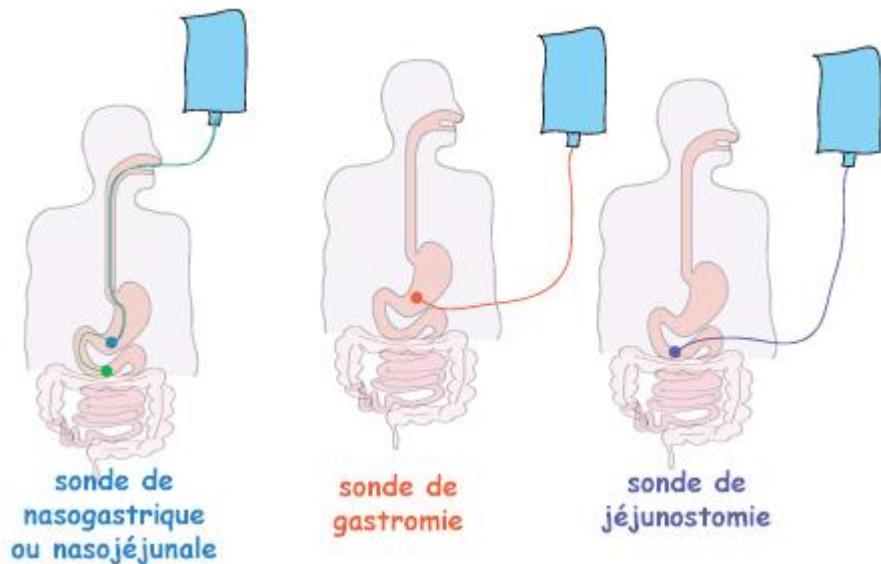


Figure 7 : Localisation des différentes sondes utilisés en NE (109)

La NE est préférable à la nutrition parentérale car les nutriments sont digérés normalement et le tube digestif conserve son rôle dans la digestion des nutriments. Ce type de nutrition est souvent mise en place en milieu hospitalier mais peut se poursuivre à domicile. Les nutriments peuvent être administrés dans la sonde soit par gravité ou à l'aide d'une pompe ce qui permet une administration plus lente et régulière soit en bolus à l'aide d'une seringue.

L'administration peut se faire de façon continue sur la journée et la nuit ou de façon discontinue, par exemple aux horaires des repas, ce qui permet de laisser plus de liberté de mouvement au patient et est plus physiologique. Il existe différents types de produits proposés, soit des produits standards correspondant aux normes d'une alimentation équilibrée (500 ml avec apport de 500kcal), soit des produits hypercaloriques ou hyper protéiniques, certains contiendront des fibres ou seront enrichis en immuno-nutriments (109). Par contre la NE sera contre indiqué en cas d'occlusions intestinales et de tube digestif non fonctionnel, dans ce cas une nutrition parentérale devra être mise en place.

D. Nutrition parentérale

La nutrition parentérale (NP) sera indiquée lorsque l'alimentation orale et la NE sont contre-indiquées, impossibles ou insuffisantes. Si les apports nutritionnels sont existants, soit par voie orale ou entérale, la NP sera complémentaire. Les substances nutritives sont alors administrées directement soit par voie veineuse périphérique, si la durée de la NP est inférieure à trois semaines, soit par voie centrale si la durée est plus longue. L'administration des nutriments peut aussi se faire de façon continue ou discontinue, en particulier la nuit en cas de NP à domicile.

Les produits de NP doivent fournir à la fois les macronutriments indispensables (glucides sous forme de glucose concentré, lipides sous forme d'émulsions lipidiques et apport azoté sous formes d'acides aminés), des vitamines, des électrolytes et des oligo-éléments. Dans le cadre de la MC, on pourra mettre en place une NP à la suite d'une chirurgie car on aura des pertes hydro-électrolytiques et énergétiques mais sur plus long terme, la NP à domicile sera indiquée chez les patients présentant un syndrome du grêle court consécutif à une ou plusieurs résections intestinales (98, 109, 110).

IV- Immunonutrition

Il a été démontré, d'après plusieurs études, que certains nutriments pouvaient moduler la réponse inflammatoire au cours de la MC, on parle alors de concept de pharmaconutrition ou d'immunonutrition.

A. Acide gras de la série n-3

Les acides gras de la série n-3 ou oméga-3, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et docosahéxaénoïque (DHA) ont des propriétés hypolipémiantes et inhibent la formation de médiateurs de l'inflammation, tout particulièrement les prostaglandines et certaines cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α . Certaines études ont montré qu'il existe un certain degré de carence en acides gras essentiels. Ces effets sur la réponse inflammatoire et immunitaire conduit à l'utilisation de ces acides gras dans le cadre des traitements nutritionnels de la MC. L'EPA et la DHA sont naturellement présents dans les huiles de poissons des mers froides ainsi que dans l'huile de krill ou dans certaines huiles obtenues par fermentation bactérienne. Il existe également un problème de pollution par les métaux lourds pour les huiles de poissons.

A ce jour, il existe peu d'études qui démontrent un intérêt flagrant quant à la supplémentation en acide gras dans le traitement de la MC. Il semblerait qu'il existe un bénéfice marginal des acides gras n-3 par rapport au placebo pour prévenir la récidive de la MC. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des différences entre chaque étude, comme par exemple une mise en place d'un traitement d'induction de la rémission différent (rémission chirurgicale ou traitement médicamenteux) ou de patients différents (adultes ou patients pédiatriques) (98, 111, 112). A l'heure actuelle, il n'est pas possible de recommander formellement une supplémentation en acide gras oméga-3 dans le traitement de la MC, que ce soit pour la rémission ou le traitement des récidives.

En revanche, l'utilisation d'huiles de poissons gras doit être contre-indiquée chez les patients qui prennent des médicaments anticoagulants, ainsi que chez ceux qui doivent subir une opération chirurgicale ou en cas de saignements car ces acides gras n-3 ont une activité anti-coagulante.

B. TGF β 2

Le TGF β 2 est une cytokine ayant des propriétés anti-inflammatoires, immuno-régulatrices et régulant la croissance cellulaire et la cicatrisation. Elle est naturellement présente dans le lait. Certaines études ont démontré que sa concentration est diminuée dans la MC et que cette diminution participe à l'entretien de l'inflammation.

Le Modulen IBD[®] est un produit de nutrition orale et parentérale riche en TGF β 2, il est indiqué dans la prise en charge du patient dénutri ou à risque de dénutrition chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans atteint d'une MC. Cependant, les études chez l'adulte et les études

comparant son efficacité à des produits de nutrition standard manquent encore pour pouvoir conseiller l'utilisation systématique de Modulen IBD® chez le patient atteint de MC (98, 112).

C. Le butyrate

Le butyrate, produit par les bactéries, est un acide gras à courte chaîne qui constitue la principale source d'énergie des entérocytes, des colonocytes et des cellules immunocompétentes en particulier les lymphocytes. Il exerce de nombreux effets physiologiques notamment au niveau de l'intestin où il a un rôle essentiel : il entraîne une diminution du pH intraluminal ce qui favorise le développement des bactéries commensales, et exerce des activités immunomodulatrices et anti-inflammatoires. Certains travaux ont suggéré une diminution du butyrate dans la lumière colique au cours de la MC, d'où l'intérêt de l'apporter dans le traitement de la MC. Cependant, le butyrate étant rapidement absorbé par l'intestin, pour l'instant il n'est donc pas possible de l'administrer par voie orale, ce qui limite donc son intérêt. Des travaux sont en cours afin de tenter de résoudre ce problème afin d'essayer de trouver comment l'administrer chez le patient (112, 113).

D. La glutamine

La glutamine est acide aminé qui n'est pas considérée comme un acide aminé essentiel, mais plutôt « conditionnellement essentiel » car dans certaines situations pathologiques, notamment dans les maladies inflammatoires, son utilisation métabolique est telle que les réserves en glutamine et l'apport nutritionnel ne suffisent plus à couvrir les besoins de l'organisme en glutamine. Cet acide aminé est un substrat de choix pour l'entérocyte et les cellules immunocompétentes, en particulier les lymphocytes, qui sont des cellules à renouvellement rapide. La glutamine joue un rôle métabolique et énergétique important. En effet, les atomes d'azote et de carbone de la glutamine sont très faciles à utiliser pour la cellule. L'azote va favoriser la croissance et la réparation cellulaire pendant que le carbone va favoriser le métabolisme énergétique de la cellule d'où l'intérêt pour les cellules intestinales et immunocompétentes.

Il a été prouvé que la glutamine favorise la cicatrisation de la muqueuse intestinale et qu'elle permet de lutter contre l'hyperperméabilité intestinale car c'est l'un des composants des jonctions serrés. Cependant, à ce jour il n'y a pas un niveau de preuve scientifique suffisant concernant l'efficacité de la glutamine dans le traitement de rémission de la MC mais cette piste reste intéressante à suivre (98, 112, 114).

E. Le resvératrol

Le resvératrol est un composé polyphénolique de la classe des flavonoïdes, connus pour leur activité antioxydante. Le resvératrol l'est également pour ses propriétés anti-inflammatoires. Des travaux *in vitro* et *in vivo* ont montré que le resvératrol permettait de diminuer l'inflammation des muqueuses intestinales et aussi de réduire l'expression de l'activité de COX-1 et de COX-2. De même, il a été démontré que le resvératrol pourrait prévenir ou retarder la progression des MCI notamment de la MC car il est à des concentrations plus élevées dans l'intestin comparé à d'autres tissus (115, 116). Cependant, à ce jour les mécanismes de son action anti-inflammatoire n'est pas complètement compris. Et les effets du resvératrol chez des sujets atteints de MC devront faire l'objet d'autres études cliniques pour qu'ils soient confirmés dans le traitement de la maladie.

A noter, que le resvératrol est très mal absorbé ce qui est une limite quant à son utilisation et qu'il peut aussi exercer un effet anticoagulant donc il faudra faire attention chez les patients à risques.

F. La curcumine

La curcumine est un phytonutriment polyphénolique provenant du curcuma. Ce polyphénol est un puissant anti-oxydant et anti-inflammatoire. De nombreuses études ont montré également son rôle en tant que modulateur de l'immunité en agissant sur les cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6 TNF α) et l'expression de NF- κ B (114, 117). Par son effet anti-inflammatoire, la curcumine représente donc une alternative nutritionnelle et thérapeutique dans la prise en charge des patients porteurs de la MC. Ainsi, dans un essai clinique il a été mis en évidence que l'adjonction de curcumine à un traitement au Pentasa® chez des patients avec une forme active de la MC, permettait d'obtenir une réponse clinique favorable et un taux de rémission supérieur au groupe placebo (114). Cependant, les effets du curcuma seul dans le traitement de la MC ne sont pas connus, et des études avec des populations de patients plus importantes sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Il faudra faire attention en cas de prise avec d'autres médicaments et compléments alimentaires car la curcumine peut avoir un effet anticoagulant mais il peut également faire baisser le taux de sucre dans le sang.

G. La vitamine D

La vitamine D a un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme phosphocalcique mais elle est également impliquée dans la différenciation et l'activité des cellules du système immunitaire. Les multiples bénéfices de la vitamine D notamment sur le fonctionnement du système immunitaire ont poussé les chercheurs à s'intéresser à celle-ci dans le traitement de la MC. Des études ont montré que la vitamine D intervenait directement sur le gène NOD2 (gène pouvant être altéré ou déficient chez certains patients atteint de MC) et donc sa supplémentation permettrait d'augmenter l'expression de ce gène. La vitamine D aurait aussi un rôle dans la protection de la fonction barrière de l'intestin et aussi qu'elle permettrait d'améliorer l'état de notre microbiote. D'autres études ont montré qu'une supplémentation en vitamine D chez des patients souffrant d'une MC en rémission permettait de diminuer le risque de récidive comparé à un groupe placebo (**114, 118**).

H. La bromélaïne

La bromélaïne est une enzyme protéolytique, issue de la tige d'ananas, ayant des propriétés anti-oedématueuses, anticoagulantes, antistatiques mais aussi anti-inflammatoire et d'immuno-modulation. En effet, des études ont démontrés que la bromélaïne permettait de diminuer la production de cytokines et de leucocytes et aussi de diminuer la migration des cellules immunitaires vers les sites inflammatoires dans les MCI (**115**). Des études plus approfondies sont cependant nécessaire pour mieux comprendre le mécanisme d'action et le rôle qu'elle pourrait jouer le traitement de la MC.

Il existe toutefois des limites quant à son utilisation de par son effet anticoagulant, à éviter chez les personnes à risques comme cité précédemment.

I. Les probiotiques et prébiotiques

Le rôle délétère de certains micro-organismes de la flore intestinale est fortement suspecté dans la MC, l'utilisation de probiotiques et/ou de prébiotiques pour modifier l'écosystème des patients atteint de MC peut être envisagé. Les probiotiques sont des micro-organismes vivants, généralement bactériens (les plus connus étant des lactobacilles ou des bifidobactéries), plus rarement des levures, qui exercent une action bénéfique sur l'hôte qui les ingère. Certains de leurs effets peuvent être dus soit à une modulation de l'écosystème intestinal soit des effets directs, comme par exemple par l'action des enzymes qu'ils

contiennent ou des produits de sécrétions. Ou encore des effets indirects par leur influence sur le système immunitaire.

Les prébiotiques dont des ingrédients non digestibles, le plus souvent des oligosaccharides, qui stimulent spécifiquement la croissance des bactéries, dans le côlon, susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte, au détriment des bactéries pathogènes. Ces fibres fermentescibles nourrissent de façon sélective les populations coliques de bifidobactéries. On dit alors qu'ils sont fortement bifidogènes. Les prébiotiques amènent les substrats et non les bactéries (**98, 112, 119**).

Les probiotiques et les prébiotiques ont permis d'améliorer ou de prévenir des colites ulcéreuses expérimentales chez l'animal, cependant chez l'homme les études n'ont pas montré d'efficacité dans le traitement de la MC, ni en phase active, ni pour maintenir un état de rémission quelle que soit la souche de probiotique testée (**98, 112, 114**).

En résumé, on peut affirmer que le concept d'immunonutrition est sans aucun doute un concept d'avenir qui permettra très certainement d'améliorer la tolérance et surtout l'efficacité des traitements nutritionnels. Cependant, d'autres études sont nécessaires afin de pouvoir démontrer les bénéfices réels de ces nutriments dans le traitement de la MC ainsi que leurs modalités optimales d'utilisation.

Chapitre 4 : Conseils à l'officine, rôle primordial du pharmacien

I- Nutrition et maladie de Crohn : Conseils diététiques sur l'alimentation usuelles

Comme on l'a vu précédemment, la MC est une pathologie affectant grandement l'état nutritionnel du patient. La composante alimentaire est donc très importante. A ce jour, aucune donnée scientifique n'a pu apporter la preuve que l'alimentation avait une influence sur le cours de la maladie. Il est donc important de rappeler au patient qu'il est important pour son état nutritionnel, d'avoir une alimentation aussi diversifiée et équilibrée. Cependant, selon le stade la maladie, il est vrai que certains aliments peuvent amplifier certains symptômes de la maladie (constipation, diarrhée). Il faudra donc à ce moment-là adapter le régime alimentaire afin de limiter au maximum ces symptômes.

A. Pendant les périodes de rémissions

Durant les phases de rémissions, il est conseillé d'avoir une alimentation équilibrée, saine et variée, répartie sur plusieurs repas dans la journée. Il est recommandé de manger lentement et calmement afin d'améliorer la digestion. Aucun aliment n'est interdit mais bien sûr il est grandement recommandé d'éviter les repas trop riche en graisse et trop copieux afin d'éviter les inconforts des digestions lentes. Cependant, chez les patients présentant des sténoses intestinales, il est primordial d'éviter les aliments qui risquent d'obstruer l'intestin ou bien de les consommer sous une forme plus adaptée. Il faut donc conseiller de bien mastiquer tous les aliments pour limiter le risque d'apparition de bouchon, de consommer sous forme mixée les aliments fibreux comme les fruits secs et les oléagineux, les fruits et légumes, aussi les aliments plus longs et plus fatigants à mâcher comme la viande. Toutefois, il semblerait que la noix de coco même sous forme de poudre pourrait former un bouchon dans l'intestin, on peut donc en consommer mais avec modération (**120, 121**).

B. Pendant les périodes de poussées

Le plus souvent, en période de poussée de la maladie, il est courant de proposer aux patients de suivre un régime alimentaire sans résidus afin de réduire les risques de diarrhées, de douleurs abdominales et d'occlusions. Ce régime va comporter une réduction voire une suppression totale des fibres alimentaires, nutriments non digérés, car ils augmentent le volume des selles ce qui aura tendance à aggraver les diarrhées. Les aliments à supprimer sont principalement les fruits crus ou cuits, les légumes crus ou cuits et les céréales complètes.

Ce régime, très restrictif, est souvent conseillé pour une durée assez courte de trois à quatre semaines, et adaptée en fonction des lésions et des symptômes du patient. Dès l'amélioration ou la disparition des signes cliniques, en pratique quand les selles redeviennent normales ou presque, il est conseillé d'élargir progressivement les apports alimentaires afin d'éviter l'apparition de carences d'autant plus que ce régime alimentaire de modifie pas le cours évolutif de la maladie mais agit uniquement sur les symptômes.

C. Pendant les corticothérapies

Quasiment tous les patients ayant une MC doivent suivre une corticothérapie lors des poussées de leur maladie, ainsi des mesures hygiéno-diététiques doivent être prises afin d'éviter l'apparition des effets secondaires liés au traitement. La corticothérapie favorise la rétention hydrosodée, il faut donc limiter les apports en sodium en essayant de cuisiner au maximum sans sel et de ne pas resaler son assiette à table, et d'éviter de consommer des aliments riches en sel comme la charcuterie, les fromages, les conserves, les condiments, les gâteaux apéritifs, les eaux gazeuses ... Cependant, il est inutile voir dangereux d'avoir recours à un régime sans sel strict car en cas de diarrhée importante cela favoriserait alors une déshydratation. La corticothérapie entraîne aussi une stimulation de l'appétit ainsi qu'une redistribution et une accumulation des graisses. Cependant ces phénomènes sont réversibles à l'arrêt du traitement et non influencées par un régime sans sel. Il sera donc conseillé de limiter les apports en sucres « rapides » comme les pâtisseries, les boissons sucrées... et de limiter les graisses comme le beurre et l'huile.

A l'inverse, les apports en protéines doivent être renforcés car, par leur action catabolique, les corticoïdes favorisent une diminution de la masse musculaire. Pour pallier à cela, il sera conseillé aux patients de consommer au moins deux fois par jour des aliments riches en protéines : viande, poissons, œufs, fromage, laitage... Enfin, la corticothérapie favorise la déminéralisation osseuse, il faudra donc augmenter les apports en calcium : lait, yaourt, eau minérale naturellement riche en calcium... (121, 123).

D. Régime après une chirurgie

Après une intervention chirurgicale, notamment lorsqu'elle comporte une résection intestinale, il est nécessaire de suivre un régime d'épargne intestinale afin de limiter les risques de survenue de diarrhée et de douleurs abdominales. Puis, par la suite, l'alimentation doit être reprise progressivement avec pour objectif de retrouver une alimentation la plus normale possible. Cependant chez certains patients opérés, après une résection intestinale ou en cas de stomie, on peut voir apparaître une diarrhée importante avec des selles

fréquentes et de volume important. Cette diarrhée pourra entraîner, parfois, des pertes importantes non seulement en eau mais aussi en électrolytes. Il faudra donc les compenser et augmenter suffisamment les apports alimentaires d'eau et de sel. Mais de manière générale il n'y a pas, du fait de l'intervention chirurgicale, d'aliments qui doivent être totalement supprimés de manière systématique. La tolérance des aliments et notamment des fibres alimentaires est variable d'un patient opéré à l'autre, il est plutôt recommandé d'avoir un régime alimentaire le plus proche de la normale et prendre si besoin des médicaments ralentissant le fonctionnement intestinal plutôt que l'inverse (121, 124, 125).

II- Traitements intercurrents et interactions médicamenteuses

En dehors du traitement de la MC elle-même, les patients peuvent être amenés à suivre d'autres traitements afin de traiter une pathologie intercurrente ou pour soigner les petits maux du quotidien. Le rôle du pharmacien est alors primordial, puisqu'il pourra conseiller au patient, après interrogation de celui-ci et ayant pris connaissance de sa pathologie, quels sont les médicaments contre-indiqués avec leur maladie. La majorité des médicaments peuvent être délivrés sans précaution particulière, toutefois un certain nombre d'entre eux nécessite d'être utilisé avec prudence, après avoir évalué les plus précisément le rapport bénéfice/risque

La consommation régulière d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou AINS, non salicylés peuvent entraîner l'apparition d'ulcères intestinaux à l'origine d'hémorragies intestinales et/ou coliques et peuvent induire des poussées ou révéler une MC jusque-là méconnue. Il n'existe aucune étude qui démontre formellement que la prise d'AINS expose à un risque accru de rechute de la maladie mais par précaution il est actuellement recommandé d'éviter ces médicaments en cas de MC. Les mêmes recommandations ont été formulées pour la prescription des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, les coxibs. Cependant les AINS et les coxibs sont formellement contre-indiqués chez les malades ayant une MC en poussée ou difficile à contrôler. De ce fait, le traitement symptomatique de la douleur se fera par la prise d'antalgiques de palier 1 ou 2 à base de paracétamol, associé ou non à des antispasmodiques en cas de douleurs abdominales, d'après les recommandations de l'HAS (126, 127).

Quelques travaux ont suggéré que la pilule contraceptive, surtout quand elle est fortement dosée, puisse très légèrement augmenter les risques de MC (128). Cependant, il est établi que chez les patientes atteintes de la MC, la prise de pilule ne modifie en rien

l'évolution de la maladie (128). La fréquence d'apparition des poussées de la maladie est la même que chez des patientes qui ne sont pas sous pilule contraceptive. Il n'y a donc pas de raison de recommander d'autres méthodes de contraception chez ces patientes. S'il existe une forte inflammation, l'utilisation des pilules estrogéniques fortement dosées, est à éviter du fait du risque accru de thrombose veineuse surtout en cas de tabagisme associé. Dans ce cas, on conseillera l'utilisation de pilules minidosées. Il faudra aussi être vigilant concernant les patientes ayant subi une chirurgie avec résection intestinale sur une portion importante de l'intestin grêle ou lors de diarrhées sévères. Dans ces deux cas, la pilule est moins bien absorbée au niveau digestif et en conséquence potentiellement moins efficace. On pourra alors proposer d'autres alternatives comme les patchs ou l'anneau vaginal (128, 129).

La MC en elle-même ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation des vaccins, elle est même recommandée chez les patients atteints de MC, traités par immunosupresseurs, car ils sont plus sensibles aux pathologies infectieuses. Cependant, seuls les vaccins inactivés ou recombinants (comprenant des micro-organismes entiers tués ou certains de leur composants purifiés comme des toxines) sont autorisés chez tous les patients. En revanche, les vaccins vivants atténués (comprenant des virus ou bactéries vivantes qui ont perdu leur pouvoir pathogène) sont contre indiqués chez les patients sous immunosupresseurs et donc immunodéprimés pour éviter notamment le risque de réversion de l'atténuation du virus ou de la bactérie. Avant de pouvoir les utiliser, il est conseillé d'attendre au moins trois mois après l'arrêt du traitement immunosupresseur (130).

Vaccins vivants atténués (Voie d'administration)	Vaccins inactivés ou recombinants (Voie d'administration)
Fièvre jaune (Sscut, IM) Oreillons (Sscut, IM) Rougeole (Sscut, IM) Rubéole (Sscut, IM) Poliomyélite (orale) Tuberculose (intradermique) Varicelle (Sscut)	Tétanos (Sscut, IM) Diptéria (Sscut, IM) Coqueluche (Sscut, IM) Méningocoque (Sscut, IM) Poliomyélite (Sscut, IM) Grippe (Sscut, IM) Hépatite A (IM) Hépatite B (IM) Pneumocoque (IM) Fièvre typhoïde (IM) Haemophilus (Sscut, IM)

(Sscut : sous-cutanée; IM : intramusculaire)

Tableau 8 : Liste des vaccins vivants atténués et des vaccins inactivés (130)

III- Aide au sevrage tabagique

L'arrêt du tabac est indispensable et doit être une priorité chez les patients atteint de MC. Comme nous l'avons vu précédemment, il est prouvé que le fait de fumer est un risque d'aggravation de la MC et multiplie par deux le risque de développer la maladie. À l'inverse le fait d'arrêter de fumer diminue grandement le risque de rechute. Aussi, la récidive post-chirurgicale, qui est assez caractéristique de la maladie, survient plus rapidement chez les patients opérés qui fument que chez ceux qui ne fument pas (125). En conséquence, les patients fumeurs sont plus souvent opérés que les non-fumeurs. Il est donc nécessaire que les patients fumeurs atteint de la MC arrête de fumer. (125, 126)

Le rôle du pharmacien est donc d'accompagner le patient dans cette démarche soit en l'incitant à débuter un sevrage tabagique soit en l'encourageant à persévéérer dans sa démarche s'il a déjà commencé. La motivation est vraiment une des conditions indispensable à l'arrêt du tabac mais à lui seul il ne suffit pas, dans la majorité des cas, à arrêter totalement et définitivement. Les programmes d'aide au sevrage tabagique reposent sur : d'une part, d'un soutien psychologique et, d'autre part, sur le traitement substitutif si le patient est dépendant. Il permettra de soulager les symptômes de sevrage, de réduire l'envie de fumer et de prévenir les rechutes. Cependant, il ne faut malheureusement pas espérer un effet réversible à l'arrêt du tabac, un patient dépendant au tabac le sera à vie, même s'il ne fume plus.

Le tabagisme est une maladie qui entraîne une dépendance à la nicotine. En effet, il va y avoir une augmentation du nombre de récepteurs nicotiniques transmembranaires. Le traitement substitutif visera donc à supprimer le manque et à réduire la dépendance en diminuant le nombre de récepteurs disponibles en surface. La substitution nicotinique, quasi indispensable en cas de dépendance physique, utilise la nicotine à des dosages différents et sous différentes formes galéniques : les gommes, les patchs, les sprays buccaux, les inhalateurs, les comprimés sublinguaux et les comprimés à sucer. En fonction de la consommation de tabac et des préférences du patient, la forme galénique utilisée ne sera pas toujours la même. Si le patient ne souhaite pas penser à son sevrage, on lui conseillera plutôt un patch mais s'il souhaite contrôler personnellement son traitement, il vaut mieux l'orienter vers les comprimés à sucer ou les gommes à mâcher. Il est toutefois possible d'associer deux dispositifs nicotiniques différents ce qui permettra une meilleure efficacité. En effet, il est primordial de couvrir les envies de base par l'usage d'un patch mais aussi les envies plus passagères et plus intenses par la prise de comprimé ou de gomme. Ce traitement présente peu d'effets indésirables, comme par exemple une irritation, une sécheresse de la bouche, des maux de tête ou des nausées.

Le sevrage proprement dit va se dérouler en deux phases. La première, qui va durer approximativement trois mois, va correspondre à l'initiation du traitement. Le patient, durant cette phase prend une gomme ou un comprimé dès qu'il ressentira l'envie de fumer. La seconde phase, consistera à diminuer progressivement les doses de nicotine jusqu'à l'arrêt complet, il faut compter environ six à huit semaines. Toutefois, il s'agit d'une moyenne, le traitement peut être prolongé si nécessaire, notamment en cas de dépendance forte ou si l'envie de fumer est toujours présent après plusieurs semaines (**133, 134**). Différents personnels de santé sont habilités à prescrire des substituts nicotiniques : les médecins, les sages-femmes, les infirmiers, les chirurgiens-dentistes ou encore les kinésithérapeutes. L'ordonnance ainsi délivrée, permettra aux patients d'aller en pharmacie récupérer leur traitement de substitution. Depuis le 1^{er} janvier 2019, ces traitements sont remboursés sur prescription à 65% par l'assurance maladie obligatoire (**135**).

IV- Accompagnements des patients face aux questions du quotidien

L'annonce du diagnostic chez des patients atteint de la MC peut avoir un impact sur la vie quotidienne, par les symptômes qu'elle entraîne, mais également au niveau psychologique et social. Il sera nécessaire de rassurer les patients et de pouvoir répondre à toutes leurs interrogations dans la mesure du possible de notre fonction de pharmacien.

Voici une liste de questions, non exhaustives, que les patients peuvent être amenés à se poser et les réponses que nous pouvons apporter en tant que professionnel de santé.

- Concernant la grossesse
- 1) La maladie est-elle transmissible à mon enfant ?
Non, la MC est une maladie multifactorielle comprenant des facteurs génétiques mais pas seulement. Le fait de posséder un gène de prédisposition, le NOD2/CARD15, n'est pas suffisant pour prédire si la maladie se déclarera.
 - 2) La maladie de crohn rend elle stérile ?
Non, en effet on peut observer une baisse de nombre de grossesse par rapport à la population générale mais cela semble liée essentiellement à une crainte chez les patientes de démarrer une grossesse plutôt qu'à la baisse de la fertilité.
 - 3) Doit-on arrêter tout traitement durant la grossesse ?
Non, il est impératif de maintenir la patiente en rémission afin d'éviter une maladie active qui pourrait avoir des effets délétère pour le fœtus. La majorité des médicaments efficaces dans la MC peuvent être utilisés au cours de la grossesse sauf le méthotrexate qui est formellement contre-indiqué car il pourrait entraîner des

malformations graves chez le fœtus. Il est nécessaire d'informer le médecin du désir de grossesse afin de stopper le traitement en amont.

- Concernant la vaccination

1) Les vaccins peuvent-ils déclencher une crise ?

Non, le risque que la vaccination puisse déclencher une poussée de la maladie n'a jamais été confirmé, alors le risque d'infection est lui bien réel et il est supérieur ou au moins égal à celui de la population générale.

2) Est-il possible de vacciner mon nourrisson alors que j'ai poursuivi mon traitement immunosuppresseur durant ma grossesse ?

Oui, mais certaines précautions doivent être prises car la prise d'immunosuppresseur chez la femme enceinte entraîne une diminution des défenses immunitaires du bébé à la naissance. Seuls les vaccins vivants atténués peuvent présenter un risque chez l'enfant, du fait du retour possible de la virulence du vaccin. Un temps d'attente sera nécessaire en fonction de la dernière prise du traitement selon les indications de médecins. Les vaccins inactivés pourront être administrés suivant les recommandations du calendrier vaccinal.

- Concernant le sevrage tabagique

1) Puis-je continuer de fumer malgré la maladie ?

Oui, mais il est très fortement recommandé d'arrêter car il augmente le risque de crise de 50%, le nombre d'opérations est augmenté et en cas de chirurgie les fumeurs ont 3 fois plus de complications.

2) Y-a-t-il un bénéfice à arrêter le tabac ?

Oui, en premier lieu il permet de diminuer les risques liés au tabagisme tels que les cancers, les maladies cardiovasculaires... De plus, dans le cadre de la maladie il évitera les rechutes et les risques de complications en cas de chirurgie.

- Concernant la nutrition

1) Existe-t-il des recommandations nutritionnelles relatives à la MC ?

Non, il n'existe pas de régime spécifique recommandé mais il doit être adapté en fonction des symptômes de chaque patient. L'alimentation doit rester le plus équilibrée et diversifiée possible afin d'éviter toutes carences nutritionnelles.

Chapitre 5 : Les traitements de maladie de Crohn : de nouvelles pistes

A l'heure actuelle, les médicaments utilisés dans le traitement de la MC ne permettent pas de guérir définitivement de la maladie et peuvent parfois se solder par un échec à plus ou moins long terme, pouvant entraîner une aggravation plus ou moins rapide de la maladie. Les recherches médicales et les études cliniques ne cessent de progresser, ainsi de nouvelles thérapies innovantes, qui relèvent toujours du domaine de la recherche clinique peuvent être tentées chez certains patients (cas d'échappement thérapeutique ou pour des formes évoluées et graves de la maladie).

I- La transplantation fécale

Le rôle du microbiote intestinal est clairement démontré dans la physiopathologie de la MC, la transplantation fécale est donc une stratégie intéressante dans le traitement de la maladie. La transplantation fécale, est une procédure expérimentale qui consiste à insérer des matières fécales provenant d'un donneur sain dans le gros intestin d'un receveur malade afin de restaurer son microbiote. La seule indication reconnue de la transplantation fécale en pratique clinique est l'infection à *Clostridium difficile* récidivante. Le but de ce traitement expérimental au cours de la MC est de rétablir l'équilibre de la flore bactérienne commensale chez les patients en "ensemencant" l'appareil digestif avec les espèces bactériennes déficitaires afin de rétablir une flore fonctionnelle et opérante, ce qui rééquilibre l'immunité intestinale et diminue les mécanismes inflammatoires locaux.

A l'heure actuelle, des études sont en cours, afin de savoir quelles sont les conséquences, à long terme, de la modification du microbiote chez des patients atteints de la MC. Aussi, la recherche est très active pour développer des microbiotes « artificiels » composés de bactéries cultivées en laboratoire et choisies pour leurs effets dans une pathologie donnée, ce qui permettrait d'avoir un produit contrôlé, stable et d'approvisionnement régulier (**136-138**).

II- La neurostimulation du nerf vagal

Notre tube digestif est relié au cerveau par des millions de neurones via le nerf vague (NV). Ce NV a des propriétés anti-inflammatoires, décrites pour la première fois par un chercheur américain, le Dr Tracey (**133**). En effet, l'acétylcholine libérée à l'extrémité des fibres du NV inhibe la libération de TNF α par les macrophages.

Cette propriété anti-TNF du NV semble une bonne alternative dans le traitement de la MC. La neurostimulation vagale peut avoir un intérêt dans une approche thérapeutique non médicamenteuse en alternative aux anti-TNF conventionnels ou en alternative aux thérapies médicamenteuses classiques (**139-141**).

La neurostimulation vagale consiste en une stimulation électrique, fréquente et de faible intensité, du NV. Une électrode est implantée, par chirurgie, autour du nerf vague dans le cou et est reliée à un neurostimulateur qui va envoyer un influx nerveux, toutes les 5 minutes par exemple, pour stimuler le nerf et potentialiser son rôle anti-inflammatoire. Cette technique est actuellement toujours en cours d'essai clinique au CHU de Grenoble chez des patients atteints de la MC. Malgré le petit nombre de patient inclus dans l'essai, les résultats sont très encourageants. Les patients traités témoignent d'une diminution significative de la douleur et 2/3 sont en rémission avec cicatrisation des lésions intestinales (**140, 141**).

Conclusion

A ce jour, la pathogénie exacte de la maladie de Crohn n'est toujours pas élucidée malgré les nombreuses pistes explorées et les nombreuses recherches effectuées. Il s'agirait d'une maladie multifactorielle dont la physiopathologie est influencée par des facteurs génétiques et environnementaux ainsi que par une flore intestinale altérée et par un dysfonctionnement immunitaire

Les nombreux symptômes de cette maladie ont un impact variable sur la qualité de vie des patients et peuvent être plus ou moins invalidants au quotidien en fonction de la fréquence mais aussi de la sévérité des poussées de la maladie.

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif de la maladie. Cependant, de nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années permettant au patient de pouvoir vivre avec leur maladie en phase rémission le plus longtemps possible.

Comme nous l'avons vu dans cette thèse, il est possible de donner de nombreux conseils adaptés à chaque patient et c'est là que le rôle de pharmacien est important vis-à-vis du patient.

Bibliographie

- (1) Péquignot H., Dormont J., Etienne J-P. et al. (1964). Entérite régionale (Maladie de Crohn). *Précis de pathologie médicale : tome 3*. Paris : Masson et compagnie. p.387.
- (2) Hepatoweb. Gros plan sur la maladie de Crohn [En ligne]. (Consulté le 15 février 2017).
Disponible sur : <http://hepatoweb.com/Crohn-Atteintes.php>
- (3) Dray X. et Marteau P. (2007). Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. *La revue du praticien*. Vol.57. p.2305-2311
- (4) Geboes K. et Jouret A. (1999). Aspects macroscopiques et microscopiques des maladies inflammatoires coliques chroniques idiopathiques (MICI). *Acta endoscopica*. Vol.29 n°3. p.175-188.
- (5) CREGG : Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie. Mémo pratique MICI (2010).
Disponible sur : https://www.gastroenterologue-poitiers.fr/wp-content/uploads/media/pdf/mici/memo/fiche_pratique.pdf
- (6) Zhang Y-Z., Li Y-Y. (2014). Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. Vol.20 n°1. p.91-99. [En ligne]. (Consulté le 14 février 2017).
Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886036/>
- (7) Caulin C. Coordinateur scientifique (2013). Maladie de Crohn. *Vidal Recos, recommandations en pratique 2014. 5^{ème} édition*. Issy les Moulineaux : Vidal. p.575.
- (8) Yulan Y., Zhi P., Weichang C. et al. (2015). The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. Vol.8 n°12. p.22529-22542. [En ligne]. (Consulté le 16 février 2017).
Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730025/>
- (9) WGO : World Gastroenterology Organisation. Global guidelines : Inflammatory Bowel Disease [En ligne]. Mise à jour en 2015. (Consulté le 14 février 2017).
Disponible sur : <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-french>
- (10) AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Observatoire national des MICI [En ligne]. Mise à jour en 2013. (Consulté le 15 février 2017).
Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/la-recherche/observatoire-national-des-mici/les-mici-en-france.html>
- (11) Weill B., Batteux F. (2003). *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Bruxelles : De Boeck. 312 P.
- (12) Maladie de Crohn : Maladie inflammatoire chronique du système digestif. Les symptômes liés à la maladie [En ligne]. Mise à jour en 2015. (Consulté le 16 mars 2017).
Disponible sur : <http://maladiedecrohn.fr/symptome.php>

(13) AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Fréquence et symptômes. [En ligne]. Mise à jour en 2013. (Consulté le 16 mars 2017).

Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/maladie-de-crohn/frequence.html>

(14) MaladieCrohn : tout savoir sur la maladie. Complications de la maladie de Crohn. [En ligne]. (Consulté le 18 mars 2017).

Disponible sur : <http://www.maladiecrohn.fr/complications-maladie-de-crohn/>

(15) Coelho J., Soyer P., Pautrat K. et al (2009). Prise en charge des sténoses iléales de maladie de Crohn. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.33 n°33S. P.75-81. [En ligne]. (Consulté le 18 mars 2017).

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/228473/main.pdf>

(16) Chevaux J.-B., Bulois P. (2013). Sténoses intestinales du côlon et du grêle au cours des MICI. *Acta Endoscopica*. Vol.43 n°3. P.129-133. [En ligne]. (Consulté le 18 mars 2017).

Disponible sur :

http://www.sfed.org/files/documents_sfed/files/recommandations/MICI_stenosecolongrele.pdf

(17) Pariente B., Bouhnik Y. (2011). Maladie de Crohn du grêle. *Post'U FMC-HGE*. P.115-124. [En ligne]. (Consulté le 12 février 2017).

Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/maladie-de-crohn-du-grele/>

(18) Ouakaa-Kchaou A., Romdhane H., Hefaidh R. et al (2009). Les manifestations extra-intestinales au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.33 P.275. [En ligne]. (Consulté le 20 mars 2017).

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/212721/p-295-les-manifestations-extra-intestinales-au-cou>

(19) Bonnet J., Roux M.-E., Rybojad M. et al (1999). Manifestations cutanéo-muqueuses extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépato-Gastro et Oncologie Digestive*. Vol.6 n°2. P113-122. [En ligne]. (Consulté le 20 mars 2017).

Disponible sur : http://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/manifestations_cutaneo_muqueuses_extra_intestinales_des_maladies_inflammatoires_chroniques_de_lintestin_150283/article.phtml?tab=texte

(20) AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Symptômes extra digestifs. [En ligne]. Mise à jour en 2013. (Consulté le 05 avril 2017).

Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/categorie/maladie-de-crohn-rch/symptomes-extra-digestifs.html>

(21) Revue de santé. Erythème noueux (2012). [En ligne]. (Consulté le 6 avril 2017).

Disponible sur : <http://www.revuedesante.com/Article/eryth-me-noueux-177.html>

- (22) MaladieCrohn : tout savoir sur la maladie. Diagnostic de la maladie de Crohn. [En ligne]. (Consulté le 6 avril 2017). Disponible sur : <http://www.maladiecrohn.fr/diagnostic-maladie-de-crohn/>
- (23) Maladie de Crohn : vivre avec la maladie de Crohn. Diagnostic et traitement. [En ligne]. (Consulté le 6 avril 2017). Disponible sur : <http://www.maladie-de-crohn.be/fr/article/diagnostic-traitement-2/diagnostic-10/comment-diagnostique-t-on-la-maladie-de-crohn-.php>
- (24) Maladie de Crohn : Tout ce qu'il faut savoir, causes, conséquences,... Diagnostic de la maladie de crohn. [En ligne]. (Consulté le 11 avril 2017). Disponible sur : <http://www.maladiedecrohn.com/diagnostic/>
- (25) Inserm. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). [En ligne]. (Consulté le 11 avril 2017). Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici>
- (26) Desreumaux P., Bourreille A., Colombel J-F (2003). Physiopathologie des MICI : « qu'en est-il des test diagnostiques et prédictifs non invasifs ? ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 27. P.81-86. [En ligne]. (Consulté le 12 avril 2017). Disponible sur : http://www.em-consulte.com/showarticlefile/99700/pdf_48180.pdf
- (27) Kuna T-A (2013). Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochémia Medica*. Vol. 23 n°1. P. 28-42. [En ligne]. (Consulté le 13 avril 2017). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900099/>
- (28) Kirchgesner J., Sokol H. (2015). Explorations biologiques dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Feuilles de Biologie*. N°322. P. 5-12. [En ligne]. (Consulté le 13 avril 2017). Disponible sur : <http://www.laboratoires-maymat.fr/contenu/fckn/file/exploration%20biologique%20des%20MICI.pdf>
- (29) Maladie de Crohn : Tout ce qu'il faut savoir, causes, conséquences,...Les analyses biologiques. [En ligne]. (Consulté le 13 avril 2017). Disponible sur : <http://www.maladiedecrohn.com/les-analyses-biologiques/>
- (30) Hepatoweb. Examens complémentaires lors de la Maladie de Crohn [En ligne]. (Consulté le 14 septembre 2017). Disponible sur : <http://hepatoweb.com/Crohn-examens.php>
- (31) Heresbach D., Heresbach-Le Berre N., Ramée M.P et al (1999). Fréquence et valeur pronostique du granulome épithélioïde au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 23. P.1376-1387. [En ligne]. (Consulté le 14 septembre 2017). Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98156/index.pdf>
- (32) Maladie de Crohn : Tout ce qu'il faut savoir, causes, conséquences,...Les examens endoscopiques. [En ligne]. (Consulté le 17 septembre 2017). Disponible sur : <http://www.maladiedecrohn.com/examen-endoscopique/>

- (33) Gagneux-Brunon A. et Roblin X. (2010). Orientations diagnostiques devant une lésion granulomateuse du tractus digestif. *Hepato-Gastro et Oncologie digestive*. Vol. 17 n°4. P.273-281. [En ligne]. (Consulté le 17 septembre 2017).
 Disponible sur : http://www.jle.com/download/hpg-285650-orientations_diagnostiques_devant_une_lesion_granulomateuse_du_tractus_digestif--WdozSH8AAQEAADGYOTcAAAAR-a.pdf
- (34) Bonnaud G. et Bourreille A. (2013). Capsule endoscopique de l'intestin grêle et du colône en cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ou de suspicion de MICI. *Acta Endoscopica*. Vol.43 n°2. [En ligne]. (Consulté le 17 septembre 2017).
 Disponible sur :
http://www.sfed.org/files/documents_sfed/files/recommandations/MICI_capsulegrelecolon.pdf
- (35) Flamant M. et Boureille A. (2007). Vidéo-capsule endoscopique et MICI. *Hepato-Gastro*. Vol. 14. P.6-13. [En ligne]. (Consulté le 17 septembre 2017).
 Disponible sur : http://www.jle.com/download/hpg-272917-video_capsule_endoscopique_et_mici--Wdo4xH8AAQEAACe418kAAAAA-a.pdf
- (36) Pilleul F. et Kamaoui I. (2009). Maladie de Crohn : quelle imagerie, quand, comment, nouveautés ? *Hepato-Gastro*. Vol. 16 n°6. P.395-406. [En ligne]. (Consulté le 18 octobre 2017).
 Disponible sur : http://www.jle.com/download/hpg-282915-maladie_de_crohn_quelle_imagerie_quand_comment_nouveautes --Wd4-s38AAQEAAGV-WrcAAAJ-a.pdf
- (37) Maladie de Crohn : Tout ce qu'il faut savoir, causes, conséquences,...Les examens radiologiques. [En ligne]. (Consulté le 18 octobre 2017).
 Disponible sur : <http://www.maladiedecrohn.com/examens-radiologiques/>
- (38) Cousin F., Meunier P. et Louis E. (2013). Maladie de Crohn et entéro-IRM : évaluation de l'activité de la maladie et du dommage tissulaire. *Revue Medicale Suisse*. Vol. 9. P.1502-1506. [En ligne]. (Consulté le 18 octobre 2017).
 Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-395/Maladie-de-Crohn-et-entero-IRM-evaluation-de-l-activite-de-la-maladie-et-du-dommage-tissulaire>
- (39) SNFGE : Société Nationale Française de Gasto-Entérologie. Abrégé d'hépato-gastro-entérologie et de chirurgie digestive : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'adulte et l'enfant. [En ligne].
 Disponible sur : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/Abrege-HGE/abrege-hge-cd_2015_chap18_item279_ue8_sans_illustrations.pdf
- (40) Marthény L., Laurent V., De Boissieu O. et al (2012). Actualité du diagnostic des MICI. *Post'UFMC-HGE*. P.247-252. [En ligne].
 Disponible sur : <https://www.fmchgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2012/carbonnel.pdf>

- (41) Sartor RB. (2006). Mechanisms of Disease : pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*. Vol.3 n°7. P.390-407. [En ligne]. (Consulté le 18 février 2017).
 Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16819502>
- (42) Wallace KL., Zheng LB., Kanazawa Y., et al. (2014). Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. Vol.20 n°1. P.6-21. [En ligne]. (Consulté le 18 février 2017).
 Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24415853>
- (43) Abreu MT., Fukata M. et Arditi M. (2005). TLR Signaling in the Gut in Health and Disease. *The Journal of Immunology*. Vol. 174 n°8. P.4453-4460. [En ligne]. (Consulté le 18 février 2017).
 Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15814663>
- (44) Bonen DK., Ogura Y., Nicolae DL. et al (2003). Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology*. Vol. 124 n°1. P.140-146. [En ligne]. (Consulté le 18 février 2017).
 Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12512038>
- (45) Rogler G. (2007). The effects of NOD2/CARD15 mutations on the function of the intestinal barrier. *Journal of Crohn's and Colitis*. Vol. 1. P.53-60. [En ligne]. (Consulté le 20 février 2017).
 Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873994607000475>
- (46) Jones SC., Banks RE., Haidar A. et al (1995). Adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. Vol. 36 n°5. P.724-730. [En ligne]. (Consulté le 20 février 2017).
 Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541009>
- (47) Parronchi P., Romagnani P., Annunziato F. et al (1997). Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *The American Journal of Pathology*. Vol. 150 n°3. P.823-832. [En ligne]. (Consulté le 20 février 2017).
 Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1857889/>
- (48) Duerr RH., Taylor KD., Brant SR et al (2006). A genome-wide association study IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. Vol. 314 n°5804. P.1461-1463. [En ligne]. (Consulté le 20 février 2017).
 Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17068223>
- (49) Brand S. (2008). Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. Vol. 58 n°8. P.1152-1167. [En ligne]. (Consulté le 20 février 2017).
- (50) Cellier C., Cervoni JP., Patey N. et al (1997). Adhérence cellulaire et maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Paris : Masson. P.832.
- (51) Orholm M., M.D., Munkholm P. et al (1991). Familial Occurrence of Inflammatory Bowel Disease. *The New England Journal of Medicine*. Vol.324. P.84-88. [En ligne]. (Consulté le 22 février 2017).
 Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984188>

- (52) Orholm M., Binder V., Sorensen TI. et al (2000). Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. Vol.35 n°10. P.1075-1081. [En ligne]. (Consulté le 22 février 2017). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11099061>
- (53) Halfvarson J., Bodin L., Tysk C. et al (2003). Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort : a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*. Vol.124 n°7. P.1767-1773. [En ligne]. (Consulté le 22 février 2017). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12806610>
- (54) Franke A., McGovern D.P.B., Barrett J.C. et al (2010). Meta-analysis Increases to 71 loci the Tally of Confirmed Crohn's Disease Susceptibility Loci. *Nature Genetics*. Vol.42 n°12. P.1118-1125. [En ligne]. (Consulté le 25 février 2017). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3299551/>
- (55) Felley C. (2006). Les apports de NOD2/CARD15 dans la prise en charge de la maladie de Crohn. *Hépato-Gastro*. Vol 13. n°6. P.429-432. [En ligne]. (Consulté le 25 février 2017). Disponible sur : http://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/les_apports_de_nod2_card15_dans_la_prise_en_charge_de_la_maladie_de_crohn_272150/article.phtml
- (56) Hampe J., Franke A., Rosenstiel P., et al (2007). A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nature Genetics*. Vol.39 n°207. P.207-211. [En ligne]. (Consulté le 28 février 2017). Disponible sur : <http://www.nature.com/ng/journal/v39/n2/full/ng1954.html>
- (57) Parkes M., Barrett J.C., Prescott N. et al (2007). Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn disease susceptibility. *Nature Genetics*. Vol.39 n°7. P.830-832. [En ligne]. (Consulté le 28 février 2017). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2628541/>
- (58) Duerr R.H., Taylor K.D., Brant S.R. et al (2006). A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene. *Science*. Vol.314 n°5804. P.1461-1463. [En ligne]. (Consulté le 1^{er} mars 2017). Disponible sur : <http://science.sciencemag.org/content/314/5804/1461.long>
- (59) Biocodex. Le microbiote intestinal : un organe à part entière. Description du microbiote [En ligne]. (Consulté le 05 mars 2017). Disponible sur : <http://www.microbiote-intestinal.fr/description-du-microbiote>
- (60) Inserm. Microbiote intestinal et santé. [En ligne]. (Consulté le 05 mars 2017). Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/microbiote-intestinal-et-sante>
- (61) Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E. et al (2006). Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. Vol. 55 n°2. P.205-211. [En ligne]. (Consulté le 12 mars 2017). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856500/pdf/205.pdf>

- (62) Sokol H., Pigneur B., Watterlot L. et al (2008). *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *PNAS*. Vol. 105 n°43. P.16731-16736. [En ligne]. (Consulté le 14 mars 2017). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2575488/>
- (63) Louis E., Marteau P. (2010). *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : progrès en hépato-gastroentérologie*. Rueil-Malmaison : Doin. 328 P.
- (64) Jantchou P., Monnet E., Carbonnel F. (2006). Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.30 n°6-7. P.859-867. [En ligne]. (Consulté le 14 mars 2017). Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/129935>
- (65) Cortot A., Pineton de Chambrun G., Vernier-Massouille G. et al (2009). Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.33 n°8-9. P.681-691. [En ligne]. (Consulté le 14 mars 2017). Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/226459>
- (66) Parkes GC., Whelan K., Lindsay JO. Et al (2014). Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *Journal of Crohn's and colitis*. Vol.8 n°8. P.717-725. [En ligne]. (Consulté le 14 mars 2017). Disponible sur : <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1016/j.crohns.2014.02.002>
- (67) Kozuch P. et Hanauer S. (2008). Treatment of inflammatory bowel disease : A review of medical therapy. *World Journal of Gastroenterology*. Vol.14 n°3. P.354-377. [En ligne]. (Consulté le 10 mai 2018). Disponible sur : <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v14/i3/354.htm>
- (68) Coelho. J et Marteau P. (2009). Place des 5-ASA dans le traitement des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *Post'UFMC-HGE*. P.79-84. [En ligne]. (Consulté le 10 mai 2018). Disponible sur : <http://www.fmchgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/532.pdf>
- (69) Boumedien F. et Nolet M-P. (2010). La maladie de Crohn et les thérapies biologiques. *Quebec Pharmacie*. Vol.57 n°4. P.29-36
- (70) HAS : Haute Autorité de Santé. Salazopyrine(sulfasalazine), aminosalicylé (2019). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908481/fr/salazopyrine-sulfasalazine-aminosalicyle
- (71) Vidal. Traitements de la maladie de Crohn. Mis à jour en avril 2018. [En ligne]. (Consulté le 10 mai 2018). Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/3751/crohn_maladie_de/traitements/#d5136e317

- (72) Vital Durand D. et Le Jeunne C. (2012). Gastro-Entérologie et Hépatologie. Anti-inflammatoires coliques : Acide 5-aminosalicylique. *Dorosz-Guide pratique des médicaments*. Lonrai : Maloine. P.880-883.
- (73) Hepatoweb. Gros plan sur la maladie de Crohn [En ligne]. (Consulté le 11 mai 2018). Disponible sur : <http://hepatoweb.com/Crohn-Traitements.php>
- (74) Lémann M., Gornet J-M., Allez M. et al. (2004). Pour un usage raisonné des corticoïdes dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépato-Gastro et Oncologie Digestive*. Vol.11 n°3. [En ligne]. (Consulté le 11 mai 2018). Disponible sur : http://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/pour_un_usage_raisonne_des_corticoides_dans_les_maladies_inflammatoires_chroniques_de_lintestin_262478/article.phtml?tab=texte
- (75) Pharmacomédicale. Corticoïdes : les points essentiels. [En ligne]. (Consulté le 11 mai 2018). Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
- (76) Vital Durand D. et Le Jeunne C. (2012). Immunologie-Allergologie. Corticoïdes de synthèse. *Dorosz-Guide pratique des médicaments*. Lonrai : Maloine. P.1070-1075.
- (77) Tréton X., Tanasa C. et Bouhnik Y. (2007). Immunosupresseurs et MICI. *Hépato-Gastro*. Vol.14 P.14-25.
- (78) Tréton X et Bouhnik Y. (2010). Place des thiopurines dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Hepato-gastro et Oncologie digestive*. Vol.17 n°6. P533-539. [En ligne]. (Consulté le 17 mai 2018). Disponible sur : http://www.jle.com/download/hpg-286923-place_des_thiopurines_dans_le_traitement_des_maladies_inflammatoires_chroniques_intestinales_mici--WxvLzX8AAQEAAL2dxkAAAK-a.pdf
- (79) Rubio A. et Ruemmele F. (2011). Indications et utilisation des immunosupresseurs dans les MICI. *Mtpédiatrie*. Vol.14 n°3. P197-202. [En ligne]. (Consulté le 17 mai 2018). Disponible sur : http://www.jle.com/download/mtp-289171-indications_et_utilisation_des_immunosupresseurs_dans_les_mici--WxuZz38AAQEAACnm@LoAAAK-a.pdf
- (80) Desreumaux P., Cortot A. et Colombel J-F. (1999). Traitements immunosupresseurs au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *La Lettre de l'Hépato-Gastroentérologue*. Vol.2 n°3.
- (81) Vital Durand D. et Le Jeunne C. (2012). Cancérologie Hémopzties malignes. Antimétabolites : Antifoliques. *Dorosz-Guide pratique des médicaments*. Lonrai : Maloine. P.354-355.
- (82) CREGG : Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie. My MICI book : les étapes du traitement médical. (mars2019) [En ligne]. (Consulté le 30 mars 2019). Disponible sur : <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-etapes-du-traitement-medical/>

(83) Peyrin-Biroulet L. (2008). Anti-TNF et maladie de Crohn. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.32 n°5. P.478-481. [En ligne]. (Consulté le 17 juin 2018).

Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/en/article/164705>

(84) Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Fiches médicaments : Certolizumab Pegol CIMZIA (2016).

Disponible sur : <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/203-certolizumab-pegol-cimzia.html>

(85) Sands B., Sandborn WJ., Van Assche G. et Al (2017). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflammatory bowel disease*. Vol 23 n°1. P.97-106

(86) Amiot A., Grimaud J-C., Peyrin-Biroulet L. et al (2016). Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Vol 14 n°1. P.1593-1601

(87) Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Fiches médicaments : Ustekinumab STELARA®(2017).

Disponible sur : <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/185-ustekinumab-2016.html>

(88) HAS : Haute Autorité de santé. Evaluation et recommandation : STELARA, immunosupresseur des interleukines (2017).

Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2751848/fr/stelara-ustekinumab-immunosupresseur-inhibiteur-des-interleukines

(89) MaladieCrohn : tout savoir sur la maladie. Traitement de la maladie de Crohn. [En ligne]. (Consulté le 16 janvier 2018).

Disponible sur : <http://www.maladiecrohn.fr/complications-maladie-de-crohn/>

(90) Manceau G., Panis Y. (2011). Traitement chirurgical de la maladie de Crohn. *Post'U FMC-HGE*. P.125-131. [En ligne]. (Consulté le 16 janvier 2018).

Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2011/traitemen-tchirurgical-de-la-maladie-de-crohn.pdf>

(91) Académie National de Médecine. Maladie de Crohn : état actuel du traitement chirurgical. Séance du 26 juin 2007 [En ligne]. (Consulté le 16 janvier 2018).

Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/maladie-de-crohn-etat-actuel-du-traitement-chirurgical/>

(92) Panis Y. (2003). Prise en charge chirurgicale des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : les consensus et les controverses. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.14 n°3. P.92-97.

(93) Bouhnik Y. et Panis Y. (2003). Prise en charge médico-chirurgicale de la maladie de Crohn fistulisante : traitement médical ou chirurgie ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.27 n°3 P98-103. [En ligne]. (Consulté le 16 janvier 2019).

Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/en/article/99703>

- (94) Société Nationale Française de Colo-Proctologie. Traitement des lésions anopérinéales de la maladie de Crohn. (janvier 2019) [En ligne]. (Consulté le 18 janvier 2019).
 Disponible sur : <https://www.sncfp.org/informations-maladies/maladie-de-crohn-recherche/traitemet-lesions-anopérinéales-de-maladie-de-crohn/>
- (95) CREGG : Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie. Principe du traitement des lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn. (décembre 2012) [En ligne]. (Consulté le 18 janvier 2019).
 Disponible sur : <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/principes-du-traitement-des-lesions-ano-perineales-lap-de-la-maladie-de-crohn/>
- (96) Institut Danone. Dossier : Aspects nutritionnels de la maladie de Crohn. [En ligne].
 Disponible sur : <http://institutdanone.org/objectif-nutrition/aspect-nutritionnels-de-la-maladie-de-crohn/dossier-aspects-nutritionnels-de-la-maladie-de-crohn/>
- (97) Hébuterne X. et Al-Jaouni R. (2005). Conséquences nutritionnelles des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *Hépato-gastro*. Vol.12 n°2.P123-134
- (98) Piquet M-A., Gloro R., Justum A-M et al (2006). Traitements nutritionnels au cours des MCI : où en est-on ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.30 n°2 P262-271. [En ligne].
 Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/en/article/129766>
- (99) Cano N., Bardoud D., Schneider S. et al (2010). Nutrition au cours des maladies inflammatoires. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte : Nourrir l'homme malade*. Springer. P1007-1009.
- (100) AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Conséquences nutritionnelles des MCI (2001). [En ligne].
 Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2001-1/200104-consequences-nutritionnelles-des-mici.html>
- (101) Trabelsi A., Abdellaoui F., Ksiaa M. et al (2013). La baisse de la densité osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: prévalence et facteurs de risque. *The Pan African Medical Journal*. [En ligne].
 Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809964/>
- (102) Felley C., Frei A. et Lamy O. (2006). Ostéoporose et maladies digestives. *Revue Médicale Suisse*. Vol.2 [En ligne].
 Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-49/30941>
- (103) Desport J-C., Cessot F. et Sautereau D. (2014). Evaluation nutritionnelle et mesure de la dénutrition. *Hegel*. Vol.4 n°3 supplément.
- (104) HAS : Haute Autorité de Santé. (Ex ANAES) Evaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés (2003).
- (105) Ecole de la dénutrition. Dépistage de la dénutrition (2016). [En ligne].
 Disponible sur : <https://www.ecole-de-la-denutrition.com/denutrition-et-cancer/generalites/depistage-de-la-denutrition/>
- (106) Delarue J., Joly F., Desport J-C. et al (2018). Les nouveaux critères de diagnostic de la dénutrition de l'adulte. *Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète*. Revue n°95. P60-64

- (107) Mareschal J., Limonta A., Pichard C. et al (2016). Suppléments nutritifs oraux : efficacité et aspects pratiques en ambulatoire. *Revue Médicale Suisse*. Vol.12 P1424-1429. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-528/Supplements-nutritifs-oraux-efficacite-et-aspects-pratiques-en-ambulatoire>
- (108) Manger bouger. Compléments nutritionnels oraux, quel nouveau cadre de prescription ? (2012). [En ligne]. Disponible sur : http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/enc_brochure_guide_denutrition_medgen_vdiff_0113.pdf
- (109) Ecole de la dénutrition. Prise en charge de la dénutrition (2016). [En ligne]. Disponible sur : <https://www.ecole-de-la-denutrition.com/denutrition-et-cancer/generalites/prise-en-charge-denutrition/>
- (110) Société canadienne de recherche intestinale. Nutrition parentérale (2004). [En ligne]. Disponible sur : <https://badgut.org/centre-information/sujets-de-a-a-z/nutrition-parenterale/?lang=fr>
- (111) Cochrane. Acides gras oméga 3 (huile de poisson) pour le maintien de la rémission dans la maladie de Crohn (2014). [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cochrane.org/fr/CD006320/acides-gras-omega-3-huile-de-poisson-pour-le-maintien-de-la-remission-dans-la-maladie-de-crohn>
- (112) Association française de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastro-Entérologie. Nutrition et maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin : quoi de neuf ? (2003). [En ligne]. Disponible sur : <https://www.fmchgastro.org/postu-main/archives/postu-2003-paris/nutrition-et-maladies-inflammatoires-cryptogenetiques-de-l%E2%80%99intestin-quoi-de-neuf/>
- (113) Rahmouni O., Dubuquoy L., Desreumaux P. et al (2016). Microbiote intestinal et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Médecine sciences*. Vol.32 n°11 P968-973. [En ligne]. Disponible sur : https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2016/11/medsci20163211p968/medsci20163211p968.html
- (114) La nutrition santé. Approches nutritionnelles des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) (2017). [En ligne]. Disponible sur : <https://www.lanutrition-sante.ch/approches-nutritionnelles-des-maladies-inflammatoires-de-lintestin-mici/>
- (115) Singh U., Singh N., Busbee B. et al (2012). Alternative Medicines as Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Review of Immunology*. Vol.31 n°1 P66-84.
- (116) Nature sciences santé. Resvératrol et maladies inflammatoires de l'intestin (2018). [En ligne]. Disponible sur : https://www.nature-sciences-sante.eu/resveratrol-et-maladies-inflammatoires-de-lintestin/#_ftn1

- (117) Langhorst J., Wulfert H., Lauche R. et al (2015). Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*. P 86-106.
- (118) AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. De la vitamine D pour lutter contre la maladie de Crohn. (2010). [En ligne]. Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2010-1/20092-de-la-vitamine-d-pour-lutter-contre-la-maladie-de-crohn-acces-libre.html>
- (119) CERIN : Centre de recherche et d'information nutritionnelle. Nutriments : Flore intestinale, pro et prébiotiques. Mis à jour le 27 janvier 2017. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cerin.org/etudes/flore-intestinale-pro-prebiotiques/>
- (120) CREGG : Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie. Alimentation et MICI. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/alimentation-et-mici/>
- (121) AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Manger avec une MICI. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/mediatheque/a-telecharger/fascicules-sur-les-mici.html>
- (122) AFIHGE : Association française des Internes d'Hépato-gastro-Entérologie. Régime sans résidus. [En ligne]. Disponible sur : <https://afihge.fr/regime-sans-residus/>
- (123) Hépatoweb. Régimes diététiques. [En ligne]. Disponible sur : https://hepatoweb.com/regimes_dietetiques.php
- (124) AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Livret questions réponses... sur les régimes alimentaires au cours des mici.
- (125) AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Régime alimentaire et maladie de crohn. (2000) [En ligne]. Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2000-1/200012-regime-alimentaire-et-maladie-de-crohn.html>
- (126) Mahadevan U., Loftus EV., Tremaine WJ. et al. (2003). Les inhibiteurs sélectifs de la COX2 au cours des maladies inflammatoires intestinales. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.27 n°5 P514-517. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/en/article/99517>
- (127) HAS : Haute Autorité de Santé. Guide affection longue durée : Maladie de Crohn. (Mai 2008).
- (128) Soulé J-C. (2000). Tabac, pilule, grossesse et maladie de crohn. *Revue Médicale suisse*. Vol.4 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2313/20789>
- (129) AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Contraception et grossesse dans les MICI. (2004) [En ligne].

Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2004-1/200412-contraception-et-grossesse-dans-les-mici.html>

(130)AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Bouger avec : Les vaccinations sont-elles possibles chez les patients sous corticoïdes et immunosuppresseurs ? [En ligne].

Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/vivre-avec/bouger-avec/vaccinations.html>

(131) Cosnes J. (2011). Le tabac dans la maladie de Crohn. *Afa magazine*. N°36 P7.

(132)Planète santé. Maladies de l'intestin : l'effet paradoxal du tabac. Mise à jour en 2016. [En ligne].

Disponible sur : <https://www.planetesante.ch/Magazine/Autour-de-la-maladie/Maladie-de-Crohn/Maladies-de-l-intestin-l-effet-paradoxal-du-tabac>

(133) Le Websine de la HAS, magazine des bonnes pratiques. Sevrage tabagique : des outils pour repérer et accompagner les patients. (2018) [En ligne].

Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1714809/fr/sevrage-tabagique-des-outils-pour-reperer-et-accompagner-les-patients

(134)Tabac-info-service. J'arrête de fumer : je choisis un traitement adapté. [En ligne].

Disponible sur : <https://www.tabac-info-service.fr/J-arrete-de-fumer/Je-choisis-ma-strategie/Je-choisis-un-traitement-adapte>

(135) Ameli.fr. La prise en charge du sevrage tabagique. (2019) [En ligne].

Disponible sur : <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/medicaments-et-dispositifs/prise-en-charge-sevrage-tabagique>

(136) Lagier J-C. et Raoult D. (2016). Greffe de microbiote fécal et infections. *Médecine sciences*. Vol.32 n°11 P991-997 [En ligne].

Disponible sur :

https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2016/11/medsci20163211p991/medsci20163211p991.html

(137)Association française de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastro-Entérologie.

Transplantation fécale. (2018) [En ligne].

Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/transplantation-fecale/>

(138)AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Impact de la transplantation fécale sur le microbiote dans la maladie de crohn. (2018) [En ligne].

Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/voir/impact-de-la-transplantation-fecale-sur-le-microbiote-dans-la-maladie-de-crohn.html>

(139) Bonaz B. (2015). Propriétés anti-inflammatoires du nerf vague : implications thérapeutiques en gastroentérologie. *Hebel*. Vol.5 n°3 P173-179

(140) SNFGE : Société Nationale Française de Gasto-Entérologie. La neurostimulation vagale dans le traitement de la maladie de Crohn : une étude pilote. [En ligne].

Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/la-neurostimulation-vagale-dans-le-traitement-d>

(141) AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Traitement non médicamenteux : la neurostimulation vagale. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/voir/traitemen-mici-neurostimulation-vagale.html>