

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1995



THESE N° 23

LA MALADIE DE CROHN

Diagnostique - Epidémiologie
Etiologie et Physiopathologie - Thérapeutiques.

**PLACE DE L'ASSISTANCE
NUTRITIONNELLE DANS LA
THERAPEUTIQUE**

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 21 Juin 1995

Par

Gloria Marie Carmen DA CUNHA

Née le 29 Juillet 1967 à Feilgueras

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur HABRIOUX
Madame DESMAISON, Maître de Conférences
Madame LAREYNIE, Diététicienne, CHRU Limoges

Président
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur RABY Claude

ASSESEURS : Monsieur Le Professeur GHESTEM Axel
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de
Conférences

POFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
LEFORT DES YLOUSSES Daniel	PHARMACIE GALENIQUE
MOESCH Christian	HYGIENE
OUDART Nicole	PHARMECODYNAMIE
PENICAUT Bernard	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE CHEF DES SERVICES
ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse

A Kévin

A mes parents

A Denis et ses parents

A mes frères et soeurs

A ma famille

A mes amis.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur HABRIOUX
Professeur des Universités de Biochimie Fondamentale

Vous m'avez fait un grand honneur
d'accepter de présider le jury de cette
thèse.

Je vous exprime ma gratitude pour l'intérêt
que vous portez à ce travail.

A MES JUGES

Madame DESMAISON
Maître de Conférences de Biochimie

Je vous suis reconnaissante de m'avoir constamment guidée dans mon travail. J'ai apprécié votre patience, votre gentillesse, votre grande disponibilité à mon égard, ainsi que vos nombreux conseils pour ce travail. Je vous remercie d'accepter de le juger aujourd'hui.

Madame LAREYNIE
Diététicienne au CHRU de Limoges

Je vous suis très reconnaissante de m'avoir fait partager votre connaissance du sujet. Je vous remercie d'avoir bien voulu accepter de siéger à mon jury.

A tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

- A madame LAGARDE, Pharmacien au CHRU de Limoges

- A monsieur GIRAUDIN et monsieur MAS
Docteurs au service de gastro-entérologie
du centre hospitalier de Brive.

Je vous remercie pour toutes les informations que vous avez bien voulu me communiquer.

- A Madame BAGES, secrétaire.
J'ai beaucoup apprécié votre gentillesse et votre dévouement.
Je vous remercie pour le soin que vous avez porté à la dactylographie de cette thèse.

- Je remercie les laboratoires pour leur documentation fournie gracieusement.

Liste des abréviations

A.E.T :	Apport Energétique Total
5-ASA :	5-Aminosalicylate
AZAT :	Azathioprine
C.D.A.I. :	Crohn's Disease Activity Index
G.E.T.A.I.D. :	Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives
6-MP :	6-Mercaptopurine
M.C :	Maladie de Crohn
M.C.C.A. :	Maladie de Crohn Chroniquement Active
M.I.C.I. :	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
M.I.I :	Maladies Inflammatoires Intestinales
M.T.X. :	Méthothrexate
M.T.Z. :	Métronidazole
N.A :	Nutrition Artificielle
N.E. :	Nutrition Entérale
N.E.E. :	Nutrition Entérale Elémentaire
N.E.E.E. :	Nutrition Entérale Elémentaire Exclusive
N.E.P. :	Nutrition Entérale Polymérique
N.E.S.E. :	Nutrition Entérale Semi Elémentaire
N.E.T. :	Nutrition Entérale Totale
N.P. :	Nutrition Parentérale
N.P.T. :	Nutrition Parentérale Totale
R.C.H. :	Rectocolite Hémorragique
S.P.A. :	Spondylarthrite Ankylosante
S.Z.P. :	Salazosulfapyridine
T.C.M. :	Triglycérides à Chaîne Moyenne.

PLAN

Introduction

Première partie : anatomopathologie, manifestations cliniques et diagnostique de la M.C

Anatomopathologie de la maladie de Crohn

I) DISTRIBUTION DES LESIONS

- 1°) Topographie
- 2°) Nombre de lésions
- 3°) Etendue des lésions
- 4°) Hétérogénéité des lésions

II) ASPECT MACROSCOPIQUE

- 1°) Les lésions intestinales
- 2°) Aspect extérieur de l'intestin

III) ASPECT MICROSCOPIQUE

- 1°) Aspect général
- 2°) Les ulcérations
- 3°) Inflammations pariétale
- 4°) Autres lésions

Manifestations cliniques

I) MANIFESTATIONS INTESTINALES

A) Symptomes habituels de la maladie de Crohn

- 1°) Diarrhée
- 2°) Douleurs abdominales
- 3°) Lésions anales
- 4°) Rectorragies
- 5°) Autres signes digestifs

B) Complications intestinales de la M.C

- 1°) Les occlusions
- 2°) Les abcès
- 3°) Les fistules intestinales
- 4°) Les complications ano-périnéales
- 5°) Autres complications intestinales

II) MANIFESTATIONS GENERALES

- 1°) Altération de l'état général - Dénutrition
- 2°) Fièvre

III) MANIFESTATIONS EXTRA INTESTINALES DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (M.I.C.I.)

- 1°) Manifestations ostéo-articulaires
- 2°) Manifestations cutané-muqueuses
- 3°) Manifestations oculaires
- 4°) Manifestations hépto-biliaires et pancréatiques
- 5°) Manifestations rénales et gynécologiques

6°) Manifestations vasculaires

7°) Autres manifestations

Diagnostic

I) ARGUMENTS CLINIQUES

II) EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1°) Biologie

- a) Examen sanguin
- b) Examen des selles

2°) Radiologie

- a) Méthodes
- b) Résultats

3°) Endoscopie et biopsie

- a) L'endoscopie
- b) Les biopsies

III) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1°) Diagnostic différentiel entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

2°) Diagnostic différentiel avec les maladies infectieuses et parasitaires

- a) Causes infectieuses
- b) Causes parasitaires

3°) Diagnostic différentiel avec d'autres affections intestinales

IV) INDICES D'ACTIVITE DE LA MALADIE DE CROHN

1°) Indices cliniques

- a) Indice de Best ou Crohn's Disease Activity Index (C.D.A.I.)
- b) Index d'Harvey et de Bradshaw
- c) Indice de Van Hees

- 2°) Indices biologiques
- 3°) Indice morphologique
- 4°) Conclusion

Deuxième partie : épidémiologie, hypothèses étiologiques et physiopathologiques.

Epidémiologie

I) INCIDENCE ET PREVALENCE DE LA MALADIE DE CROHN

- 1°) Distribution dans le monde
- 2°) Epidémiologie en France
- 3°) Gradient de fréquence "ville-campagne"
- 4°) Conclusion

II) INCIDENCE EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE

III) LOCALISATION INITIALE DE LA MALADIE DE CROHN EN FONCTION DE L'AGE DE DEBUT DE LA MALDIE

IV) FACTEURS ETHNIQUES

Hypothèses étiologiques et physiopathologiques

I) FACTEURS GENETIQUES

- 1°) Histoires familiales
- 2°) Etude des jumeaux
- 3°) Autres arguments

II) FACTEURS D'ENVIRONNEMENT

- 1°) Alimentation
- 2°) Mode de vie - Statuts sociaux et professionnels
- 3°) Facteurs psychologiques
- 4°) Autres facteurs d'environnement

III) FACTEURS INFECTIEUX

- 1°) Bactéries
- 2°) Virus

IV) FACTEURS IMMUNOLOGIQUES

- Modifications immunologiques sériques

- Modifications immunologiques digestives

A) Rappels : fonctionnement immunologique de la muqueuse digestive

B) Modifications immunologiques digestives et pathogénie de la maladie de Crohn

1°) Lymphocytes, macrophages, polynucléaires, mastocytes

* Etude analytique

- a) Augmentation des lymphocytes
- b) Augmentation des macrophages
- c) Augmentation des polynucléaires
- d) Augmentation des mastocytes

* Effets physiopathologiques des médiateurs de l'inflammation

- a) Métabolites réactifs de l'oxygène
- b) Facteur activateur plaquettaire
- c) Métabolites de l'acide arachidonique

2°) Cellules épithéliales

3°) Cellules endothéliales

4°) Cellules neuroendocrines et peptides
neuroendocrines

5°) Rôle des bactéries intestinales normales du tube
digestif

C) Théories immunologiques

D) Schéma pathologique

Conclusion

Troisième partie : traitement curatif et chirurgical de la
maladie de Crohn

Introduction

I) TRAITEMENT CURATIF DE LA MALADIE DE CROHN

A) Traitement symptomatique

1°) Traitement des douleurs abdominales

2°) Traitement de la diarrhée

3°) Traitement des manifestations articulaires
périphériques

4°) Divers

B) La corticothérapie

1°) Généralités

2°) Efficacité thérapeutique

- a) Maladie de Crohn en poussée
- b) Maladie de Crohn en rémission
- c) Maladie de Crohn chroniquement active
- d) Formes anales et périanales

3°) Les nouveaux corticoïdes dans la maladie de Crohn

- a) Le fluticasone propionate
- b) Le budesonide

C) Les dérivés salicylés

1°) La salazosulfapyridine

- a) Généralité
- b) Efficacité thérapeutique

2°) Les nouveaux dérivés de la salazosulfapyridine

- a) Généralités
- b) Efficacité thérapeutique de la mésalazine
- c) Efficacité thérapeutique de l'olzalazine

D) Le Métronidazole

1°) Mode d'action

2°) Efficacité thérapeutique

- a) Formes ano-périanales de la maladie
- b) Poussées intestinales de la maladie

E) Les immunosuppresseurs

1°) L'Azathioprine et la 6-Mercaptopurine

- a) Indication dans la maladie de Crohn
- b) Limite du traitement par azathioprine ou 6-mercaptopurine

2°) Le Méthotrexate

- a) Généralités
- b) Efficacité thérapeutique

3°) La ciclosporine

- a) Généralités
- b) Efficacité thérapeutique

F) Divers

II) TRAITEMENT CHIRURGICAL

A) Introduction

B) Indications

- 1°) Poussées aiguës intestinales
- 2°) Echech au traitement médical
- 3°) Autres indications

C) Méthodes

- 1°) Les dérivations intestinales internes
- 2°) Les résections intestinales
 - a) Comment réséquer
 - b) Les différentes résections intestinales
- 3°) La stricturoplastie

D) Problèmes liés à la chirurgie

- 1°) La mortalité et la morbidité
- 2°) Problèmes liés à l'étendue de la résection
- 3°) Les récives post-chirurgicales

Quatrième partie : place de la nutrition dans la maladie de Crohn

I) ETAT NUTRITIONNEL DES PATIENTS AYANT UNE M.C

A) Causes de la dénutrition

- 1°) Réduction des apports alimentaires
- 2°) Besoins nutritionnels accrus
- 3°) Malabsorption intestinale
 - a) Rôle des résections intestinales du grêle
 - 1- Rôle du jéjunum et de l'iléon dans l'absorption des nutriments
 - 2- Conséquence des résections courtes du grêle : grêle restant supérieur à 150cm

- 3- Conséquence des résections étendues du grêle : grêle restant compris entre 40 et 120 cm
- 4- Facteurs aggravants les résections intestinales
- 5- Adaptation du grêle restant

b) Rôle de la pullulation bactérienne du grêle

- 1- Aggravation de la stéatorrhée
- 2- Aggravation de la malabsorption des sucres et des acides aminés
- 3- Aggravation de la malabsorption de la vitamine B12
- 4- Production accrue de toxines bactériennes

4°) Augmentation des pertes digestives

B) Manifestations de la dénutrition

1°) Manifestations cliniques

2°) Manifestations biologiques

C) Conséquences de la dénutrition

D) But premier du traitement diététique

II) LE REGIME PAR VOIE ORALE

A) Relation entre M.C et alimentation

B) Le régime alimentaire de la M.C

1°) Définition et caractéristique du régime alimentaire dans la M.C

2°) Le régime sans résidu

a) Rappel sur les fibres alimentaires

- 1- Classification et caractéristiques
- 2- Effets physiologiques des fibres
- 3- Sources et teneurs en fibres alimentaires

b) Le régime sans résidu au sens strict

c) Le régime sans résidu au sens large

- d) Exemples d'une alimentation progressive d'un sujet ayant une M.C : service de diététique au CHRU de Limoges

C) Les produits de complémentation orale

III) LES TECHNIQUES D'ASSISTANCE NUTRITIONNELLE AU COURS DE LA MALADIE DE CROHN

A) La nutrition entérale (NE)

1°) Généralités

2°) Techniques de l'alimentation entérale au cours de la maladie de Crohn

- a) Voie d'administration : la voie nasogastrique
- b) Mode et système d'administration

3°) Les mélanges nutritifs de la M.C

a) Composition

- 1- Les protéines
- 2- Les glucides
- 3- Les lipides
- 4- Les vitamines, électrolytes, oligo-éléments

b) Classification des mélanges nutritifs

- 1- Les produits polymériques de la M.C
- 2- Les produits semi élémentaires
- 3- Les produits monomériques ou élémentaires

c) Propriétés des mélanges nutritifs et répartition des apports

- 1- Densité calorique
- 2- Distribution calorique des nutriments énergétiques
- 3- Niveau des apports calorico azotés au cours de la maladie de Crohn
- 4- Osmolalité - Osmolarité
- 5- Viscosité
- 6- Stérilité, Ph, homogénéité
- 7- Teneur en lactose
- 8- Quantité de résidu
- 9- Tolérance

4°) Nutrition entérale à domicile

B) La nutrition parentérale totale (NPT)

1°) Généralité

2°) Techniques

a) Voie d'administration

1- NP par voie périphérique

2- NP par voie centrale

b) Mode et système d'administration

3°) Les mélanges nutritifs

a) Composition des mélanges nutritifs en NP fait
au CHU de Limoges

1- Glucides

2- Lipides

3- Protides

b) Répartition des apports

c) Exemples de menus

1- NP centrale

2- NP périphérique

4°) La NP à domicile

C) Les solutés ioniques, les oligo-éléments, et les
vitamines

1°) Les solutés ioniques

2°) Les oligo-éléments

3°) Les vitamines

**IV) EFFICACITE PROPRE DE LA NUTRITION ARTIFICIELLE AU COURS
DES PUSSEES AIGUES DE M.C**

A) Résultats à courts termes des études contrôlées

1°) Efficacité de la nutrition parentérale (NP)

2°) Efficacité de la nutrition entérale (NE)

B) Résultats à long terme

C) Influence des modalités d'assistance nutritionnelle dans l'obtention des rémissions

1°) Nutrition parentérale

2°) Nutrition entérale

a) Nutrition entérale polymérique (NEP) et nutrition entérale élémentaire (NEE)

b) Nutrition entérale semi élémentaire (NESE) et nutrition entérale élémentaire (NEE)

3°) Comparaison entre nutrition entérale (NE) et nutrition parentérale (NP)

V) INDICATIONS DE LA NUTRITION ARTIFICIELLE DANS LA M.C

A) POUSSÉES AIGÜES DE M.C .

B) Corticorésistance (CR) et corticodépendance (CD)

1°) Corticorésistance

2°) Corticodépendance

C) Formes étendues du grêle

D) Formes compliquées

1°) Fistules - sténoses

2°) Colites aiguës graves en poussée

3°) Lésions anopérianales sévères

4°) Dénutrition isolée

5°) Grêle court

E) Nutrition péri-opératoire

1°) Nutrition pré-opératoire

2°) Nutrition post-opératoire

F) Formes de l'enfant

- 1°) M.C en poussée de l'enfant
- 2°) Résultats à long terme
- 3°) Résultats sur la croissance

VI) MECANISMES D'ACTION DE L'ASSISTANCE NUTRITIONNELLE

A) Effet nutritionnel

B) Effet de mise au repos

C) Rôle des substrats énergétiques

- 1°) La glutamine
- 2°) Les acides gras à chaîne courte
- 3°) Les anti-oxydants et les acides gras omega3

D) Conclusion

Conclusion

Bibliographie

Annexes

INTRODUCTION

* La maladie de Crohn (M.C) et la rectocolite hémorragique (R.C.H) font partie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (M.I.C.I) et représentent à elles seules 90 % des cas (Colin, Lerebours, 1991).

Elles partagent un certain nombre de caractères qui justifient de les regrouper sous cette appellation commune : leur étiologie reste inconnue ; elles frappent plus particulièrement les adolescents et l'adulte jeune ; évoluent par poussées plus ou moins sévères, entrecoupées de rémissions et émaillées de complications souvent chirurgicales, et n'ont aucune tendance à la guérison spontanée (Modigliani, 1991a, Modigliani, 1991b).

Cependant, la R.C.H atteint toujours le rectum et s'étend plus ou moins sur le côlon, réalisant au maximum une pancolite. L'atteinte y est discontinue et n'intéresse le plus souvent que la muqueuse (Modigliani, 1991b), quelquefois la sous muqueuse (Colin, Lerebours, 1991).

Quant à la maladie de Crohn, elle intéresse successivement, simultanément, ou isolément un ou plusieurs segments du tube digestif, de la bouche à l'anus, avec une prédilection pour l'iléon, le côlon et l'anus. L'atteinte y est discontinue, hétérogène et transparietale (Modigliani, 1991a).

La maladie de Crohn a été décrite pour la première fois en 1932 aux Etats Unis par Crohn, Ginsburg et Oppenheimer sous le nom d'"iléite terminale", localisation la plus fréquente de la maladie (Crohn et Coll, 1932).

Cependant, il a fallu attendre une quarantaine d'années pour que la maladie trouve sa maturité nosologique (Beaugerie et Coll 1988).

Donc, l'anatomie pathologique permet habituellement une distinction entre M.C et R.C.H. Mais lorsque les lésions sont strictement limitées au côlon, qu'elles touchent le rectum et sont continues, la distinction peut être impossible. On parle alors de colites inclassées, que seule l'évolution ultérieure permettra de rattacher à l'un des deux cadres nosologiques (Gendre, 1991).

La M.C est une maladie relativement fréquente puisqu'on estime que 50.000 Français en étaient atteints en 1992 avec 1500 à 2000 nouveaux cas annuels (Solignac, 1992).

* Les facteurs étio-pathogéniques demeurent inconnus, d'où l'intérêt des études épidémiologiques qui permettent d'échaffauder une ou plusieurs hypothèses étiologiques et physiopathologiques.

La recherche de causes alimentaires et infectieuses est actuellement négative. La prédisposition génétique est aujourd'hui admise. Le rôle des mécanismes immunologiques est rendu vraisemblable par l'histopathologie des lésions et la réponse à divers immunosuppresseurs (Pariente, 1991).

Le rôle effecteurs des médiateurs de l'inflammation est le mieux connu des hypothèses physiopathologiques.

Ces données ont permis d'établir le schéma pathologique de la maladie de Crohn qui apparait comme "un cercle vicieux inflammatoire" et permettent de nouveaux développements thérapeutiques.

* Le traitement de la maladie de Crohn a d'abord reposé sur l'utilisation des corticoïdes, de la salazopyrine, et du métronidazole.

De nouveaux traitements se sont révélés efficaces ces dernières années : mésalazine, ciclosporine, méthotrexate, azathioprine, corticoïdes à action purement topique. Certains sont toujours en cours d'évaluation.

* En dehors des atteintes digestives et extra digestives, la M.C se complique fréquemment de dénutrition parfois grave.

La nutrition artificielle, envisagée dans l'optique du maintien d'un état nutritionnel satisfaisant, est un élément primordial de la prise en charge de la maladie. Elle a par ailleurs un intérêt tout particulier car elle est capable d'obtenir par elle-même la rémission de certaines poussées évolutives (Solignac, 1992).

Un grand nombre de publications, dont quelques unes sont le résultat d'études contrôlées récentes, permettent de déterminer l'efficacité de la nutrition artificielle, d'en préciser les indications et d'essayer d'en comprendre les mécanismes d'actions.

Enfin, lors des poussées ou après nutrition artificielle, les régimes simples par voie orale sont de véritables conseils diététiques personnalisés, nécessitant l'aide d'une diététicienne.

I PARTIE

ANATOMOPATHOLOGIE

MANIFESTATIONS
CLINIQUES

DIAGNOSTIC

ANATOMOPATHOLOGIE

I) DISTRIBUTION DES LESIONS

1°) Topographie

Elle concerne dans 95 % des cas l'iléon ou le côlon (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

L'atteinte initiale au moment du diagnostic est limitée au grêle dans 40 % des cas, au côlon dans 20 % des cas, au grêle plus côlon dans 40 à 50 % des cas (Colin, Lerebours, 1991).

Les lésions ano-périanales s'observent dans 1/3 des cas, surtout en cas d'atteinte colique (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

L'atteinte duodénale et jéjunale est rare (5 %).

Les localisations gastriques, oesophagiennes, buccales et cutanées sont exceptionnelles et presque toujours associées à des lésions intestinales (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

2°) Nombre de lésions

Dans la majorité des cas, la M.C atteint un segment intestinal.

L'aspect caractéristique pluri segmentaire est peu fréquent, du moins au début de la maladie, sauf si l'on tient compte des atteintes anales et périanales (Cezard et Coll, 1986).

3°) Etendue des lésions

Les atteintes coliques sont très étendues : plusieurs dizaines de centimètres (Cezard et Coll, 1986). Les lésions prédominent dans la partie haute du côlon, laissant souvent le rectum intact (Haot et Coll, 1989). La maladie s'étend souvent à la totalité ou quasi totalité du côlon (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

Les lésions du grêle touchent en général un segment compris entre 10 et 30 cm (Hecketsweiler, Geffroy, 1977 ; Cezard et Coll, 1986).

Elles sont souvent limitées à la ou aux derniers anses illéales. L'atteinte de la valvule iléo-caecales ou de l'iléon terminal est très caractéristique mais ne se trouve que dans 20 à 30 % des cas (Gendre, 1991 et Vallot-Merrouche, 1991). Les lésions peuvent au maximum réaliser une atteinte diffuse du grêle (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

4°) *Hétérogénéité des lésions* (Matushansky, 1988)

Les lésions sont :

- **Polymorphes** : juxtaposition de différents aspects évolutifs (initiale, évolué, cicatriciel) dans un même territoire ou dans des territoires différents.

- **Discontinues** : juxtaposition de zones lésionnelles et de zones saines

- **Asymétriques** : il y a une asymétrie circonférentielle et, il existe souvent au niveau du segment atteint une prédominance des lésions sur le versant mésentérique qui est souvent rétracté; le versant anti-mésentérique est respecté ou moins atteint et prend alors un aspect pseudo diverticulaire ou festonné (figure 2).

II) ASPECT MACROSCOPIQUE

Il est similaire tout au long de l'intestin pathologique associant de façon diverse les différentes lésions (Cezard et Coll, 1986).

1°) *Les lésions intestinales* (figure 1)

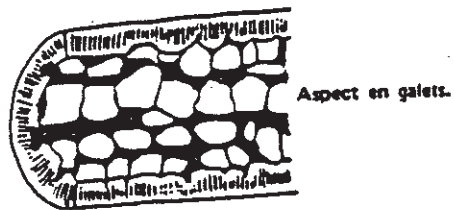
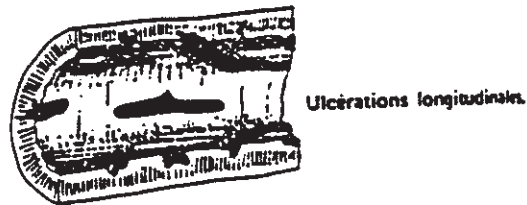
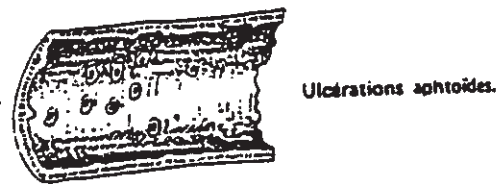
- L'ulcération aphtoïde est la lésion élémentaire la plus précoce. Il s'agit d'une ulcération arrondie, de petite taille (1 à 2 cm). Elle serait généralement précédée d'une plaque érythemateuse surelevée, bien circonscrite et entourée d'une muqueuse saine (Gendre, 1991).

- Les lésions évoluées sont des ulcérations plus étendues, superficielles ou profondes (fissures) et entourées d'une réaction oedemateuse (Gendre, 1991 ; Vallot-Merrouche, 1991).

On note trois aspects essentiels :

* Les ulcérations longitudinales, qui sont surtout fréquentes au niveau du côlon. Elles sont franches, larges, de toutes formes à fond jaunâtre ou hémorragique.

Figure 1 : aspect macroscopique de la maladie de Crohn
Principales lésions
d'après Hecketsweiler, Geffroy, 1977



* L'aspect en "galets" ou en "pavets" ou "Coblestones" s'observent dans 1/4 des cas, le plus souvent au niveau du grêle. Il est dû à l'entrecroisement des fissures étroites transversales et d'ulcérations profondes longitudinales isolant des îlots de muqueuse oedematiée.

* Les sténoses qui sont la conséquence d'un épaissement pariétal considérable dû à un oedème inflammatoire (Matushansky, 1988; Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

Elles apparaissent rapidement au niveau du grêle, plus tardivement au niveau du côlon (Gendre, 1991).

Elles sont segmentaires, asymétriques, longues, (en ficelle), séparées par des segments distendus notamment au niveau du grêle et bardées d'ulcérations qui cernent quelques reliquats muqueux (Matushansky, 1988 ; Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

Elles sont parfois très serrées, pouvant expliquer les douleurs pseudo-occlusives et, ou les occlusions révélatrices (Gendre, 1991).

- Les lésions cicatricielles sont caractérisées par :

* une muqueuse cicatricielle qui prend la place des ulcérations. C'est une muqueuse plate, atrophique, achromique (Hecketsweiler, Geffroy, 1977 ; Cezard et Coll, 1986 ; Matushansky, 1988).

* des sténoses cicatricielles dont l'épaississement pariétal est dû à la fibrose cicatricielle des lésions transpariétales (Haot et Coll, 1989 ; Matushansky 1988).

* des pseudo-polypes qui proviennent du remaniement de la muqueuse en bordure des ulcères. Ce sont des projections de muqueuse inflammatoire surplombant la muqueuse atrophique qui recouvre les arrières zones d'ulcération (Haot et Coll, 1989). Ils peuvent aussi contribuer à la formation des sténoses (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

2°) Aspect extérieur de l'intestin

Il apparaît rougeâtre, dur, induré (Hecketsweiler, Geffroy, 1977). La séreuse est parfois recouverte de petits nodules blanchâtres. Le méso correspondant aux segments touchés est également pathologique. Au niveau du grêle il est épaissi, oedémateux ou scléreux (Cezard et Coll, 1986).

Les anses intestinales peuvent être agglutinées par des brides inflammatoires.

L'existence d'adénopathie est fréquente (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

III) ASPECT MICROSCOPIQUE

1°) *Aspect général*

On note une légère hypocrinie (la sécrétion du mucus est peu altérée), une intense infiltration inflammatoire du chorion, la présence de quelques abcès et une congestion vasculaire modérée.

L'aspect focal des lésions est caractéristique et est reconnaissable par l'alternance de plages lésées et de plages saines (Haot et Coll, 1989).

2°) *Les ulcérations*

Elles sont de deux types en fonction de leur dimension:

a) Ulcérations larges dont le fond, constitué d'un tissu inflammatoire riche en vaisseaux est recouvert d'un exsudat fibrino-leucocytaire ou plus rarement d'un épithélium rudimentaire (Hecketsweiler, Geffroy, 1977). Elles respectent la muqueuse (Cezard et Coll, 1986).

b) Ulcérations étroites, les fissures, souvent transversales limitées par un enduit nécrotique et bordées d'un tissu inflammatoire.

Elles sont à l'origine des fistules inter organe et d'abcès.

Entre ces ulcérations la muqueuse est peu altérée (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

A distance de ces ulcérations, elle est normale.

3°) *Inflammation pariétale* (Hecketsweiler, Geffroy, 1977)

Elle est surtout caractéristique à distance des ulcérations. Elle associe l'atteinte des trois tuniques de la paroi intestinale.

Trois aspects :

- Réaction inflammatoire non spécifique :

Inflammation polymorphe constituée d'une accumulation d'eosinophiles, de lymphocytes, surtout de plasmocytes parfois de polynucléaires neutrophiles.

Elle borde les ulcérations et atteint la musculature.

- Amas lymphoïdes : infiltrats lymphocytaires.

Ils sont nombreux et de grande taille. Ils possèdent parfois un centre germinatif.

Ils s'étendent dans la sous muqueuse, la musculuse et la sous séreuse.

- Le granulome épithélio-giganto cellulaire

Il s'agit du trait pathognomonique de la M.C (Haot et Coll, 1989)

Il peut être retrouvé dans 60 % des cas (Matushansky, 1988) et est plus fréquent à la période initiale de la maladie (Cezard et Coll, 1986). Son caractère nodulaire est évocateur (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

Il est composé d'une couronne périphérique lymphoïde de cellules épithélioïdes et de rares cellules géantes (type langhans) au centre (Cezard et Coll, 1986).

Il peut s'observer dans toutes les couches de la paroi y compris la muqueuse.

On ne trouve jamais de caséification, seule une hyalinisation peut s'observer. On le décrit comme étant un granulome "tuberculoïde" de type sarcoïdosique (Matushansky, 1988).

4°) Autres lésions (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

- oedème avec lymphangiectasie
- hyperplasie réactionnelle au niveau des ganglions lymphatiques parfois accompagnée de granulomes épithélio-giganto-cellulaires.
- lésions d'endartérite

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La maladie de Crohn associe des manifestations intestinales, générales et extra-intestinales (tableau I). Aucune n'est spécifique de la maladie : d'autres affections peuvent entraîner des symptômes identiques rendant des difficultés diagnostiques au début de la maladie.

En revanche, c'est une affection chronique, d'évolution progressive, jalonnée de poussées évolutives quelquefois révélatrices (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

Ainsi, le début clinique de la maladie est assimilé le plus souvent à sa première poussée digestive franche. Cependant, on retrouve dans les antécédents des malades des taux anormalement élevés par rapport à la population générale de syndromes douloureux abdominaux ayant justifié une appendicectomie, de lésions ano-périnéales, de manifestations dermatologiques et rhumatologiques.

Certains de ces signes constituent au sens strict un véritable début clinique (Beaugerie et Coll, 1988).

I) MANIFESTATIONS INTESTINALES

A) Symptômes habituels de la M.C

Ils dépendent de la topographie et de la nature des lésions intestinales.

- Dans les atteintes du grêle, douleurs abdominales, diarrhée et amaigrissement dominant lors de la première poussée (rectorragies et lésions ano-périnéales sont moins fréquentes).

- Dans les formes coliques pures, les signes ont globalement leur fréquence maximale (Beaugerie et Coll, 1988).

1°) *Diarrhée* (poids de selle supérieure à 250 gr/24 h)

- Fréquence : 70 % lors de la première poussée (Beaugerie et Coll, 1988), 9 fois sur 10 à un moment quelconque de l'évolution de la maladie.

- Surtout révélatrice des formes coliques.

- Elle a des caractères cliniques variables qui correspondent à des mécanismes physiopathologiques isolés ou associés : diarrhée par malabsorption ; diarrhée motrice post prandiale fréquente, impérieuse ; diarrhée hydrique.

Tableau I : Fréquence des principales manifestations cliniques de la M.C

d'après Beaugerie et Coll, 1988, Matushansky, 1988
Hecketsweiler-Geffroy, 1977

Nature	! Fréquence lors de la ! première poussée en % !	! Fréquence au cours ! de l'évolution de ! la maladie en %
Diarrhée	! 70	! 90
Douleurs abdominales	! 65 !	! quasi constante !
Lésions anales	! 25 !	! forme colique : 75% ! forme iléale : 25%
Rectorragies	! 20	! -
Amaigrissement dénutrition	! 35 (20 à 55) !	! - !
Fièvre	! 25	! -
Manifestations extra-intestinales	! 10 (5 à 20) !	! 30 à 40 !

* **M.C colique** : la diarrhée est hydrique avec des selles de nombre et d'abondance variables, impérieuse en cas d'atteinte rectale, et alors parfois accompagnée de glaire, de pus et de sang. Un syndrome dysentérique peut s'observer aussi en cas d'atteinte rectocolique ou seulement sigmoïdienne.

* **M.C iléale ou étendue au grêle** : les selles sont d'aspect graisseux, abondantes mais peu nombreuses et/ou d'aspect liquidien (Matushansky, 1988 ; Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

2°) Douleurs abdominales

- Fréquence : 65 %, lors de la première poussée (Beaugerie et Coll, 1988) survenue quasi constante au cours de l'évolution de la maladie.

- Signe révélateur fréquent de la maladie de Crohn du grêle, en particulier quand elles s'expriment sous forme d'un syndrome de KOENING (syndrome obstructif chronique avec nausées, vomissements cédant dans une débâcle de selle).

Associées à de la fièvre, elles peuvent réaliser un tableau aigu pseudo-appendiculaire traduisant une atteinte iléale distale ou iléocolique à forme aiguë inflammatoire et/ou sténosante.

- Sont à distinguer :

* **Les douleurs abdominales permanentes**, localisées à un quadrant de l'abdomen (surtout fosse iliaque droite) ou en cadre colique (M.C colique). Elles traduisent vraisemblablement l'inflammation de la séreuse et s'observent souvent en association avec une masse inflammatoire ou un abcès.

* **Les crises douloureuses** post prandiales, à type de coliques intestinales, parfois associées à un météorisme, des borborygmes ou soulagées par l'émission de gaz.

Elles correspondent à une gêne du transit (spasme, rarement obstruction)(Matushansky, 1988 ; Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

3°) Lésions anales

- Fréquence :

25 % lors de la première poussée. Quasi constantes quand le rectum est atteint.

Au cours de l'évolution elles sont présentes dans :

- 75 % des localisations coliques
- 25 % des localisations iléales.

- Elles peuvent précéder les signes intestinaux de quelques mois à quelques années.

- Elles se traduisent par des lésions élémentaires de même nature que les lésions intestinales (ulcérations, fistules, abcès, oedème inflammatoire, sténose fibreuse).

* Elles peuvent être importantes et constituent alors une complication de la maladie en raison du risque d'évolution vers une incontinence (cf complication digestive).

* Elles peuvent être banales, caractérisées par leur fréquente indolence (ulcérations fissuraires banales, fistules banales, lésions d'aspect condylomateux) (Matushansky, 1988 ; Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

4°) Rectorragies

- Elles sont présentes dans 20 % des cas lors de la première poussée (Beaugerie et Coll, 1988).

Elles peuvent être l'expression d'une atteinte rectale, rectocolique ou seulement sigmoïdienne et s'associer à un syndrome dysentérique (M.C colique ou iléocolique). (Matushansky, 1988)

5°) Autres signes digestifs

L'examen de la cavité buccale peut montrer l'existence d'une stomatite le plus souvent d'allure aphte.

D'une façon exceptionnelle il peut s'agir d'une dysphagie ou d'une hématomatose relevant de localisation oesophagienne (Cezard et Coll, 1986).

B) Complications intestinales de la M.C

Elles surviennent en général au cours de l'évolution à plus ou moins long terme (Cezard et Coll, 1986).

Elles sont liées, d'une part à l'épaississement fibreux de la paroi intestinale, d'autre part au caractère transmural des lésions avec ulcérations plus ou moins profondes et fissures perforantes pouvant aboutir à des fistules borgnes ou ouvertes dans un organe voisin (Colin, Lerebours, 1991).

Quelquefois certaines complications peuvent constituer un signe digestif d'appel, notamment lorsque le malade entre dans la maladie de manière aiguë, grave d'emblée (hémorragie, syndrome de perforation aigu du grêle, perception d'une masse abdominale par le malade lui-même, fistules, occlusion, colectasie) (Matushansky, 1988 ; Gendre, 1991).

1°) Occlusions

Elles sont fréquentes surtout dans les localisations grêliques de la maladie.

Elles peuvent survenir brutalement (occlusion aiguë secondaire à une sténose intestinale) ou progressivement, précédées par des accidents subocclusifs itératifs (syndrome obstructive type Koenig, épisodes subocclusifs plus ou moins complets).

Le mécanisme est soit purement obstructif, lié à une fibrose exubérante, soit dû à la combinaison d'une fibrose, d'un oedème pariétal et d'une réaction inflammatoire au contact d'un abcès. Il existe alors un syndrome fébrile et une masse palpable ou une défense (Colin, Lerebours, 1991 ; Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

2°) Abcès

Ce sont également une complication fréquente de la maladie.

Ils associent fièvre, hyperleucocytose, rapide altération de l'état général et des signes locaux dépendant de la topographie de la suppuration (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

- Les abcès abdominaux se traduisent par une masse abdominale douloureuse et parfois un syndrome subocclusif.

- Les abcès extra-péritonéaux sont un accident évolutif du processus fissuraire transparietal (Colin, Lerebours, 1991). Ils se situent le plus souvent dans les espaces périrectaux ou périanaux et sont à l'origine des fistules périanales car ils cherchent un moyen naturel de s'évacuer.

Le pyosalpinx, l'abcès du psoas (péri-urétérale), l'ostéomyélite pelvienne ou sacrée, l'arthrite suppurée de la hanche sont plus rares (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

3°) Les fistules intestinales

Elles peuvent survenir à différents stades de la maladie. Elles ont un point de départ le plus souvent grêlique que colique.

* Les fistules externes entéro-cutanées, qui peuvent être révélatrices, s'observent le plus souvent au cours d'une intervention chirurgicale sans résection intestinale (drainage d'abcès, appendicectomie dérivation interne, etc...).

Elles sont devenues relativement rares car l'état nutritionnel des malades est restauré avant l'opération.

Elles peuvent cependant survenir à distance d'une intervention et témoignent alors d'une récurrence ou de la poursuite évolutive de la maladie (Cezard et Coll, 1986 ; Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

Ces fistules suivent habituellement le trajet d'une cicatrice ou d'un drain (Cezard et Coll, 1986). Plus rarement, les trajets fistuleux externes peuvent s'observer au niveau de l'ombilic, de la paroi abdominale antérieure, du périnée, de la fesse (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

* Les fistules internes, peuvent faire communiquer l'intestin à deux niveaux ou l'intestin avec l'appareil génito-urinaire

- Les fistules entéro-entérales unissent le plus souvent par un trajet infractueux et étroit deux segments contigus ou distants (fistules iléo iléales, caecales, jéjunales, coliques, fistules duodeno ou jéjuno-coliques).

Elles peuvent aggraver la diarrhée, provoquer une pullulation microbienne ou un court circuit (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

- Les fistules entéro-vésicales relient le plus souvent l'iléon ou le sigmoïde avec la vessie (risque d'infection urinaire).

- Les fistules entéro-génitales chez la femme font communiquer l'iléon et surtout le rectum avec le vagin (possibilité d'émission fécale par le vagin) (Colin, Lerebours, 1991).

4°) Les complications ano périnéales

Elles peuvent être révélatrices et compliquent généralement une maladie avec atteinte colique ou iléocolique.

- Les suppurations périanales et péri-rectales sont la conséquence de trajets fistuleux multiples à point de départ ano-rectal.

- Les ulcérations étendues anales ou périanales peuvent aboutir à des délabrements loco-régionaux avec destruction sphinctérienne ou évolution sténosante imposant parfois la proctectomie pour incontinence ou occlusion basse (Colin, Lerebours, 1991).

Ces complications se manifestent par des douleurs ano périnéales en position assise ou à la défécation, par la perception par le malade d'une infiltration anale, d'une tuméfaction ou d'une perte de substance cutanée, par une apparente incontinence (Matushansky, 1988).

5°) *Autres complications intestinales*

Elles sont plus rares mais imposent un geste chirurgical urgent.

- Les perforations en péritoine libre siègent presque exclusivement sur le grêle. Elles surviennent vraisemblablement au cours d'une phase d'exacerbation des lésions.

- Les hémorragies digestives sont rares malgré l'étendue et la profondeur des lésions.

- Les colectasies (dilatation aiguë du côlon transverse) sont possibles au cours de la M.C et sont parfois révélatrices.

- Le cancer développé sur des lésions de M.C est également rare. Son incidence est toutefois supérieure à celle d'une population de référence (Colin, Lerebours, 1991; Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

Une étude a démontré que l'activité cytotoxique natural killer était très abaissée, indépendamment des paramètres cliniques et biologiques de la maladie de Crohn. Ce résultat pourrait rendre compte d'une prédisposition des maladies de Crohn aux cancers digestifs (Duclos et Coll, 1990a).

II) MANIFESTATIONS GENERALES

1°) *Altération de l'état général - Dénutrition*

Elle est fréquente. Si elle est isolée, elle est rarement révélatrice :

- Asthénie, anorexie, amaigrissement sont des symptômes présents dans 1/3 des cas au moment du diagnostic.

Chez l'enfant leur fréquence atteint 50%.

Leur évolution est parallèle aux poussées et peut être très sévère (Cezard et Coll, 1986 ; Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

- Une anémie modérée peut quelquefois révéler une M.C colique

- Des troubles hydro-électrolytiques dominés par une hypokaliémie avec parésies, troubles électro-encéphalogramme, peuvent révéler une M.C du grêle à forme sténosante chronique (Matushansky, 1988).

a) Chez l'enfant : on observe souvent un retard **staturο-pondéral et pubertaire** dus à une dénutrition intense et/ou une entérocolopathie exsudative.

- Le retard staturο-pondéral est alors un mode révélateur fréquent de la M.C, surtout dans les formes diffuses du grêle et du côlon. Le retard statural s'accompagne aussi d'un retard de maturation osseuse.

- Le retard pubertaire constaté dans les deux sexes est retrouvé dans 30 à 40 % des observations.

Chez la jeune fille pubère on note au arrêt des règles au moment des poussées (Cezard et Coll, 1986).

b) Chez le sujet âgé : la M.C se révèle le plus souvent par une dénutrition, un syndrome clinique lié à une hypoprotéinémie, un syndrome anémique masquant des signes digestifs souvent anciens mais méconnus.

c) Chez l'adulte : la M.C du grêle peut se révéler par un syndrome ascito-oedémateux lié à une hypoprotéinémie par entéropathie exsudative (Matushansky, 1988).

2°) *Fièvre* : 25 %

Elle peut accompagner des signes révélateurs digestifs ou extra digestifs. Mais une fièvre isolée plus ou moins prolongée peut être révélatrice dans 5% des cas.

Elle est habituelle au cour des poussées évolutives des formes coliques étendues.

Dans les localisations du grêle, elle témoigne habituellement d'un abcès.

III) LES MANIFESTATIONS EXTRA-INTESTINALES DES M.I.C.I

Elles sont résumées dans le tableau II.

Elles s'observent dans 30 à 40 % des cas de M.I.C.I (R.C.H ou M.C) (Matushansky, 1988).

Dans l'ensemble, elles ne sont pas plus spécifiques de l'une ou l'autre affection (Bouhnik et Coll, 1993).

Elles sont d'autant plus fréquentes que l'atteinte digestive est étendue, qu'il existe une localisation colique et que la maladie est ancienne.

Elles peuvent être révélatrices dans 10 % des cas environ, lorsque l'affection intestinale est cliniquement latente (Beaugerie et Coll, 1988).

Certaines témoignent de la même nature inflammatoire que les lésions intestinales : le granulome épiheloïde de la M.C peut être trouvé au niveau de nombreux tissus (cutanéomuqueux, synoviaux, osseux, musculaires, hépatiques).

D'autres ont une origine infectieuse (atteinte contiguë d'autres organes voisins par l'intestin pathologique), métabolique (lithiases), nutritionnelle ou éventuellement iatrogène.

D'autres ne constituent peut être que des associations fortuites (Descos, 1991).

Elles peuvent être uniques dans 25 % des cas ou multiples dans 13 % des cas et quelquefois très sévères et plus préoccupantes que l'entérocolite elle-même.

La majorité d'entre elle sont corrélées à l'activité de la maladie intestinale et réagissent le plus souvent à son traitement (arthrite périphérique, érythème noueux, épisclérite) (Bouhnik et Coll, 1993).

D'autres semblent liées génétiquement aux M.I.C.I et évoluent de façon indépendante (spondylarthrite ankylosante, cholangite sclérosante).

Les manifestations cutanées, articulaires ou oculaires sont fréquentes et bien connues.

1°) *Manifestations ostéo articulaires*

Leur fréquence peut atteindre 70 % des cas si on prend en compte les arthralgies périphériques sans signes objectifs d'arthrite (Matushansky, 1988).

- Les arthrites périphériques sont des mono ou des polyarthrites asymétriques migratrices touchant préférentiellement les genoux, les chevilles, les coudes, les poignets, mais aussi les hanches, les articulations interphalangiennes (Bouhnik et Coll, 1993 ; Matushansky, 1988).

- Les spondylarthrites ankylosantes (SPA) des M.I.C.I s'associent au groupe HLA B27. En fait la survenue d'une M.I.C.I chez un sujet HLA B27 augmente considérablement le risque de SPA.

- On note une légère prédominance féminine en cas de sacro-iléite isolée (Matushansky, 1988).

- D'autres manifestations sont plus rares : l'ostéoporose et l'ostéonécrose sont aggravées par la corticothérapie.

L'ostéomalacie est due à une malabsorption de la vitamine D (Hecketsweiler, Geffroy, 1977). Au cours des M.I.C.I, il existe des fractures spontanées dans 6 % des cas et une ostéopénie (Abitbol et Coll, 1994).

2°) Manifestations cutané-muqueuses

Elles sont exceptionnellement révélatrices de façon isolée (Matushansky, 1988).

- **L'érythème noueux** est constitué de nodules surélevés, rougeâtres, pouvant atteindre quelques centimètres de diamètre, de topographie pré-tibiale ou sur les crêtes cubitales (Matushansky, 1988 ; Descos, 1991). Il peut précéder les signes digestifs mais s'observe surtout au cours des poussées avec fièvre et manifestations articulaires (Matushansky, 1988, Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

- **Le pyoderma gangrenosum** est la manifestation cutanée la plus sévère. C'est une ulcération cutanée profonde, étendue, d'aspect purulent mais aseptique et indolore (Descos, 1991 ; Bouhnik et Coll, 1993, Matushansky, 1988).

- **Parmi les atteintes buccales** on note la présence d'aphtose buccale qui peut révéler la maladie, de chéilite, de perlèche, de gingivite.

- **D'autres manifestations sont plus rares :**

1) Ulcérations cutanées granulomateuses de siège périanal, péristomial, périnéale ou au niveau des plis inguinaux ou axillaires (Matushansky, 1988 ; Descos, 1991).

2) Urticatoire, eczéma, rash, psoriasis, épidermolyse bulleuse non spécifiques à la maladie.

Tableau II : Principales manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques intestinales (M.I.C.I)

D'après : Bouhnik et Coll, 1993 ; Descos, 1991; Matushansky, 1988 ; Adenis et Coll, 1990 ; Hecketsweiler, Geffroy, 1977

M.C = maladie de Crohn

R.C.H = rectocolite hémorragique

Nature	! Fréquence! ! en % !	Commentaire
OSTEO-ARTICULAIRES	! 2-23 !	- Selon l'extension de la maladie - surtout localisation colique étendue
Arthrites périphériques	! 15-22 !	- évolution parallèle à la maladie intestinale survenue lors de poussées
S.P.A (spondylarthrite ankylosante)	! 1-6 !	Liaison avec l'antigène HLA B27 dans 53-75% des cas évolution indépendante de la maladie intestinale
..... Sacro-iléite isolée	! 4-18 !	!souvent asymptomatique !découverte fortuite
Hypocratisme digital	! 14-30 ! !M.C 32-58 !	!-présence corrélée au degré de fibrose intestinale !- indice d'évolutivité
Ostéonécrose, ostéoporose, ostéomyélite, arthrite suppurée de la hanche	! rare !	!- corticothérapie !- abcès
CUTANEO-MUQUEUSES	! 5-10 !	!- évolution généralement contemporaine aux poussées digestives
Erythème noueux	! 9-10 !	!- + fréquent au cours de la M.C (surtout M.C colique) !- au cours des poussées avec fièvre et manifestations articulaires
Pyoderma gangrenosum	! 1-12 !	!- + fréquent dans les R.C.H
Aphthose buccale	! 5-10 !	! - surtout M.C en poussées

OPHTALMOLOGIQUES	! 4-10 !	!- 50% quand atteinte ! ! articulaire associée
Iritis, irido-cyclite	! - !	!- atteintes coliques, ! ! iléocoliques
épisclérite, kératite, conjonctivite, uvéite	! !	! !
HEPATO-BILIAIRES	! !	! cliniquement peu parlantes
* Anomalies biologiques	! 8-50 !	!- transaminase
	! M.C 30 !	!- phosphatases alcalines
* Anomalies histologiques	! 50 !	!- steatose inflammatoire ! ! portale
* Cirrhose	! 1-5 !	! rares dans la M.C
* Abscès du foie	! rare !	! surtout M.C
* Hépatite chronique active!	- !	!
* Cholangite primitive	! 1-6 !	! origine inflammatoire ! ! surtout R.C.H
* Cholélithiase	!M.C 13-34 !	! origine métabolique ! ! malabsorption des sels ! ! biliaires
PANCREATIQUES pancréatite chronique	! rare !	! M.C : obstacle papillaire !
GENITO-URINAIRES	! 4-23 !	! souvent complication de la ! ! maladie intestinale
Néphrolithiases	!M.C 9-35 !	! - atteinte iléale ! ! - origine oxalique, calcique, ! ! urique
Amylase rénale	! 1 !	! - après 10 ans d'évolution
Compression urétérale droite	!M.C 6 !	! - M.C iléale ou iléocaécale ! ! - masse inflammatoire avec ! ! risque de fibrose ! ! péri-urétérale
Infections urinaires	! - !	! Fistules entéro-vésicales ! ! possibilité d'abcès ! ! périnéal, périvésical, ! ! périurétérale(psoas)
Fistules entero-génitales	! rare !	!
Stérilité	! - !	!

Tableau II (suite).

THROMBOEMBOLIQUES	!	1-3	!	39 % dans les séries ! autopsiques surtout M.C
AUTRES	!	-	!	
- Bronchopulmonaires atteinte alvéolaire augmentation de la perméabilité pulmonaire	!	-	!	
- Cardiovasculaires péricardite	!	-	!	
- Neurologiques	!	rare	!	dépôt de complexe immun ?
* neuropathie périphérique sensitive	!	M.C 2 cas	!	
* polyneuropathie périphé- rique sensitive et motrice	!	M.C 1 cas	!	



3°) Manifestations oculaires

L'épisclérite qui s'observe dans 3 à 4 % des cas des M.I.C.I est plus fréquente en cas de M.C notamment colique (Descos, 1991).

L'iritis et l'uvéite, plus rares sont aussi plus sévères.

Certaines manifestations oculaires peuvent précéder de plusieurs années les symptômes digestifs (Descos, 1991).

4°) Manifestations hépato-biliaires et pancréatiques

Les manifestations hépato-biliaires sont cliniquement peu parlantes et se traduisent surtout par des anomalies des tests fonctionnels hépatiques et des anomalies histologiques non spécifiques (Bouhnik et Coll 1993). L'âge et l'ancienneté de la maladie sont des facteurs d'apparition de calculs biliaires (Hutchinson et Coll, 1994).

Les manifestations pancréatiques sont rares et s'observent surtout en cas d'atteinte duodénale (Bouhnik et Coll 1993).

5°) Manifestations rénales et gynécologiques

Elles sont le fait des complications mécaniques, métaboliques ou infectieuses de la maladie intestinale. Elles s'observent surtout au cours de la M.C (Bouhnik et Coll 1993).

6°) Manifestations vasculaires

Il existe un état pré-thrombotique au cours de la M.C (Chamouard et Coll, 1990a) avec un risque accru lors des poussées ou en post opératoire, de complications thrombo-emboliques, d'origine veineuse ou artérielle (Chamouard et Coll, 1990b).

Ces complications peuvent être graves voire mortelles dans 25 % des cas (Bouhnik et Coll, 1993). et doivent faire l'objet de mesures préventives utilisant un traitement anti-thrombotique avec héparines à bas poids moléculaire (Gruel, 1990).

7°) Autres manifestations (tableau II)

Elles sont pour la plupart exceptionnelles ou anecdotiques.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la M.C repose sur un ensemble d'arguments cliniques biologiques et morphologiques. Ces derniers qu'ils soient radiologiques, endoscopiques ou histologiques sont les plus utilisés.

Le diagnostic s'appuie aussi sur la notion de poussées évolutives antérieures et sur le résultat de scores diagnostiques regroupant une liste de critères applicables à toutes les situations pathologiques. Si le nombre de critères est élevé, le diagnostic peut être considéré comme certain.

Il est difficile lors de la première poussée franche et il est essentiel d'éliminer toutes les causes parasitaires et infectieuses de maladie intestinale.

Le diagnostic différentiel entre R.C.H et M.C peut être très difficile en cas de localisation purement rectocolique (Gendre 1991).

Il s'écoule en moyenne un an entre les premiers signes digestifs et la première poussée franche, deux ans entre celle-ci et le diagnostic définitif (Beaugerie et Coll, 1988).

I) ARGUMENTS CLINIQUES

Ils regroupent à partir de l'anamnèse personnelle et familiale de la maladie et de l'examen physique la séméiologie digestive et/ou extra-digestive d'appel.

Certains symptômes pris isolément ou associés à d'autres peuvent évoquer une M.C en particulier lorsqu'ils s'appuient sur la notion de manifestations antérieures ayant évoluées par poussées (diarrhée, rhumatisme) (Matushansky, 1988), et sur l'existence d'éléments inhabituels tels que amaigrissement, fièvre, anémie, manifestations anales et extra-intestinales.

II) EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1°) *Biologie*

a) Examen sanguin

Les examens biologiques sont essentiels pour apprécier les conséquences nutritionnelles de la maladie (cf quatrième partie).

Le syndrome inflammatoire se traduit par une élévation de la vitesse de sédimentation, une hyposidérémie, ainsi qu'une élévation des protéines spécifiques : α_2 globuline, protéine c réactive, orosomucoïde, hyper immunoglobuline A (Cezard et Coll, 1986)

b) Examen des selles

Il est indispensable au diagnostic différentiel d'origine infectieuse ou parasitaire (Gendre, 1991).

2°) Radiologie

a) Méthodes

- La radiologie de l'abdomen sans préparation est très importante car elle permet d'écartier une complication intestinale (colectasie, occlusion, perforation). Elle peut aussi objectiver sur le squelette des signes de pelvispondylite ou de sacro-iléite isolée (Matushansky, 1988).

- Le transit du grêle (après ingestion de baryte) permet de mettre en évidence les localisations de la M.C au niveau du grêle et d'en préciser le siège et l'étendue (Gendre, 1991).

- Le lavement baryté en double contraste (administration par voie rétrograde de baryte puis d'air grâce à une petite canule) permet d'explorer le côlon et la dernière anse iléale du grêle (Gendre, 1991).

b) Résultats

Les principales anomalies radiologiques observées sont décrites dans la figure 2.

Elles permettent de mettre en évidence la topographie des lésions, les modifications du calibre intestinal (sténoses, dilatations), la longueur de l'intestin atteint, des anomalies du relief muqueux (épaississement, perte de relief, érosion, ulcération, pseudo-polype, aspect en galet, fistules) les images indirectes (Hecketsweiler, Geffroy, 1977, Matushansky, 1988).

Cependant, les lésions muqueuses sont sous estimées par les examens radiologiques car elles sont le plus souvent masquées par des débris et des sécrétions intraluminales (Matushansky, 1988).

Figure 2 : examens radiologiques. Principales anomalies.
D'après Hecketsweiler, Geffroy, 1977.

	<p>Grêle normal. Colon normal.</p>		<p>Image de Bodart : 1) segment distal rétréci 2) segment intermédiaire asymétrique 3) segment proximal dilaté avec ulcérations</p>
	<p>Lésion asymétrique avec aspect pseudo diverticulaire du bord antimésentérique.</p>		<p>Images indirectes : écartement apparent des anses; empreinte ganglionnaire et rigidité mésentérique; empreinte cœcale au niveau de la valvule de Bauhin et du bord interne.</p>
	<p>Lésion initiale non sténosante : valvules conniventes - épaissies - aplaties - irrégulières - fusionnées.</p>		<p>Lésion initiale non sténosante du colon avec : asymétrie des haustrations, épaissement des cloisons haustrales, rigidité et lacunes nodulaires des marges et faces.</p>
	<p>Lésion non sténosante avec : trainées barytées longitudinales et spicules marginaux. Aspect de cobblestone.</p>		<p>Lésion non sténosante. Aspect comparable avec présence d'ulcérations, flou des marges.</p>
	<p>Lésion non sténosante : réseau baryté irrégulier avec ilots de muqueuse inflammatoire.</p>		<p>Différents types d'ulcérations : Epine de rosier et de framboisier. Bouton de chemise, corne et double corne. Sac régulier ou irrégulier.</p>
	<p>Lésion non sténosante. Aspect tubulaire lisse.</p>		<p>Aspect de cobblestone sans réduction de calibre.</p>
	<p>Lésion sténosante en ficelle avec spicules marginaux et quelques images polypoides (ilots muqueux résiduels et dilatation d'amont).</p>		<p>Aspect de sténose fixe.</p>

3°) Endoscopie et biopsie

Elles seules permettent d'affirmer le diagnostic positif de M.I.C.I et le bilan d'extension des lésions, de différencier la M.C de la R.C.H et des autres coliques, d'évaluer l'évolution des lésions sous traitement, de détecter des récurrences post-opératoires et de dépister les dysplasies et les cancers rectocoliques (Vallot, Merrouche, 1991).

a) L'endoscopie

Elle permet de regarder directement à l'intérieur du tube digestif grâce à des fibroscopes et de réaliser des biopsies.

Elle commence par l'anuscopie et la rectoscopie dès le premier examen clinique. En l'absence de contre indication (colectasie) elle est complétée par une coloscopie (Matushansky, 1988) et une iléoscopie (Gendre, 1991).

Les lésions oeso-gastro-duodénales bien que rares peuvent être révélées par une oeso-gastro-duodéno-scopie.

L'endoscopie permet de dépister des lésions minimales, imperceptibles au radiologiste et de confirmer les données radiologiques avec description précise segment par segment des lésions intestinales (Vallot, Merrouche, 1991).

b) Les biopsies

L'examen histopathologique peut être pratiqué soit sur des biopsies soit sur une pièce de résection intestinale (Gendre, 1991).

Les résultats des biopsies sont importants pour préciser l'étendue des lésions et pour en déterminer l'évolutivité et permettre une approche de classification nosologique (Vallot, Merrouche, 1991 ; Matushansky, 1988).

Il faut préconiser les biopsies profondes (lésions transmursales), étagées, en flacons séparés, avec indication de leurs références topographiques. Elles seules permettent d'apprécier l'hétérogénéité des lésions et donc d'établir le diagnostic différentiel entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Il ne faut pas prélever dans les zones d'ulcères (Haot et Coll, 1989), mais sur les berges des ulcérations ou en territoire apparemment sain (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

La répétition de ces biopsies est souvent utile au diagnostic formel (Haot et Coll, 1989).

La certitude de la maladie de Crohn est apportée par la présence d'un granulome épithéloïde, qui peut aussi être trouvé en zone saine (Vallot, Merrouche, 1991) : 11 % des cas (Jouret, Mainguet, 1993).

C'est un élément discriminant du diagnostic différentiel de la maladie de Crohn colique avec la R.C.H. Le rendement diagnostique des granulomes lors des biopsies de maladie de Crohn iléocolique s'est révélé optimal sur les lésions aphtoïdes (31,4 %) (Jouret, Mainguet, 1993).

III) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1°) *Diagnostic différentiel entre M.C et R.C.H*

Il existe de nombreux critères diagnostiques permettant de différencier ces deux maladies (tableaux III, IV, V).

Le diagnostic s'appuie sur des données anatomopathologiques formelles (présence de granulome épithéloïde) ou sur le résultat de scores diagnostiques (Matushansky, 1988).

La distinction entre R.C.H et M.C ne pose pas de problèmes lorsque les lésions sont situées sur le grêle. Par contre, dans 5 à 25 % des cas des lésions limitées au côlon et/ou au rectum, la distinction entre les deux affections n'est pas toujours simple (Gendre, 1991). Il existe donc un cadre nosologique d'attente de colites "inclassées" ou "indéterminées".

L'évolution ultérieure ainsi que les examens histologiques répétés permettront le plus souvent d'obtenir la certitude du diagnostic (Gendre, 1991).

Tableau III : Diagnostic différentiel entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique : données cliniques et morphologiques
d'après Matushansky, 1988

	! Maladie de Crohn !	! Rectocolite ! hémorragique
Douleurs abdominales	! 95% des cas ! (droites)	! 50% des cas ! (gauches)
Rectorragies	! 10 à 30 % des cas	! > 90 %
Fièvre	! fréquente !	! très rare (sauf ! colites fulminantes)
Lésions anales	! très fréquentes ! (jusqu'à 75 %)	! rares (< 10 %) !
Lésions iléales	! 30 % des cas !	! absentes ou "iléite ! de reflux" (< 10 %)
Lésions colique :	!	!
* topographie	! prédominance ! proximale	! prédominance ! distale
* segmentaires	! +	! -
* continues dans zone atteinte	! +/-	! +
* sténoses segmentaires	! fréquentes	! rares
* fistules	! 10 - 15 %	! rares (0,5 %)

Tableau IV : Place de l'endoscopie dans le diagnostic différentiel de la M.C et de la R.C.H.
d'après Vallot, Merrouche, 1991

R.C.H = rectocolite hémorragique

M.C = Maladie de Crohn

	!	R.C.H	!	M.C
Atteinte continue	!	toujours	!	exceptionnelle
Distribution	!	symétrique	!	asymétrique
Aspect hétéromorphe	!	absent	!	fréquent
Atteinte rectale	!	presque toujours	!	souvent absente
Aspect vasculaire	!	brouillé ou perdu	!	souvent normal
Erythème	!	caractéristique	!	moins prononcé
Oedème (épaississement des septa)	!	présent	!	présent
Friabilité	!	fréquente	!	rare
Pétéchies spontanées	!	fréquentes	!	rare
Saignement abondant	!	fréquent	!	rare
Aspect granuleux (fin/grossier)	!	fréquent	!	moins fréquent
Aspect pavimenteux	!	absent	!	caractéristique
Petites ulcérations superficielles	!	occasionnelles	!	fréquentes
Ulcérations larges(>1cm)	!	formes sévères	!	fréquentes
Ulcération longitudinale profonde	!	rare	!	fréquentes
Ulcérations linéaires	!	rare	!	fréquentes
Ulcérations serpigneuses	!	rare	!	fréquentes
Ulcérations aphtoides	!	absentes	!	caractéristiques
Muqueuse environnante (autour ulcères)	!	anormale	!	normale
Ponts muqueux	!	s'observent	!	s'observent
Pseudo-polypes	!	s'observent	!	s'observent

Tableau V : Diagnostic différentiel de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique : données histopathologiques
d'après Matushansky 1988.

Rectocolite hémorragique	!	Crohn colique
1 Inflammation muqueuse et sous-muqueuse (transmurale dans colite fulminante)	!	1 Inflammation transurale
2 Hauteur de la sous-muqueuse : normale ou diminuée	!	2 Hauteur de la sous-muqueuse normale ou augmentée
3 Hypervascularisation intense : oedème modéré	!	3 Hypervascularisation modérée: oedème marqué
4 Hyperplasie lymphoïde locale limitée à la muqueuse et à la sous-muqueuse superficielle	!	4 Hyperplasie lymphoïde locale de la muqueuse, sous-muqueuse, séreuse et tissus péricoliques
5 Abscès cryptiques très fréquents	!	5 Abscès cryptiques moins nombreux
6 Sécrétion de mucus très altérée	!	6 Sécrétion de mucus peu altéré
7 Métaplasie de cellules de Paneth communes	!	7 Métaplasies rares
8 Absence de granulome de type sarcoïdique dans l'intestin et les ganglions	!	8 Granulome dans 60-70 % des cas intestin et ganglions
9 Fissurations absentes	!	9 Fissurations très fréquentes
10 Lésions épithéliales précarcinomeuses possibles	!	10 Lésions précarcinomeuses exceptionnelles
11 Inflammation non spécifique au niveau des lésions anales	!	11 Foyer granulomateux sarcoïdique fréquent dans les régions anales

2°) Diagnostic différentiel avec les maladies infectieuses et parasitaires (tableau VI)

Certains germes sont susceptibles d'entraîner des troubles et des lésions qui ressemblent à une M.I.C.I.

Le mode de début peut être brutal ou insidieux.

Cependant, une infection aiguë peut provoquer une poussée évolutive de M.I.C.I en phase de quiescence (Gendre, 1991)

Les critères cliniques, évolutifs, endoscopiques et histologiques complétés par des examens sérologiques et des examens de selles permettent en général de trancher.

a) Causes infectieuses

- La M.C iléale peut être confondue avec les infections à yersinia enterocolitica et avec la tuberculose intestinale qui est si difficile à distinguer de la M.C tant les lésions sont comparables : ulcères, sténoses étagées (Vallot, Merrouche, 1991 ; Gendre, 1991).

- Dans les formes avec atteinte colique, la M.C peut surtout se confondre avec des rectites infectieuses à chlamydia.

b) Causes parasitaires

L'amibiase et la bilharziose intestinale (ou schistosomiase) peuvent être confondues avec une M.C.

3°) Diagnostic différentiel avec d'autres affections intestinales

Il faut éliminer grâce au contexte clinique et aux examens morphologiques :

*** Au niveau du grêle :**

- une crise d'appendicite

- les iléites ischémiques

- les sténoses chroniques du grêle d'origine ischémique néoplastique (adénocarcinomes, lymphomes), post-inflammatoire (maladie coeliaque ?).

Tableau VI : principales causes infectieuses et parasitaires pouvant simuler une M.I.C.I (M.C ou R.C.H)
 d'après Gendre 1991 ; Vallot-Merrouche, 1991
 Matushansky, 1988 ; Cezard et Coll, 1986.

	M.C	R.C.H	Commentaire
Mode de début aigu/subaigu Yersinia enterocolitica	+++	+	atteinte iléale ou iléocaecale préférentielle
Mode de début chronique Tuberculose intestinale	+++		atteinte iléocaecale côlon, anus plurisegmentaire lésions comparables (ulcère sténose)
Mode de début aigu/subaigu *campilobacter *jéjuni *clostridium difficile *Salmonella schigella *gonocoques *chamydiase *cytomégalovirus *syphilis rectale Mode de début aigu/subaigu chronique *amibiase *shistosomiase ou bilharziase	+ +++ + + +++ + + + + + + + ++	+++ ++ +++ +++ + + +++ +++ ++ ++	localisation colique

*** Au niveau du côlon :**

- les lymphomes diffus du côlon
- Les colites iatrogènes dues aux antibiotiques ou à l'utilisation abusive de laxatifs. Elles sont facilement reconnues en fonction du contexte clinique ou sur l'aspect endoscopique
- les colites collagènes
- **Chez le sujet âgé** il faut éliminer en particulier un épisode de diverticulite aiguë, les colites ischémiques qui peuvent être confondues avec une M.C.

- **A tout âge** la maladie de Behçet iléocolique qui peut simuler une colite crohnienne.

Il existe dans les deux cas une aphtose importante avec atteinte articulaire. De plus les formes digestives dans leur symptomatologie, topographie, évolution et même histologie peuvent être similaires (Hecketsweiler, Geffroy, 1977 ; Gendre, 1991 ; Cezard et Coll, 1986);

IV) INDICES D'ACTIVITE DE LA M.C

Ils servent à évaluer l'activité de la maladie, à connaître son évolution et l'efficacité des traitements institués.

1°) Indices cliniques

a) Indice de Best ou Crohn's Disease Activity Index (C.D.A.I)

C'est le plus couramment utilisé. Il s'appuie sur des critères clinico-biologiques simples (tableau VII) :

- au dessous de 150 : la maladie est quiescente
- au dessus de 150 : la maladie est active
- au dessus de 350 : la maladie est extrêmement sévère.

b) Index d'Harvey et de Bradshaw

Il s'agit d'un index simplifié établi à partir des paramètres figurant dans l'indice de Best.

Tableau VII : calcul de l'indice de Best ou C.D.A.I.
d'après Belaiche et Coll, 1991a.

1	Nombre de selles liquides ou très molles		
2	Douleur abdominale* (0 : bon ; 1 : légère ; 2 : moyenne ; 3 : intense)	x 6	
3	Bien être général* (0 : bon ; 1 : moyen ; 2 : médiocre ; 3 : mauvais ; 4 : très mauvais)	x 6	
4	Autres éléments liés à la maladie ** arthrite/arthralgies ; iritis/uvéite ; érythème noueux ; pyoderma ; stomatite aphteuse ; fissure, fistule ou abcès anal/abcès périrectal ; autres fistules ; fièvre 38° dans la dernière semaine	x 30	
5	Prise d'anti-diarrhéiques (oui : 1 ; non : 0)	x 4	
6	Masse abdominale (0 : absente ; 2 : douteuse ; 5 : présente)	x 10	
7	Hématocrite *** H : 47 - Hte ; F : 42 - Hte	x 6	
8	Poids *** $100 \times (1 - \frac{\text{Poids actuel}}{\text{Poids idéal}})$	x 1	

* Calcul sur 7 jours ; ** pour chaque élément présent ;
*** ajouter ou soustraire selon le signe.

Tableau VIII : Calcul de l'indice de Van Hees
d'après Belaiche et Coll, 1991a.

Variable(x1)	Unité/code	Coefficient de régression (b1)
1 Albumine	g/l	- 5,48
2 V.S	mm à 1h	0,29
3 Indice de Quetelet	$\frac{\text{Poids en kg} \times 10}{(\text{taille en cm})^2}$	0,22
4 Masse abdominale	1 à 5	7,83
5 Sexe	1=M 2=F	- 12,3
6 Température	Degré centigrade	16,4
7 Consistance des selles	1 à 3	8,46
8 Résection	1:non 2:oui	9,17
9 Lésions extra-digestives!		10,7

c) Indice de Van Hees

En opposition avec les deux premiers indices qui reposent sur des données subjectives, l'indice de Van Hees prend en compte des paramètres objectifs car quantifiables.

Hélas le calcul de cet indice est complexe et expose à des erreurs (Descos, 1989).

2°) *Indices biologiques*

Aucun signe biologique ne permet actuellement d'une part de différencier la maladie de Crohn avec la rectocolite hémorragique, d'autre part de définir l'activité de la maladie de Crohn et de prévoir son évolution (Belaiche et Coll, 1991a).

La mesure de 11 paramètres sériques non spécifiques de la maladie (orosomucoïde, vitesse de sédimentation, C réactive protéine, alpha 1 antitrypsine, albumine, immunoglobulines Ig A, Ig G, Ig M, fer sérique, complexes immuns circulants) a permis de déterminer que seuls trois paramètres étaient liés à l'état clinique : taux d'orosomucoïde, vitesse de sédimentation et C réactive protéine (Descos, 1989).

Cependant aucune corrélation avec l'index clinique et l'extension des lésions n'a été observée (Belaiche et Coll, 1991a).

D'autres auteurs ont souligné l'intérêt de la mesure de la clairance fécale de l'alpha 1 antitrypsine qui mesure la fuite protéique digestive.

Les résultats sont contradictoires et ne sont pas corrélés avec l'indice d'activité clinique.

La détermination de cette clairance serait plus utile pour estimer la réponse au traitement médical.

Les résultats concernant l'excrétion fécale de leucocytes marqués à l'indium 111 ont aussi été contradictoires : le paramètre pourrait refléter l'activité de la maladie mais aussi l'étendue des lésions (Belaiche et Coll, 1991a).

3°) *Indice morphologique*

Le seul indice morphologique actuellement validé est celui du Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (G.E.T.A.I.D) : le C.D.E.I.S : Crohn's Disease Endoscopy Index of Severity (Belaiche et Coll, 1991a).

Cet index uniquement endoscopique ne peut concerner que les malades de Crohn de localisation rectocolique (Descos, 1989).

Il comporte les quatre items suivants : ulcérations superficielles, ulcérations profondes, étendue de surface lésée et étendue de surface ulcérée.

4°) Conclusion

Il n'existe pas d'indice clinique, biologique ou morphologique universellement accepté et chaque indice a ses limites.

L'indice de Best est le plus utilisé dans les publications.

II PARTIE

EPIDEMIOLOGIE

**HYPOTHESES ETIOLOGIQUES
ET
PHYSIOPATHOLOGIES**

EPIDEMIOLOGIE

L'épidémiologie est la description réelle de la fréquence et de l'évolution des maladies.

Elle étudie les différents facteurs intervenant dans leur apparition, leur mode de distribution dans le temps, dans l'espèce, et dans la population (sexe, âge).

Elle analyse la mise en oeuvre des moyens nécessaires à leur prévention.

Elle est d'un grand intérêt : elle peut donner des indices menant à l'étiologie et aider à définir la meilleure stratégie thérapeutique (Binder, 1988).

I) INCIDENCE ET PREVALENCE DE LA MALADIE DE CROHN (M.C)

1°) *Distribution dans le monde*

La majorité des études consacrées à la M.C proviennent des pays industrialisés, mais des cas isolés ont été rapportés dans à peu près tous les pays du monde (Europe du Sud, Moyen Orient, Afrique, Asie et Amérique du Sud), de sorte qu'il semble justifié de considérer cette maladie comme ayant une distribution mondiale (Cortot et Coll, 1991; Binder, 1988).

Sa fréquence est cependant maximale en Europe du Nord Ouest (Pays Anglo-Saxons) et aux Etats-Unis.

Malgré l'absence de données comparatives certaines entre le Nord et le Sud, les maladies inflammatoires intestinales (M.I.I) (rectocolite hémorragique (R.C.H) et maladie de Crohn (M.C)), semblent moins fréquentes dans le pourtour méditerranéen qu'au Nord de l'Europe (Cortot et Coll, 1991).

Mais en Espagne, en Italie et en Autriche, cette maladie presque totalement inconnue devient de plus en plus fréquente (Pineau, 1986).

Les incidences annuelles (nombre de cas nouveaux par an pour 10^5 habitants) variant de 0,8 à 6,3 (tableau IX).

La maladie est en recrudescence depuis vingt ans (Binder, 1988).

Tableau IX : Incidence de la M.C en France et dans le monde
d'après Colombel et Coll, 1990.

Région	Pays	Période d'étude	Incidence 10 ⁵
Galicie	Espagne	1976/ 1982	0,8
Tel-Aviv	Israël	1970/1976	1,28
Aberdeen	Grande Bretagne	1973/1975	2,6
Copenhague	Danemark	1962/1978	2,7
Baltimore	Etats-Unis	1977/ 1979	3,1
Bergen	Norvège	1976/1980	3,5
Olmsted	Etats-Unis	1978/ 1982	3,9
Lieden	Pays-Bas	1979/1983	3,9
Stockholm	Suède	1975/ 1979	4,1
Malmö	Suède	1958/1973	4,8
Cardiff	Grande-Bretagne	1976/1980	4,9
Blackpool	Grande-Bretagne	1976/1980	6,1
Nord Pas de Calais	France	1988	6,3

Les valeurs de prévalence, (nombre de patients atteints de l'affection à une date donnée pour 10^5 habitants) varient de 25 à 106, (moyenne $50/10^5$ habitants) (Sobol et Coll, 1993). Elles dépendent de l'incidence et du pronostic de la maladie (Binder, 1988).

2°) *Epidémiologie en France*

Il existe peu de données épidémiologiques en France.

Une estimation de la M.C a été effectuée dans différentes villes de 1968 à 1973 à travers un sondage.

Elle rapportait des incidences assez faibles (de 0,33 à $2/10^5$ habitants) en particulier dans les régions situées au Sud de la Loire (Pineau, 1986).

Une première étude épidémiologique prospective des M.I.C.I a été réalisée en 1988 dans la région Nord Ouest de la France (Nord, Pas de Calais, Somme).

Les premiers résultats ont révélés une incidence de la maladie de $6,3/10^5$ habitants (tableau IX).

Les autres résultats de l'enquête sex-ratio homme/femme, âge étaient en accord avec ceux de la littérature (Colombel et Coll, 1990)(figure 3).

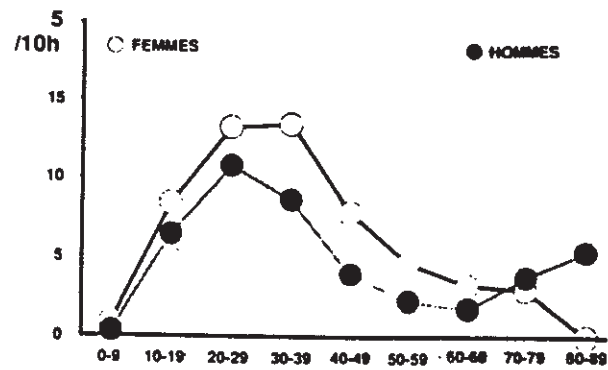
Une autre étude prospective réalisée de 1991 à 1992 en Aquitaine, Charente et Charente Maritime a révélé une incidence plus faible que dans le Nord, de l'ordre de $2,9/10^5$ habitants (Quinton et Coll, 1993).

Enfin, des données épidémiologiques de la M.C sur la période 1981-1992 effectuées à l'Assistance Publique (hôpitaux de Paris regroupant 50 hôpitaux publics d'Ile de France) a montré que le nombre de malades hospitalisés a plus que doublé en 12 ans, passant de 430 en 1981 à 1053 en 1992.

Ces malades se répartissaient selon la résidence en 73% de franciliens, 24 % de provinciaux et 30 % d'étrangers. Parmi les résidents en Ile de France, la ventilation selon la région de naissance montrait un gradient Nord-Sud significatif, non expliqué par les seuls flux migratoires (Thelot et Coll, 1994).

Ces résultats laissent penser que la fréquence de la M.C augmente sur tout le territoire, mais demeure plus accusée dans les régions situées au nord de la Loire où elle est à peu près équivalente à celles des pays scandinaves, alors que dans le sud, elle rejoint celle des pays méditerranéens.

Figure 3 : Incidence pour 10^5 habitants, de la maladie de Crohn par tranche d'âge et selon le sexe dans la région Nord Pas de Calais et la Somme en 1988. d'après Colombel et Coll, 1990.



3°) *Gradient de fréquence "ville-campagne"*

Certaines études ont montré que les ruraux souffraient moins des maladies inflammatoires intestinales que les citadins.

Toutefois, dans une étude écossaise, cette différence semblait disparaître vers 1965 ce qui pourrait indiquer soit une meilleure connaissance de la maladie dans les zones rurales, soit l'apparition dans les campagnes, avec un certain retard par rapport aux zones urbaines, d'hypothétiques facteurs pathogéniques d'environnement (Binder, 1988).

4°) *Conclusion*

Ainsi, selon une opinion générale, la fréquence de la maladie de Crohn serait en augmentation dans le monde. Une telle évolution dans le temps et l'espace suggère le rôle déterminant de l'environnement (Pineau, 1986).

En réalité, il semble difficile d'apprécier l'évolution de la fréquence réelle, compte tenu de nombreux biais méthodologiques : caractères rétrospectifs des enquêtes, amélioration des conditions diagnostiques, surtout reclassement nosologique par l'individualisation des formes coliques dans les années 50.

II) INCIDENCE EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE

L'incidence de la maladie de Crohn dans les différentes tranches d'âge a une allure assez uniforme dans toutes les études avec une atteinte possible de tous les âges (figure 3).

* Une incidence maximale est retrouvée chez l'adulte jeune entre 20 et 35 ans (60 % des cas).

* Les femmes semblent en général plus exposées que les hommes. Une étude menée de 1981 à 1992 a montré une baisse progressive et sensible du sex-ratio homme/femme (proche de 1 en 1984, de 0,72 en 1992) (Thelot et Coll, 1994).

* Les formes à révélation pédiatriques représentent entre 15 et 30 % des cas. Les enfants de plus de 10 ans sont les plus touchés, la maladie débute avant 19 ans dans 50 % des cas (Sadoun et Coll, 1991).

Cependant la maladie peut survenir chez les enfants plus jeunes (10 % des cas pédiatriques) et a même été décrite chez le nourrisson (Cezard et Coll, 1986).

Une seule étude épidémiologique pratiquée en France a défini l'incidence de la maladie de Crohn chez l'enfant (2,07/10⁵ habitants par an dans la région Nord Pas de Calais (Sadoun et Coll, 1991).

III) LOCALISATION INITIALE DE LA MALADIE DE CROHN EN FONCTION DE L'AGE DE DEBUT DE LA MALADIE

Il y aurait une corrélation entre l'âge d'apparition des symptômes et la topographie des lésions (coliques, iléocoliques, iléales) (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

L'atteinte purement colique survient à tout âge mais est plus importante chez le sujet âgé (l'âge moyen de la maladie de Crohn colique est de 44 ans).

L'atteinte du grêle seul s'observe surtout chez l'adulte jeune (âge moyen de 28 ans) : elle est rare chez le sujet âgé (Binder, 1988).

Les atteintes iléocoliques seraient plus importantes chez l'enfant qui présenterait d'ailleurs un taux important d'atteintes ano-périanales (Cezard et Coll, 1986) de l'ordre de 43 % en général (Bellaiche et Coll, 1993), et 76 % dans les formes sévères (Sadoun et Coll, 1991).

IV) FACTEURS ETHNIQUES

La maladie serait plus fréquente chez les blancs par rapport aux noirs, chez les juifs par rapport aux non juifs (Binder, 1988).

Aux U.S.A, la maladie touche plus souvent les sujets de race blanche, notamment de tradition juive, qui présentent d'ailleurs un taux élevé de cas familiaux (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

Cependant, en Israël, les chiffres d'incidence de la maladie sont plus faibles qu'aux Etats-Unis : les Juifs seraient plus exposés lorsqu'ils vivent dans des pays ayant une forte incidence de la maladie (Binder, 1988).

HYPOTHESES ETIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

I) FACTEURS GENETIQUES

1°) *Histoires familiales*

On savait dès le début que les maladies inflammatoires intestinales avaient tendance à survenir dans certaines familles : la description initiale par Crohn du premier patient ayant "sa" maladie, concernait un garçon de 14 ans dont la soeur a développé la maladie peu après (Binder, 1988).

Selon les études, 6,1 à 35,8 % des patients ayant une maladie de Crohn ont une histoire familiale dont 4,7 à 18,8 % parmi des parents du premier degré (frères, soeurs, père, mère) (Cortot et Coll, 1991)

Les formes familiales les plus fréquentes atteignent 2 parents du premier degré, mais plusieurs familles comprenant 3, voir plus de membres atteints, ont été rapportées :

Ainsi, en France, il a été récemment observé deux familles comprenant l'une, les 2 parents les 4 enfants et une belle-fille, l'autre, 7 enfants sur 11 ayant développé une maladie de Crohn entre 1970 et 1991 (Colombel et Coll, 1993).

Dans la région Rhones-Alpes, 8 familles de maladie de Crohn avec au moins 2 sujets atteints ont été identifiées ; 19 cas de maladie de Crohn ont été recensées, dont 15 apparentées au premier degré, 2 apparentées au deuxième degré et 2 au troisième degré.

Dans trois familles, il a été retrouvé une transmission parents-enfants ; dans 4 une répartition dans la fratrie (dans deux jumeaux monozygotes ; un frère, une soeur, et un cousin) et 1 transmission grand-père - petit-fils (Sobol et Coll, 1993).

2°) *Etude des jumeaux*

Les études effectuées chez les jumeaux renforcent les arguments en faveur d'une susceptibilité génétique dans la maladie de Crohn.

La plus importante a révélé une concordance génétique de l'ordre de 44,5 % chez des paires de jumeaux monozygotes (Binder, 1988).

3°) *Autres arguments*

* Il existe une augmentation de 10 fois du risque familial des maladies inflammatoires intestinales : a Copenhague en 1987, il a été démontré que par rapport à la population générale, les parents au premier degré de 637 malades ayant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn avaient une augmentation de 10 fois du risque d'avoir la même maladie que leurs parents (Orholm et Coll, 1991).

* Quand un sujet est atteint de maladie de Crohn, les autres membres de la famille développent plus souvent une maladie de Crohn qu'une rectocolite hémorragique et inversement. Cependant, des cas mixtes ont été décrits (Cortot et Coll, 1991 ; Orholm et Coll, 1991).

De plus la localisation et l'évolution de la maladie est fréquemment similaire (Cortot et Coll, 1991).

* Certains auteurs affirment que plus l'âge de début d'une maladie est bas, plus sa composante génétique est forte (Binder, 1988).

* La M.C est souvent associée à d'autres pathologies génétiquement déterminées : spondylarthrite ankylosante, syndrome de Turner (Cortot et Coll, 1991).

* D'après une étude récente, la fréquence des maladies inflammatoires intestinales chez les enfants dont les deux parents présentent une de ces deux maladie est très élevée : 36 % des cas, 52 % si on considère l'ensemble des enfants ayant plus de 20 ans (ceux ayant moins de 20 ans "n'ayant pas encore eu le temps" de développer la maladie).

Le risque de développer une maladie de Crohn semble plus important si au moins un des deux parents en est atteint.

Cette fréquence élevée serait due à deux facteurs :

- facteurs ethniques : 1987 % des parents sont juifs

- état de santé des parents au moment de la conception de l'enfant : lorsque les deux parents présentent la maladie, la fréquence est de 67 %, contre 50 % si un seul parent atteint, et 50 % si aucun parent atteint.

Bien que ces données ne distinguent pas les facteurs génétiques et environnementaux, elles montrent un risque supérieur de maladies inflammatoires intestinales chez les parents dont les 2 parents avaient la maladie (Bennett et Coll, 1991).

* On a décrit une observation unique de triplés monozygotes présentant une maladie de Crohn (Cortot et Coll, 1991).

* Il existe une augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale chez des parents du premier degré apparemment sains.

L'absorption intestinale du polyéthylène glycol 400 (PEG 400) est doublée chez les malades et leurs parents sains (Hollander et Coll, 1986).

En revanche, la perméabilité au lactulose n'est augmenté que chez les malades, celle du rhamnose et du mannitol est normale.

L'étude des parents sains semblerait donc un moyen intéressant pour rechercher les anomalies préexistant à la maladie : il existerait donc un trouble primaire (génétique) de la perméabilité mesuré à l'aide du PEG 400 et des troubles secondaires dus à l'inflammation (Katz et Coll, 1989).

Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par une étude plus récente où la perméabilité intestinale chez des parents du premier degré était normale (Teahon et Coll, 1992).

D'autre part, la recherche d'un marqueur génétique est négative. En particulier, les études recherchant une éventuelle association ou liaison de la maladie avec le système HLA ont donné des résultats discordants même chez les familles dont plus de trois membres sont atteints (Cortot et Coll, 1991) : la maladie semble plus fréquente chez les sujets HLA B27 mais on a aussi mis en évidence une possible association de l'HLA A2 avec la maladie de Crohn (Cezard et Coll, 1986 ; Binder, 1988).

De plus, une étude récente effectuée dans 25 familles avec plusieurs membres atteints de M.C a démontré que le gène impliqué dans les formes familiales de M.C n'est pas localisé sur le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA ou CRM)(Hugot et Coll, 1994).

Par contre, le profil évolutif de la M.C apparaît lié à des allèles HLA de classe I ou II (Heresbach et Coll, 1994).

Enfin, l'étude des groupes ABO, Rh D, G6PD ne montre pas de distribution particulière au cours de la maladie (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

Toutefois, la prédisposition génétique dans la maladie de Crohn est aujourd'hui admise : l'hérédité des maladies inflammatoires intestinales serait polygénique.

Le nombre de gène dans la maladie de Crohn serait plus important que celui de la rectocolite hémorragique (Binder, 1988 ; Bennett et Coll, 1991).

Dans l'étude faite à Copenhague en 1987, l'augmentation du risque d'avoir une maladie de Crohn n'a pas été significative parmi les parents proches de malade ayant une rectocolite hémorragique (Orholm et Coll, 1991) alors que dans l'étude de Bennett et Coll en 1991, le risque d'avoir une maladie de Crohn chez les enfants dont les deux parents avaient une rectocolite hémorragique était plus important que celui d'avoir une rectocolite hémorragique.

On avance le plus souvent un mode de transmission autosomique récessif (Sobol et Coll, 1993).

II) FACTEURS D'ENVIRONNEMENT

L'augmentation quasi planétaire de la fréquence des maladies inflammatoires intestinales et tout spécialement de la maladie de Crohn a suscité de nombreuses études à la recherche de facteurs d'environnement susceptibles d'expliquer le fort pourcentage de la maladie dans certaines familles ou certains groupes de population migrante.

1°) *Alimentation*

La maladie de Crohn s'est rapidement développée en 50 ans alors que pendant cette même période, l'alimentation subissait des modifications importantes (développement considérable de l'industrie alimentaire, apparition de produits nouveaux), ce qui a attiré l'attention sur le rôle d'hypothétiques agresseurs alimentaires.

* Sucre et maladie de Crohn

Plusieurs études ont montré que la consommation de sucre soit sous forme de disaccharides, soit inclus dans les aliments ou ajoutés à ceux-ci, était plus importante chez les patients atteints de maladie de Crohn.

Ils augmenteraient la perméabilité intestinale du fait de leur pouvoir osmotique et induiraient une modification de la flore intestinale. Ils pourraient aussi être un marqueur témoignant indirectement de la consommation associée d'un produit alimentaire : additifs, colorants....

Mais lorsque cette surconsommation de sucre est constatée longtemps après le début de la maladie, elle pourrait être la conséquence de celle-ci, le patient ayant modifié ses habitudes alimentaires pour lutter contre les symptômes de la maladie : fatigue, troubles fonctionnels digestifs.

Donc, il est difficile de dire si cette surconsommation de sucre peut être considérée comme un facteur étiologique ou comme la conséquence de la maladie : le fait de réduire ou d'augmenter le sucre dans un régime n'a aucun effet sur l'évolution de la maladie (Le Quintrec, 1990 ; Jewell, Mahida, 1988).

*** Margarine et maladie de Crohn**

C'est au début du siècle que la mise au point d'un procédé industriel d'hydrogénation des huiles a donné un grand essor à cette fabrication.

En Allemagne, en Suède, il existe un parallélisme entre la consommation globale de margarine et l'évolution de la maladie de Crohn (Le Quintrec, 1990).

*** Autres théories alimentaires**

Des études ont essayé de montrer une relation entre une consommation plus importante de corn flakes ou de blé au petit déjeuner et la maladie de Crohn.

Actuellement aucune différence pour aucune céréale n'a été mise en évidence.

Les hypothèses préalables concernant le sevrage précoce, une consommation de faible quantité de fibres n'ont pas été confirmées (Jewell, Mahida, 1988 ; Le Quintrec, 1990).

Le lait a aussi été incriminé comme facteur étiologique. Des anticorps dirigés contre divers constituants alimentaires, protéines du lait de vache notamment, ont été retrouvés avec une fréquence et des titres anormalement élevés dans le sérum de patients atteints de maladie de Crohn. Divers régimes d'exclusion ont été proposés sans qu'il émerge d'aliment(s) réellement responsable(s) (Pariente, 1991).

Plus récemment, on a mis en évidence des anticorps anti saccharomyces, levures de boulangerie ou de brasserie, dans le sérum de patients atteints de maladie de Crohn (Sendid et Coll, 1993).

2°) Mode de vie - Statuts sociaux et professionnels

* Tabac : le statut fumeur a été trouvé plus fréquemment chez les patients ayant une maladie de Crohn que dans la population générale (Jewell, Mahida, 1988).

L'étude des conjoints ayant une maladie inflammatoire intestinale a d'ailleurs révélé que 70 % des patients atteints de maladie de Crohn sont ou étaient fumeurs (Bennett et Coll, 1991).

Fumer favoriserait non seulement le risque d'apparition de la maladie mais aggraverait son évolution et augmenterait la fréquence des récurrences.

Cette relation tabac-maladie de Crohn que l'on observe dans les deux sens semble plus nette chez la femme.

* Dentifrice : on a évoqué le rôle pathogène de l'ingestion de certains corps étrangers comme la silice, présents dans les poudres ou pâtes dentifrices (Sullivan, 1991). Cependant cet argument est contesté (Ghoda, 1991).

* Niveau socio-professionnel : la maladie est plus fréquente dans les pays à niveau socio-économique élevé et touche plus particulièrement les personnes ayant un niveau d'éducation supérieur à celui de la population générale.

Mais il est impossible de dire si ces résultats reflètent un facteur d'environnement ou génétique (Binder, 1988).

3°) Facteurs psychologiques

Il semble que la maladie apparaît lorsqu'il y a rupture de l'organisation psychosomatique (Pineau, 1986).

Des mécanismes nerveux faisant intervenir des neuromédiateurs sont capables de modifier les fonctions absorbatives, motrices et immunologiques de l'intestin et pourraient servir d'intermédiaires dans d'hypothétiques modèles psychosomatiques (Pariente, 1991).

4°) Autres facteurs d'environnement

Les autres informations concernant la petite enfance, conditions d'environnement, nourriture, affections préalables, détails sur l'accouchement, n'ont pas donné de résultats convaincants.

Les hypothèses concernant "l'enfant surprotégé" n'ont pas été confirmées (Binder, 1988).

Le rôle étiologique de la contraception orale suggérant une étiologie vasculaire a été abandonnée (Jewell, Mahida, 1988).

III) FACTEURS INFECTIEUX

Depuis plus de cent ans, une étiologie infectieuse a été proposée dans la pathologie des maladies inflammatoires intestinales : les faits que la maladie puisse se déclarer au retour d'un voyage à l'étranger par exemple ou s'observe dans une même famille sont un argument, en faveur du risque infectieux (Pineau, 1986 ; Colombel et Coll, 1993).

Cependant aucun organisme ne satisfait les postulats de Kock : isolement à partir de tous les patients, obtention de culture pure et passage de l'agent cultivé à un modèle animal (Jewell, Mahida, 1988).

1°) *Bactéries*

Les hypothèses bactériologiques ne sont pas complètement abandonnées. De nombreuses bactéries ont été successivement impliquées, soit directement, soit par la présence d'anticorps circulants puis rejetées (Cezard et Coll, 1986).

* Les agents pathogènes connus (salmonella, schigella, campylobacter, yersinia, escherichia coli entero-invasifs, clostridium difficile) ne font au plus que déclencher éventuellement les poussées .

* Le rôle des bactéries ayant une paroi déficiente (forme L) appartenant aux groupes des pseudomonas like est quasiment oublié.

* Le rôle des mycobactéries reste un sujet d'actualité: la maladie de Crohn présente des similitudes avec la tuberculose intestinale et l'entérite granulomateuse des bovidés (maladie de Johne) due à mycobacterium paratuberculosis. Diverses mycobactéries ont été inconstamment isolées chez les patients ayant une maladie de Crohn (Pariente, 1991).

Mycobacterium paratuberculosis est isolée chez 15% des patients adultes atteints de maladie de Crohn par culture de tissus intestinaux. En revanche, cette mycobactérie n'est pas retrouvée chez les sujets contrôles. D'autre part, l'amplification génique a permis de détecter mycobacterium paratuberculosis chez 75% des enfants atteints de maladie de Crohn, à partir de biopsies coliques ou chirurgicales (Dell'Isola et Coll, 1993).

Donc, le rôle des mycobactéries dans l'étiologie de la maladie reste encore à être défini. Les essais thérapeutiques du traitement antituberculeux ont été en général négatifs, mais si les résultats de l'amplification génique étaient confirmés, il serait souhaitable d'adjoindre aux traitements de la maladie de Crohn une antibiothérapie active sur cette mycobactérie (Dell'Isola et Coll, 1993 ; Pariente, 1991).

2°) *Virus*

Les preuves en faveur d'une étiologie virale restent pour l'instant indirectes

- * induction de lésions inflammatoires chroniques chez des petits animaux de laboratoire par injection de broyat ou de filtrat de tissus pathologiques.

- * effet cytopathique d'homogenats tissulaires en culture de tissus.

Cependant, on n'a toujours pas identifié de virus responsable (Cezard et Coll, 1986 ; Jewell, Mahida, 1988).

Les hypothèses virales suggèrent qu'il existerait un virus "lent ou latent" qui ne s'exprimerait que par intermittence lors des poussées de la maladie.

Les modalités d'évolution de la maladie pourraient être alors influencées par des facteurs individuels (génétiques, immunitaires) et environnementaux (infections, alimentation) (Cezard et Coll, 1986). L'étude des conjoints a estimé un temps de latence pour la première poussée de l'ordre de 6 années (Bennett et Coll, 1991).

Dans l'étude de deux familles atteintes de maladie de Crohn, l'intervalle libre entre l'apparition de nouveaux cas était de 4 à 8 ans mais la maladie de Crohn est survenue dans un délai maximum de 2 ans chez les enfants ayant partagé leur lit dans l'enfance. L'enquête épidémiologique réalisée au domicile des deux familles n'a pas permis de mettre en évidence d'exposition à un facteur environnemental particulier notamment alimentaire.

La recherche, à partir des prélèvements histologiques de huit patients, de mycobactéries, Yersinia et organisme campylobacter like était négative. Des prélèvements de selles et de sérum ont été réalisés chez 10 membres atteints et 5 membres sains de deux familles. Les coprocultures à la recherche de virus, mycobactéries, Yersinia et mycoplasmes étaient négatives de même que des sérologies de Brucella, Yersinia, Influenza et de trois virus entéropathogènes.

Des anticorps dirigés contre un toxovirus étaient présents chez 6/10 des patients et 2/5 des membres sains.

L'observation de ces deux familles qui constituaient les foyers familiaux de maladie de Crohn les plus importants connus à ce jour (18 cas au total) suggère l'intervention d'un agent infectieux encore non identifié dans la survenue de la maladie (Colombel et Coll, 1993).

Une autre étude menée dans le Nord Pas de Calais et la ville de Liège appuie cette hypothèse virale.

En effet, parmi 10 couples étudiés, 9 couples sans symptômes avant le mariage ont développé une M.I.C.I. après leur mariage, et 5 enfants sur 18 une maladie de Crohn (Comes et Coll, 1994).

IV) FACTEURS IMMUNOLOGIQUES

L'histologie des lésions crohniennes, la réponse thérapeutique à divers agents immunosuppresseurs, l'existence de complications extra-intestinales de causes immunes (uvéites, érythème noueux, iritis...) et enfin l'existence de nombreuses perturbations immunologiques permettent d'affirmer que le système immunitaire est impliqué dans la pathogénie de la M.C (Pariente, 1991 ; Louis et Coll, 1991).

- Modifications immunologiques sériques

L'étude des modifications sériques a souvent donné des résultats divergents et difficiles à interpréter.

En général on observe (Pariente, 1991) :

a) une polynucléose neutrophile

b) une diminution du nombre de lymphocyte T

- un rapport $\frac{CD4}{CD8}$ normal (lymphocytes T auxiliaires, et T suppresseurs)
- cependant l'étude des fonctions lymphocytaires a donné des résultats divergents.
- le nombre de cellules NK (Natural Killer) est plutôt réduit en cas de maladie active.

c) un taux d'immunoglobulines sériques normal ou élevé, notamment les Ig A.

d) la présence de complexes immuns circulants (formés essentiellement d'Ig G) correlée à l'activité de la maladie et à la présence de manifestations extra-intestinales (uvéites, arthrites, érythèmes noueux).

e) des anticorps antibactériens

Ils sont dirigés contre la flore bactérienne :
cocoïdes anaérobies Gram + (Eubactérium, Peptostreptococcus, Coprococcus), et bactéroïdes (B. Vulgatus et B. Fragilis)

Leur présence traduit probablement une perméabilité anormale de la muqueuse digestive (Cezard et Coll, 1986).

Leur production surviendrait de façon non spécifique en réponse à l'inflammation plutôt que comme facteur premier (Jewell, Mahida, 1988). Elle est favorisée par la présence d'infiltrats denses de cellules immunocompétentes au niveau digestif et par un nombre anormalement élevé dans la microflore intestinale des bactéries et des cocoïdes anaérobies (Vergriette, 1985).

f) des anticorps anti-côlon

Ils sont dirigés contre un déterminant antigénique des cellules à mucus de l'épithélium colique.

Ils ne sont pas cytotoxiques.

Ces anticorps seraient en fait des anticorps antibactériens produits en réponse à une infection à *Escherichia coli* 0 avec lequel ils présentent une réaction croisée (Jewell, Mahida, 1988 ; Cezard et Coll, 1986).

g) des anticorps anti aliments

Les études sur une immunisation vis à vis du contenu digestif ont rapporté des résultats contradictoires.

La présence des anticorps anti-aliments traduirait aussi une perméabilité anormale de la muqueuse intestinale (Hecketsweiler, Geffroy et Coll, 1977 ; Cezard et Coll, 1986).

- Modifications immunologiques digestives

A) Rappel : fonctionnement immunologique de la muqueuse digestive

Au niveau du tube digestif, circulent en permanence des antigènes provenant de l'alimentation et de la microflore.

Les cellules inflammatoires et immunitaires intestinales (tissu lymphoïde associé au tube digestif = GALT) réalisent un compromis entre une défense efficace contre l'agression microbienne et l'absence d'une réponse inflammatoire excessive face à la stimulation immunitaire permanente.

Il existe donc un état inflammatoire physiologique qui est la conséquence de mécanismes complexes faisant intervenir à la fois des phénomènes immunitaires locaux et systémiques.

Le fonctionnement immunologique de la muqueuse digestive est lié à la structure histologique du tube digestif qui constitue un microenvironnement particulier, ainsi qu'à son contact direct avec le milieu extérieur :

a) Réponse immunitaire naturelle

Il existe une hyporéactivité de l'immunité naturelle face aux stimuli spécifiques Lectines (alimentation) et lipopolysaccharides (microflore).

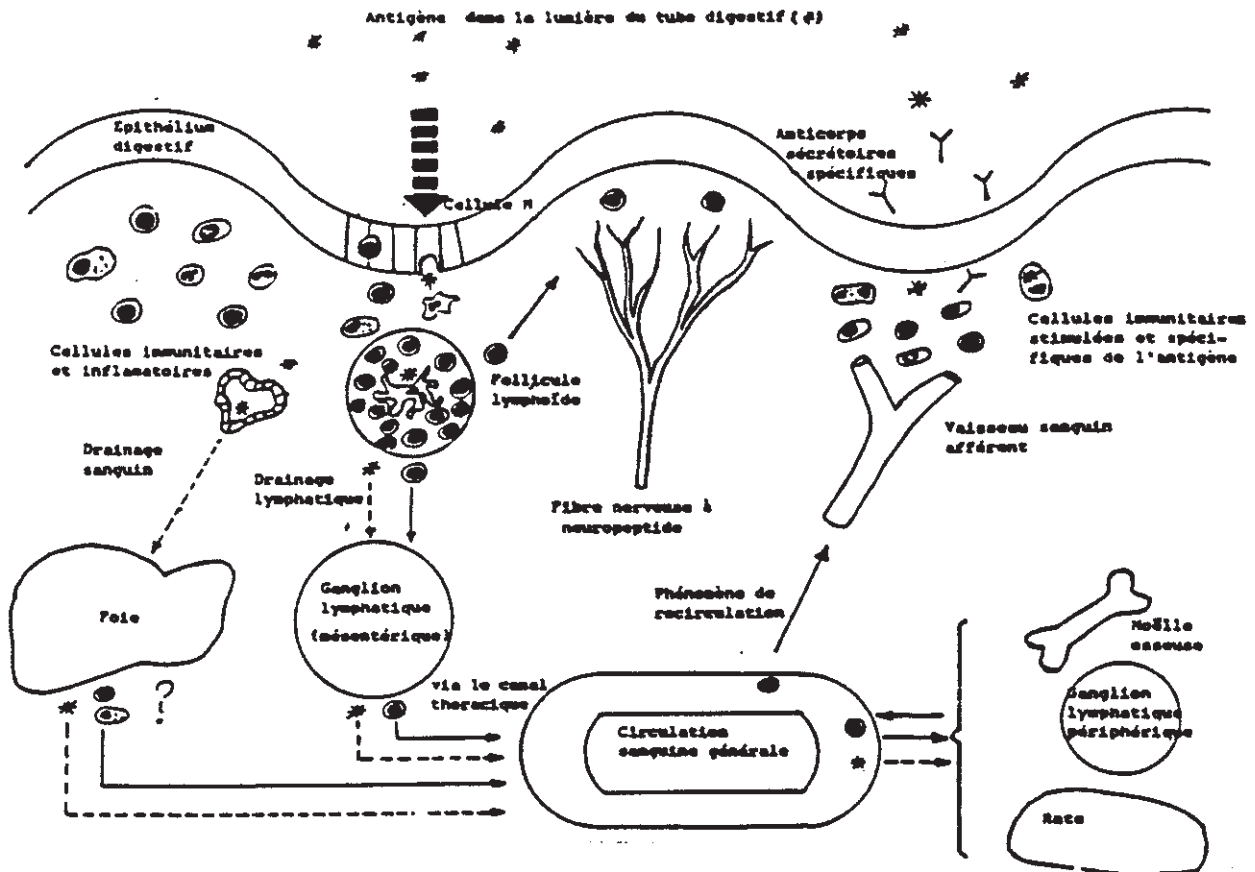
b) Réponse immunitaire aux antigènes stimuli spécifique

Elle fait intervenir plusieurs étapes (figure 4).

- Passage de la paroi épithéliale par les antigènes grâce aux cellules M (cellules spécialisées dans le transport trans-épithélial des antigènes).

- Sensibilisation de l'antigène lors de sa rencontre avec les différentes structures immunitaires (GALT, structure immunes du foie, moelle, ganglions mésentériques, système immunitaire périphérique ; rate, ganglions lymphatiques périphériques). Elles constituent des microenvironnements particuliers réagissant de façon différente à la stimulation antigénique et sont susceptibles d'intervenir dans le déclenchement de la régulation de la réponse immune locale.

Figure 4 : la réponse aux antigènes.
d'après Louis et Coll, 1990.



GALT : Gut Associated Lymphoid Tissue :

- Polynucléaires éosinophiles
- Mastocytes
- Macrophages
- Lymphocytes (B surtout)
- Plasmocytes sécrétant surtout des IgA

Les cellules immunitaires peuvent se regrouper en follicules lymphoïdes ou en groupe de follicules lymphoïdes (plaques de Peyer), riches en lymphocytes B.

- Recirculation des lymphocytes sensibilisés de la muqueuse digestive qui au cour de leur migration complètent leur différenciation.

Ils se relogent ensuite au niveau de la muqueuse digestive ou d'un autre site glandulaire.

- Différenciation terminale des cellules effectrices : les lymphocytes B sont préférentiellement orientés vers la production d'Ig A (qui représentent plus de 90 % des Ig).

Cette orientation vers la production d'Ig A est due au microenvironnement du tube digestif.

c) Régulation de la réponse aux antigènes

Elle est caractérisée par la conjonction :

- d'une orientation préférentielle vers la sécrétion d'IgA à faible potentiel phlogogène. Ces IgA évitent la stimulation excessive des cellules à IgG, IgE et les réactions d'hypersensibilité.

- de l'induction d'une tolérance systémique lorsque l'antigène a été préalablement présenté par voie digestive.

Cette régulation semble dépendre du type d'antigène, de sa voie d'entrée au niveau du tube digestif et de sa concentration locale (Louis et Coll, 1990).

B) Modifications immunologiques digestives et pathogénie de la M.C

Il existe au cour de la M.C des modifications quantitatives, qualitatives et fonctionnelles touchant les cellules immunocompétentes et inflammatoires de la paroi digestive.

L'étude de ces modifications permet de progresser dans la compréhension de la pathogénie et de mettre au point des traitements plus spécifiques et plus efficaces (Louis et Coll, 1991).

1°) Lymphocytes, Macrophages, Polynucléaires, Mastocytes

*** Etude analytique**

a) Augmentation des lymphocytes

Elle est transpariétale.

- Parmi les lymphocytes B, ce sont les cellules à Ig G qui augmentent le plus. Elles peuvent devenir majoritaires dans les zones d'inflammation intense. Elles produisent des anticorps dirigés contre des antigènes ou des bactéries de la lumière digestive.

Ces cellules peuvent avoir un rôle dans la formation des lésions (complexes immuns circulant pouvant activer le complément, cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps).

- La population lymphocytaire T est globalement augmentée et il ne semble pas y avoir de modification du rapport CD4 (Lymphocytes T auxiliaires) / CD8 (suppresseurs). Cependant, l'augmentation de l'expression de l'antigène d'activation ainsi qu'une possible modification de la production de certaines cytokines pourraient perturber la réponse immunitaire (Louis et Coll, 1991).

De plus, il semblerait y avoir une certaine cytotoxicité des cellules T par rapport aux cellules digestives. Elle serait responsable de la formation des lésions (Jewell, Mahida, 1988).

b) Augmentation des macrophages

Les macrophages semblent avoir un rôle prédominant dans la pathogénie de la M.C. Ils expriment fortement les antigènes d'activation et libèrent une quantité importante d'interleukine I, monokine agissant comme un second signal sur l'activation des lymphocytes T. Ils libèrent aussi une grande quantité de radicaux libres et de prostaglandine E2 (qui renforcent la vasodilatation et la vasoperméation au niveau des cellules endothéliales) (Louis et Coll, 1991).

De plus, leur activité phagocytaire augmente également (Jewell, Mahida, 1988).

c) Augmentation des polynucléaires

Les enzymes libérées par les polynucléaires neutrophiles et les polynucléaires éosinophiles en train de mourir ou de phagocyter pourraient contribuer au processus inflammatoire et à la formation des lésions.

Les polynucléaires neutrophiles produisent une grande quantité de leucotriène B₄, facteur chimiotactique très puissant responsable de l'entretien du processus inflammatoire.

d) Augmentation des mastocytes

Ils produisent plus d'histamine ce qui renforce la vasodilatation et la vasoperméation au niveau des cellules endothéliales (Louis et Coll, 1991).

*** Effets physiopathologiques des médiateurs de l'inflammation**

Les médiateurs de l'inflammation (monokine, lymphokine, métabolites réactifs de l'oxygène, facteur activateur des plaquettes, métabolites de l'acide arachidonique) représentent une voie finale commune responsable de la majorité des lésions

a) Métabolites réactifs de l'oxygène

Il s'agit du radical libre OH[•] l'ion hypochlorite OCl⁻.
Ils sont produits par les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles, et les macrophages.
Ils sont cytotoxiques et ont un rôle dans la formation des lésions post-ischémiques (Pariante, 1991)

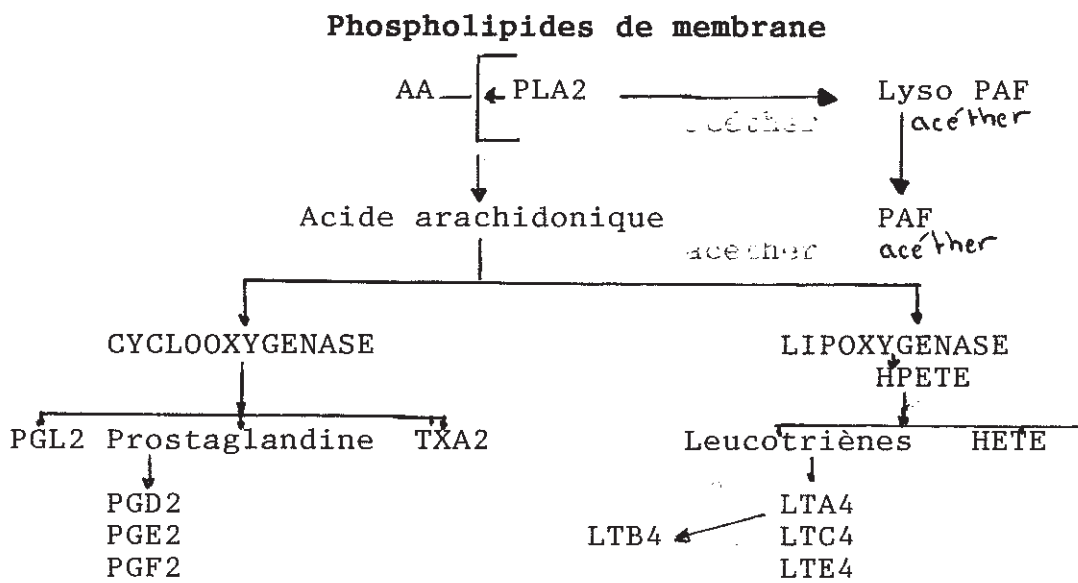
b) Facteur activateur plaquettaire : PAF acéther

C'est un phospholipide doué d'une puissante action pro inflammatoire. Il est produit par la plupart des cellules participant à la réaction inflammatoire : les plaquettes, les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, les monocytes, les macrophages, et les cellules endothéliales (Pariante, 1991).

Il a été observé un taux élevé de PAF acéther dans la muqueuse intestinale normale et inflammatoire de patients ayant une M.C. On ne peut donc pas affirmer que le PAF acéther induit l'apparition de lésions inflammatoires et ulcérées.

Il pourrait être seulement un marqueur non spécifique de la réaction inflammatoire. Les données obtenues dans les modèles animaux suggèrent qu'il intervient dans la survenue ou l'amplification des lésions digestives : l'extrapolation à l'homme de ces données mérite d'être nuancée (Denizot et Coll, 1991).

Figure 5 : Métabolisme de l'acide arachidonique.
d'après Denizot et Coll, 1991.



c) Métabolites de l'acide arachidonique

Ils sont aussi d'origine phospholipidique (figure 5).

La voie de la cyclo oxygénase conduit aux prostaglandines et au tromboxane A₂.

La voie de la lipoxygénase menant aux leucotriènes ; et aux acides gras mono hydroxylés n'est présente que dans de rares cellules incluant les polynucléaires et les monocytes (Pariente, 1991 ; Denizot et Coll, 1991).

Les leucotriènes participeraient à la contraction du muscle lissé, à la vasoconstriction et à l'exsudation plasmatique associées aux Maladies Inflammatoires Intestinales (Cezard et Coll, 1986 ; Denizot et Coll, 1991).

2°) Cellules épithéliales

Un épithélium intact semble être important pour une immuno-modulation muqueuse normale.

Les cellules intestinales épithéliales de la M.C présentent plusieurs anomalies :

a) Altération de l'épithélium digestif résultant de l'action destructrice des divers médiateurs de l'inflammation.

b) Augmentation du nombre d'entérocytes exprimant l'antigène HLA II (rôle dans la présentation des antigènes aux cellules immunocompétentes).

c) Augmentation du nombre de cellules M, cellules spécialisées dans le transport transépithéliale des antigènes (Louis et Coll, 1991).

d) Augmentation de la perméabilité à des macromolécules (PEG 400, lactulose).

e) Anomalies quantitatives et qualitatives du mucus intestinal (rôle de barrière continue qui limite l'adhérence et la pénétration des germes et des virus). Ces anomalies reflèteraient simplement une immaturité des cellules épithéliales (Jewell, Mahida, 1988).

Ces anomalies favorisent le passage des antigènes à travers la paroi digestive, leur présentation aux lymphocytes du chorion et l'induction d'une réponse immune anormale.

Des travaux supplémentaires permettaient de déterminer s'ils ont un rôle primaire ou s'ils surviennent après que la maladie soit établie.

3°) Cellules endothéliales

Il existe une hypervascularisation associée à la M.C en activité qui aurait un rôle dans la recirculation des cellules immunocompétentes. Elle s'accompagne d'une activité procoagulante responsable sans doute de la formation d'infarctus multiples observés dans les lésions crohniennes précoces (Louis et Coll, 1991).

Le caractère primitif ou secondaire de ces lésions est difficile à préciser (Pariente, 1991).

D'autre part, on trouve souvent une accumulation de collagène dans la sous muqueuse des zones intestinales proches d'une sténose ou d'une fistule (Faucheron et Coll, 1992).

4°) Cellules neuroendocrines et peptides neuroendocrines

Muqueuse et sous muqueuse du tube digestif sont riches en peptides neuroendocrines provenant notamment des fibres nerveuses et du système neuroendocrine diffus ou système APUD.

D'autre part :

* **les cellules immunitaires activées** produisent non seulement des lymphokines mais aussi des peptides neuroendocrines (Tabl.XI).

Leur production dépend de plusieurs facteurs :

- nature du stimuli
- type de cellule immunocompétente
- influence du système neuroendocrine

* **les cellules immunitaires possèdent** aussi plusieurs récepteurs pour des peptides neuroendocrines différents. La réponse des cellules immunitaires stimulées par un peptide neuroendocrine dépendrait de plusieurs paramètres :

- concentration des peptides neuroendocrines
- nombre et affinité des récepteurs
- interaction entre les différents récepteurs et les peptides neuroendocrines

* **Les terminaisons axonales** des fibres nerveuses sont en contact étroit avec les cellules immunocompétentes.

Ces peptides neuroendocrines ont un rôle lors de l'immunorégulation digestive. Par exemple, la substance P amplifierait la réponse immunitaire. A l'inverse, le VIP l'inverserait (Vasoactive Intestinal Peptide) (Tableau X).

Le système immunitaire et endocrinien utilisent les mêmes jeux de médiateurs et quelquefois de récepteurs. Les interactions entre ces deux systèmes sont bien établis. Les deux axes neuro endocrino-immunitaires et immuno-neuro-endocrinien interviennent dans la régulation du GALT (Servais et Coll, 1990).

Dans la M.C, l'augmentation des neurones à VIP et des récepteurs à la substance P au niveau de la paroi digestive représente des pistes à explorer (Louis et Coll, 1991).

5°) Rôle des bactéries intestinales normales du TD

Il existe une pullulation microbienne dans la M.C (Vergriette, 1985).

Les peptides chimiotactiques produits par des bactéries intestinales normales sont de puissants stimulants du chimiotactisme et des diverses fonctions cytotoxiques des cellules inflammatoires (Pariente, 1991).

Tableau X Fonction effectrice des peptides neuroendocrines
d'après Servais et Coll, 1990.

Le sigle + indique une stimulation, le sigle - une inhibition.

Médiateur	Cellule cible	Effets
Enképhaline	Lymphocyte B Lymphocytes T Cellule NK Monocyte Neutrophile	- Synthèse immunoglobulines + Rosette + cytotoxicité + chimiostactisme + chimiostactisme
Bêta-endorphine	Lymphocyte T Cellule NK Mastocyte Monocyte Neutrophile	Prolifération + ou G- + cytotoxicité +/- sécrétion + chimiostactisme + chimiostactisme
Alpha-endorphine	Lymphocyte B	- productions immunoglobulines
Neurotensine	Neutrophile Mastocyte	+ phagocytose + sécrétion
Bombésine	Monocyte Neutrophile	+ chimiostactisme + chimiostactisme
CGRP	Lymphocyte T	- prolifération
Cholécystokinine	Lymphocyte B	+ sécrétion ou synthèse des immunoglobulines
NGF	Lymphocyte Mastocyte Polynucléaire Macrophage Eosinophile Basophile	+ prolifération + sécrétion + prolifération en présence de cellules T + prolifération en présence de cellules T + prolifération en présence de cellules T + prolifération en présence de cellules T
<u>Substance P</u>	Monocyte Neutrophile Mastocyte LIE Macrophage Lymphocyte T Lymphocyte B	+ chimiostactisme + lysozymes, phagocytose chimiostactisme + sécrétion + Cytotoxicité + production interleukine 2 + prolifération + production d'immunoglobulines in vivo spécificité de tissu spécificité d'idiotype
<u>VIP</u>	Lymphocyte T Lymphocyte B Mastocyte Cellule NK	- prolifération - migration - fixation aux veinules postcapillaires production immunoglobulines - Ig A, + Ig M - sécrétion cytotoxicité + et - in vitro

Tableau X (suite)

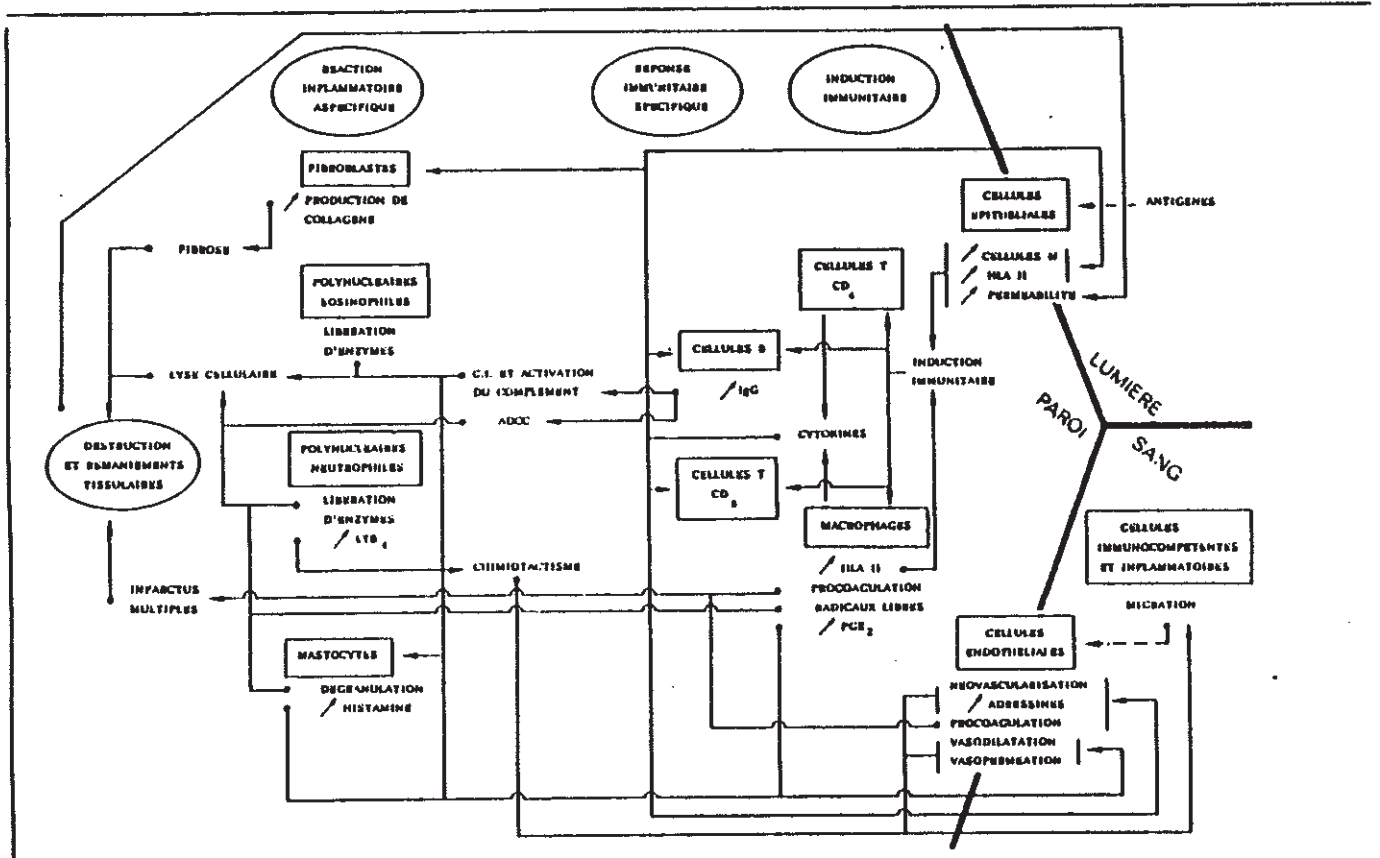
Somatostatine	Mastocyte Basophile Lymphocyte B	+/- sécrétion - sécrétion prolifération - in vitro + in vivo production Ig A - in vitro + in vivo
	Lymphocyte T	prolifération - in vitro + in vivo
GH	Lymphocyte T	+ cytotoxicité
ACTH	Lymphocyte B	- production immunoglobulines - interféron
ADH		+ interféron
Ocytocine		+ interféron
TSH	Lymphocyte B	+ différenciation ou prolifération

Tableau XII peptides neuroendocrines produits par les
cellules immunocompétentes
d'après Servais et Coll, 1990.

Cellules	!Substances
Mastocyte	!VIP
Basophile	!Somatostatine like peptid
Eosinophile	!VIP-substance P
Monocyte	!Beta-endorphine-bombésine
Neutrophile	!VIP
Macrophage	!Beta-endorphine-ACTH-bombésine
Lymphocyte	!GIF(=CRF)-Beta-endorphine !ACTH-GH-TSH !FSH-LH-HCG

Figure 6:

Schéma pathologique de la maladie de Crohn
d'après E. Louis et Coll, 1991).



CONCLUSION

L'étiologie de la M.C demeure inconnue. Elle est probablement multifactorielle.

La prédisposition génétique jouerait un rôle important.

Le tabac serait un facteur favorisant le développement de la maladie.

Sur le plan alimentaire, les résultats sont contradictoires.

Les facteurs infectieux sont difficiles à évaluer.

Les anomalies immunologiques permettent une approche de la pathogénie de la maladie. Parmi les hypothèses physiopathologiques proposées pour expliquer la formation des lésions, le rôle effectueur des médiateurs de l'inflammation est le mieux connu.

Des études épidémiologiques comparant le fréquence des M.I.C.I chez les migrants et leur population d'origine permettraient de mieux préciser le poids respectif des facteurs génétiques et environnementaux dans l'apparition de ces maladies (Jewell, Mahida, 1988 ; Pariente, 1991).

III PARTIE

TRAITEMENT CURATIF ET CHIRURGICAL
DE LA MALADIE DE CROHN

INTRODUCTION

Il n'existe actuellement aucun traitement étiopathogénique de la maladie de Crohn (M.C), conséquence de l'ignorance de son étiologie. Cependant, des progrès ont été réalisés ces 15 dernières années.

Le traitement est basé chaque fois que possible sur des essais thérapeutiques contrôlés. Il ne suffit pas en effet qu'un ou plusieurs médecins aient prescrit un produit avec succès pour que son intérêt puisse être considéré comme certain. Il pourrait s'agir d'une simple coïncidence avec une amélioration spontanée ou d'un effet "placebo".

C'est pourquoi, les essais thérapeutiques ont le plus souvent pour but de tester l'efficacité du traitement par rapport à un placebo.

Cet effet placebo est assez important dans la maladie de Crohn (Modigliani, 1989) : il existe une rémission clinique sous placebo dans 30 % des cas environ au bout de 4 mois.

Lorsque cette rémission est spontanée, elle se maintient sous placebo dans 40 % des cas à deux ans environ.

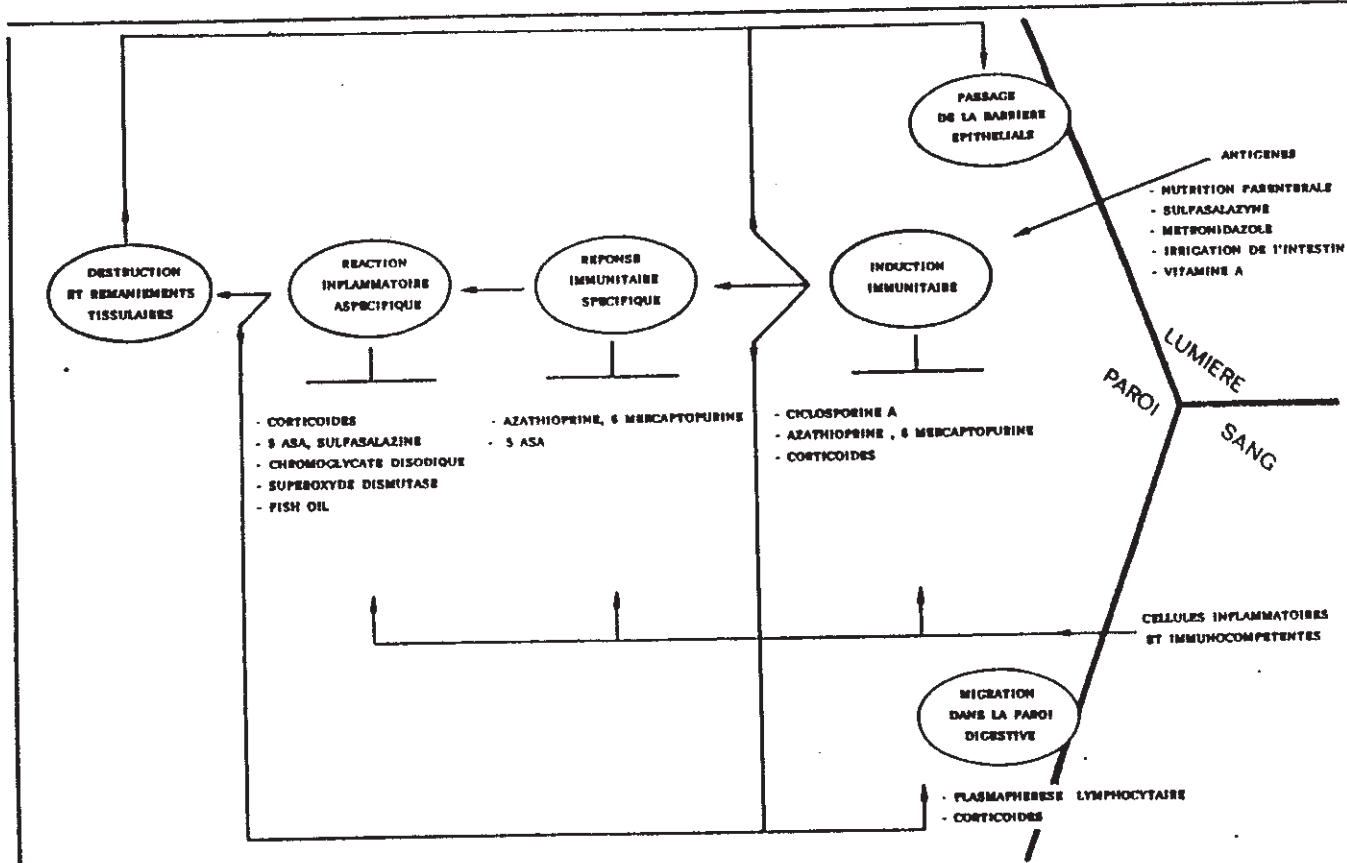
Les buts du traitement de la M.C sont la réduction de la mortalité au strict minimum et l'obtention pour les patients d'une qualité de vie normale (Modigliani, 1991a).

Le traitement médical est essentiellement celui de l'inflammation non compliquée (figure 7).

Il comporte les traitements à visée curative et nutritionnelle qui ont pour but de rompre le cercle vicieux inflammatoire à différents niveaux, et les traitements à visée symptomatique.

Le traitement chirurgical s'adresse aux complications de la maladie et aux formes non compliquées résistant au traitement médical (Modigliani, 1991a).

Figure 7 : localisation de l'action des différents traitements utilisés dans la maladie de Crohn.
d'après Louis et Coll, 1991.



I) TRAITEMENT CURATIF DE LA M.C

A) TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

1°) *Traitement des douleurs abdominales*

On utilise le plus souvent des antispasmodiques agissant soit au niveau des fibres nerveuses (BUSCOPAN[®], VISCERALGINE[®]), soit au niveau des fibres musculaires (DEBRIDAT[®], SPASFON[®]).

Les antalgiques morphiniques (MOSCONTIN[®], TEMGESIC[®]) sont réservés aux douleurs aiguës intenses et rebelles aux autres antalgiques.

2°) *Traitement de la diarrhée*

Il diffère selon son mécanisme (Modigliani, 1991a) :

- Les ralentisseurs du transit intestinal sont utilisés en cas de diarrhée motrice : IMODIUM[®], DIARSED[®].

- Le QUESTRAM[®] (résine échangeuse d'ions) est utilisé en cas de défaut d'absorption des sels biliaires (atteinte iléale, chirurgie). Cependant, il risque d'augmenter la stéatorrhée (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

3°) *Traitement des manifestations articulaires périphériques*

Elles répondent souvent aux antalgiques simples mais peuvent imposer le recours aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cependant, lors de traitements prolongés, ils sont parfois mal tolérés, entraînant une exacerbation des lésions intestinales (Solignac, 1993).

4°) *Divers*

D'autres traitements symptomatiques (correction des désordres hydro-électrolytiques, des carences vitaminiques et d'oligoéléments) seront traités au chapitre nutrition.

B) LA CORTICOTHERAPIE

1°) Généralités

Les corticoïdes constituent actuellement l'arme thérapeutique la plus puissante de la maladie de Crohn (Modigliani, 1991a).

Ils agissent sur le cercle vicieux inflammatoire par leur action anti inflammatoire et immunosuppressive (Delwaide et Coll, 1991).

Deux études majeures multicentriques, l'une américaine utilisant la prednisone à la dose de 0,25 mg à 0,75 mg/kg (Summers et Coll, 1979), l'autre européenne (Malshow et Coll, 1984) utilisant la méthylprednisolone à 48 mg /j soit 60 mg /j d'équivalent prednisone en traitement d'attaque ont permis de montrer l'efficacité de la corticothérapie par rapport au placebo et de définir son indication dans la M.C (tableaux XIV et XV).

2°) Efficacité thérapeutique

a) Maladie de Crohn en poussée

* Les corticoïdes sont efficaces dans le traitement des poussées aiguës de la maladie en particulier lorsqu'il existe des localisations extra-digestives ou dans les formes avec un important syndrome inflammatoire (Cezard et Coll, 1986).

Leur efficacité thérapeutique s'observe dans toutes les localisations de la maladie mais semble plus prononcée dans les atteintes du grêle (Summers et Coll, 1979).

Cependant les corticoïdes ne peuvent être utilisés en cas de sténoses, de fistules, ou d'abcès (Singleton et Coll, 1979a).

* Les deux essais américains et européens ont montré que la prednisone ou équivalent multipliait par deux le pourcentage de rémission clinique au bout de 17 à 18 semaines de traitement par rapport au placebo (60 à 80 % de réussite contre 30 à 40 %).

Cependant, il a été récemment décrit des cas de résistance au SOLUPRED^R (prednisolone) cédant à une dose équivalente de CORTANCYL^R (prednisone).

Cette différence d'efficacité s'expliquerait par la non équivalence pharmacocinétique : la lenteur d'absorption du SOLUPRED^R rend compte de sa plus faible biodisponibilité systémique d'autant que de nombreux patients ont subi des résections du grêle (Rollin et Coll, 1992).

Tableau XIV: essais américain, traitement d'attaque des poussées de M.C (n=295).
d'après Summers et Coll, 1979.

Traitement	Dosologie quotidienne	%de patients en rémission au bout de 17 semaines
PLac (n=77)	!	! 30
AZAT (n=59)	!2,5 mg/kg ≤250 mg	! 30
SZP (n=74)	!1 g/15 kg ≤5 g	! 43
Pred (n=85)	!0,25 à 0,75 mg/kg ≤60 mg!	60

PLAC= placebo ; AZAT = Azathioprine ; SZP = Salazopyrine
PRED = Prednisone

Tableau XV : Essai européen : traitement d'attaque des poussées de la M.C (n=215).
d'après Malshow et Coll, 1984.

Méthyl Pred. = Méthyl Prednisolone.

Traitement	Dosologie quotidienne	%de patients en rémission au bout de 18 semaines
Placebo (n=58)	!	! 38
SZP (n=54)	! 3 g	! 50
Methyl Pred (n=47)	!équivalent prednisone ! 60 à 15 mg	! 83
SZP + Methyl Pred (n=56)	! 3 g ! 60 à 15 mg equiv. ! Pred	! 78,5

* Actuellement une dose de 1 mg/kg /j de prednisone ou équivalent administrée per os pendant 3 à 7 semaines au maximum paraît la mieux adaptée au traitement des poussées d'intensité moyenne à sévère de la M.C (Modigliani, 1991a, Delwaide et Coll, 1991).

Après rémission clinique, la posologie doit être progressivement diminuée.

Cette posologie permet d'obtenir une rémission clinique de 92% (tableau XIII), le plus souvent en 3 à 5 semaines de traitement (Modigliani, 1991a).

Dans les formes très sévères, il est possible de recourir à la voie parentérale durant les premiers jours (Halphen et Coll, 1993).

Cependant 2/3 des patients en rémission clinique ne sont pas en rémission endoscopique (Modigliani, 1989).

Mais, la poursuite du traitement à la même dose pendant 5 semaines supplémentaires n'améliore pas le cours de la maladie à moyen terme et paraît donc inutile.

* En cas de corticorésistance, qui s'observe dans 8 à 40 % des cas selon les études (Munkholm et Coll, 1994, Summers et Coll, 1979, Modigliani, 1991a), il est possible d'augmenter la dose à 1,5 mg/kg/j.

Mais cette augmentation ne peut s'envisager que si la corticothérapie est bien supportée, si l'état nutritionnel est bon et pour une durée brève en raison du risque iatrogène majeur.

Dans le cas contraire, on peut avoir recours à la chirurgie ou à la nutrition artificielle (Modigliani, 1987). Le méthotrexate et la ciclosporine d'utilisation plus récente sont toujours en cours d'évaluation.

* Chez l'enfant, en raison des résultats possibles d'une telle thérapeutique notamment sur l'os et la croissance on réserve la corticothérapie aux formes graves ou en cas d'échec des autres thérapeutiques associées aux techniques nutritionnelles (Cezard et Coll, 1986, Sadoun et Coll, 1991).

La posologie de 1 à 2 mg/kg/j de prednisone ne devra pas dépasser 60 mg/j chez le grand enfant.

La durée du traitement n'excède pas 3 semaines. Les corticoïdes sont alors diminués progressivement en 1 à 2 mois.

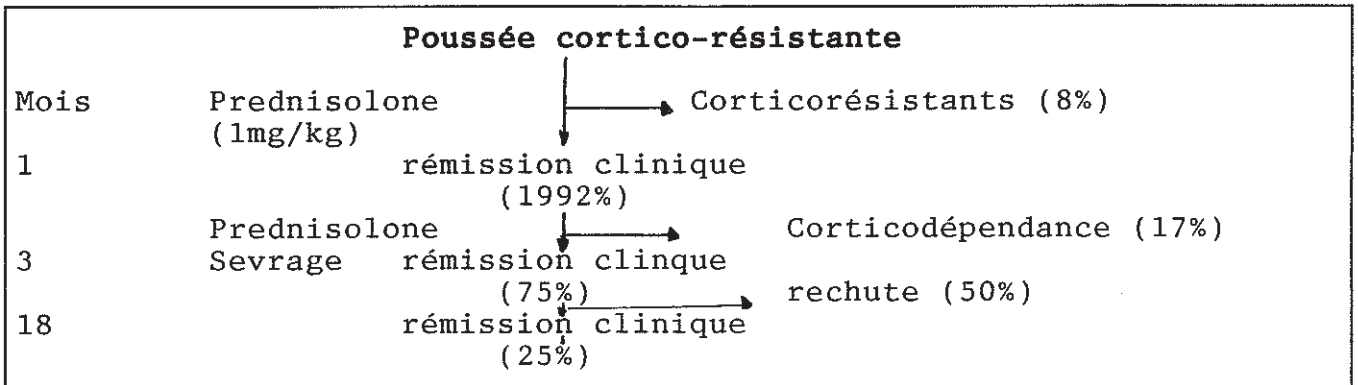
Ils peuvent en cas de corticodépendance être prolongés au delà, mais alors de préférence en thérapeutique discontinue un jour sur deux (Cezard et Coll, 1986).

Le SYNACTENER[®] (Tétracoside) serait à utiliser préférentiellement (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

Tableau XII : Traitement symptomatique de la M.C

Antidiarrhéique	!	IMODIUM [®] (Lopéramide)
	!	DIARSED [®] (Diphénoxylate)
	!	TIORFAN [®] (acétorphan)
	!	QUESTRAM [®] (Cholestyramine)
Antispasmodique intestinal	!	BUSCOPAN [®] (N-Butyl- Hyoscine)
	!	VISCERALGINE [®] (Tiémonium)
	!	SPASFON [®] (Phloroglucinol)
	!	DEBRIDAT [®] (Trimebutine)
Antalgique	!	paracétamol
	!	MOSCONTIN [®] (Morphine)
	!	TEMGESIC [®] (Buprémorphine)

Tableau XIII: traitement des poussées de M.C par corticothérapie. Résultats à court et moyen terme d'après Modigliani, 1991 a)



b) Maladie de Crohn en rémission

Comme le montre le tableau XIII les rechutes en cours et après sevrage des corticoïdes sont très fréquentes puisque seuls 25% des patients sont encore en rémission 18 mois plus tard.

Cependant, la plupart des études ont conclu que les corticoïdes administrés à des doses d'entretien n'avaient pas d'incidence dans la prophylaxie de la M.C mise en rémission par corticoïdes, ou spontanément en rémission ou blanchie chirurgicalement (Modigliani, 1989 ; Summers et Coll, 1979 ; Malshow et Coll, 1984 ; Stark, Tremaine, 1993).

c) Maladie de Crohn chroniquement active (MCCA)

Ce terme désigne des M.C à symptômes quasi permanents, parfois mineurs et alors souvent contrôlés par les traitements symptomatiques de la douleur et de la diarrhée, souvent invalidants et nécessitant la prise permanente de corticoïdes (Modigliani, 1989).

Il s'agit donc presque toujours de formes corticodépendantes qui surviennent dans 17 à 60 % des cas (Modigliani, 1991a, Modigliani, 1989, Munkolm et Coll, 1994).

* La corticodépendance est définie comme étant l'impossibilité de descendre au dessous d'une certaine dose de corticoïdes sans observer une reprise évolutive de la maladie (Modigliani, 1987).

Si la dose est inférieure à 15 mg/j avec une bonne tolérance, il paraît raisonnable de poursuivre la corticothérapie en essayant régulièrement de réduire la posologie (Modigliani, 1991a, Modigliani, 1987).

Dans le cas contraire, si un geste chirurgical peu mutilant est possible, il faut y recourir.

L'azathioprine est le traitement médical de choix lorsque la chirurgie est impossible. La nutrition artificielle paraît avoir une place mineure.

* On parle aussi de corticodépendance devant une reprise évolutive clinique de la maladie dans les 3 mois qui suivent l'arrêt de la corticothérapie (Modigliani, 1987).

* Les MCCA englobent aussi les formes polyopérées (Modigliani, 1989).

d) Formes anales et périanales

Les corticoïdes sont moins efficaces sur les lésions anales et périanales de la M.C que sur les lésions intestinales (Delwaide et Coll, 1991).

Mais, récemment, on a démontré l'efficacité de l'injection locale de méthyl prednisolone dans une catégorie de manifestations anales ne répondant à aucun traitement habituel (corticothérapie locale (lavements, mousses) ou générales, antiseptiques locaux, métronidazole ou autres antibiotiques).

Il s'agit de localisation anales douloureuses, sans lésions (1 cas), ou associées à des ulcérations (3 cas) ou de fissures (2 cas) non sévères.

En l'absence de foyers septiques, l'administration d'une seule injection locale de méthyl prednisolone sous anesthésie générale a permis un soulagement rapide de la douleur, durable (1 an en moyenne), sans effets secondaires ni de récurrences sévères nécessitant une deuxième injection (Hughes et Coll, 1988).

3°) Les nouveaux corticoïdes dans la M.C

L'existence d'effets secondaires des corticoïdes (hypertension artérielle, prise de poids, ostéoporose, ulcère, troubles psychiques, acné)(Singleton et Coll, 1979a) a conduit les chercheurs à découvrir de nouvelles classes de stéroïdes.

L'apparition de nouveaux corticoïdes pris par la bouche à action purement topique constitue un espoir de réduire la iatrogénicité du médicament (Delwaide et Coll, 1991).

a) Le fluticasone propionate (Wright et Coll, 1993).

Ce corticoïde halogéné a été étudié dans un essai multicentrique randomisé à double insu à la dose de 20 mg/j chez 183 patients. Cependant, les résultats ont été inférieurs à ceux de la prednisolone donnée à 40 mg/j chez 173 patients.

b) Le budésonide

Le budésonide est un corticoïde à action purement topique, et doué d'une puissante activité anti inflammatoire.

Lors de son premier passage hépatique, il est rapidement métabolisé en métabolites inactifs (Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group, 1993).

Des études ont suggéré que l'utilisation de formes orales de budésonide à libération iléale contrôlée pourrait être efficace dans le traitement des M.C actives sans entraîner les effets secondaires connus des corticoïdes.

- L'essai canadien randomisé à double insu a comparé l'efficacité du budésonide à libération iléale contrôlée à des doses de 3 mg 9 mg ou 15 mg/j pendant 8 semaines par rapport au placebo dans le traitement de M.C iléales ou iléocoliques.

Les premiers résultats ont révélé que 45 % des malades ayant subi le traitement ont obtenu un CDAI (Crohn's Disease Activity Index ou indice de Best) inférieur à 150.

D'autre part cet essai a montré que la dose de 9 mg/j permettait d'obtenir le plus fort pourcentage de rémission et certains auteurs pensent que le budésonide pourrait être efficace dans le traitement préventif de la M.C (Löfberg et Coll, 1993).

- Un autre essai multicentrique européen à double insu a étudié son efficacité et sa tolérance à la dose de 9 mg/j pendant 8 semaines par rapport à la prednisolone (40 mg/j pendant 10 semaines).

Le pourcentage de rémission clinique a été sensiblement identique dans les deux groupes (53 % pour le budésonide contre 66 % pour la prednisolone).

D'autre part, les effets secondaires ont été moindre avec le budésonide : les taux plasmatiques du cortisol étaient moins diminués (Rutgeerts et Coll, 1993).

C) LES DERIVES SALICYLES

Ils sont largement utilisés dans le traitement de la maladie de Crohn (M.C);

Certains sont anciens (salazosulfapyridine), d'autres plus récents (mésalazine et olzalazine).

Tableau XVI : les effets secondaires de la SZP

d'après Belaiche et Coll, 1991b ; Shoojans et Coll, 1993.

ATTEINTE	TYPE
Digestive	Nausée, vomissement, douleur abdominale, exacerbation de la colite.
Dermatologique	Rash maculopapulaire, érythème polymorphe, cyanose, alopecie.
Hématologique	Anémie hémolytique, anémie mégaloblastique, agranulocytose, pancytopenie, carence en folates.
Hépatique	Hépatite.
Pulmonaire	Alvéolite fibrosante, infiltrat à éosinophiles.
Articulaire	Arthralgie, lupus induit.
Neurologique	Céphalée, vertige Neurotoxicité (Shoojans et Coll) avec encéphalopathie.
Gonadique	Infertilité chez l'homme.

**1°) La salazosulfapyridine (SZP) ou sulfasalazine
SALAZOPYRINE^R**

a) Généralités

La SZP résulte de l'association par une liaison diazo, ne pouvant être rompue que par les bactéries coliques possédant une azoréductase, d'un anti infectieux, la sulfapyridine (SP) à une molécule ayant une action anti inflammatoire le 5-aminosalicylate (5-ASA) (Modigliani, 1989).

Il est admis que la 5-ASA libéré localement au niveau colique est peu absorbé, et est responsable de l'effet thérapeutique alors que la SP, absorbée en grande partie au niveau du côlon est responsable de la majorité des effets secondaires de la SZP, souvent mineurs mais empêchant l'utilisation du médicament à forte dose (tableau XVI)(Belaiche et Coll, 1991b).

En effet les études bactériologiques ne mettent pas en évidence des modifications de la flore intestinale sous traitement (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

Par contre l'action anti_inflammatoire s'observe à différents niveaux: le 5-ASA intervient en particulier sur la voie de la lipo-oxygénase et des leucotriènes et également sur le facteur activateur des plaquettes (PAF). Il est aussi un accepteur des radicaux libres et d'hypochlorite, et un inhibiteur de la myéloperoxydase leucocytaire (Solignac, 1993 ; Pariente, 1991).

b) Efficacité thérapeutique

- Maladie de Crohn en poussée :

La SZP a été utilisée très tôt dans le traitement de la M.C par analogie avec les résultats obtenus avec la rectocolite hémorragique entre 1954 et 1965 (Modigliani, 1989).

Puis, des essais contrôlés ont été réalisés dans le traitement de la M.C.

* En 1974, Anthonisen et Coll n'ont pas réussi à démontrer l'efficacité de la SZP par rapport au placebo.

* En 1979, l'étude américaine a conclu à l'efficacité de la SZP à la dose de 1 g /15 kg de poids par jour, sans dépasser une dose totale de 5 g (tableau XIV).

* En 1981, Van Hees et Coll ont confirmé ces résultats en utilisant une dose journalière de 4 à 6 g de SZP.

* En 1984, l'étude européenne a obtenu des résultats moins satisfaisants avec une dose journalière de 3 g/j de SZP (tableau XV).

On peut donc dire que la SZP administrée à forte dose (4-5 g/24 h) est plus efficace que le placebo dans le traitement des poussées de M.C colique ou iléocoliques, en particulier chez les patients n'ayant jamais été traités médicalement ou chirurgicalement (Malshow et Coll, 1984).

Son efficacité est cependant moindre que celle de la corticothérapie.

D'autre part, compte tenu de son métabolisme, elle n'est pas efficace dans le traitement des M.C iléales, dans la mesure où son principe actif, le 5-ASA n'est libéré qu'au niveau colique.

- Maladie de Crohn en rémission

La poursuite de la SZP à des doses d'entretien de 3 g/j (Malshow et Coll, 1984) et 0,15 g/kg/j (Summers et Coll, 1979) après rémission clinique ne réduit pas le risque ultérieur de poussées.

Chez les patients blanchis chirurgicalement, les résultats sont contradictoires (Modigliani, 1989 ; Stark, Tremaine, 1993).

- Association SZP et corticoïdes

Cette association a été souvent utilisée

*** Traitement des poussées**

Dans un essai américain (Singleton, 1979b) l'association de la SZP à la prednisone a donné des résultats significativement inférieurs à ceux de la prednisone seule (57 % - 74 %).

Dans l'essai européen de 1984 l'association SZP + méthyl prednisolone ne fait pas mieux que la méthyl prednisolone (78,5 % - 83 %) sauf peut être dans les formes iléocoliques (Malshow et Coll, 1984).

*** Sevrage des corticoïdes**

Dans l'essai américain (Singleton, 1979b), la SZP n'a pas permis d'augmenter le pourcentage de malades sevrables.

2°) *Les nouveaux dérivés de la salazosulfapyridine (SZP)*

a) Généralités

* La SZP peut être considérée comme une prodrogue libérant au niveau colique le 5-ASA qui agit de façon topique.

Cependant, la M.C peut toucher l'intestin à différents niveaux. Le traitement médical demeure donc insatisfaisant pour beaucoup de malades, spécialement ceux ayant une M.C iléale où les corticoïdes sont actifs mais possèdent d'inacceptables effets secondaires à long terme.

D'autre part, le 5-ASA pur (ou mésalazine) prescrit tel quel par la bouche est rapidement absorbé par le jéjunum proximal et donc sans efficacité sur la maladie iléale ou iléocolique (Modigliani, 1989, Laboratoire Ferring.).

Enfin, l'efficacité de la SZP dépend de la flore colique qu'une antibiothérapie peut modifier et du temps de transit colique (Belaiche et Coll, 1991b).

* Les chercheurs se sont donc orientés vers l'évaluation de l'activité thérapeutique du 5-ASA pur par voie rectale et vers la mise au point de préparations orales permettant une libération iléale ou colique du 5-ASA.

Dans les préparations orales de 5-ASA pur, enrobé, à délitement tardif, le lieu de libération du principe actif dépend de l'enrobage utilisé (tableau XVII).

Quant aux autres préparations orales, le 5-ASA est lié à une autre molécule que la sulfapyridine, et est aussi libéré sous l'effet de la flore colique (Belaiche et Coll, 1991b). La plus connue des préparations est l'olzalazine (DIPENTUM[®]) qui est constituée de 2 molécules de 5-ASA.

En France, ces nouveaux dérivés du 5-ASA ne sont pas très commercialisés. Actuellement, seul le PENTASAR[®], le DIPENTUM[®], et le ROWASAR[®] sont disponibles.

NOM CHIMIQUE	NOM DE COMMERCIALISATION	CONDITIONNEMENT	COMPOSITION	LIEU DE LIBERATION	INDICATION
MESALAZINE	ASACOL®	Comprimés entourés d'une résine acrylique gastro-résistante soluble à PH7	5 - ASA	Iléon et colon droit terminale	MC Colique et iléocolique
	CLAVERSAL®	Comprimés entourés d'une résine acrylique gastro-résistante soluble à PH6 Le 5 - ASA est solubilisé dans une solution tampon	5 - ASA	Surtout le colon	MC Colique
	PENTASA®	Microgranules entourés d'une membrane semi- perméable d'éthylcellulose à délitement PH dépendant (2 et 6-7) Libération progressive	5 ASA	Iléon et colon	MC - Iléale et iléo-colique et peut-être colique
OLZALAZINE	ROWASA®	Comprimé constitué d'un noyau de mésalazine pure entouré d'un film protecteur et d'un enrobage gastro résistant uniquement soluble à PH ≥ 6	5 - ASA	Iléon et colon	MC - Iléale et ileo-colique
	DIPENTUM®	Géllules - Libération du principe actif 5-ASA à PH7	5 - ASA - 5 - ASA	Colon	Théoriquement colique (aucun essai publié à ce jour)

Tableau XVII :
Les nouveaux salicylés utilisés dans le traitement de la
maladie de Crohn
d'après Modigliani, 1991a ; Belaiche et Coll, 1991b ;
Halphen et Coll, 1993; Stark , Tremaine, 1993.

* Des études ont montré que le PENTASAR^R permettait d'assurer des concentrations importantes en mésalazine aux sites de l'affection (grêle 35 %, côlon 65 %)(Laboratoire Ferring, Belaiche et Coll, 1991b).

Cette biodisponibilité n'est pas modifiée par l'accélération du transit colique ou une perturbation de la flore colique (Laboratoire Ferring, Chevrel, 1991).

D'autre part, la tolérance du 5-ASA serait dépendante de la forme galénique (Chevrel 1991) mais il est en général bien toléré (quelques diarrhées, céphalées et nausées transitoires ont été rapportées).

La néphrotoxicité du 5-ASA, reconnue chez l'animal, a été recensée dans 10 cas chez l'homme avec l'ASACOL^R et le CLAVERSAL^R mais pas avec le PENTASAR^R. Ceci s'explique par leur pharmacocinétique : le CLAVERSAL^R et l'ASACOL^R sont des comprimés enrobés d'une résine acrylique qui libère le 5-ASA de façon brutale. Le passage systémique est rapide et intense ce qui provoque un pic plasmatique de 5-ASA alors que le PENTASAR^R libère le principe actif plus progressivement tout au long de l'intestin (Chevrel, 1991).

Ainsi 80 % des patients intolérants à la SZP sont susceptibles d'accepter une des formes galéniques de 5-ASA (Katz, 1993).

Cependant, plus récemment, avec la mésalazine, une dizaine de cas de pancréatites bénignes et régressant à l'arrêt du traitement ont été rapportées du 1^{er} mois de traitement (Besseau et Coll, 1991, Grimaud et Coll 1989, Hochain et Coll, 1991).

On a aussi décrit des cas de neutropénies, d'alopecies (Halphen et Coll, 1993) de neurotoxicité (Shoonjans et Coll, 1993) de rash cutané (Singleton et Coll, 1993).

b) Efficacité thérapeutique de la mésalazine

*** Traitements des poussées de la M.C**

Les données cliniques des études utilisant différentes formes galéniques et dosage de 5-ASA ont donné des résultats variables.

Les principaux résultats concernant le PENTASAR^R et l'ASACOL^R sont présentés dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII : résultats des essais contrôlés du 5-ASA dans le traitement des poussées de la M.C;

REFERENCE	MALADES INCLUS n =	MEDICAMENTS	DOSE	DUREE SEMAINES	% D'AMELIORATION OU REMISSION	RESULTATS
RASMUSSEN ET COLL 1987	67	PENTASA® PLACEBO	1,5 g/j	16 sem. 16 sem.	57 33	NS
MAHIDA ET COLL 1990	40	PENTASA® PLACEBO	1,5 g/j	6 sem. 6 sem.		NS
JENSS ET COLL 1990	83	MESALAZINE® CORTICOIDE	2 G/j 48 mg puis 8 mg	24 sem. 24 sem.	27 66	DS en faveur des corticoïdes
MAIER ET COLL 1990		ASACOL® SZ P Méthyl.pred.	3 g/j 3 g/j 40 mg/j	12 sem. 12 sem.		NS
HANAUER ET COLL 1990	199	PENTASA® PLACEBO	1 g/j 2 g/j 4 g/j	19 sem. 19 sem. 19 sem. 19 sem.	10 26 45 11	NS NS DS
SINGLETON ET COLL 1993	310	PENTASA® PLACEBO	1 g/j 2 g/j 4 g/j	16 sem. 16 sem. 16 sem. 16 sem.	43 18	DS
HANAUER ET COLL 1993	333	PENTASA®	≤ 4 g/j	14 mois en moyenne	42	DS
TREMAINE ET COLL 1993	38	ASACOL® PLACEBO	3,2 g/j -	16 sem. 16 sem.	60 22	DS

↪ DS : Différence significative
 ↪ NS : Différence non-significative
 ↪ SZP : Salazosulfapyridine

- Deux études comparant le PENTASA^R à 1,5 g/j à un placebo pendant 16 semaines (Rasmussen et Coll, 1987) et 6 semaines (Mahida et Coll, 1990) ont conclu à l'inefficacité de la mésalazine à cette dose dans le traitement des M.C modérément actives.

Cependant, ces études concernaient un petit effectif. Plusieurs paramètres ont suggéré que le PENTASA^R était en fait supérieur au placebo.

- Dans une autre étude portant sur 83 malades, la mésalazine à la dose de 2 g/j est apparue moins efficace que le traitement corticoïde, mais il s'agissait de poussées sévères de la maladie (Jenss et Coll, 1990).

- En 1990, Maier et Coll ont comparé une autre forme galénique de 5-ASA, l'ASACOL^R à 3 g/j, versus salazosulfapyridine (3 g/j) plus méthyl prednisolone (dose initiale de 40 mg) et n'ont pas trouvé de différence significative dans le traitement de la M.C active.

- Enfin, l'efficacité et l'effet dose-réponse du PENTASA^R ont été démontrés dans deux grands essais randomisés en double aveugle.

Ils évaluaient la posologie de 1 ; 2 et 4 g/j de PENTASA^R versus placebo pendant 19 semaines (Hanauer et Coll, 1990) et 16 semaines (Singleton et Coll, 1993).

Ces études ont démontré une efficacité significative du PENTASA^R à la dose journalière de 4 g/j et quelle que soit la localisation de la maladie, iléale, iléocolique ou colique.

Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude (Hanauer et Coll, 1993).

En ce qui concerne l'ASACOL^R, son efficacité à la dose de 3,2 g/j pendant 16 semaines semble démontrée (Tremaine et Coll, 1993) donnant 60 % de bons résultats (amélioration+rémission) dans le traitement des M.C coliques et iléocoliques.

*** Traitement des malades en rémission**

Le risque spontané de rechute au cours de la M.C après traitement d'une poussée est de 40 à 70 % en 18 à 24 mois (Gendre et Coll, 1993).

Des travaux récents ont permis de montrer l'efficacité de la mésalazine dans ce traitement d'entretien (tableau IX)

L'étude de l'International Mesalazine Study Group de 1990 montrée que la supériorité du CLAVERSAL^R à 1,5 g/24 heures par rapport au placebo était plus nette pour le groupe de malades avec une atteinte iléale (83 % contre 31%).

REFERENCE	MEDICAMENT	NOMBRE DE PATIENTS	TYPE DE REMISSION	SITE DE LA MALADIE	DUREE DU TRAITEMENT	TAUX DE RECHUTE VS PLACEBO
International Study Group 1990	CLAVERSAL® 1.5 g/j	209	Médicale et chirurgicale	Iléale Iléocolique et colique	12 mois	- Rémission médicale 22,4 VS 36,2 - Rémission chirurgicale 14,2 VS 47
Gendre et Coll 1993	PENTASA® 2 g/j	161	Médicale et chirurgicale	Iléale Iléocolique et colique	24 mois	- Rémission < 3 mois 12 mois : 28 VS 68 24 mois : 55 VS 71 - Rémission > 3 mois 12 mois : 27 VS 22 24 mois : 47 VS 42
Hanauer et Coll 1993	PENTASA® ≤ 4 g/j	134	-	-	6 - 12 ou 24 mois	- 21 % de rechute à la dernière visite - 28 % à un an

Tableau XIX : efficacité de la mésalazine dans la prévention des rechutes après chirurgie et dans la prophylaxie de la M.C;

L'étude française multicentrique du GETAID (Gendre et Coll, 1993) a permis de montrer l'efficacité du PENTASAR[®] (2 g/j pendant 2 ans) à condition d'être administré dans les 3 mois suivant la rémission clinique, ainsi que sa bonne tolérance. Aucun des malades ne recevait de façon concomittente des corticoïdes ou des immunosuppresseurs.

Cependant, la dose de 2 g/j est empirique. Des doses supérieures pourraient donner de meilleurs résultats.

*** Traitement préventif des récurrences post-opératoires**

Un premier élément de réponse favorable est donné par l'essai multicentrique international où le sous groupe de malades ayant subi une résection chirurgicale avait un taux de récurrence à un an de 14,2 % avec le CLAVERSAL[®] 1,5 g/j contre 47 % avec le placebo (International Mésalazine Study Group, 1990).

Là encore, l'étude de posologies plus fortes pourrait donner de meilleurs résultats.

c) Efficacité thérapeutique de l'olzalazine

L'efficacité thérapeutique de l'olzalazine n'a pas encore été testée dans le traitement de la M.C, mais par analogie avec les résultats obtenus dans le traitement des poussées de la rectocolite hémorragique à la dose de 1,5 à 3 g/j, l'olzalazine serait efficace dans les formes purement coliques de la M.C (Modigliani, 1991a)

D'autre part, dans une étude récente, l'olzalazine (1 g/j) s'est montré nettement supérieur à la mésalazine (1,2 g/j) en terme de réduction du taux de rechute de la colite ulcéreuse, en particulier, lorsque l'affection était limitée au côlon gauche (Courtney et Coll, 1992). Cependant, la dose de mésalazine utilisée était faible.

D) LE METRONIDAZOLE (MTZ) FLAGYL[®]

1°) *Mode d'action*

Le MTZ est un antibiotique de la famille des Nitro 5-imidazolé dont le mécanisme d'action sur la M.C n'est pas encore clairement établi (Halphen et Coll, 1993).

Son action pourrait être :

- antibactérien : antianaérobie
- et/ou immunosuppressive
- et/ou cicatrisante (Bernstein et Coll, 1980).

2°) *Efficacité thérapeutique*

En 1975, Ursing et Coll ont été les premiers à utiliser le MTZ dans les traitements de 5 M.C.

De 1975 à 1978, d'autres études ont suivi donnant des résultats variables sur son efficacité dans la maladie intestinale mais mentionnant à plusieurs reprises son rôle possible dans le traitement des formes périanales (Bernstein et Coll, 1980).

a) Formes anopérianales de la maladie

En 1980, Bernstein et Coll obtinrent au bout de 3 mois de traitement par MTZ (20 mg/kg/j per os ; n=21) 100 % de bons résultats (38 % de cicatrisation totale et 62 % d'amélioration importante (Bernstein et Coll, 1980).

Cependant, dans l'étude de Brandt et Coll de 1982, une réduction de la dose au bout de 13,3 mois de traitement en moyenne (extrême : 3 - 24 mois) s'accompagne d'une reprise évolutive de la maladie dans un intervalle de temps allant de moins de 2 semaines à 3 mois.

Cette reprise évolutive de la maladie périanales s'est observée pour une dose variant de 20 à 80 % de la dose initiale.

D'autre part, seuls 28 % des patients chez qui la drogue a été interrompue restent encore cicatrisés 7 à 8 mois après l'arrêt du traitement.

Dans tous les cas, les reprises évolutives répondent à la réintroduction du MTZ aux doses de départ.

Enfin, le MTZ en traitement prolongé (12 à 36 mois) continue à être efficace dans la plupart des cas (Brandt et Coll, 1982).

b) Poussées intestinales de la maladie

b) Poussées intestinales de la maladie

Des essais thérapeutiques tendent à démontrer que le MTZ est aussi efficace dans les poussées intestinales de la maladie.

Aussi, dans un essai suédois (Ursing et Coll, 1982) le MTZ (0,8 g/j ; n=40) donne un pourcentage de rémission à 4 mois de 52 % non statistiquement différent de celui de la SZP (3 g/j ; n=38) (Modigliani, 1989).

Son efficacité dans la maladie de Crohn colique serait donc identique à celle de la SZP (Halphen et Coll, 1993).

E) LES IMMUNOSUPPRESSEURS

Ils sont maintenant largement utilisés dans la M.C après avoir été longtemps regardés avec méfiance à cause de leurs effets secondaires connus.

1°) *Azathioprine* (Azat) ; IMUREL[®] et 6-mercaptopurine (6-MP : PURINETHOL[®])

La 6-MP, métabolite actif de l'AZAT est un agent antimétabolite, anti purine et immunosuppresseur.

On admet que l'AZAT et la 6-MP ont une activité thérapeutique et une toxicité identique (Beaugerie, Gendre, 1990) mais une posologie différente (Modigliani, 1989).

a) Indication dans la M.C

L'AZAT et la 6-MP trouvent leurs meilleures indications dans les formes graves de la M.C gardant le plus souvent malgré le traitement des signes persistants d'activité devenant ainsi des maladie de Crohn chroniquement actives (MCCA) souvent en situation de corticodépendance (Beaugerie, Gendre, 1990).

Les objectifs du traitement sont alors à moyen et long terme.

Plusieurs essais ont suggéré que l'AZAT ou la 6-MP :

- permettent d'induire et de prolonger la rémission avec diminution ou arrêt de la corticothérapie (Present et Coll, 1990 ; Sadoun, 1991 ; Willoughby et Coll, 1971).

- seraient un traitement efficace des formes rebelles aux traitement médical, ou récidivant rapidement après arrêt du traitement médical ou après chirurgie (Boutet et Coll, 1993).

- permettent la fermeture des fistules : le traitement s'adresse en priorité aux lésions périanales sévères devenues corticodépendantes (Présent et Coll, 1980).

En effet :

* En 1991, dans un petit essai contrôlé (Willoughby et Coll, 1971) l'association d'AZAT à 4 mg/kg/j pendant 10 jours puis, 2 mg /kg/j à des corticoïdes chez des patients en poussées a permis une fois la rémission obtenue un sevrage en corticoïdes des patients corticodépendants avec maintien de la rémission significativement plus fréquent que dans le groupe contrôle placebo (9% de rechute 6 mois après rémission contre 73 %).

* En 1975, Rosenberg et Coll ont testé l'AZAT (2 mg/kg/j) dans le traitement de 20 patients ayant une M.C corticodépendante sur une période de 26 semaines.

L'AZAT s'est révélée significativement supérieure au placebo permettant une plus grande réduction de la dose de corticodépendance et une moindre fréquence des poussées évolutives.

* En 1980, les travaux de Présent et Coll ont concerné la 6-MP : les malades inclus (n=83) souffraient d'une MCCA depuis 4,3 ans en moyenne ; 36 avaient des fistules dont la majorité étaient périrectales ; 60 recevaient de la prednisone à une dose moyenne de 20 mg/j dont 34 recevaient en plus de la salazopyrine ou des antibiotiques.

Ces malades furent randomisés entre 6 MP (1,5 mg/kg/j) et placebo.

Au bout d'un an de traitement, la 6-MP se révéla supérieure au placebo pour la fermeture des fistules (31 % - 6 %) et pour l'arrêt ou la réduction de la corticothérapie (75 % - 30 %).

* En 1993, une étude a comparé l'association d'AZAT + prednisone (2,5 mg/kg/j et 60 mg/j) versus placebo + prednisone (60 mg/j) chez 42 malades ayant une M.C active. Au bout de 4 mois de traitement, la rémission était plus fréquente avec l'association AZAT + prednisone (76 % - 37 %) plus rapide et avec des doses de prednisone sur la durée de l'essai plus faibles.

L'association prednisone + AZAT semble donc intéressante lorsqu'il existe une réponse retardée au traitement par corticoïdes et/ou des récurrences fréquentes et rapides durant le sevrage (Ewe et Coll, 1993).

Tableau XX : Immunosuppresseurs et maladie de Crohn
d'après Halphen et Coll, 1993

PRODUIT	INDICATION	DELAI D'ACTION	TAUX D'EFFICACITE	SPECIALITES
Azathioprine 2 mg/kg ou 6 mercaptopurine 1,5 mg/kg	- Formes corticodépendantes - Lésions anopérinéales sévères - Autres ☞	3 mois - 1 an	70 %	IMUREL® PURINETHOL®
Méthotrexate 25 mg/IM/sem 12 sem. puis dégressivement per OS	- Formes corticorésistantes - Echec azathropine - Autre ☞☞	1 mois	70 %	METHOTREXATE®
Ciclosporine 5 mg/kg per OS ou IV	- Forme corticorésistante - Echec azathropine	Quelques jours	60 %	SANDINUM®

☞ Prophylaxie des formes CR après rémission (Modigliani 1987)

☞☞ Corticodépendance (Mesnard 1992 - Chamiot-Prieur 1993)

Enfin l'AZAT est aussi un adjuvant utile dans le traitement des M.C graves de l'adolescent où le pourcentage de corticorésistance et de corticodépendance est élevé, les rechutes, les complications intestinales et les résections chirurgicales fréquentes. Elle permet alors dans 80 % des cas une rémission prolongée avec diminution de la corticothérapie ce qui représente un avantage à cette période de croissance rapide (Sadoun, et Coll, 1991).

b) Limites du traitement par AZAT ou 6-MP

L'AZAT et la 6-MP ont un effet suspensif et non curatif sur les atteintes intestinales mais aussi périanales : l'arrêt du traitement un an après son institution est suivi d'une rechute précoce (80 % à un an) et cela semble également vrai pour une plus longue période de traitement (Delwaide et Coll, 1991).

D'autre part, l'AZAT et la 6-MP n'agissent dans la M.C qu'après un délai moyen de 3 mois pour l'AZAT (extrême 2 semaines, 9 mois), bien que quelques actions cliniques inférieures à une semaine aient été observées (Beaujerie, Gendre, 1990).

De ce fait, l'AZAT et la 6-MP n'ont pas d'indication dans le traitement d'attaque des formes aiguës de M.C (Beaujerie, Gendre, 1990) situation où une réponse rapide est recherchée et très peu en cas de corticorésistance (Modigliani, 1987).

2°) *Le méthotrexate (MTX) METHOTREXATE^R*

a) Généralités

Le méthotrexate, antimétabolique antagoniste de l'acide folique a été testé dans les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales par analogie avec ses bons résultats observés dans certaines formes de polyarthrites (Mesnard et Coll, 1992).

Aux doses utilisées dans la M.C, le MTX n'est pas immunosuppresseur mais agit par ses propriétés anti inflammatoires (Delwaide et Coll, 1991).

b) Efficacité thérapeutique

- Il a été proposé dans le traitement des M.I.C.I en 1989 par l'équipe de Kozarek et Coll : 21 patients ayant une rectocolite hémorragique (R.C.H) (n=7) ou 1 M.C (n=14) réfractaires ont reçus du MTX à la dose de 25 mg par voie intramusculaire une fois par semaine pendant 12 semaines puis 15 mg per os par semaine, avec décroissance de 2,5 mg chaque mois jusqu'à la dose de 7,5 mg par semaine.

* Une amélioration a été observée chez 16 patients (5 R.C.H et 11 M.C).

* La dose de prednisone a pu être réduite de façon importante.

* Le délai d'action était de 2 semaines pour quelques patients, 6 à 10 semaines pour la plupart (Delwaide et Coll, 1991).

Son évaluation est encore en cours d'étude.

Actuellement, les études suivent le même protocole thérapeutique :

- Une étude rétrospective portant sur 10 malades avec M.C (Mesnard et Coll, 1992) suggère que le MTX peut être efficace à court et moyen terme dans les formes corticodépendantes ou corticorésistantes de la maladie.

Une amélioration clinique a en effet été constatée chez 7 patients sur 10 tous préalablement traités sans succès par azathioprine. Quatre patients corticodépendants ont pu être transitoirement sevrés de leurs corticoïdes.

D'autre part, le délai d'action a été rapide (5 semaines).

Cependant, l'effet du MTX est apparu transitoire : seuls 5 patients ont pu avoir un relais per os et parmi les 4 M.C corticodépendantes sevrées, 3 ont eu une nouvelle poussée dans l'année.

- Une autre étude rétrospective de 42 malades a confirmé les résultats à court terme du MTX : son indication était corticodépendance (14 cas), corticorésistance (9 cas), intolérance ou refus des corticoïdes (4 cas), évolutivité de la maladie (4 cas), colite grave (3 cas), sténose digestive (2 cas), autres (3 cas) ; 1992 % avaient déjà reçu de l'azathioprine (échec 51 %, intolérance 41 %) ; 61 % recevaient des corticoïdes et 15 % une nutrition artificielle.

Le traitement a duré en moyenne 5,5 mois (extrêmes 0,5 - 24 mois).

* La probabilité de mise en rémission a été de 53 % à 1 an et de 72 % à 3 mois.

* La probabilité de maintient en rémission a été de 68 % à 6 mois et de 42 % à 1 an.

* La probabilité de sevrage en corticoïde a été de 33 % à 6 mois et 42 % à 1 an (Chamiot, Prieur et Coll, 1993).

Donc, le MTX peut être efficace dans les formes réfractaires corticodépendantes et corticorésistantes ne répondant pas à l'AZAT ou à la 6-MP.

Il semble agir plus rapidement que l'AZAT ou la 6-MP. Cependant, cet effet ne semble pas se maintenir dans le temps : seul 20 % des rémissions persistent à 18 mois (Halphen et Coll, 1993).

3°) *La ciclosporine SANDIMUM[®]*

a) Généralités

Cet agent immunosuppresseur est un médicament clé utilisé en transplantation. Il était tentant de l'utiliser dans la M.C en raison de son action immunosuppressive sélective (Halphen et Coll, 1993).

D'une part, la ciclosporine inhibe la production d'interleukine 2 (IL₂) et bloque les récepteurs à l'IL₂ (Sandborn et Coll, 1992). Elle interfère donc avec l'activité des lymphocytes T helper sans inhiber la fonction des lymphocytes T suppresseurs (Delwaide et Coll, 1991).

D'autre part, elle inhibe la production des facteurs d'activation des lymphocytes B (Sandborn et Coll, 1992).

Hors, il a été récemment démontré lors de biopsies de muqueuses intestinales de malades ayant une M.C que les IL₂ et les récepteurs solubles à l'IL₂ sont élevés (Sandborn et Coll, 1992). Dans une autre étude, l'élévation sérique des récepteurs solubles à l'IL₂ apparaît parallèle à l'activité de la maladie et pourrait alors correspondre à une activation spécifique des cellules mononuclées (Duclos et Coll, 1990c).

Ainsi, la ciclosporine pourrait avoir un rôle systémique et local dans le traitement de la M.C (Sandborn et Coll, 1992).

b) Efficacité thérapeutique

La ciclosporine est toujours en cours d'évaluation dans le traitement de la M.C (Delwaide et Coll, 1991).

* Les premiers résultats positifs publiés de 1984 à 1987 ont été suivis de 15 études non contrôlées incluant au total 147 malades.

La ciclosporine était donnée à une dose initiale de 5 à 15 mg/kg/j par voie orale (11 études) et de 1 à 4 mg/kg/j en perfusion IV dans 4 études, pendant 2 à 156 semaines.

Il y eut 63% de réussite (à 100%), la réponse au traitement étant identique qu'il s'agisse de M.C active, corticodépendante, corticorésistante, avec des fistules ; ou que la maladie soit iléale, iléocolique, colique ou périnéale.

Cependant seul 24% des malades en rémission le sont restés après arrêt du traitement (Sandborn et Coll, 1992).

Les rechutes n'ont pas été prévenues par des doses d'entretien plus faibles

* Un premier essai contrôlé mené chez 71 patients résistants ou intolérants aux corticoïdes a été publié en 1989 (Brynskov et Coll, 1989).

Après 3 mois de traitement cette étude a démontré une supériorité de la ciclosporine (5 à 7,5mg/kg/j) avec un taux de rémission de 59% contre 32% chez le placebo.

Contrairement aux autres immunosuppresseurs, la ciclosporine semble agir plus rapidement, une amélioration est notée dans les deux semaines qui suivent le début du traitement.

Cependant, le taux de rechute a été important à l'arrêt du traitement (seulement 98% des patients traités par ciclosporine sont restés en rémission au bout de 3 mois).

D'autre part, ces résultats n'ont pas été confirmés par une large étude canadienne portant sur 305 malades en rémission ou avec une maladie de Crohn modérément active.

La ciclosporine, administrée par voie orale à la dose de 5 mg/kg/j ne se montra pas supérieure au placebo (Sandborn et Coll, 1992).

Donc, la ciclosporine pourrait être utile dans les maladies de Crohn chroniquement active (M.C.C.A), en particulier dans les formes corticorésistantes ne répondant pas à l'AZAT, ainsi que dans le traitement des fistules

rebelles aux corticoïdes, au MTZ (metronidazole) et aux immunosuppresseurs (AZAT et 6-MP) (Sandborn et Coll, 1992).

L'intérêt potentiel de ce médicament reste cependant sa rapidité d'action (Halphen et Coll, 1993).

Il est possible que l'indication préférentielle sera d'induire rapidement une amélioration chez le patient corticorésistant, permettant ainsi à l'AZAT et à la GMP de devenir efficaces (Delwaide et Coll, 1991).

F) DIVERS

- D'autres traitements à visée "immunologiques" tels que les aphérèses lymphocytaires (AL), les anti CD₄, les transfusions, ont fait l'objet d'études positives, généralement ouvertes et peu nombreuses (Halphen et Coll, 1993) : ainsi, l'étude de Thomas et Coll en 1990 a évalué l'efficacité des AL en 9 séances de 3 semaines dans 14 poussées sévères CD ou CR de M.C : les résultats à court terme étaient positifs avec diminution de l'indice d'activité (m=12), arrêt des corticoïdes (n=11/11) et amélioration des lésions endoscopiques dans 7 cas sur 10.

Cependant, les études contrôlées ultérieures n'ont pas confirmé ces résultats (Halphen et Coll, 1993).

- Les agents antibactériens

Le rôle des mycobactéries et en particulier de *Mycobacteria paratuberculosis* (Modigliani, 1989) dans la genèse de la M.C revient périodiquement à la une des publications scientifiques.

* Des travaux utilisant la rifabutine (dérivé de la rifampicine) seule ou en association (ethambutol, streptomycine, rifampicine, isoniazide, pyrazinamide) ont conclu qu'il ne fallait pas traiter actuellement la M.C par les antituberculeux en dehors des essais thérapeutiques (Modigliani, 1989).

* Un autre antimycobactérien, la clofazimine (LAMPRENE^R) ayant des propriétés anti-inflammatoires et immunomod-régulatrices avait été utilisé dans 21 M.C avec lésions anopérianales, à des doses variant de 300 à 100 mg/j pendant 3 à 38 mois (médiane 7 mois), en association ou non avec d'autres mesures thérapeutiques, médicales ou chirurgicales (n=12).

Une étude rétrospective a montré un bénéfice probable ou possible du LAMPRENE^R dans les lésions anopérinéales (Pines et Coll, 1993).

L'efficacité du traitement dans la maladie intestinale n'a pu être évaluée mais un essai contrôlé antérieur évaluant l'efficacité du LAMPRENE chez 25 malades ayant une M.C en poussée ne montrait pas de différence significative avec un groupe contrôle pour l'obtention d'une rémission ni la prévention d'une rechute (Pines et Coll, 1993).

La tolérance dans l'ensemble était bonne : seule une pigmentation des téguments présents dans 100% des cas a été une fois responsable d'une gêne esthétique conduisant à l'arrêt du traitement. Des troubles digestifs, peu sévères, ont été observés chez un patient.

- Enfin, plus récemment, une nouvelle quinolone la ciprofloxacine a été proposée dans le traitement médical des fistules anopérinéales de M.C : son efficacité serait identique ou supérieure à celle du metronidazole (Halphen et Coll, 1993).

II) TRAITEMENT CHIRURGICAL

A) Introduction

L'immense majorité des patients atteints de maladie de Crohn finit par être opérée, puisqu'après 15 ans d'évolution 80 à 1990% des patients auront été opérés (Jacquet et Coll, 1991 ; Halphen et Coll, 1993 ; Modigliani, 1991a).

La première résection intestinale s'observe en particulier dans les 5 premières années qui suivent le diagnostic (42% d'opérés à 5 ans, 49% à 8 ans), le risque étant au maximum pendant les deux premières années d'évolution (Duclos et Coll, 1990b).

B) Indications

La chirurgie ne doit pas être considérée comme un traitement de première intention mais au contraire comme une solution imposée par l'échec au traitement médical ou par des complications.

1°) Complications aiguës intestinales

Elles sont les causes les plus fréquentes d'interventions chirurgicales et sont le plus souvent des indications opératoires de nécessité.

Il s'agit d'abcès intra-abdominaux, de perforations, d'occlusions, d'abcès anopérinéaux, de certaines fistules avec suppuration intra-abdominale, d'hémorragies diffuses, de suspicion de cancer, de mégacôlon toxique (Huguier, 1988; Hecketsweiler, Geffroy, 1977 ; Cezard et Coll, 1986 ; Modigliani, 1991a).

Les occlusions viennent au premier plan. Elles sont souvent dues à une sténose de l'intestin grêle le plus souvent au niveau de l'iléon terminal. En dehors des sténoses partielles et inflammatoires susceptibles d'être levées par un traitement médical, les occlusions relèvent d'un traitement chirurgical (résection, stricturoplastie) (Huguier, 1988).

Les abcès intra abdominaux et les fistules nécessitent en règle générale un geste d'exérèse chirurgicale. Les fistules iléosigmoïdiennes n'ont pas de symptomatologie spécifique et sont souvent découvertes lors d'une intervention pour maladie de Crohn iléale. Le traitement consiste en la résection du segment iléale fistuleux. Le sigmoïde peut être conservé s'il n'est pas atteint mais une coloscopie pré opératoire est nécessaire pour faire le bon choix (Saint Marc et Coll, 1993).

Chez l'enfant, où les lésions anopérianales sont fréquentes et souvent sévères, seules les formes symptomatiques seront traitées chirurgicalement en raison du risque de récurrence qui est fréquent (Bellaïche et Coll, 1993).

2°) Echec du traitement médical

La résistance au traitement médical des douleurs, de la diarrhée, de la malnutrition, conduit plus rarement à poser l'indication d'une intervention chirurgicale en l'absence de complications.

Il s'agit alors, de corticorésistance, de corticodépendance à des doses élevées de prednisone, parfois d'intolérance majeure au traitement médical (Modigliani, 1991a).

3°) Autres indications

- Poussées sévères mettant en jeu le pronostic vital.
- Certaines formes évolutives où un geste chirurgical limité permettra d'arrêter l'escalade thérapeutique et de procurer une qualité de vie supérieure au patient.
- Certaines complications extra intestinales :
cholecystectomie en cas de lithiase vésiculaire (Halphen et Coll, 1993).

C) Méthodes

1°) Les dérivations intestinales internes

Les dérivations intestinales internes ont pour but d'exclure l'intestin pathologique en espérant de ce fait une amélioration voire une régression des lésions.

Cependant, le taux de récurrence est important (Huguier, 1988).

D'autre part, ces interventions créent une anse exclue et laissent en place des lésions dont l'évolution se poursuit (processus infectieux, exsudatifs, et pullulation bactérienne) avec un risque de dégénérescence cancéreuse (Hecketsweiler, Geffroy, 1977; Legrand et Coll, 1991).

Elles sont aujourd'hui presque totalement abandonnées. Elles gardent cependant quelques indications comme les lésions intestinales étendues dont la résection ferait craindre une malabsorption sévère (Huguier, 1988).

2°) Les résections intestinales

Elles sont à préférer aux dérivations (Huguier, 1988).
A court terme, le malade tire habituellement bénéfice de l'ablation de tout le tissu intestinal pathologique, en particulier les manifestations douloureuses disparaissent et l'état général s'améliore (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

Cependant, quand une résection intestinale relativement étendue est pratiquée, la gêne fonctionnelle, en particulier la diarrhée, risque d'être plus importante après l'intervention qu'avant celle-ci.

Ainsi 5 à 30% des malades estiment n'avoir retiré aucun bénéfice de l'intervention (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

a) Comment réséquer

Il est maintenant bien établi que les résections intestinales doivent être aussi limitées et économiques que possible afin d'éviter le risque de grêle court (Halphen et Coll, 1988).

Le concept de résections étendues passant loin à distance des lésions dérivés, de la cancérologie, est abandonné (Modigliani, 1991a).

En pratique, la section est portée 5 cm au delà de la limite macroscopique des lésions. Une éversion de la muqueuse de l'intestin permet de vérifier l'absence de petites ulcérations muqueuses du bord mésentérique.

Si elles sont présentes, la section intestinale est repoussée 5 cm au delà de l'ulcération mais des lésions peuvent être laissées volontairement en place pour limiter la résection (Huguier, 1988).

b) Les différentes résections intestinales

Elles dépendent du siège et de l'étendue des lésions.

Compte tenu de la fréquence respective des différentes localisations de la maladie de Crohn, les résections intéressent le plus souvent la dernière anse du grêle et une partie plus ou moins importante du côlon direct.

* Maladie de Crohn iléale et iléocolique

- Résection iléale et iléocaecale en cas d'atteinte du grêle seul ou associé à la valvule de Bauhin (Huguier, 1988).

- Hémicolectomie droite quand le côlon ascendant doit aussi être retiré.

* Maladie de Crohn colique et/ou rectale

- Colectomie segmentaire (Ratelle et Coll, 1990).

ou

- Colectomie avec anastomose iléorectale
Une iléostomie temporaire de protection pour éviter les fistules dues à l'anastomose n'est pas indispensable (Huguier, 1988).

ou

- Protocolectomie totale (rectum + côlon) avec iléostomie définitive.

Il est à noter que l'atteinte du rectum dans la maladie de Crohn pose toujours des problèmes difficiles surtout chez les sujets jeunes.

En effet, la conservation du rectum pathologique avec anastomose colo ou iléorectale expose à un taux de récurrence important. Néanmoins, les contreparties d'une proctectomie avec stomie définitive chez le sujet jeune indiquent de conserver le rectum même s'il est pathologique, dans la mesure où il n'existe pas de destruction de l'appareil sphinctérien.

Dans les atteintes rectales sévères sans destruction de l'appareil sphinctérien, le choix de conservation rectale ou de la proctectomie peut être aidée par l'étude de la fonction anorectale (Huguier, 1988).

D'autre part, en cas de maladie de Crohn colique pure, touchant le côlon et une proximité du rectum, la coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale, aujourd'hui couramment pratiquée avec succès chez les patients souffrant de rectocolite hémorragique ou de polypose rectocolique sont à éviter, voire contre indiquée.

En effet, elle expose à un risque d'extension extra colique de la maladie entraînant en particulier des complications ano périnéales non négligeables (Hamon et Coll, 1993).

3°) La stricturoplastie

Elle s'applique aux formes étendues de la maladie avec sténoses étagées d'origine fibreuse cicatricielle uniquement, dans le but d'éviter une amputation extensive d'intestin grêle (Modigliani, 1991a).

L'idée est d'augmenter le diamètre de l'intestin sans résection. Pour être efficace, il est obligatoire de repérer et de traiter toutes les sténoses significatives. Pour cela, un cathéter à ballonnet gonflé de manière à atteindre 2 cm de diamètre est introduit dans la lumière intestinale. Tout rétrécissement empêchant le passage du ballonnet est redevable d'une stricturoplastie.

La technique peut être utilisée en même temps qu'une résection conventionnelle qui est nécessaire en présence d'un phlegmon ou d'un abcès. La morbidité liée à l'intervention a été nulle dans deux études, l'une comportant 3 patients (Legrand et Coll, 1991), l'autre 22 (Quandalle et Coll, 1994).

D) Problèmes liés à la chirurgie

1°) La mortalité et la morbidité

Elles sont surtout dues aux abcès intra abdominaux et aux fistules anastomotiques.

Les occlusions sont moins fréquentes.

Les complications septiques post opératoires sont plus fréquentes lorsque la longueur de l'intestin réséqué dépasse 50 cm ou qu'il s'agit d'une réintervention (Huguier, 1988).

Par ailleurs, on note que la translocation bactérienne, c'est à dire le passage des bactéries viables du tube digestif dans les ganglions mésentériques et d'autres organes, souvent incriminée dans les septicémies à point de départ digestif est présente chez 39% des patients opérés pour maladie de Crohn (Laffineur et Coll, 1990).

Cependant, grâce aux progrès dans la traitement médical de la maladie de Crohn en particulier, les techniques de nutrition artificielle et la réanimation, la morbidité et la mortalité sont moins importantes que par le passé (Huguier, 1988).

2°) Problèmes liés à l'étendue de la résection

Ils sont d'ordre nutritionnels et seront développés au chapitre nutrition.

3°) Les récurrences post chirurgicales

Le terme de récurrence devrait être réservé à la réapparition des lésions intestinales caractéristiques après excision de toutes les lésions décelables (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

Cependant, certains auteurs ne reprennent que les récurrences symptomatiques, d'autres n'étudient que l'aspect radiologique ou endoscopique, d'autres enfin ne retiennent que la nécessité d'une réintervention chirurgicale (Jacquet et Coll, 1991).

*** Fréquence**

Des études ont donné des taux actuariels de récurrences de 30% à 5 ans, 50% à 10 ans et 60% après 15 ans (Huguier, 1988).

Le risque est maximum au cours des premières années suivant l'intervention : 80% s'observent au cours de la 1ère année, le patient n'est pas nécessairement symptomatique (Jacquet et Coll, 1991).

*** Siège de la récurrence**

Les lésions de récurrences siègent le plus souvent (85% des cas) dans la même région que les lésions intestinales et surviennent donc à proximité de l'anastomose (Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

Dans la M.C iléale, elle s'observe en amont et s'étend à contre courant . La M.C colique récurrence au niveau du côlon restant ou du grêle, mais aussi en aval, sur le rectum (Hecketsweiler, Geffroy, 1977 ; Vignal, 1988).

*** Facteurs influençant la récurrence post chirurgicale**

- **L'âge du patient** au moment de l'intervention semble déterminant puisque le risque de récurrences est plus accru chez les malades opérés jeunes (Jacquet et Coll, 1991).

- **L'ancienneté de la maladie** au moment de l'intervention n'influence pas le taux de récurrences sauf peut-être pour les formes coliques de la maladie (Jacquet et Coll, 1991).

- **Le siège anatomique** de la lésion paraît être un facteur discutable pour certains, les formes iléales et iléocoliques récidiveraient plus souvent que les formes coliques (Jacquet et Coll, 1991 ; Vignal, 1988). Pour d'autre, le pronostic semble particulièrement mauvais lorsqu'il existe une atteinte du côlon gauche, une fistule interne ou des lésions périanales (Huguier, 1988).

- **L'étendue des lésions** est non significative pour certains. Elle l'est pour d'autres. Notamment en ce qui concerne le grêle, une atteinte supérieure à 90 cm serait de mauvais pronostic (Vignal, 1988).

- **Un taux de lymphocyte périphérique** inférieur à 1000 eu préopératoire serait un facteur de récurrence précoce (Jacquet et Coll, 1991).

- **Les facteurs chirurgicaux**

* La longueur d'intestin sain réséqué ne semble pas déterminante. La stricturoplastie a démontré qu'en laissant en place des lésions macroscopiques, elles n'augmentaient pas le risque de réinterventions par rapport aux autres techniques chirurgicales (Jacquet et Coll, 1991).

D'autre part, une étude a montré que 65% des maladies de Crohn opérées ont des lésions diffuses de l'intestin grêle à distance des zones réséquées (Vanco et Coll, 1990).

Cependant, la présence de ces lésions endoscopiques d'amont laissées en place à distance de la résection n'influence pas le pourcentage ultérieur de récurrences endoscopiques anastomotiques (Klein et Coll, 1993).

Ceci amène à penser qu'il n'est pas indispensable d'enlever l'intestin sain pour réduire la fréquence des récurrences (Vignal, 1988).

* Le type de procédé chirurgical est discuté.

Pour les localisations coliques étendues épargnant le rectum, le risque de récurrence est plus élevé en cas de conservation du rectum qu'en cas de coloprotectomie (Huguier, 1988 ; Hecketsweiler, Geffroy, 1977).

D'autre part, l'anastomose quel que soit son siège mais surtout iléorectal, serait suivie de plus de récurrences que l'exérèse avec l'iléostomie (Vignal, 1988).

III PARTIE

PLACE DE LA NUTRITION DANS
LA MALADIE DE CROHN

PLACE DE LA NUTRITION DANS LA MALADIE DE CROHN

Les techniques nutritionnelles sont souvent utilisées au cours de la maladie de Crohn, en même temps que le traitement médicamenteux.

La première raison de leur utilisation au début des années 1970 fut la symptomatologie de la maladie avec diarrhées, douleurs abdominales mais surtout dénutrition pouvant être assez grave pour mettre en jeu le pronostic vital (Cosnes, Messing, 1988).

Puis leur efficacité sur l'activité de la maladie a été suggérée par différentes études.

I) ETAT NUTRITIONNEL DES PATIENTS AYANT UNE M.C

L'état nutritionnel des patients ayant une M.C est souvent perturbé puisque près de 50 % des malades affichent une dénutrition protéique et énergétique (Cosnes, Messing, 1988).

Il dépend de la sévérité de la maladie, des capacités digestives du sujet et surtout des capacités, d'absorption du grêle (Solignac, 1992).

Ainsi, une dénutrition est quasi constante chez les patients nécessitant une chirurgie d'urgence et chez ceux ayant des complications post opératoires à type de fistules ou d'infection.

Mais elle peut aussi exister chez des malades en rémission ayant subi une ou plusieurs résections intestinales (Cosnes, Messing, 1988).

A) Causes de la dénutrition

Les différents mécanismes qui concourent à cette dénutrition sont indiqués dans le tableau XXI.

1°) Réduction des apports alimentaires

Elle est importante dans les M.C en poussées ou compliquées.

Les patients sont anorexiques et présentent des signes cliniques qui peuvent faire penser à tort à l'anorexie mentale.

L'anorexie est due à l'action de la Cachectine/ Tumor Nevrosis Factor (TNF) produite par l'intestin malade.

Lors de la M.C il a été démontré une augmentation des taux sériques de TNF (Jeejeebhoy, 1994).

Cette anorexie est favorisée par la présence de douleurs abdominales, de nausées et de vomissements.

C'est la principale cause de dénutrition, loin devant les autres facteurs potentiels tels que les résections du grêle, l'inflammation et l'entéropathie exsudative (Masse, 1987, chap.3).

2°) Besoins nutritionnels accrus

Ils s'observent surtout chez l'enfant en croissance mais aussi en cas de fièvre, d'infection, de complications post opératoires et de stress entraînant une augmentation des dépenses énergétiques et du catabolisme protéique.

Par contre, la corticothérapie qui augmente le catabolisme protéique musculaire a aussi l'avantage d'augmenter l'appétit et semble donc peu modifier les dépenses énergétiques (Cosnes, Messing, 1988).

3°) Malabsorption intestinale

La malabsorption intestinale est fréquente au cours de la M.C. Elle peut affecter une ou plusieurs régions intestinales et donc intéresser différents nutriments : les protéines, les lipides, les glucides, les vitamines et les minéraux.

Il existe aussi une étroite corrélation entre le site de la maladie et le degré de malabsorption : les patients atteints au niveau du jejunum sont plus susceptibles de souffrir de malabsorption.

La malabsorption intestinale peut être due à la maladie elle-même : atteinte diffuse de l'intestin grêle avec pullulation bactérienne en cas de stase digestive (sténose, pseudo obstruction intestinale, fistule entérocolique avec fécalisation de l'intestin grêle (Navarro, 1986a ; Vergriette, 1985) ; destruction des entérocytes, modification de la motricité digestive.

Elle peut aussi être aggravée par le traitement médical : cholestyramine empêchant l'absorption des vitamines liposolubles.

Mais elle est surtout due aux résections et aux dérivations du grêle (Masse, 1987, chap.3 ; Cosnes, Messing, 1988).

a) Rôle des résections intestinales du grêle

Les résections intestinales du grêle peuvent entraîner des troubles digestifs dont la gravité est fonction de l'étendue et du siège de la résection, de l'état fonctionnel du grêle restant, des interventions digestives et de l'adaptation du segment intestinal restant.

En cas de résection étendue, la symptomatologie clinique rassemblée sous le terme "syndrome du grêle court" associe de façon variable une diarrhée sécrétoire hydro-électrolytique et des signes de malabsorption et de maldigestion entraînant une dénutrition (Cezard, Aigrain, 1986 ; Weber, Hamoir, 1992).

1- Rôle du jéjunum et de l'iléon dans l'absorption des nutriments (figure 8).

* Le jéjunum absorbe les oses, les acides aminés ainsi que les acides gras, les monoglycérides et le cholestérol à la condition que ces lipides soient solubilisés dans les micelles que forment les sels biliaires.

Les vitamines liposolubles et hydrosolubles, sauf la vitamine B12, sont aussi absorbées, ainsi que le fer, le calcium, le magnésium, le phosphore et les oligo-éléments.

Le jéjunum constitue donc un organe d'absorption essentiel. Son ablation doit entraîner une malabsorption globale.

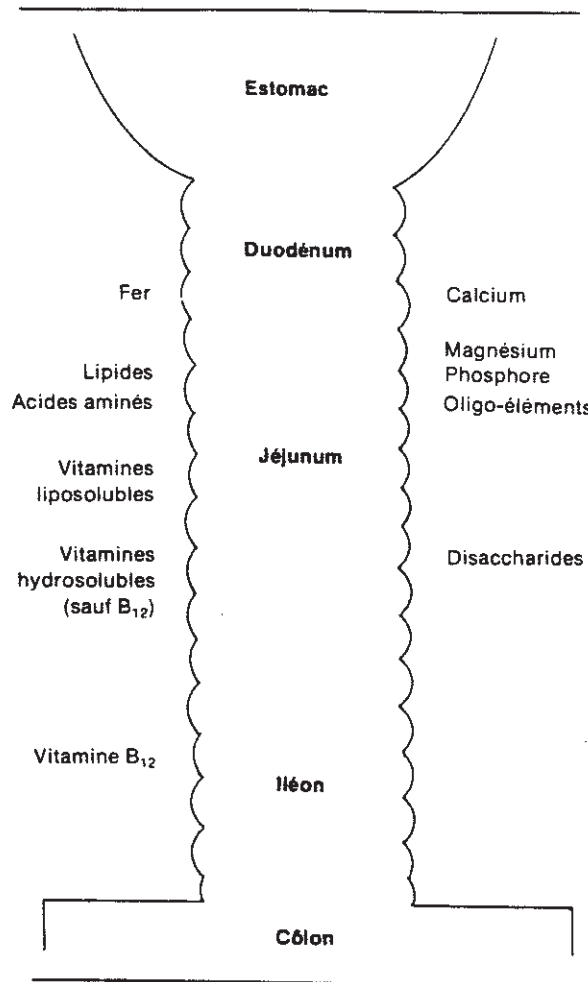
En fait, les fonctions du jéjunum peuvent être supplées en partie par le duodénum pour le fer et le calcium, et en partie par l'iléon.

* L'iléon est capable d'absorber tous les nutriments mais l'importance de cette fonction varie selon les apports alimentaires et la rapidité du transit intestinal.

Il possède surtout la capacité d'absorber la vitamine B12 à partir du complexe B12. Facteur intrinsèque, et celle de réabsorber au niveau de sa partie terminale les sels biliaires ayant servi à la formation des micelles.

Figure 8 : sites d'absorption des nutriments le long du petit intestin.

d'après Masse, 1987, chap. 3.



Les sels biliaires regagneront le foie par la circulation porte, bouclant ainsi le cycle entéro-hépatique qui joue un rôle essentiel, car le pool total des sels biliaires est peu important (3 à 5 g) dont 85% sont en permanence dans la lumière du grêle (Le Quintrec, 1977).

2- Conséquences des résections courtes du grêle : grêle restant supérieur à 150 cm.

* les résections jéjunales ou iléales proximales du grêle sont en général bien tolérées (Cezard, Aigrain, 1988) : les pertes seront en partie compensées en aval par l'iléon et le côlon (Weber, Hamoir, 1992).

* Par contre, en cas de résections iléales terminales, il existe des modifications cliniques et biologiques dues d'une part, à la réduction de l'absorption de la vitamine B12 et d'autre part à une diminution de l'absorption des sels biliaires.

- La réduction de l'absorption de la vitamine B12 peut à long terme (environ 3 ans) entraîner une anémie macrocytaire et des neuropathies (Cezard, Aigrain, 1988). Mais elle est en général sans traduction clinique et hématologique en l'absence de facteurs surajoutés (Weber, Hamoir, 1992).

- La réduction de l'absorption des sels biliaires a deux conséquences :

La diarrhée sécrétoire colique, due à l'effet irritant des sels biliaires non réabsorbés au niveau de l'iléon terminal et qui passent dans le côlon. Elle est fréquente.

On observe d'abord une réduction de l'absorption de l'eau et des électrolytes et une sécrétion hydro-électrolytique.

Puis, lorsque le pool des sels biliaires diminue, la diarrhée peut aussi avoir pour origine une malabsorption des graisses avec stéatorrhée, plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte.

La lithiase biliaire cholestérolique et la lithiase urinaire oxalique.

Elles sont moins fréquentes et plus tardives.

La lithiase urinaire cholestérolique pourrait être la conséquence de la diminution de la concentration des sels biliaires dans la bile.

La lithiase urinaire oxalique est en rapport avec l'existence d'une stéatorrhée : généralement les oxalates sont présents au niveau du côlon sous forme d'oxalate de calcium peu absorbables.

En cas de stéatorrhée, la concentration luminale du calcium diminue par formation de savons. L'oxalate reste alors sous forme d'oxalate de sodium, facilement absorbable.

Ce risque d'hyperoxalurie est négligeable en cas de résection colique étendue associée (Cezard, Aigrain, 1988).

3- Conséquences des résections étendues du grêle : grêle restant, compris entre 40 et 120 cm.

* Au niveau du jéjunum, elles ont pour conséquence une malabsorption sévère des différents nutriments, du fer, du calcium, du magnésium et des vitamines, folates en particulier.

Elles se traduisent par une **diarrhée de malabsorption globale** avec en particulier **stéatorrhées**, de 15 à 50 g par jour, et **créatorrhée**, de 2 à 10 g par jour (Le Quintrec, 1977) associée à une malabsorption des sucres (Cezard, Aigrain, 1988) : l'activité de la lactase intestinale peut décroître avec pour effet une intolérance au lactose provoquant une diarrhée osmotique et de fermentation (Weber, Hamoir, 1992).

Cependant, cette malabsorption pourra être plus ou moins compensée par des phénomènes d'adaptation au niveau de l'iléon (Cezard, Aigrain, 1988).

* En cas de résections iléales étendues, il existe une malabsorption majeure des sels biliaires et de la vitamine B12.

Les conséquences sont encore plus évidentes, se traduisant par une diarrhée importante mixte sécrétoire et lipidique, jusqu'à 25 g de lipide par jour (Le Quintrec, 1977), une carence progressive en vitamines liposolubles (vitamines A, D, E, K) et vitamine B12 imposant une supplémentation parentérale.

Les complications sont également plus fréquentes (Cezard, Manoir, 1988).

Tableau XXI : étiologie de la dénutrition au cours de la maladie de Crohn.

d'après Cosnes, Messing, 1988 ; Masse, 1987, chap. 3.

Réduction des apports alimentaires

- Anorexie
- Nausées - vomissements
- Altération du goût
- Douleurs abdominales

Besoins nutritionnels accrus :

- Croissance chez l'enfant :
 1. Fièvre } Par augmentation des dépenses
 2. Infections } énergétiques et du catabolisme
 3. Fistules } protéique.
 4. Complications post-chirurgicales }
- Médications (corticoïdes) } Par augmentation du catabolisme
- Inflammation } protéique.

Malabsorption

- Facteurs intraluminaux : - Contamination bactérienne chronique du grêle
- Diminution de la concentration en sels biliaires
- Facteurs pariétaux : - Hypolactasie, iléopathies (sels biliaires, vitamine B12)
- Résection de l'intestin grêle
- Facteurs médicamenteux : - Corticothérapie (calcium)
- Cholestyramine (vitamines liposolubles)

Perte des nutriments

- Entéropathie exsudative : protéines
- Saignements
- Electrolytes (diarrhée)
- Minéraux : zinc

4- Facteurs aggravant les résections intestinales

* Les troubles de l'absorption, observés lors des résections intestinales peuvent être aggravés par l'absence très fréquente d'une modification de la vitesse du transit intestinal et d'un syndrome de pullulation bactérienne, notamment lorsque la résection intéresse la valvule iléo-caecale (Cezard, Aigrain, 1988 ; Le Quintrec, 1977).

Elle a en effet un rôle de sphincter physiologique qui permet d'une part d'augmenter le temps de contact du contenu intestinal avec le grêle et d'allonger le temps de brassage, de digestion, d'absorption ; d'autre part, d'éviter la colonisation du grêle par des micro-organismes coliques (Le Quintrec, 1977). De plus, l'iléon réséqué avait lui-même un effet freinateur sur la motricité digestive.

* Les interventions chirurgicales associées sont susceptibles d'aggraver la malabsorption. En particulier, les interventions coliques accentuent toujours les pertes fécales (Weber, Hamoir, 1992).

* L'hypersécrétion gastrique qui peut apparaître de façon transitoire, favoriserait la maldigestion en inhibant la lipase du fait du PH acide ; la malabsorption en altérant la muqueuse intestinale avec risque d'ulcère ; ainsi que la diarrhée par augmentation des sécrétions digestives (Cezard, Aigrain, 1986).

* Une insuffisance pancréatique exocrine peut aussi aggraver la maldigestion due à la résection du grêle. Elle augmente les pertes lipido-azotées (Weber, Hamoir, 1992).

* Enfin, la dénutrition aggrave les conséquences de l'intervention.

Pour une résection équivalente, les pertes fécales en lipides et en protides sont beaucoup plus élevées chez les sujets dénutris.

La dénutrition aggrave aussi les conséquences générales de la malabsorption provoquant insuffisances hormonales et déficits enzymatiques multiples créant un véritable cercle vicieux (Le Quintrec, 1977).

5- Adaptation du grêle restant

A la suite des résections de l'intestin grêle, il existe des modifications morphologiques et fonctionnelles se produisant au niveau du grêle restant.

Elles se traduisent en particulier par des phénomènes de régénération cellulaire avec hyperplasie villositaire, dilatation, élargissement et épaississement du reste de l'intestin, et par une augmentation des capacités de digestion et d'absorption.

Ces mécanismes de compensation surviennent surtout après des résections étendues et chez des sujets jeunes.

Ils sont beaucoup plus nets au niveau de l'iléon qu'au niveau du jéjunum (Cezard, Aigrain, 1988 ; Weber, Hamoir, 1988 ; le Quintrec, 1977).

Ils sont rendus possibles par l'intervention de multiples facteurs : alimentation par voie orale, utilisation des tryglycérides à longue chaîne, d'acides gras libres, d'anti-acides, rôle de la gastrine, de la cholecystokinine, de la sécrétine, de l'entéroglucagon, de la prostaglandine et des facteurs de croissance (Weber, Hamoir, 1992).

b) Rôle de la pullulation bactérienne du grêle

Le syndrome de pullulation bactérienne du grêle est essentiellement lié à la stase intestinale quelque soit son origine (Navarro, 1986a).

C'est aussi une complication fréquente des résections du grêle (Le Quintrec, 1977).

Elle a plusieurs conséquences :

1- Aggravation de la stéatorrhée

Elle est responsable d'une diminution plus prononcée de l'absorption des vitamines liposolubles.

En effet, les bactéroïdes (bactéries anaérobies) sont capables de dénaturer les sels biliaires par déconjugaison et déshydroxylation.

Hors seuls, les acides biliaires conjugués et di/ou trihydroxylés sont susceptibles de participer à la formation de micelles (Navarro, 1986a).

De plus, les acides gras non absorbés, sous l'influence des bactéries coliques sont hydroxylés et exercent alors une action sécrétoire sur la muqueuse, venant aggraver la diarrhée (Cezard, Aigrain, 1988).

2- Aggravation de la malabsorption des sucres et des acides aminés

Certaines bactéries dégradent les protéines et les acides aminés élémentaires avant qu'ils ne soient absorbés par la muqueuse intestinale.

Les glucides peuvent aussi être catabolisés par des bactéries. Il y a alors production d'acide gras courts entraînant une aggravation des lésions muqueuses intestinales. (Vergriette, 1985 ; Navarro, 1986a).

3- Aggravation de la malabsorption de la vitamine B12

On a incriminé une malabsorption de la vitamine B12 par les bactéries (Navarro, 1986a).

Il semble aussi que certaines bactéries auraient les mêmes récepteurs de surface que la muqueuse intestinale pour la captation de complexes vitaminiques (Vergriette, 1985).

4- Production accrue de toxines bactériennes

Elles pourraient alors avoir un rôle agressif vis à vis de la muqueuse intestinale elle-même, et modifier la perméabilité et les mouvements hydro-electrolytiques (Cerf, 1977).

4°) Augmentation des pertes digestives

* Elle est surtout due à l'entéropathie exsudative mais aussi aux saignements intestinaux, à la diarrhée et aux vomissements.

Les pertes digestives intéressent donc les protéines, les électrolytes, les minéraux et les sels biliaires.

* Le syndrome d'entéropathie exsudatif est caractérisé par une perte excessive de toutes les protéines plasmatiques dans la lumière intestinale du tube digestif.

L'albumine et les immunoglobulines surtout auront leur taux plasmatique diminué (Schmitz, 1986 ; Jeejeebhoy, 1994).

Dans la M.C, deux mécanismes physiopathologiques sont impliqués : augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale au plasma et au liquide interstitiel ; anomalie du flux lymphatique intestinal et mésentérique avec en plus perte des lymphocytes (Schmitz, 1986).

On admet qu'il existe une perte anormale des protéines dans 70% des cas de maladie de Crohn et ceci quel que soit la localisation de la maladie.

L'importance de la fuite semble en corrélation avec l'évolutivité de la maladie (Bernades, 1977).

B) Manifestations de la dénutrition

Les différents mécanismes physiopathologiques responsables de la dénutrition provoquent des perturbations cliniques et biologiques non spécifiques, de fréquence et de gravité variable (tableau XXII).

1°) Manifestations cliniques

On note souvent un amaigrissement (70 à 80% des cas) même en cas de dénutrition peu importante (Silk, Paynes-KJames,, James, 1989) avec diminution de la masse musculaire et retard staturo pondéral important chez l'enfant.

Une anémie est présente dans 60 à 80% des cas (Cosnes, Messing, 1988).

Plus rarement des troubles de tétanie peuvent survenir lorsqu'il existe une hypocalcémie.

De même, une carence en magnésium peut aussi expliquer certains troubles neurologiques et certaines formes de tétanies avec tremblements et crampes (Le Quintrec, 1977).

En cas de dénutrition sévère, l'amaigrissement est important (plus de 10% du poids habituel, et s'accompagne souvent d'un déficit de l'ensemble des nutriments essentiels) (Cosnes, Messing, 1988).

Il peut être en partie masqué par des oedèmes, en particulier en cas d'entéropathie exsudative (Bernades, 1977 ; Le Quintrec, 1977).

D'autre part, la peau est sèche, pigmentée, les cheveux sont cassants ainsi que les ongles.

Les troubles endocriniens sont aussi fréquents : aménorrhée, insuffisance surrénale fonctionnelle.

L'anémie est constante, généralement macrocytaire.

Par contre, les hémorragies sont rares malgré un taux de prothrombine faible (Le Quintrec, 1977).

Tableau XXII : principales manifestations cliniques et biologiques de la dénutrition

d'après Cones, Messing, 1988 ; Masse, 1987 ; Silk, Paynes-James, 1989 ; Bernades, 1977.

	Pourcentage de malades atteints
Amaigrissement	70 - 80 %
Retard staturo-pondéral chez l'enfant	-
Hypoalbuminémie	25 - 80 %
Oedèmes	-
Pertes protéiques intestinales	70%
Anémie	60 - 80 %
Déficit en vitamines :	
- B12	48%
- Acide folique	54%
- A	11%
- C	-
- K	57%
- D	70%
Déficit en électrolytes :	
- Ca	13%
- Mg	14 - 33 %
- K	6 - 20 %
Déficit en oligoéléments :	
- Zn	-
- Cu	-

2°) Manifestations biologiques

La balance azotée est négative dans 69% des cas. On note une hypo-albuminémie dans 25 à 80% des cas (Cosnes, Messing, 1988) avec une perte en protéines plasmatiques dans 70% des cas.

En cas de dénutrition importante, on note une baisse des lipides sanguins avec hypo-cholestérolémie (Le Quintrec, 1977).

D'autre part, 70% des patients hospitalisés pour M.C affichent un taux sérique faible en vitamine D ; 25 à 50% ont une carence en fer et il n'est pas rare que des patients présentent des signes biochimiques de carence en zinc (Masse, 1987, chap.3).

Hors le zinc participe à défense immunitaire de l'organisme : la molécule de thymuline, hormone thymique, contient du zinc se révélant indispensable à son activité biologique.

Il participe aussi à la lutte contre l'excès des radicaux libres de l'oxygène produits par les polynucléaires et les macrophages (Favier, 1993).

Enfin, en cas d'atteinte jéjunale, on observe souvent une carence en folates, d'apparition rapide.

Si l'atteinte est iléale un déficit en vitamine B12 est alors retrouvé mais plus tardivement (Le Quintrec, 1977).

C) Conséquences de la dénutrition

Elle est souvent responsable d'une diminution de l'immunocompétence avec diminution du nombre de lymphocytes^T et des macrophages (Harries et Coll, 1984) ; de l'augmentation de la sensibilité aux infections d'une diminution du processus de cicatrisation des lésions intestinales, ainsi que de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité (Cosnes, Messing, 1988).

D) But premier du traitement diététique

Le but premier du traitement diététique est donc de rétablir l'équilibre nutritionnel c'est à dire de :

- compenser la perte en nutriment
- corriger la ou les situations de carence

- fournir un apport nutritionnel adéquat comprenant suffisamment de protéines, d'énergie et d'autres éléments nutritifs pour maintenir un bilan azoté positif ou permettre de rattraper un retard staturo- pondéral chez l'enfant (Masse, 1987, chap.3)

Le mode d'alimentation (alimentation orale, entérale ou parentérale) dépendra alors de l'état nutritionnel du patient et de la sévérité de la maladie.

II) LE REGIME SIMPLE PAR VOIE ORALE

A) Relations entre maladie de Crohn et alimentation

L'existence de relations possibles entre alimentation et M.C est périodiquement évoquée depuis que cette affection a été décrite en 1933.

Depuis 25 ans, plusieurs études ont essayé de montrer le rôle de la nourriture dans son étiologie (Mc Donald, Fazio, 1988).

Cependant, les différents régimes d'exclusion systémique concernant la margarine, les corn flakes, le blé, les fibres et le sucre n'ont pas permis de trouver "l'aliment responsable" (Le Quintrec, 1990).

Actuellement, les recherches se sont orienté vers la mise au point de régimes diététiques, individuels, adaptés aux différentes phases de la maladie (Mc Donald, Fazio, 1988), ceci grâce à l'étude de régime d'exclusion personnalisés qui ont permis de cerner les aliments bien tolérés et ceux responsables d'intolérances alimentaires à type de diarrhée ou douleurs abdominales.

Ainsi certains auteurs ont recherché l'existence d'intolérances alimentaires spécifiques après rémission par nutrition parentérale totale, alimentation élémentaire exclusive ou régime d'exclusion.

Les aliments ont été réintroduits un à un chaque jour et éliminés lorsqu'ils provoquaient l'apparition des troubles se renouvelant dans un essai ultérieur.

Les résultats étaient encourageants : sur 64 patients, 51 restèrent en rémission dont 15 plus de 2 ans.

Les intolérances alimentaires constatées étaient diverses, se limitant souvent à 2 ou 3 aliments, mais dépassant parfois 9 ou 10 aliments chez un même individu.

Les plus fréquents concernaient les dérivés du blé, les produits laitiers, les brocolis, le maïs, la levure, les tomates et les agrumes (Le Quintrec, 1990).

Dans une autre étude, les auteurs ont questionné 71 patients opérés d'une M.C dont 31 avec une iléostomie.

Parmi une liste de 32 denrées et boissons, ils devaient dire quels aliments selon eux entraînaient des troubles digestifs tels que diarrhée, douleurs abdominales, indigestion et gaz ou étaient bien tolérés.

Les résultats étaient comparés à ceux d'un groupe témoin et révélèrent que céréales, noisettes, boissons gazeuses, fruits crus, crustacés, vinaigrette et cornichons chez les iléostomisés ; fruits crus, noisettes et tomates chez les non iléostomisés provoquaient des troubles digestifs dont la fréquence était supérieure à celle du groupe témoin.

Par contre, le poulet, le pain blanc, le riz, les pommes de terre et l'agneau étaient bien tolérés (Mc Donald, Fazio, 1988).

Il semble donc exister des aliments mal supportés par l'intestin des patients ayant une M.C.

De ce fait, leur alimentation doit être adaptée à leur tolérance alimentaire.

B) Le régime alimentaire dans la M.C

1°) Définition et caractéristiques du régime alimentaire dans la M.C

Dans la M.C, l'expression régime alimentaire doit être comprise au sens large comme un ensemble de conseils diététiques adaptés à chaque patient, permettant de normaliser l'état nutritionnel tout en corrigeant les erreurs alimentaires (Le Quintrec, 1990).

Il n'y a donc pas un mais plusieurs régimes alimentaires.

Ainsi, dans les poussées d'intensité moyenne sans complications digestives ni retentissement nutritionnel important, le régime sera hypercalorique et hyperprotidique : de 2500 à 3500 kilocalories/jour et de 125 à 150 g de protéines par jour (Masse, 1987, Masse chap. 3).

Il pourra être réduit en lipides s'il y a stéatorrhée, les cas graves de malabsorption nécessitant l'utilisation de tryglycérides à chaîne moyenne (LIPROCIL[®]).

Il sera plus ou moins restreint en fibres et en lactose si la diarrhée est importante et en aliments riches en acide oxalique (oseille, épinard, betterave, rhubarbe, navets, cacao, thé, céleri) pour prévenir le risque de calcul reinaux (Masse, 1987, chap. 3).

Ces régimes devront aussi tenir compte de nombreux facteurs tels que l'âge et la taille du patient, des antécédents éventuels d'intervention chirurgicale, du siège de la maladie et de son étendue, mais également des

contraintes familiales, sociales ou professionnelles, des goûts et des habitudes de l'intéressé (Laboratoire Ferring).

En dehors des poussées, il est conseillé de maintenir un régime le plus proche possible de la normale, tenant simplement compte de la sensibilité de certains malades aux fibres alimentaires (Solignac, 1992).

2°) *Le régime sans résidu*

Les questions concernant le régime sans résidu sont parmi les plus fréquentes posées par le patient.

a) Rappel sur les fibres alimentaires

1- Classification et caractéristiques

Les fibres alimentaires sont des constituants du monde végétal qui, du point de vue physiologie humaine se caractérisent par leur résistance aux enzymes digestives.

Toutes, sauf la lignine qui est composée d'unité de phénylpropane, appartiennent à la grande famille des polysaccharides (tableau XXIII).

Elles se distinguent aussi par leur solubilité et leur digestibilité par la flore colique (Masse, 1987, chap.3).

Cette dégradation libère du glucose qui n'est pas absorbé par la muqueuse digestive mais qui "nourrit" la flore colique et par fermentation donne des acides gras volatils (acide lactique, acide butyrique, acide propionique, acide acétique) qui eux seront absorbés (Lepeut, Rousseaux, 1990).

Tableau XXIII : Classification et caractéristique des différentes fibres alimentaires

d'après Masse, 1987, chap. 3 ; Lepage, Rousseau, 1990.

<p>POLYSACCHARIDES (polymère d'oses)</p>	<p style="text-align: center;"><u>Cellulosique</u></p> <p>*cellulose (paroi des végétaux)</p> <p style="text-align: center;"><u>non cellulosique</u></p> <p>*les hémicelluloses (paroi des végétaux)</p> <p>*les gommes (exsudats des végétaux)</p> <p>*les mucilages (graines des végétaux)</p> <p>*les peptines (paroi des végétaux)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - fibre dure, rôle de balaste alimentaire - Insoluble. - absorption et rétention d'eau importante - digestibilité partielle par la microflore colique (30-80%) - fibres tendres - insolubles forte affinité pour l'eau - digestibilité importante par la microflore colique (50-95%) - fibres tendres - solubles, augmentation de la viscosité, épaississants - peu dégradés par microflore colique - fibres tendres - solubles, augmentation de la viscosité, épaississants ou gélifiants - peu dégradés par la microflore colique - fibres tendres - solubles, augmentation de la viscosité, formation de gelée - complètement dégradés dans le côlon, très fermentésibles
<p>polymère de phénylpropane</p>	<p style="text-align: center;"><u>la Lignine</u> (paroi des végétaux qui vieillit)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - fibre dure, quelquefois irritante pour le côlon - insoluble, absorption et rétention d'eau faible - non dégradé par la microflore colique

2- Effets physiologiques des fibres

Elles ont un rôle laxatif par augmentation du contenu intestinal et par stimulation du péristaltisme intestinal.

Elles facilitent l'élimination des sels biliaires et du cholestérol, surtout la pectine.

Elles modifient la microflore du côlon et sont responsables de flatulence et de ballonnements.

Elles diminuent la digestibilité des protéines et augmentent l'excrétion azotée.

Elles diminuent l'absorption des minéraux tels que le calcium, le zinc, le fer, en particulier la lignine et l'hémicellulose (Masse, 1987, chap.3 ; Lepeut, Rousseaux, 1990).

3- Sources et teneurs en fibres alimentaires

* Les céréales sont très riches en hémicellulose (65%).

* Les fruits et les légumes frais contiennent surtout de la cellulose (35%) et de la pectine (30%).

Les légumes frais les plus riches en fibres (3 à 5%) sont les choux, les haricots verts, les poireaux, et les pois.

Les fruits frais les plus riches en fibres (7 à 9%) sont les cassis, les framboises, les groseilles, les mûres et les pruneaux.

* Les légumes secs contiennent entre 12 et 25% de fibres, les pommes de terre 2%, les fruits oléagineux 5 à 14%, les fruits secs 16 à 24%.

* Le son : sa qualité dépend de sa mouture. Le gros son comporte 29% d'hémicellulose, 10% de cellulose, 3% de lignine.

Le son de blé contient 44% de fibre totale (Lepeut, Rousseaux, 1990).

b) Le régime sans résidu au sens strict

Au sens strict exclure les résidu veut dire supprimer tous les aliments qui ne sont pas absorbés par l'intestin grêle ou qui sont des irritants coliques.

Il s'agit donc de fibres alimentaires et du lait et de ses dérivés qui laissent une quantité modérée de résidu dans le côlon du fait de la fréquence de malabsorption du lactose au cours de la M.C;

La liste des interdits est donc longue : légumes, fruits, yogourts, fromages.

Seules les céréales à farine très blutées, le riz, les pâtes, les viandes maigres à fibres courtes, les poissons, le beurre en petite quantité (20 g), l'huile (1 cuillerée à soupe), les oeufs, les entremets au lait sans lactose (ALL 110^R), l'eau plate, les tisanes, les bouillons de légumes sans légumes sont autorisés (Schlienger, 1991, chap.33).

Cependant, le sirop, le blé et le café léger, les fromages à pâte cuite, la gelée de fruit sont aussi tolérés.

Un tel régime exposant au risque de carence en vitamines, oligo-éléments et calcium n'est indiqué que brièvement et progressivement au moment de la reprise d'une alimentation orale après intervention chirurgicale ou alimentation artificielle exclusive ou lors d'une poussée sévère de la maladie (Laboratoire Ferring).

c) Le régime sans résidu au sens large

C'est un régime pauvre en fibres alimentaires évitant les fibres dures.

En pratique les aliments déconseillés sont les légumes secs, les légumes crus, les céréales complètes et le pain complet, certains légumes cuits à fort goût et trop fibreux, les fruits crus et acides, les fruits gras et les fruits secs, les fromages fermentés.

Les laitages sont conseillés en faible quantité, de même que les légumes sans fibres et bien cuits, les fruits cuits ou en compote, certains fruits crus et très murs (Schlienger, 1991, chap. 33).

Ce régime est prescrit soit progressivement en relais d'un régime sans résidu au sens strict, soit lors d'une poussée légère à modérée d'une maladie de Crohn;

Le niveau et le rythme de l'élargissement du régime sans résidu au sens strict ou large sont fonction de la tolérance individuelle du patient.

L'aliment qui "passe mal" est d'ailleurs souvent rapidement repéré et écarté.

Ainsi, le régime sans résidu procure une atténuation des symptômes par la régression des douleurs et de la diarrhée. Il peut aussi permettre une diminution de l'activité de la maladie (Cravo et Coll, 1991).

Par contre, l'intérêt d'un régime alimentaire dans la prévention des poussées évolutives n'a jamais été mis en évidence (Solignac, 1992).

d) Exemple d'une réalimentation progressive d'un sujet ayant une M.C : service de diététique du CHRU de Limoges

L'alimentation de base du régime est sans résidu au sens strict. La cuisson devra se faire sans matière grasse.

Suivant l'appétit et la tolérance, on peut proposer :

- * **Petit déjeuner** : - thé ou café fort
- sucre
- biscottes
- gelée de fruit, beurre
(coing, fraise, framboise)
- * **10 heures** : - entremet sans résidu
- * **Déjeuner et dîner** : - bouillon clair avec vermicelle ou tapioca
- viande rôtie ou grillée ou poisson cuit au court bouillon
- pâtes ou riz ou semoule
- fromage cuit- biscottes (gruyère, conté)

Ce régime sera suivi 4 à 5 jours. Après, avoir vérifié sa tolérance, on introduit progressivement.

- des pommes de terre, des carottes

Elles contiennent des fibres. Elles seront donc préparées en purée sans lait ou cuites à la vapeur de façon à éviter les matières grasses.

- des betteraves cuites

- des produits laitiers comme le yaourt. Il ne devra pas être froid ce qui facilite la digestion du lactose.

- de la compote de fruits

- du pain non frais (grillé ou rassis)

- des légumes tendres et bien cuits, en potages ou en purées : courgettes épluchées et épépinées, aubergines épluchées, fond d'artichaud, haricots verts sans fibres
- des fruits : au sirop, cuits et sans peau
- les fruits crus autorisés bien murs et pelés seront introduits en dernier (bananes, poires, pêches, pommes).

Des suppléments hyperprotidiques sont souvent utilisés de façon à augmenter l'apport calorico protidique.

Ainsi, petit à petit, le patient passe d'un régime sans résidus au sens strict au régime sans fibres qui sera maintenu chez lui à sa sortie de l'hôpital.

A cette occasion, une documentation sur l'alimentation sans fibres lui est fournie. Elle rappelle les règles hygiéno diététiques à suivre ainsi qu'une liste d'aliments conseillés ou déconseillés (cf documentation annexe).

On peut remarquer que ce régime n'exclut pas totalement les graisses qui doivent cependant être utilisées en quantités modérées et crues de préférence.

C) Les produits de complémentation orale

Leur but est d'augmenter les apports protéino énergétiques en plus de l'alimentation orale normale.

Le risque est d'utiliser des mélanges posant des problèmes de compliance et d'obtention d'un niveau calorique suffisant du fait du manque de sapidité de certains d'entre eux et d'une tolérance digestive variable au départ : 15 à 20% des patients ont aussi des nausées et/ou une diarrhée nécessitant l'arrêt de la supplémentation (Cosnes, Messing, 1988).

D'autre part, l'administration des suppléments pour être efficace, ne doit pas entraîner une baisse des apports alimentaires habituels (Le Quintrec, 1990).

Exemples de suppléments oraux :

- **TONEXIS[®] HP** (Clintec Nutrition Clinique) :
Mélange polymérique hyperprotéiné prêt à l'emploi, présenté en tétrabrick de 200 ml.
La posologie est de 2 à 3 Tonexis HP par jour.
L'apport énergétique total (AET) est de 200 kcal par pack dont :
 - protéines : 30% de l'AET (lactosérum)

- lipides : 20% de l'AET (huile de soja et lécithine de soja)
- glucides : 50% de l'AET (maltodextrine, saccharose)

- **INKOPEPTIDE[®]** oral (1995) (Domi Hospital Nutrition)
C'est un nouveau mélange ternaire semi-élémentaire récemment utilisé au CHRU de Limoges.

Il est complet, équilibré, sans lactose, sans gluten et sans fibre.

Il se présente en flacon de 100 ou 200 ml aromatisé à 2 parfums différents : caramel ou café.

Répartition énergétique :

- protéines : 15% de l'AET (lactalbumine soja, viande)
- lipides : 30% de l'AET (huile de coprah et de soja)
- glucides : 50% de l'AET (oligosaccharides surtout)
- + sels minéraux, oligo-éléments , vitamines.

L'osmolarité est de 320 mosmol/l (caramel) et de 422 mosmol/l (café).

Pour un flacon de 200 ml l'apport en azote est de 1,2g

INKOPEPTIDE[®] oral est conseillé dans les régimes diététique des malades à grêle court anatomique et/ou fonctionnel à raison de 5 à 12 flacons par 24 heures, selon la tolérance individuelle de chaque utilisateur.

III) LES TECHNIQUES D'ASSISTANCE NUTRITIONNELLE AU COURS DE LA MALADIE DE CROHN

Beaucoup plus contraignantes que le régime simple par voie orale, les techniques d'assistance nutritionnelle, nutrition entérale ou nutrition parentérale, sont réservées aux malades dénutris et aux formes sévères ou compliquées de la maladie (Solignac, 1992).

Ces techniques peuvent être exclusives ou complémentaires d'une alimentation orale comme l'assistance entérale à visée nutritionnelle chez l'enfant.

Dans tous les cas, elles doivent pourvoir aux besoins en calories, protéines, vitamines et minéraux et s'ajuster aux besoins nutritionnels du malade selon un volume qui respecte ses capacités physiologiques et son état (Masse, 1987, chap.3).

A) La nutrition entérale (N.E)

1°) Généralités

La nutrition entérale est définie par l'apport d'un mélange nutritif dans le tube digestif au moyen d'une sonde ou par l'intermédiaire d'une gastrostomie ou d'une jéjunostomie.

Son but est de maintenir ou de corriger un état nutritionnel chez les sujets dont l'alimentation orale est impossible, insuffisante ou inadéquate.

Par ailleurs, l'alimentation entérale permet de réaliser des objectifs diététiques tels que le régime pauvre en résidu ou hypo-allergénique (Schlienger, 1991).

Elle est utilisée préférentiellement chaque fois que le tube digestif fonctionne (Masse, 1987, chap.3) car c'est la voie la plus physiologique, la plus simple, la plus économique, la mieux tolérée, la moins grevée de complications et qui, de plus, permet d'assurer l'intégrité structurale et fonctionnelle de l'intestin grêle.

Cependant, elle est contre indiquée en cas d'occlusion et n'est pas souhaitable au décours immédiat d'une intervention chirurgicale.

En revanche, son bénéfice a été démontré dans les syndromes de grêle court (Schlienger, 1991, chap.27).

Les problèmes liés à l'alimentation entérale dépendent de la voie d'administration et de la composition du mélange.

* Parmi les problèmes mécaniques, on peut observer des érosions des muqueuses du nez, du pharynx, de l'oesophage ; des obstructions (Masse, 1987, chap. 12) ; une béance cardiaque ; des perforations (Schlienger, 1991, chap. 27).

* Les problèmes gastro intestinaux sont par contre les plus fréquents. Ils peuvent avoir plusieurs origines :

- vomissements : infusion trop précoce après intubation ; localisation inappropriée de la sonde ; débit trop rapide ; volume excessif d'air et/ou de mélange nutritif ; position du patient.

- Diarrhée : manque d'adaptation au nouveau mode d'alimentation ; débit trop rapide ; osmolalité élevée ; densité calorique élevée.

- Vomissements plus diarrhée : infections ou intoxications d'origine bactérienne ; anxiété ; résistance psychologique du patient.

- Constipation : carence en fibres ; carence en liquide ; administration prolongée (Masse, 1987, chap.12).

* Les problèmes métaboliques et électrolytiques s'observent surtout chez les patients alimentés au moyen de préparations élémentaires, hyperosmolaires (osmolarité > 500/1) qui provoquent une hypersécrétion intestinale (Schlienger, 1991, chap. 27).

Ces problèmes ressemblent à ceux que l'on remarque en nutrition parentérale mais sont ~~moins~~ graves et moins fréquents : le tube digestif tamponne les effets.

Le syndrome de gavage se caractérise par une déshydratation, une hypernatrémie, une hyperchlorémie et une azotémie. Il est associé à une préparation entérale contenant trop de substances dissoutes par rapport à la quantité de solvant.

Les causes de déshydratation sont multiples : apport en protéines trop important , apport en liquide très faible.

On peut aussi observer une rétention liquidienne, un coma hyperosmolaire et une hyperglycémie chez les diabétiques (Masse, 1987, chap.12).

* Les problèmes infectieux sont plus rares qu'en nutrition parentérale. Ils peuvent exister après 24 heures d'administration lorsque les manipulations sont fréquentes et les tubulures non changées (Favarro, 1988).

Ils peuvent être attribuables à la réduction de l'action bactérienne de l'acide chlorhydrique sécrétée en plus faible quantité lors d'une alimentation liquide (Masse, 1987, chap.12).

2°) Techniques de l'alimentation entérale au cours de la maladie de Crohn

a) Voie d'administration : la voie nasogastrique

Cette technique qui consiste à faire passer une petite sonde par une narine jusqu'à l'estomac est la plus utilisée au cours de la maladie de Crohn. L'autre technique, la voie nasoduodénale est moins utilisée (Okada et Coll, 1990).

La voie nasogastrique est en général bien tolérée si la sonde est souple et de petit calibre, de 2 à 3 mm de diamètre (Masse, 1987, chap. 12).

Les sondes en plastique ou en caoutchouc de gros calibre ou les sondes en polychlorure de vinyle peu coûteuses sont en général peu utilisées : elles sont faciles à mettre en place, mais durcissent et doivent être changées entre trois et cinq jours (Rieu, 1986).

Par contre, les sondes en silicone, plus souples et permettent une nutrition entérale prolongée d'environ 2 mois et sont donc très utilisées dans la M.C, de même que les sondes en polyuréthane (Polk et Coll, 1992 ; Grimaud et Coll, 1990) qui peuvent être laissées encore plus longtemps et qui ont l'avantage d'être encore moins traumatiques que le silicone.

Une sonde gastrique mesure environ 90 cm. Des repères gradués de 10 cm en 10 cm à partir de 45 cm de l'extérieure distale permettent de faciliter le positionnement .

Pour les enfants, on utilise des sondes plus courtes de 40 à 50 cm avec un repère à 20 cm de l'extrémité distale (Favarro, 1988).

La mise en place de la sonde est facile chez le malade conscient grâce aux mouvements de déglutition induits par l'absorption d'eau et si la sonde est lubrifiée par du silicone ou de l'huile de vaseline.

Le bon positionnement de la sonde demande à être vérifié par une radiographie ou par injection d'air qui provoque des borborygmes au niveau de l'estomac (Schlienger, 1991, chap.27).

La sonde est fixée par des adhésifs au niveau du nez, de la joue, ou d'une arcade sourcilière.

Elle est reliée par l'intermédiaire d'une tubulure d'administration aux poches et aux flacons ou aux boîtes métalliques, ou au tétrabrick contenant la préparation nutritive (Favaro, 1988).

b) Mode et système d'administration

L'administration des nutriments peut se faire par simple gravité (Grimaud et Coll, 1990) le débit est alors contrôlé à l'aide d'une pince ou le plus souvent par pompe à nutrition. La tubulure passe alors entre des galets tournants propulsant le mélange nutritif. Dans ce cas, ce dernier peut être placé dans un récipient adapté sur la pompe.

Il existe plusieurs modèles de pompes : les unes sont à débit fixe, les galets tournent à vitesse constante et le débit dépend alors du diamètre de la tubulure, d'autres à débit réglable (Favaro, 1988).

Certaines pompes sont couplées à un système d'agitation servant à maintenir l'homogénéité du mélange et/ou à un système de réfrigération limitant la pullulation bactérienne, simple bac à glace, ou enceinte type réfrigérateur.

Il existe aussi des pompes portatives à piles, permettant une nutrition entérale continue ambulatoire, la malade portant le mélange nutritif dans une poche réservoir (Rieu, 1986).

Ces systèmes mis récemment au point ne donnent cependant qu'une autonomie de 4 heures (Laboratoire Ferring).

L'apport des nutriments peut se faire de façon discontinue, généralement selon les heures classiques des repas pour utiliser physiologiquement les sécrétions digestives, l'infusion durant alors 30 à 40 minutes (Grimaud et Coll, 1990 ; CHRU de Limoges), ou plus rarement de façon continue, sur une période de 16 à 24 heures.

Quelle que soit la méthode utilisée, il faut toujours s'assurer que le thorax du patient soit à un angle de 30 degrés afin d'éviter les risques d'aspiration.

D'autre part, l'alimentation doit être progressive : un patient qui n'a pas mangé depuis plusieurs semaines a besoin d'une période d'adaptation plus longue que celui qui n'a pas cessé de s'alimenter, si peu soit-il (Masse, 1987, chap.12).

D'autre part, l'alimentation doit être progressive : un patient qui n'a pas mangé depuis plusieurs semaines a besoin d'une période d'adaptation plus longue que celui qui n'a pas cessé de s'alimenter, si peu soit-il (Masse, 1987, chap.12).

Donc, au cours de la M.C, le taux calorique de départ devra être bas, soit 1/3 de l'apport calorique général. La progression devra être lente, l'apport calorique total est en général atteint en 3 à 4 jours (Tableaux XXV, XXVI, XXVIII) ; le débit augmentera de 0,5 ml/mm chaque jour. Ce débit, choisi en fonction du volume quotidien à délivrer est en général compris entre 1 et 2 ml/mm (Laboratoire Ferring).

3°) Les mélanges nutritifs de la M.C

Au cours de la M.C, on utilise plutôt des préparations industrielles, prêtes à servir et qui ont l'avantage d'être homogènes, stériles, faciles à stocker et à administrer (Schlienger, 1991, chap.27).

a) Composition des mélanges nutritifs

Les différentes préparations industrielles diffèrent entre elles par la nature des constituants énergétiques qui sont plus ou moins hydrolysés ou dégradés:

1- Les protéines

Elles peuvent être administrées sous forme

- * de protéines entières de haute valeur biologique (oeuf, lait, viande, soja)
- * de protéines purifiées de lait (caséine), de soja, ou albumine d'oeuf
- * d'hydrolysats de protéines additionnés d'acides aminés
- * de mélange de petites peptides et d'acides aminés
- * d'acides aminés, synthétiques ou naturels purifiés (Favarro, 1988).

Le choix dépend de la capacité fonctionnelle du grêle: plus le grêle est atteint, plus les protéines devront être dégradées (Masse, 1987, chap.12).

2- Les glucides

Ce sont les principaux responsables de l'osmolalité finale des mélanges.

Ils peuvent être apportés sous forme :

- de monosaccharides : glucose, fructose
- de dissaccharides : maltose, saccharose (Masse, 1987, chap.12).
- de petits polymères du glucose
- d'amidon, de dextrine maltose, ou d'oligosaccharides (résidus à 5 atomes de carbone et plus). Ces glucides permettent de limiter l'osmolalité.

Une atteinte fonctionnelle du grêle a moins de conséquences sur l'absorption des glucides que sur celle des protides (Favarro, 1988).

3- Les lipides

Leur charge osmolaire est négligeable.

On utilise surtout des huiles riches en acides gras insaturés :

- huile de soja : acide linoléique 55,7%, acide α linoléique 7,6%

- huile de maïs : acide linoléique 59,4%, acide α linoléique 0,8%

- huile de carthame : acide linoléique 72,9%, acide α linoléique 1%

- huile de palme d'Afrique: acide linoléique 10,4% acide α linoléique 0,3% (Feinberg, 1988).

Ainsi, la carence en acides gras essentiels est rare car les préparations pour nutrition entérale en contiennent généralement suffisamment. En cas de carence, il est possible d'administrer de l'INTRALIPID^R à 10% en I.V périphérique (Masse, 1987, chap.12).

En cas de malabsorption des lipides, on utilise des tryglycérides à chaîne moyenne (T.C.M) qui ont dans leur molécules des acides gras à chaîne moyenne. Ce sont des acides gras à chaîne courte, entre 6 et 12 atomes de carbone (Favarro, 1988).

Ils ont l'avantage d'être absorbés directement dans le système porte sans solubilisation micellaires (Masse, 1987, chap.12).

4- Les vitamines, électrolytes et oligo-éléments

Les préparations individuelles de nutrition entérale contiennent aussi des vitamines, sauf les vitamines D et K qui sont souvent absentes, des électrolytes (Ca-P-Mg-K) et des oligo-éléments mais en quantité variable et souvent insuffisante.

Ainsi, une supplémentation est souvent nécessaire en particulier lorsqu'il existe des carences ou lors d'une alimentation artificielle prolongée (Masse, 1987 ; Favarro, 1988).

b) Classification des mélanges nutritifs

En fonction de la composition des mélanges, on classe (tableau XXIV) :

1- Les produits polymériques de la M.C

Ils sont constitués de nutriments qui devront être digérés pour être absorbés (viande, oeuf, lait, soja).

L'intégrité fonctionnelle du grêle devra donc être correcte pour assurer leur digestion et leur absorption en particulier celle de protéines (Masse, 1987, chap.12).

REALMENTYL^R - NUTRISON^R - NUTRISON^R énergie + - SONDALIS^R - OSMOLITE^R - sont utilisés au cours de certaines études de la M.C. Ils ont l'avantage d'être peu coûteux.

Ces mélanges sont sans résidus. Certains contiennent aussi des TCM (OSMOLITE^R - SONDALIS^R).

NUTRISON^R contient des traces de lactose (< à 25 mg/100 ml).

2- Les produits semi élémentaires :

Ils sont utilisés au CHRU de Limoges

-REABILAN^R - REBILAN^R HN : ils sont constitués d'un mélange de nutriments partiellement dégradés ou hydrolysés:

* protides sous forme de mélange de petits peptides nécessitant peu de digestion

* Apport en TCM

* Glucides sous forme de dextrine maltose.

Ils sont sans résidus, sans lactose et présentent peu ou pas d'allergie (Masse, 1987, chap.12).

Ils sont bien tolérés en cas de grêle court.

- INKOEPTIDE^R sonde (1995) (Domi Hospital Nutrition)
Mélange nutritif semi-élémentaire complet et équilibré.

- Protéines : 15% de l'AET (hydrolisat de protéine sérique de lait de soja et de viande)

- Lipides : 30% de l'AET (huile de coprah et de tournesol)

- glucides : 55% de l'AET (malto-dextrines)

- + oligo-éléments, sels minéraux et vitamines

Un flacon de 500 ml apporte 500 kcal et 3 g d'azote.

INKOEPTIDE sonde est sans lactose, sans gluten et sans fibre.

Son osmolarité est de 320 mosmol/l.

3- Les produits monomériques ou élémentaires :

Ce sont les plus utilisés au cours des études de la M.C.

VIVONEX^R - VIVONEX^R HN : ils sont définis par l'association de nutriments simples : protéines sous forme d'acides aminés ne contenant donc aucun antigène (Cosnes, Messing, 1988) ; glucides sous forme de glucose ou de maltose, d'oligosaccharide ; et un minimum de lipides fournissant les acides gras essentiels (Favarro, 1988).

Ils sont sans résidus et réduisent donc la flore intestinale limitant les pullulations bactériennes.

D'autre part, ils ont l'avantage de ne pas nécessiter de digestion pour être absorbés et ne stimulent pas la sécrétion d'enzymes pancréatiques (Masse, 1987, chap.12 ; Schlienger, 1991, chap.27).

PRODUITS	LABORATOIRE	CONTENANCE	CALORIES PAR UNITE	Kcal/ml	OSMOLARITE mosm/l	COMPOSITION g/100 g ou g/100 ml				REPARTITION CALORIQUE			REFERENCE	
						P	L	G	P	L	G			
<i>Produits polymériques</i>														
- REALMENTYL*	clintec nutrition clinique	375 ml	500	1.33	560	6 Viande, soja, oeuf	4 Maïs, soja	18.4 D-M glucose	18	27	55		Rigaud et Coll 1991	
- NUTRISON*	Nutricia	500 ml	500	1	260	2 Lait	2 Maïs, palme coco	6 D-M	16	36	48		Rigaud et Coll 1991	
- OSMOLITE*	Abbott	250 ml et 500 ml	250 500	1	235 240	3.52 Caséine Soja	3.52 Maïs Soja TCM	13.65 Petits polymères du glucose	14	31.4	54.6		Aiges et Coll 1989	
- SONDALIS* ISO	clintec nutrition clinique	375 ml et 500 ml	375 500	1	220	3.75 Caséine Soja	3.90 Maïs, colza TCM	12.5 D-M	15	35	50		Guitton 1988	
<i>Produits semi-élémentaires</i>														
- REABILAN*	clintec nutrition clinique	500 ml et 375 ml	500 375		300	3.15 Mélange de petits peptides	3.9 Soja Onagre TCM	13.15 D-M Amidon	12.5	35	52.5		Grimault et Coll 1991	
- REABILAN HN*	clintec nutrition clinique	500 ml et 375 ml	665 500	1.33	390	5.82 id	5.2 id	15.8 id	17.5	35	47.5			
<i>Produits élémentaires</i>														
- VIVONEX*	Eaton	Sachet poudre 80 g	300	1 sachet dans 300 ml 1 Kcal/ml	500 à 650	7.65 AA purs	0.54 Huile de carthame très purifiée	84.87 Glucose Maltose Oligosaccharide	8.5	1.3	90.2		Nombreuses études	
- VIVONEX HN*	Eaton	Sachet poudre 80 g	300	id	650 à 850	15.62 id	0.33 id	78.87 id	18.26	0.78	80.96			

Tableau XXIV : Composition des principales préparations nutritives utilisées au cours des essais de M.C

Enfin, ils peuvent être absorbés dans le petit intestin entre le ligament de Treitz et la valvule iléo-caecale par une section aussi minime que 4 cm.

Cependant, ils contiennent très peu d'acides gras essentiels du fait de la présence d'acides aminés libres, leur goût est très désagréable et leur osmolalité importante.

De plus, il a été démontré que la muqueuse de l'intestin humain pouvait absorber les dipeptides et les tripeptides, lesquels seraient plus avantageux que les acides aminés pour les patients dont les capacités digestives et d'absorption sont réduites.

D'autre part, l'absorption des acides aminés est sélective.

Ainsi, une préparation nutritive entérale constituée seulement d'acides aminés a une faible valeur biologique qu'une préparation nutritive constituée de dipeptides ou de tripeptides.

Enfin, l'azote provenant des acides aminés libres semble être convertie en urée au lieu de dégénérer des protéines tissulaires (Masse, 1987, chap.12).

c) Propriétés des mélanges nutritifs et répartition des apports

1- Densité calorique

C'est la quantité d'énergie par unité de volume du liquide administré.

C'est un facteur particulièrement important pour les patients dont les besoins énergétiques sont élevés et la tolérance digestive réduite.

La densité calorique normalement prescrite est de 1 kilocalorie/ml.

Il existe cependant des préparations hypercaloriques pour les patients ayant des besoins énergétiques accrus (dénutrition, intervention chirurgicale) ou lorsqu'ils ne peuvent tolérer l'administration d'un trop grand volume de liquide (Masse, 1987, chap.12) :

- REALMENTYL^R : 1,33 kcal/ml
- NUTRISON^R énergie + : 1,50 kcal/ml

2-Distribution calorique des nutriments énergétiques

Elle varie selon la préparation énergétique (tableau XXIV).

Celle de l'alimentation polymérique se rapproche le plus de celle du régime normal (glucides 50-55% ; lipides 30-35% ; protides 15%).

En général :

- 8,5 à 18% des calories sont d'origine protéique
- 1,5 à 36% des calories sont d'origine lipidique
- 48 à 90% des calories sont d'origine glucidique

Les préparations élémentaires ont une faible quantité de lipide (1,3% de l'apport énergétique total : AET) et une concentration élevée en glucide (90% de l'AET).

La teneur en protides peut être faible (VIVONEX[®]) ou élevée (VIVONEX[®] HN et REABILAN[®] HN).

Les glucides constituent généralement la principale source d'énergie.

La distribution calorique est l'un des facteurs pouvant déterminer l'utilisation optimale des nutriments énergétiques.

En effet, les apports en glucides et en lipides doivent être adéquats, sinon les protéines devront répondre aux besoins énergétiques qui contribuent à la synthèse protéique.

De plus, lorsque le bilan azoté est négatif, il faut fournir à l'organisme suffisamment de protéines.

Cependant leur concentration ne doit pas être trop élevée afin d'éviter les risques de déshydratation.

La détermination des besoins protéiques est donc complexe.

Le rapport C/A (calorie totale/azote) est un paramètre très utile qui permet de s'assurer que l'apport en calorie satisfait les besoins énergétiques afin que les acides aminés servent à la synthèse des protéines.

Un rapport élevé est souhaitable et doit se situer entre 120 et 180.

Par exemple :

$$\text{VIVONEXR HN : C/A} = \frac{\text{calorie totale}}{\text{teneur en protéine (gr/6,25)}} = 144$$

Par contre, il n'indique pas si tous les acides aminés essentiels sont présents en quantité appropriée, or l'anabolisme n'est possible qu'à cette condition (Masse, 1987, chap. 12).

3- Niveau des apports calorico azotés au cours de la maladie de Crohn

Les apports caloriques moyens peuvent varier de 30 à 65 kcal/24 heures et les apports azotés de 200 à 350 mg/kg/24 heures (tableaux XXV, XXVI, XXVII).

Les apports individuels sont adaptés à l'objectif de l'assistance nutritionnelle et aux conditions pathologiques du patient sur la base de 1 fois 1/2 la dépense énergétique de base.

Le but est d'ajuster les apports caloriques et azotés de façon telle que les balances énergétiques et azotées soient positives (Cosnes, Messing, 1988).

4- Osmolalité - osmolarité

L'osmolalité est le nombre de particules osmotiquement actives par kg d'eau (elles s'expriment en milliosmoles/kg).

Elle dépend surtout du contenu en acides aminés, des oligo-éléments, des électrolytes et des monosaccharides mais aussi de la densité calorique : elle augmente quand la densité calorique est supérieure à 1 kcal/ml (REALMENTYL®).

En général, plus l'osmolarité est grande, plus les risques d'intolérance sont élevés surtout si la préparation nutritive n'est pas administrée graduellement.

Une solution hyperosmolaire (>500 mosm/kg) peut entraîner des nausées, des vomissements, des crampes, des ballonnements et de la diarrhée.

Cependant, lors d'une alimentation par voie nasogastrique l'osmolalité ne constitue habituellement pas un problème si l'activité des enzymes protéolytiques et lipolytiques est normale et si les nutriments énergétiques ne se présentent pas sous une forme chimique élémentaire.

L'osmolarité désigne le nombre de particules osmotiquement actives par litre de solution. Elle s'exprime en millosmoles/litre (Masse, 1987, chap.12).

5- Viscosité

Les mélanges industriels ont une viscosité comprise entre 3 et 12 centipoises.

Les mélanges hypervisqueux sont particulièrement indiqués dans la M.C en particulier en présence de fistules digestives (Favarro, 1988).

6- Stérilité, Ph, homogénéité

- Les préparations industrielles sont stériles mais des contaminations dangereuses peuvent exister.
- Le Ph se situe entre 7 et 7,6
- Elles sont homogènes (Favarro, 1988).

7- Teneur en lactose

En général, les préparations pour nutrition entérale sont dépourvues de lactose. Si elles en contiennent en faible quantité (NUTISONR) l'apparition des symptômes est improbable (Masse, 1987, chap.12).

8- Quantité de résidus

La plupart des préparations de nutrition entérale sont exemptes de fibres alimentaires.

Elles entraînent donc une diminution de la fréquence et de la masse des émissions fécales et un ralentissement du transit (Masse, 1987, chap.12).

9- Tolérance

Elles est d'autant plus élevée que le débit est faible, que la charge osmolaire est faible et que la viscosité est élevée (Favarro, 1988 ; Masse, 1987, chap.12).

4°) La nutrition entérale à domicile

Elle est prise en charge par la Sécurité Sociale sous certaines conditions (circulaire du 14 Novembre 1988).

La mise en oeuvre de cette assistance nutritive n'est possible que si le médecin traitant est motivé, si l'entourage est éduqué et si la surveillance est effectuée (Schlienger, 1991, chap.27).

B) La nutrition parentérale totale : NPT

1°) Généralités

La nutrition parentérale totale est l'administration d'éléments nutritifs sous la formule chimique la plus élémentaire : glucose, acides aminés, acides gras, à partir d'une veine périphérique ou centrale (Masse, 1987, chap.12).

C'est une technique invasive, complexe, nécessitant une infrastructure lourde en cas d'alimentation par voie centrale, le plus souvent dans le cadre de service hospitalier spécialisé.

Elle est réservée aux situations où l'alimentation orale n'est pas possible ou en cas d'hypercatabolisme aiguë.

Dès que possible, elle doit être relayée par d'autres procédés d'alimentation (Schlienger, 1991, chap.27).

Les complications mécaniques sont plus fréquentes qu'en nutrition entérale : pneumothorax, troubles du rythme, hématome sous-clavière, Déplacement du cathéter, veinite superficielle ou thrombophlébite.

Les complications métaboliques sont dues :

- à un excès d'apport en azote : stéatose hépatique, hyper-ammoniémie, acidose métabolique

- à un excès d'apport en lipide : hypertriglycémie

- à un excès d'apport en hydrate de carbone : hyperglycémie, production excessive de CO₂, stéatose.

- à une insuffisance d'apport lipidique : carence en acides gras essentiels.

- à une hyperhydratation sans apport sodé suffisant : hypo-natrémie qui est la complication majeure de la NPT

- à une carence en cuivre : anémie, leucopénie
- à une carence en zinc : rach eczématiforme.

Les carences en vitamines et oligo-éléments peuvent alors être prévenues par l'apport régulier de vitamines hydrosolubles et d'oligo-éléments.

Les complications infectieuses sont le principal risque de la nutrition parentérale en raison :

- De l'installation pour une longue période du cathéter dans la veine
- Du fait que certains éléments nutritifs sont utilisés par les bactéries pour leur propre synthèse.
- De l'emploi concomitant d'antibiotiques à large spectre (Masse, 1987, chap.12).

Pour réaliser une prévention maximale contre les infections, il faut restreindre les indications de la NPT aux contre-indications absolues de la nutrition entérale et respecter les règles élémentaires d'hygiène pour toute manipulation de ligne de perfusion (Schlienger, 1991, chap.27).

2°) Techniques de la nutrition parentérale : N.P

a) Voie d'administration

1- N.P par voie périphérique

Cette voie est tout à fait traditionnelle, facile à exécuter et présentant peu de risques infectieux.

Elle a bénéficié de perfectionnements techniques : aiguilles à perfusion, fixation, pompes réglant le débit.

Cependant cette voie est limitée par le capital veineux disponible et surtout par l'obligation d'utiliser des solutés dilués pour éviter les thromboses et les douleurs veineuses induites dès que l'osmolarité dépasse 600 mosmol/litre.

C'est pourquoi, il est nécessaire de faire des rotations rapides du lieu de perfusion et d'utiliser des solutions de liquides isotoniques (Navarro, 1986b).

Cette voie est une méthode de choix en tant que complément d'une alimentation entérale débutante (Schlienger, 1984).

2- N.P par voie centrale

L'administration des nutriments se fait par cathéter intracaves souples, en silicone, à partir de la veine jugulaire ou de la veine sous clavière.

La tunnellation du cathéter sur un trajet sous cutané d'environ 10 cm (Guitton, 1988) à 15 cm permet de diminuer les risques de contamination bactérienne à point de départ cutané.

L'extrémité du cathéter possède un système totalement implantable constitué d'une chambre en acier inoxydable revêtue d'une membrane étanche en silicone à travers laquelle il est aisé de piquer pour placer une ligne nutritive discontinue.

La mise en place de ce cathéter impose des conditions d'asepsie rigoureuses ainsi que le renouvellement des lignes nutritives, des raccordements et des pansements (Schlienger, 1991, chap.27).

b) Mode et système d'administration

Le patient sous N.P est relié aux flacons à perfusion par l'intermédiaire d'une tubulure (Laboratoire Ferring). Les poches de grandes contenances (3,5 litres) remplies sous contrôle pharmaceutique sous hotte à flux laminaires permettent des mélanges nutritifs mieux adaptés.

Pour que l'infusion du mélange nutritif soit régulier, et contrôlé, il est nécessaire d'utiliser une pompe à galet assurant un débit régulier pré-établi. Là encore, l'augmentation du débit doit être progressive lors de la mise en route de la N.P.

L'apport des nutriments se fait surtout de façon continue pour les malades alités, fatigués et dénutris ou en période péri-opératoire, ou plus rarement de façon cyclique pendant les 12 heures de la nuit pour les patients autonomes, sauf sur le plan nutritionnel ou hydro-electrolytique comme c'est souvent le cas au cours des résections étendues du grêle (Schlienger, 1991, chap.27, Laboratoire Ferring).

3°) Les mélanges nutritifs

a) Composition des mélanges nutritifs en N.P faits au CHRU de Limoges

Ils contiennent les éléments nutritifs sous la forme chimique la plus élémentaire : glucose, acides aminés, acides gras.

1- Glucides

Sérum glucosé hypertonique à 10, 20 ou 30%.

2- Lipides

- INTRALIPIDE^R (Pharmacia)

Huile de soja purifiée apportant 54% d'acide linoléique et 28% d'acide oléique, 9% d'acide palmitique et 8% d'acide α linoléique.

- IVELIP^R 10 et 20% (Clintec Nutrition Clinique)

- ENDOLIPIDE^R 10 et 20% (Laboratoire Bruneau)

Huile de soja, lécithine d'oeuf.

- MEDIALIPIDE^R 10 et 20% (Laboratoire Bruneau)

Huile de soja, TCM, lécithine d'oeuf. Ce produit renferme : 50% d'acides gras à chaîne moyenne et 50% d'acides gras à chaîne longue.

Il est donc intéressant pour les nutritives parentérales longues car il entraîne moins de risques de problèmes hépatiques.

3- Protides

- VINTENER^R (Clintec Nutrition Clinique)

Mélange de 19 acides aminés sous leur forme naturelle apportant 20 g d'azote au litre.

- AZONUTRIL^R 25 (Pharmacia)

Mélange de 20 acides aminés, apportant 25 g d'azote au litre.

- VALINOR^R (Clintec Nutrition Clinique)

Teneur très importante d'acides aminés ramifiés (32 g/litre), préférables en cas de problèmes hépatiques ; VALINOR^R apporte 12 g/litre d'azote.

Les mélanges de nutrition parentérale sont préparés au service de pharmacie des centres hospitaliers après évaluation des besoins énergétiques et azotés des malades.

b) Répartition des apports

L'apport calorique se fait sous forme mixte glucido lipidique ce qui permet par rapport à l'alimentation glucidique de réduire le volume de perfusion, la charge osmolaire, la glycosurie, la production de gaz carbonique et de limiter le risque de stéatose hépatique.

Les glucides sont administrés à la dose de 2 à 5 g par kilogramme et par jour sans dépasser 350 g/j.

Les lipides doivent représenter au moins 10% de l'apport calorique pour satisfaire les besoins en acides gras essentiels.

En réalité, ils représentent volontiers 35 à 50% de la ration énergétique totale (Schlienger, 1991, chap.27).

Les besoins azotés sont variables de 10 à 12,5 g d'azote par jour (Guitton, 1988).

c) Exemple de menus

La tolérance veineuse périphérique maximale étant fixée à 600 mosmoles/litre, les solutés glucosés ne doivent pas excéder la concentration de 10% ce qui correspond à une osmolalité de 560 mosmol/litre pour permettre un apport en divers électrolytes et oligo-éléments ; les solutions d'acides aminés sont à préférer ; les émulsions lipidiques à la concentration de 10 à 20% dont l'osmolarité n'excède pas 330 mosmol/litre ont une bonne tolérance et une haute densité calorique.

La mise en place d'un cathéter central autorise l'emploi de soluté ayant une osmolarité plus élevée (Schlienger, 1991, chap.27).

1- N.P centrale

*** Poches à la formule :**

Au CHRU de Limoges, on utilise le plus souvent pour les poches à la formule du MEDIALIPID[®] pour l'apport lipidique.

Elles sont administrées par voie centrale.

*** Poches standard à la formule conditionnées au CHRU de Limoges :**

Elles sont hyperosmolaires et doivent donc être utilisées par voie centrale.

- Formule B1

Glucose 30%.....750 ml
VALINOR^R1000 ml
IVELIP^R 20%.....500 ml

- Formule B2

Glucose 30%.....750 ml
IVELIP^R 20%.....500 ml
AZONUTRIL^R 25.....500 ml

Cette formule est la plus utilisée au CHRU de Limoges.

**Caractéristiques : Ph 7,4
Osmolalité 1070 mosmol/kg**

Elle permet un apport calorique de 1900 kcal/poche avec un apport de 12,5 g d'azote.

IVELIP^R à 20% peut être remplacé par INTRALIPID^R à 20% (Pharmacia).

*** Poches du commerce**

**- KABIMIX^R 2400 kcal ou 1800 kcal ou 3000 kcal
(Pharmacia)**

C'est un mélange ternaire de glucose, d'INTRALIPID^R 20% et d'acides aminés.

L'osmolarité de KABIMIX^R 2400 kcal est de 11 mosmol/l.

**- IVEMIX^R 140-160 kcal (Clintec Nutrition
Clinique)**

Emulsion de lipides dont la phase aqueuse contient des acides aminés (35 g/l dont 48% d'acides aminés essentiels) et du glucose (95 g ou 110 g/l).

2- N.P Périphérique

- VITRIMIX KV^R (Pharmacia)

C'est un mélange ternaire d'acides aminés, de glucose de lipide extemporané, réalisé à l'aide d'un set de transfert à partir de VAMINE^R glucose 750 ml et INTRALIPID^R 20% 250 ml.

Le mélange perfusé avec un litre de glucose à 5% permet d'obtenir une osmolarité de 620 mosmol/litre, un apport énergétique glucido lipidique de 1000 kcal et un apport de 7 g d'azote.

- TRIVE 1000^R (Clintec Nutrition Clinique)

C'est un mélange ternaire : émulsion de lipide dont la phase aqueuse contient des glucides et des acides aminés. L'osmolarité est de 1090 mosmol/litre.

Ce produit doit donc être perfusé en association avec du glucose à 5 ou 10% afin d'améliorer la tolérance locale par diminution de l'osmolarité.

- LP MIX^R (Laboratoire Bruneau)

C'est un mélange aminolipidique extemporané réalisé à l'aide d'un set de transfert à partir de NUTRILAMINE^R 9 , 750 ml et d'ENDOLIPIDE^R 20%, 250 ml.

Le mélange apporte 7,2 g d'azote et 680 kcal.

Il est perfusé de préférence associé à une solution glucosée et possède alors l'osmolarité la plus faible.

4°) *La N.P à domicile*

C'est une possibilité récente pour les malades relevant d'une assistance nutritionnelle quasi définitive, résections étendues au grêle, ou transitoires, jéjunostomie en attente d'un rétablissement de la continuité digestive.

Elle nécessite un apprentissage du malade et de son entourage familial.

Le mode d'administration est discontinu dans le et non exclusif s'il persiste une perméabilité intestinale (Schlienger, 1991, chap.27).

C) Les solutés ioniques, les oligo-éléments et les vitamines

Ils sont utilisés que la nutrition soit entérale ou parentérale (Guitton, 1988 ; Masse, 1987, chap. 12 ; Schlienger, 1991, chap.27).

1°) Les solutés ioniques

- STANDARD III (Laboratoire Aguettant)

- IONITAN[®] (Laboratoire Aguettant)

L'apport des ions se fait selon les besoins du patient en fonction de son poids corporel et de l'équilibre hydro-electrolytique.

2°) Les oligo-éléments

La posologie usuelle est de 1 flacon par jour

- HEPTAN[®] (Laboratoire Aguettant)

ou - NONAN[®] (Laboratoire Aguettant).

3°) Les vitamines

- CERNEVIT[®] (Clintec Nutrition Clinique)

Apport de vitamines hydrosolubles et liposolubles sauf la vitamine K.

La posologie est de 1 flacon par jour.

ou - HYDROSOL POLYVITAMINE Roche[®] (Produit Roche)
ampoule de 2 ml

En fonction des besoins ou des carences on peut ajouter en plus des mélanges, des vitamines spécifiques sous forme d'ampoule :

- Vitamine B1, ampoule injectable

- Vitamine B6, ampoule injectable

- Vitamine C, ampoule injectable

- Vitamine K1, ampoule injectable :
supplémentation obligatoire des apports
polyvitaminés

- Vitamine B12, ampoule injectable

IV) EFFICACITE PROPRE DE LA NUTRITION ARTIFICIELLE AU COURS DES POUSSEES AIGUES DE M.C

Dans les poussées aiguës de la M.C, les dérivés salicylés et les corticoïdes représentent des traitements de référence.

Leur objectif est d'obtenir à court terme la rémission de la poussée et à long terme, d'éviter les récurrences.

L'évaluation de l'efficacité de la nutrition artificielle est rendue délicate par plusieurs facteurs méthodologiques, les études publiées sont à ce sujet différentes en de nombreux points (Guedon, Lerebours, 1993).

A) Résultats à court terme des études contrôlées

1°) Efficacité de la nutrition parentérale (N.P)

Elle a surtout été étudiée dans les M.C compliquées (Cravo et Coll, 1991 ; Greenberg et Coll, 1988 ; Wright, Adler et Coll, 1990).

Le traitement de première intention par nutrition parentérale exclusive de poussées sévères de M.C avec dénutrition permet d'obtenir 70% de rémission clinique avec diminution de la corticothérapie (Kushner, 1992).

Seules 2 études contrôlées ont comparé la N.P associée à une corticothérapie au traitement médical classique dans les poussées aiguës de M.C sans mettre en évidence de différence significative, mais elles portaient sur de faibles effectifs : 9 et 16 patients (Guedon, Lerebours, 1993).

D'autre part, il a été longtemps admis que la N.P totale était la plus efficace dans les formes grêliques ou grêlo-coliques que dans les formes coliques.

En fait, Sitzmann et Coll en 1990, a démontré qu'elle était aussi efficace dans les formes coliques.

De plus, cette étude peut suggérer une efficacité de l'association N.P plus corticothérapie, puisque 15 patients sur 16 ont eu une réponse clinique favorable.

2°) Efficacité de la nutrition entérale (N.E)

Elle a fait l'objet de plusieurs études (tableau XXV).

A l'exception du travail multicentrique européen (Lochs et Coll, 1991) utilisant une nutrition entérale semi élémentaire (NESE), toutes les études ont démontré que la NE seule, en particulier la nutrition entérale élémentaire (NEE) était aussi efficace (Gorard et Coll, 1993 ; O'Morain et Coll, 1984 ; Mattei et Coll, 1994 ; O'Keef et Coll, 1989), voire supérieure, (Okada et Coll, 1990) que les corticoïdes pour induire une rémission dans les poussées aiguës de M.C;

Une seule étude a comparé la nutrition entérale polymérique (NEP) à la corticothérapie (Gonzalez et Coll, 1993) et a trouvé une efficacité égale.

L'étude de Lochs et Coll, 1991 comparant une NESE à la corticothérapie + Sulfasalazine avait l'intérêt essentiel de porter sur un nombre de patients (107). Le pourcentage de malades en rémission clinique au bout de 6 semaines de traitement a été plus faible sous NESE (53%) que sous corticoïdes (79%) et le délai pour obtenir une rémission était significativement plus long sous NESE (30,2 versus 8,2 jours).

D'autre part, dans cette étude, l'administration de la solution nutritive par sonde nasogastrique a amélioré la compliance par rapport à l'étude de Malshow et Coll, 1990 utilisant le même protocole chez 95 patients, à l'exception de la voie d'administration qui était la voie orale

Là encore, les corticoïdes se révélèrent plus efficaces que la NESE (73% de rémission contre 41%).

Mais, lorsque seul était considéré le groupe de patients supportant la NESE et finissant le traitement (n=21) le taux de rémission clinique était alors peu efficace de ceux du groupe témoin (Malshow et Coll, 1990).

Enfin, dans une autre étude comportant peu de patients (Engelmann et Coll, 1993) la NESE administrée par voie orale s'est révélée aussi efficace que la corticothérapie.

REFERENCES	NOMBRE DE PATIENTS DUREE DE TRAITEMENTS	INDICATION	TRAITEMENTS GROUPE 1	TRAITEMENTS GROUPE 2	RESULTATS
O'Morain et Coll 1984	21 4 semaines	MC active	NEE VIVONEX* n = 11	Corticoïdes n = 10	NEE = corticoïdes
O'keef et Coll 1989	6 7 jours	MC active	NEEE n = 3	Corticoïdes n = 3	NEE = corticoïdes
Malshow et Coll 1990	95 6 semaines	MC active	NESE 35 Kcal/kg/jour voie orale n = 51	6 Méthylprednisolone SALAZOPYRINE* n = 44	Corticoïdes > NESE (Rémission 73%) (Rémission 41%) (mauvaise compliance)
Teahon et Coll 1990	113 Etude rétrospective	MC active	NEEE ou NEP	Corticothérapie	NEE = corticoïdes (NEE = Rémission à 85%) NEE et NEP sont sans effet sur la fréquence des récidives.
Okada et Coll 1990	20 6 semaines	MC active 1ère poussée	NEE n = 10 40-60 Kcal/Kg/jour 8-12 g d'azote/jour sonde nasoduodénale	Prednisolone n = 10 0,75 mg/kg/jour 1 semaine	NEE > corticoïdes
Loks et Coll 1991	107 6 semaines	MC active	NESE 35 Kcal/kg/jour Sonde nasogastrique	Méthylprednisolone 48 mg/jour + SALAZOPYRINE* 3 g/jour n = 52	Corticoïdes > NESE (Rémission 79%) (Rémission 53%)
Engelman et Coll 1993	7 2 semaines	MC active Iléale ou iléocolique 1ère poussée	NESE PEPTAMEN* 30-35 Kcal/kg/jour Voie orale n = 11	Prednisolone 0,5 mg/kg/jour	NESE = corticoïdes
Gorard et Coll 1993	42 4 semaines	MC active 1ères poussées ou rechutes	NEE (VIVONEX*) 2,1 l/jour = 2100 Kcal 12 g d'azote Voie orale ou sonde nasogastrique	Prednisolone 0,75 mg/kg/jour 2 semaines	NEE = Corticoïdes Rechutes plus rapides sous NEE et en cas d'atteintes coliques
Mattei et Coll 1994	17 54 jours	MC active	NESE ou NEE (n = 9) 40 Kcal/kg/jour 0,3 g d'azote/kg/jour	Méthylprednisolone 1 mg/kg/jour	NE = Corticoïdes

Tableau XXV : études contrôlées comparant l'efficacité du traitement corticoïde à la NE élémentaire ou semi élémentaire dans la M.C.

B) Résultats à long terme

La nutrition artificielle (NP ou NE) ne semble pas modifier l'histoire naturelle de la M.C.

Après traitement de la poussée par NP, le taux de rechute est similaire à celui observé après corticothérapie dans l'étude de Greenberg et Coll de 1988 : près de la moitié des patients rechutent à un an.

Dans l'étude rétrospective de Teahon et Coll en 1990 les pourcentages de récurrence ne sont pas différents, que la rémission ait été obtenue par traitement corticoïdes ou par NE : 24% versus 22% de récurrences à 6 mois puis 8 à 10% de récurrence par ans.

Par contre, l'étude de Gorard et Coll de 1993 a conclu aux rechutes plus rapides sous NEE.

C) Influence des modalités d'assistance nutritionnelle dans l'obtention des rémissions

Les études comparant les différentes méthodes d'assistance nutritive sont importantes pour déterminer le choix des différentes nutriments artificielles, leur mode d'administration et pour comprendre leur mécanisme d'action.

1°) Nutrition parentérale

Dans l'étude prospective contrôlée de Greenberg et Coll en 1988, la NP totale a été comparée à une nutrition parentérale associée à la poursuite d'une alimentation orale chez 51 patients atteints de M.C en poussée ou résistant aux traitements médicaux classiques.

Après une période de 21 jours de traitement, le taux de rémission clinique n'était pas différent dans les deux groupes.

Ces résultats suggèrent que la NP ne doit pas être nécessairement exclusive (tableauXXVI). Ils sont importants pour comprendre le mécanisme d'action de l'assistance nutritionnelle.

Cependant, l'étude portait sur peu de patients. La validité des résultats est donc diminuée par le faible effectif de l'étude et par le fait que la plupart des patients recevaient une corticothérapie qui a pu masquer l'effet propre de la NP totale (Guedon, Lerebours, 1993).

2°) Nutrition entérale

La NESE et surtout la NEE posent de nombreux problèmes de compliance et de tolérance (Malshow et Coll, 1990) par rapport à la NEP qui semble mieux tolérée et mieux acceptée per os.

Plusieurs études ont comparé entre eux les divers types de NE : NEE, NEP et NESE.

a) NEP et NEE

Malgré ses avantages théoriques (absorption plus rapide au niveau du jéjunum et absence de protéines potentiellement allergiques) la supériorité de la NEE exclusive (NEEE) sur la NE polymérique dans la M.C n'a pas été démontrée (tableau XXVI).

L'étude de Rigaud et Coll de 1991 a comparé la NEE (VIVONEX^R HN) et la NEP (REALMENTYL^R ou NUTRISON^R) administrés par sonde nasogastrique chez 30 patients atteints de M.C active corticorésistante avec ou sans dénutrition.

Au bout de 4 semaines de traitement, les deux traitements ont entraîné les mêmes taux de rémission clinique associés à une amélioration de l'état nutritionnel, une diminution du syndrome inflammatoire et à une amélioration des lésions coloscopiques.

L'amélioration a été cependant plus rapide sous NEE que sous NEP.

Cette étude retrouve les mêmes résultats que ceux de l'étude de Raouf et Coll de 1991 qui a comparé dans un premier temps NEE et NEP chez 24 M.C active dont 5 en première poussée : 9/13 rémissions cliniques contre 8/11.

Dans un second temps, 6 patients en rémission clinique sous NEE ont été mis sous NEP pendant trois semaines sans qu'il n'y ait eu de changement de l'activité de la maladie.

REFERENCES	NOMBRE DE PATIENTS DUREE D' EVALUATION	INDICATIONS	TRAITEMENTS NUTRITIONNELS	TRAITEMENTS ASSOCIES	RESULTATS
Greenberg et Coll 1988	51 3 semaines	MC actives corticorésistantes	NPT (n = 17) NEE (n = 19) NP + alimentation orale (n = 15)	Corticoïdes 25 mg/jour	NP = 71 % de rémission NEE = 58 % de rémission NP + alimentation orale = 60 % de rémission Pas d'efficacité sur les récidives
Rigaud et Coll 1991	30 28 jours	MC corticorésistante et/ou dénutrition	NEE (VIVONEX*) n = 15 NEP (REALMENTYL* ou NUTRISON*) n = 15 Sonde nasogastrique	Corticoïdes n = 13 Arrêt sous 14 jours . 6 sous NEE . 7 sous NEP	NEE (68 % de rémission) = NEP (73 % de rémission) Pas d'efficacité sur les récidives
Raouf et Coll 1991	24 21 jours	MC actives 5 en 1ères poussées	NEE (n = 13) NEP (n = 11) 2000 Kcal/jour 80 g de protéine/jour	Corticoïdes n = 5 12,5 mg/jour n = 3 5--ASA	NEE (9 rémissions sur 13) = NEP (8 rémissions sur 11)
Giaffer et Coll 1990	30 10 jours	MC actives 9 corticodépendantes dont 7 sous NEE et 2 sous NEP	NEE (VIVONEX*) n = 16 NEP (FORTISON) n = 14 Voie nasogastrique 2500 Kcal/jour 12 g d'azote/jour	Corticoïdes n = 9 11 mg/jour Arrêtés en 14 jours	NEE (75% de rémission) > NEP (36% de rémission)
Royall et Coll 1992	40 21 jours	MC active	NEE n = 19 NESE n = 21 NESE (REABILAN*)	- -	NEE = NESE
Grimaud et Coll 1990	13 4 semaines	MC active 1ère poussée	Administration discontinue 5 à 6 boîtes de 375 Kcal/ boîte/jour	- -	La rémission est de 85% Excellente tolérance et inocuité
Gravo et Coll 1990	81 MC	MC active	Régime sans résidu (n = 42) NEE ou NEP (n = 15) NP (n = 24) 31,5 Kcal/kg/jour 1,4 g de protéine/kg/jour	Corticoïdes ou SALAZOPYRINE* ou Métronidazol	NEE ou NEP = régime sans résidu = NP (sauf en cas d'occlusion où la NP est plus efficace)
Wnight - Adler 1990	11 14 jours	MC actives iléales corticorésistantes	NPT n = 5 NEEE n = 6	Corticothérapie	NP = NE

Tableau XXVI : Comparaison de l'efficacité des différentes assistances nutritionnelles.

Par contre, ces 2 études sont en contradiction avec celle de Giaffer et Coll de 1990 qui concluait à la supériorité de la NEE (VIVONEX^R, n=14).

Cependant, les délais d'évaluation de la réponse clinique étaient très courts (10 jours).

Mais ceci constitue un argument supplémentaire en faveur de la rapidité d'action de la NEE (7 à 14 jours) par rapport à la NEP.

En effet, O'morain et Coll en 1983 et O'Morain et Coll en 1984 avait aussi observé que sous NEE, si la rémission devait intervenir, c'était au bout d'une semaine de traitement.

b) NESE et NEE

L'étude de Lochs et Coll de 1991 qui concluait à une supériorité de la NESE par rapport aux corticoïdes pouvait aussi laisser penser que la NESE était inférieure à la NEE puisque cette dernière était supérieure aux corticoïdes dans l'étude de Okada et Coll de 1990 (tableau XXVI).

Par contre, l'étude de Royall et Coll de 1992 n'a pas trouvé de différence entre NEE et NESE.

Enfin, l'étude non contrôlée de Grimaud et Coll en 1990 a évalué l'efficacité et la tolérance de la NESE exclusive, administrée par simple gravité à l'aide d'une sondes nasogastrique et a obtenu une rémission clinique de 85% avec une bonne tolérance.

3°) *Comparaison entre NE et NP*

Deux études contrôles prospectives (Greenberg et Coll, 1988 ; Wright Adler, 1990) et une étude rétrospective (Cravo et Coll, 1991) ont comparé NEE ou NEP à la NP dans les poussées aiguës de M.C (tableau XXVI).

Ces trois études ont montré que la NEE était aussi efficace que la NP, une rémission étant obtenue dans 60 à 75% des cas, bien que les résultats de NP étaient légèrement supérieurs à ceux de la NE une rémission étant obtenue dans 60 à 75% des cas bien que les résultats de NP étaient légèrement supérieurs à ceux de la NE.

Cependant, la validité des résultats est atténuée par le faible effectif de l'étude de Wright Adler, 1990 et de Greenberg et Coll de 1988 et par le fait que tous les patients des 3 études recevaient une corticothérapie associée.

V) INDICATIONS DE LA NUTRITION ARTIFICIELLE DANS LA M.C

Ils sont résumés dans le tableau XXVII.

A) Poussées aiguës de M.C

La nutrition artificielle doit être considérée comme un traitement de la poussée aiguë sans possibilité de modifier l'histoire naturelle de la maladie (Guedon, Lerebours, 1993).

Cependant, compte tenu des contraintes liées à leur emploi, a efficacité égale avec les corticoïdes plus faciles à utiliser, ces traitements ne doivent pas être proposés en première intention, mais réservés à des situations exceptionnelles telles que : poussées aiguës associées à une dénutrition sévère (Guedon, Lerebours, 1993).

La NP doit être préférée à la NEE (Cosnes, Messing, 1988) en cas de dénutrition importante.

B) Corticorésistance (C.R) et corticodépendance (C.D)

1°) Corticorésistance

Les formes de corticorésistance sont des situations graves puisque l'évolutivité de la maladie persiste avec le risque de survenue éventuelle de complications et de dénutrition (Guedon, Lerebours, 1993).

La NP totale a été étudiée dans la série de Lerebours et Coll de 1986 comportant 11 sujets corticorésistants restant très symptomatiques après une corticothérapie à forte dose (1 mg/kg/j) 8 fois sur 11 : 90% de ces patients (10/11) entrèrent en rémission clinique immédiate avec une réponse rapide de moins de 14 jours chez la moitié d'entre eux.

Quant à Le Quintrec et Coll en 1987, il avait rapporté dans une étude prospective son expérience d'une NEE exclusive dans 10 cas de M.C corticorésistants.

Les patients étaient modérément à sévèrement symptomatiques. La corticothérapie était inférieure à 0,75 mg/kg/j chez 6 d'entre eux au début de la NEE exclusive.

Les patients recevant VIVONEX[®] HN en dilution isotonique de façon quasi continue à un débit de 1 à 2 ml/minute soit 40 kcal/kg/j pendant une durée moyenne de 32 jours (20).

La corticothérapie a pu être réduite chez 9/10 patients dont la M.C était modérément active mais seuls 4 entrèrent en rémission clinique (Le Quintrec et Coll, 1987; Modigliani, 1987).

La comparaison de ces résultats avec ceux de Lerebours et Coll de 1986 suggère que la NPT est sans doute plus efficace que la NEEE dans les formes corticorésistantes de la M.C, notamment les formes sévères (Le Quintrec, 1987).

D'autre part, sa rapidité d'action peut constituer un argument en faveur de son utilisation préférentielle (Guedon, Lerebours, 1993) bien que la NEEE soit plus facile à mettre en oeuvre et plus inoffensive (Le Quintrec et Coll, 1987 ; Modigliani, 1987).

Les formes de corticorésistance constituent donc une indication privilégiée de la NA surtout en cas de ralentissement nutritionnel important (Lerebours, 1992).

Cependant, ni la NPT ni la NEEE ne modifient l'évolution de la maladie.

Il existe un pourcentage de récurrence de l'ordre de 40% dans le mois suivant leur arrêt (Le Quintrec, 1987).

Mis à part la ciclosporine (Lerebours, 1992) et le méthotrexate (Guedon, Lerebours, 1993) toujours en cours d'évaluation, la seule autre possibilité est la chirurgie (Lerebours, 1992) dont l'indication doit être d'autant plus limitée que le sujet est en mauvais état général et a déjà subi une ou plusieurs résections.

2°) Corticodépendance

Les formes corticodépendantes de M.C ne sont pas une situation d'urgence puisque l'évolutivité de la maladie est contrôlée par le traitement (Guedon, Lerebours, 1993).

La survenue d'une corticodépendance représente l'indication de choix des immunosuppresseurs : Azathioprine et 6-Mercaptopurine.

La chirurgie n'est utilisée que si le geste est peu mutilant (Le Quintrec et Coll, 1987 ; Modigliani, 1987).

La NPT et la NEEE permettent de sevrer un certain nombre de patients : 3/9 dans la série de Lerebours et Coll de 1986, 5/9 dans la série de Le Quintrec et Coll de 1987 et 4/7 dans la série de Giaffer et Coll de 1990.

Mais leur place dans le traitement de la M.C paraît mineure car elles ne modifient pas l'évolution à long terme de la maladie (Le Quintrec et Coll, 1987 ; Modigliani, 1987).

Tableau XXVII: Principales indications déterminant le choix d'une technique de nutrition artificielle.

<p>Nutrition parentérale totale</p>	<p>Poussées sévères ou graves et/ou dénutrition importante Corticorésistance Dénutrition isolée importante Fistules intestinales hautes Sténoses avec syndrome digestif franc Formes étendues du grêle Grêle court Colite aiguë grave en poussée Nutrition péri-opératoire</p>
<p>Nutrition entérale élémentaire ou semi-élémentaire</p>	<p>Poussée sévère avec dénutrition Corticorésistance Dénutrition isolée Poussée chez l'enfant avec retard de croissance Corticodépendance Formes étendues du grêle Grêle court</p>
<p>Nutrition entérale polymérique</p>	<p>Dénutrition Anorexie</p>

L'indication de la NA dans les formes corticodépendantes ne se discutent donc que dans certaines formes particulières :

- Chez les jeunes femmes désirant mener ultérieurement une grossesse bien que les risques aux immunosuppresseurs aient été probablement surévalués.

- Chez les sujets ayant déjà présenté une complication aux immunosuppresseurs.

- Chez les formes s'accompagnant de retentissement nutritionnel important (Lerebours, 1992 ; Guedon, Lerebours, 1993).

C) Formes étendues du grêle

Dans les formes étendues du grêle, l'indication de la nutrition artificielle se pose :

- Pour contrôler une poussée évolutive après échec au traitement corticoïde

- Pour traiter une complication

- Pour corriger un syndrome de malnutrition secondaire à la réduction des apports et à la malabsorption (Lerebours, 1992).

D) Formes compliquées

La thérapie des complications de la M.C est surtout chirurgicale, la thérapie médicale n'étant qu'un support (Lo Cuoco et Coll, 1994).

1°) Fistules - Sténoses

* La présence de fistules spontanés au cours des poussées évolutives de M.C affecte négativement la probabilité de rémission.

L'augmentation des pertes intestinales en nutriments, électrolytes, minéraux et oligo-éléments associés au processus inflammatoire explique la dénutrition et la difficulté d'obtenir dans la plupart des cas la fermeture médicale de la fistule : il faut contrôler simultanément la maladie et la dénutrition.

Cet objectif peut théoriquement être atteint par la nutrition entérale et la nutrition parentérale (Cosnes, Messing, 1988).

* Il semble néanmoins, sauf pour les fistules post-opératoires pour lesquelles la fermeture est plus fréquente sous NP (Cosnes, Messing, 1988) que sous NE (Silk, Paynes-, James, 1989), que l'efficacité de la nutrition artificielle (NE ou NP) soit faible et transitoire, pour les sténoses comme pour les fistules, avec des récurrences après le reprise de l'alimentation (Ostro et Coll, 1985 ; Teahon et Coll, 1990 ; Lo Cuoco et Coll, 1994).

En effet, la nutrition entérale totale (NET) administrée pendant 50 jours en moyenne à la dose de 40 kcal/kg/j et 0,3 g d'azote/kg/j chez 9 patients présentant une M.C avec complication intestinale grave (sténose ou fistule) a permis de faire disparaître la symptomatologie subocclusive mais n'a pu faire éviter l'intervention chirurgicale que dans le cas de petites fistules.

Dans le cas de complications plus importantes (fistules à débit élevé, sténose plus prononcée) la NET ne peut servir comme préparation à l'intervention chirurgicale (Lo Cuoco et Coll, 1994).

Dans l'étude d'Ostro et Coll ou 100 patients étaient inclus sur la base de non réponse au traitement médical maximal, incluant une forte dose de prednisone depuis plusieurs semaines, la nutrition parentérale totale (NPT) administrée sur une durée moyenne de 25 jours à 1 g/kg/j de protéines, s'est révélée plus efficace dans la rémission.

Ces patients souffraient d'obstruction du grêle (disparition des symptômes chez 75% des patients), de masse abdominale (régression de la masse dans 62% des cas) avec une maladie intestinale active et sévère (rémission dans 89% des cas) (Ostro et Coll, 1985).

* Donc, en cas de sténose inflammatoire, les occlusions mécaniques cicatricielles relevant de la chirurgie, la nutrition artificielle, et de préférence la nutrition parentérale totale (Cravo et Coll, 1991) (les sténoses semblant être une mauvaise indication pour la NEEE) (Teahon et Coll, 1990), associée ou non à un traitement médical peut permettre une amélioration de la symptomatologie subocclusive (Ostro et Coll, 1988 ; Lo Cuoco et Coll, 1994).

Toutefois, la NPT ne peut être prolongée en l'absence de reprise rapide du transit (Lerebours, 1992).

Dans ce cas, ou en cas de récurrence à court terme du syndrome occlusif, il est nécessaire d'avoir recours à la chirurgie (Guedon, Lerebours, 1993).

En ce qui concerne les fistules, la nutrition artificielle peut permettre la fermeture des fistules récentes, surtout lorsque la fistule survient en post-opératoire, mais les réouvertures précoces sont fréquentes.

Les fistules digestives hautes sont une indication préférentielle de la nutrition parentérale (Guedon, Lerebours, 1993 ; Lerebours, 1992).

2°) Colite aiguë grave en poussée

La colite aiguë grave complique l'évolution d'une M.C.

Il s'agit d'une poussée très sévère associant diarrhée faite de plus de 6 selles sanglantes par jour, tachycardie, fièvre, anémie, syndrome inflammatoire et hypo-albuminémie.

Son traitement doit être entrepris en urgence ; la nutrition artificielle étant un des traitements majeurs avec pose d'un cathéter central pour NPT exclusive, corticothérapie systémique à 1 ou 1,5 mg/kg/j, chirurgie le cas échéant (Halphen et Coll, 1993).

3°) Lésions ano périanales sévères

Les lésions ano périanales primaires (fissures, ulcérations, pseudo-condylomes) ont une évolution parallèle à celle de la maladie intestinale et sont améliorées par l'assistance nutritive.

Les lésions ano-périanales sévères et secondaires (fistules, suppurations complexes) évoluent pour leur propre compte et ne sont pas améliorées par la mise au repos médical ou chirurgical. Toutefois, l'assistance nutritionnelle peut être indiquée dans un but thérapeutique nutritionnel adjuvant, parfois pré-opératoire (Cosnes, Messing, 1988 ; Halphen et Coll, 1993 ; Teahon et Coll, 1990).

4°) Dénutrition isolée

Certaines M.C peuvent se compliquer de dénutrition progressive, le plus souvent par insuffisance d'apport alimentaire.

Il est donc nécessaire d'augmenter les apports par la prise orale de suppléments liquides. Cependant, il a été aussi observé une diminution des apports alimentaires normaux (Cosnes, 1988 ; Le Quintrec, 1990).

Il faut donc utiliser la nutrition artificielle et de préférence une NE polymérique ou en dernier recours une NP (Cosnes, Messing, 1988 ; Halphen et Coll, 1993).

5°) Grêle court

Exceptionnellement, en cas de grêle court, lorsque l'alimentation orale ou même entérale ne peut couvrir les besoins nutritionnels l'indication de la NP peut être définitive à domicile si possible.

Elle dépend de la longueur et de l'état fonctionnel du grêle restant ainsi que de la longueur du côlon restant (Guedon, Lerebours, 1993).

E) Nutrition péri-opératoire

1°) Nutrition pré-opératoire

Il a été rapporté une diminution de la mortalité post opératoire lorsque les patients recevaient une NP pré opératoire : on a observé une diminution des complications et des infections post opératoires (Cosnes, Messing, 1988) qui sont surtout dues à une hypo-albuminémie ou une hypotransferrinémie.

La NP pré-opératoire semble donc indiquée chez les sujets ayant une dénutrition sévère (Cosnes, Messing, 1988).

D'autre part, la nutrition artificielle a également un intérêt dans la période pré opératoire des fistules ou des sténoses inflammatoires où elle peut réduire les phénomènes de suppuration locaux et améliorer l'état nutritionnel (Guedon, Lerebours, 1993 ; Lo Cuoco et Coll, 1994).

Néanmoins, elle ne peut permettre de diminuer significativement la longueur d'intestin réséqué : dans l'étude rétrospective de Lashner et Coll comportant 103 patients opérés, chez ceux ayant subi une résection du grêle ou une résection iléo-caécale, l'utilisation d'une NPT pré opératoire a permis de diminuer la longueur d'intestin réséqué, surtout en cas de fistules ou de sténoses, mais seulement de façon très modérée.

D'autre part, cette diminution dépendait de la durée de la NPT dans les résections du grêle.

Enfin, la NPT n'a pas entraîné de diminution de la longueur d'intestin réséqué chez les malades ayant subi ultérieurement une colectomie.

Cette étude pose le problème du rapport coût/efficacité de la NPT dans ces indications (Lashner et Coll, 1989).

2°) Nutrition post-opératoire

En post-opératoire, la nutrition des malades est réalisée d'abord par voie parentérale puis par voie entérale relayée en cas d'évolution favorable par la voie orale (Guedon, Lerebours, 1993).

F) Formes de l'enfant

Les formes de l'enfant se caractérisent par leur extension souvent très importante à l'ensemble du tube digestif (Lerebours, 1992) et par leur retentissement nutritionnel qui est d'autant plus important que la maladie est ancienne, étendue et traitée par corticoïdes (Kleinman et Coll, 1989).

Les objectifs du traitement de la M.C de l'enfant sont donc d'éviter les résections intestinales, de réduire ou d'arrêter la corticothérapie et de préserver la croissance (Belli et Coll, 1988).

1°) M.C de l'enfant en poussée

Sur le plan symptomatique, l'efficacité de la nutrition artificielle dans le M.C en poussée de l'enfant est similaire à celle observée chez l'adulte (tableau XXVIII) :

- Dans l'étude de Sanderson et Coll de 1987, la NESE est aussi efficace que la corticothérapie à forte dose pour induire une rémission.

- Dans les formes d'emblée graves et/ou compliquées de retard de croissance, l'assistance nutritive par NP (relayée par une NP cyclique nocturne le plus souvent à domicile) et/ou par NE à débit constant a entraîné la rémission à court terme dans plus de 3/4 des cas et a évité le recours à une corticothérapie prolongée (Sadoun et Coll, 1991).

- Dans l'étude O'Morain et Coll de 1983, l'administration d'une NE par voie orale chez 13 patients en poussée s'est révélée efficace sans risque et bien acceptée par les patients.

La NE à débit constant a l'avantage de son excellente tolérance clinique (Sadoun et Coll, 1991).

Ses indications sont les formes aiguës sévères ou compliquées lorsqu'il n'existe pas d'atteinte digestives hautes et que l'intestin reste fonctionnel.

La NPT est alors réservée aux formes graves et hémorragiques, aux formes étendues et diffuses avec atteinte digestive haute, aux formes corticorésistantes et corticodépendantes, aux complications en particulier les fistules entéro-cutanées, digestives internes et périnéales, les sténoses inflammatoires et en pré opératoire pour diminuer les complications post opératoires (Cezard et Coll, 1986 ; Sadoun et Coll, 1991).

2°) Résultats à long terme

L'action de la NA (nutrition artificielle) sur l'incidence des rechutes reste controversée :

- Dans l'étude de O'Morain et Coll de 1983, la NEE ne permettait pas de diminuer la fréquence des récurrences, même si elle est employée de façon prolongée : 22 mois en moyenne pour la NE à débit constant et de 3 mois à 6 ans pour la NP dans l'étude de Sadoun et Coll de 1991 ; 1 an pour l'alimentation entérale nocturne chez Aiges et Coll en 1989.

- Dans l'étude rétrospective de Cezard et Coll de 1993 incluant 32 enfants en rechute, la NA (NP ou NESE) bien que n'empêchant pas les rechutes paraît diminuer leur fréquence, influençant donc favorablement le profil évolutif des formes sévères.

D'autre part, la NE cyclique nocturne (1 mois sur 4) administrée pendant 1 an a permis de diminuer l'activité de la maladie et la corticothérapie (Belli et Coll, 1988 ; Polk et Coll, 1992).

3°) Résultats sur la croissance

On estime à 88% la prévalence de retard de croissance chez l'adolescent atteint de M.C.

Autrefois, on attribuait autant ce retard de croissance aux corticoïdes, à la malabsorption et à des anomalies endocriniennes (Kleinman et Coll, 1989).

Actuellement, la plupart des experts considèrent que la cause principale est l'insuffisance d'apport calorique prolongée (Kleinman et Coll, 1989 ; Aiges et Coll, 1989).

REFERENCES	NOMBRE DE PATIENTS DUREE D' EVALUATION	INDICATIONS	TRAITEMENTS	RESULTATS DE L'ETUDE
Sanderson et Coll 1987	17 6 semaines	MC actives iléales	<p>Groupe 1 NESE</p> <p>Groupe 2 Corticoïdes SALAZOPYRINE*</p>	<p>NESE = Corticoïdes (Rémission) Croissance staturale plus rapide avec la NESE</p>
Sadoun et Coll 1991	38 NP : 3 mois à 6 ans NEE : 22 mois en moyenne	MC sévères colique n = 11 iléocolique n = 23 iléales n = 4 CD n = 53% CR n = 30%	<p>NP n = 30 80 Kcal/kg/jour 320 mg d'azote/kg/jour</p> <p>Sonde nasogastrique</p> <p>Traitements associés : - Corticoïdes n = 34 (2 mg/kg/jour) - Azathioprine n = 11 (2 mg/kg/jour)</p>	<p>Rémission > 75% Pas de prévention des rechutes NESE : gain pondéral : + 5,5 kg les 3 premiers mois taille : + 1,7 cm/an NP : gain pondéral : + 6,7 kg les 3 premiers mois taille : + 3 cm/an</p>
O'Morain et Coll 1983	14 4 semaines	MC active Poussée aiguë	<p>NEE (VIVONEX*) 40-50 Kcal/kg/jour 8-12 g d'azote/jour Voie orale n = 13 Voie nasogastrique n = 1</p> <p>Traitement associé : Corticoïdes n = 5 Lévamisole n = 1 Azathioprine n = 2 SALAZOPYRINE* n = 1</p>	<p>100 % de rémission Bonne tolérance et compliance Augmentation du poids Augmentation de la taille Diminution de la corticothérapie</p>
Cezard et Coll 1993	32 étude rétrospective	MC actives en rechute	<p>Groupe 1 NESE n = 8</p> <p>Groupe 2 NP n = 8</p> <p>Groupe 3 Corticoïdes + SALAZOPYRINE* n = 16</p>	<p>NESE et NP > Corticoïdes dans la prévention des rechutes</p>
Belli et Coll 1988	n = 7 1 an	MC avec retard de croissance	<p>NEE cyclique nocturne 1 mois sur 4 133% de l'apport énergétique total + corticothérapie</p>	<p>Augmentation de la taille de + 2,9 à + 7 cm Augmentation du poids de + 2,7 à + 6,9 kg Diminution de l'activité de la maladie Diminution de la corticothérapie</p>
Aiges et Coll 1989	n = 8 1 an	MC avec retard de croissance	<p>NE polymérique Supplémentation nocturne (OSMOLITE*) par sonde nasogastrique (1 à 1,5 litre/24 heures)</p>	<p>Augmentation de la taille de + 1,4 à + 6,98 cm Augmentation du poids de + 0,38 à + 11,75 kg Pas de modification de l'évolution de la maladie</p>
Polk et Coll 1992	n = 50 1 an	MC avec retard de croissance	<p>NE cyclique nocturne par sonde nasogastrique à 50% de l'apport énergétique total + Corticoïdes, SALAZOPYRINE*, Métronidazole ou 6 - mercaptopurine</p>	<p>Augmentation de la taille de + 2,6 à + 9,3 cm Augmentation du poids de + 3 à + 6,63 kg Diminution de l'activité de la maladie Diminution de la corticothérapie</p>

Tableau XXVIII : Résultats de l'assistance nutritionnelle en pédiatrie.

La carence en zinc a aussi un rôle important car le déficit spécifique en zinc peut entraîner un retard de croissance avec impubérisme, compliquer une M.C et limiter la qualité de la renutrition (Cosnes, Messing, 1988 ; Favier, 1993).

De nombreuses études ont montré un effet bénéfique de la supplémentation sur la croissance, la concentration en testostérone et la sécrétion d'hormone de croissance (Favier, 1993).

Le retard de croissance et/ou pubertaire peut être pendant plusieurs mois la manifestation unique et révélatrice de la M.C.

L'analyse de la vitesse de croissance, la mesure des rapports taille/âge, poids/âge, les index anthropométriques, l'application du stade pubertaire et de l'âge osseux constituent l'essentiel de l'évaluation nutritionnelle.

Chez l'enfant, la prise en charge nutritionnelle est une absolue nécessité (Kleinman et Coll, 1989).

Elle peut se faire par supplémentation orale, facile à pratiquer (O'Morain et Coll, 1983), par NP ou par NE (tableau XXVIII).

Lors des poussées, par rapport aux traitements par corticoïdes, la NESE a permis une augmentation plus rapide de la croissance staturale dans les 6 mois suivant le traitement (Sanderson et Coll, 1987).

Chez l'enfant et l'adolescent avec M.C sévère, la NP a permis un gain pondéral moyen de 6,7 kg pendant les 3 premiers mois de traitement et une majoration de la croissance de +3 cm/an.

Sous NE à débit constant, les résultats sont inférieurs : gain de poids de 5,5 kg et majoration de la croissance de 1,7 cm/an (Sadoun et Coll, 1991).

Seulement, les techniques de NE à débit constant et surtout de nutrition parentérale sont lourds et difficiles à appliquer à la maison en cas de retard de croissance isolé.

Aussi, dans les situations particulières de troubles de la croissance différents schéma thérapeutiques ont été proposés.

Pour Belli et Coll en 1988, la NEE cyclique nocturne à domicile, 1 mois sur 4, est le schéma idéal pour l'enfant afin de préserver sa croissance.

Dans son études prospective contrôlée menée chez 7 patients recevant 133% de la ration énergétique recommandée pour leur âge, la vitesse de croissance a été significativement augmentée sous NE cyclique : elle passait de 2,9 à 7 cm/an et de 2,7 à 6,9 kg/an.

L'étude de Polk et Coll de 1992, confirme ces résultats.

Cependant, les auteurs ont utilisé une formule contenant plus de lipides (33% de l'apport énergétique total) que la plupart des solutions utilisées en NE dans la M.C.

Leur formule serait plus complète car chez l'enfant, 2,7% des calories devraient provenir de l'acide linoléique pour éviter les carences en acides gras essentiels.

D'autre part, les lipides auraient un rôle trophique sur l'intestin et participerait à sa cicatrisation.

Enfin, dans le cadre de régime à visée uniquement nutritionnelle, la nutrition complémentaire nocturne administrée par sonde et à base d'une solution polymérique (OSMOLITE^R), a permis d'obtenir une reprise de la croissance chez 8 malades âgés de 13 à 17 ans traités à domicile. Après 12 mois de traitement, le gain pondéral a été de 11,75 kg et la taille a augmenté de 6,98 cm (Aiges et Coll, 1989).

La NE à domicile a donc des avantages chez l'enfant car elle permet de rattraper un retard de croissance tout en rendant une vie la plus normale possible.

Elle est sans danger et permet aux malades de se prendre en charge eux-mêmes.

Cependant, l'intubation n'est pas toujours bien acceptée et certains trouvent que l'alimentation nocturne est insupportable.

D'autre part, la prise de poids peut être quelquefois très importante et certains peuvent avoir l'impression de devenir obèses.

La NE peut donc poser des problèmes psychologiques avec risque de dépression et conflits familiaux.

Quant à la NP, elle est indiquée dans le traitement du retard de croissance chez l'enfant après échec au traitement associant corticoïdes avec NE (Silk, Paynes-James, 1989).

VI) MECANISME D'ACTION DE L'ASSISTANCE NUTRITIVE

Pour expliquer les résultats de l'assistance nutritive sur l'évolutivité clinique, biologique et les lésions anatomiques de M.C, deux grandes théories s'opposent : la théorie nutritionnelle et celle de mise au repos.

1°) Effets nutritionnels

* L'un des objectifs de la nutrition artificielle (NA) est de restaurer ou de maintenir en état nutritionnel satisfaisant.

Certains auteurs ont suggéré que la NA serait efficace par amélioration nutritionnelle.

L'effet nutritionnel repose sur 3 volets principaux.

1- Stimulation de l'anabolisme protéique général, surtout musculaire et osseux mais aussi local avec stimulation du renouvellement cellulaire et du processus de cicatrisation intestinale (Guitton, 1988 ; Silk, Paynes-James, 1989 ; Kushner, 1992).

La NEE exclusive induit comme les corticoïdes à une augmentation de l'oxydation des acides aminés, dilués incorporation à l'albumine et du turn over des protéines.

Cependant, la balance azotée très négative sous corticothérapie devient positive sous NEE exclusive (O'Keef et Coll, 1989).

2- Modification de l'immunité systémique périphérique : chez l'homme atteint de M.C en poussée il existe une immuno suppression après 7 jours de NEE exclusive : diminution des lymphocytes T, des sous populations T₃ et T₄, du taux de complément sérique et des complexes immuns circulants (O'Keef et Coll, 1989).

3- Aide à l'adaptation intestinale dont l'état nutritionnel est un élément essentiel (Guitton, 1988)

* L'effet nutritionnel a surtout été soutenu par l'étude de Greenberg et Coll en 1988 puisque la suppression de l'alimentation orale au cours des poussées aiguës ne semble pas une condition indispensable à l'efficacité de la NPT.

Même dans l'étude de Cravo et Coll en 1991, l'effet nutritionnel a été identique dans les trois groupes : régime pauvre en résidus, nutrition entérale, nutrition parentérale?

* Dans les études, l'efficacité nutritionnelle est évaluée par des mesures anthropométriques (taille, poids) et biologiques : taux d'albumine, de transferrine, de créatinine, glycémie, fer, zinc, cholestérol, triglycérides, préalbumine, lymphocytes circulants, hémoglobine (Lesi et Coll, 1994 ; Cosnes, Messing, 1988 ; Abad-Lacruz et Coll, 1990 ; Raouf et Coll, 1991 ; Grimaud et Coll, 1992 ; Giaffer et Coll, 1990) (tableau XXIX).

L'effet thérapeutique est démontré par la baisse de l'indice d'activité de la maladie, de la vitesse de sédimentation, de l'orosomucoïde, de la protéine C réactive, de l' α_2 globuline et de la cicatrisation des lésions (Lesi et Coll, 1994 ; O'Morain, 1988 ; Okada et Coll, 1990 ; Grimaud et Coll, 1992) (tableau XXIX).

L'étude de Lesi et Coll en 1994 a conclu à une amélioration des données hématochimiques sous NESE ou NEE parallèle à l'amélioration clinique et à l'augmentation du poids du corps au bout de 2 à 3 semaines de traitement.

De façon générale, la NP et la NE entraînent des modifications significatives du poids corporel et de l'albuminémie.

Les résultats sur la supériorité d'une dénutrition par rapport à l'autre restent contradictoires.

Dans l'étude de Cravo et Coll en 1991, seule la NP a entraîné une augmentation significative du taux d'albumine par rapport à la NE.

Par contre, dans l'étude Abad-Lacruz et Coll en 1990, seule la NE totale a permis une augmentation significative de l'albumine par rapport à la NP totale.

De même, l'augmentation de la synthèse protéique globale serait plus importante sous NE semi élémentaire que sous NE élémentaire : les petits peptides contenus dans la NE semi élémentaire seraient mieux absorbés que les acides aminés de la NEE (Cosnes, Messing, 1988).

REFERENCES	EFFET THERAPEUTIQUE	EFFET NUTRITIONNEL
Okada et Coll 1990 NEE 6 semaines	Diminution de l'index d'activité Diminution de la protéine C réactive : négative Diminution de l' 2 globuline (14% à 8%) Amélioration des lésions intestinales Diminution de la vitesse de sédimentation (de 56 à 13)	Augmentation du poids de 45 à 48 kg Augmentation de l'albumine de 2,9 g/dl à 3,6 g/dl
Gravo et Coll 1991 Régime sans résidu (1) Nutrition entérale (2) Nutrition parentérale (3) (étude rétrospective)	Diminution de l'index d'activité (1) (2) (3)	Augmentation du poids : (1) (2) (3) Augmentation de l'albumine : (3)
Rigaut et Coll 1991 NEE NEP 6 semaines	Diminution de l'index d'activité Amélioration des lésions intestinales Diminution de la vitesse de sédimentation	Augmentation du poids : + 1,8 kg Augmentation de la créatinine Augmentation de l'albumine : + 1,7 g/l
Grimaud 1992 NESE	Diminution de l'index d'activité Diminution de la vitesse de sédimentation Diminution de la protéine C réactive : négative dans 6 cas Amélioration des lésions intestinales	Augmentation du poids : + 5%
Lesli et Coll 1994 NEE ou NESE (40 Kcal/Kg/jour 0,3 g d'azote/Kg/jour) 21 jours en moyenne d'évaluation	Diminution de l'index d'activité Diminution de la protéine C réactive	Augmentation de la préalbumine de 20 mg/dl à 33 mg/dl Augmentation de la transferrine Augmentation du cholestérol et des triglycérides de 40% Normalisation de la zincémie et de la sidéremie

Tableau XXIX: effets thérapeutiques et nutritionnels de la nutrition artificielle.

2°) Effet de mise au repos

La conception de "mise au repos" du tube digestif est liée à la suppression de l'alimentation orale et à la modification du contenu intraluminal.

En effet, l'altération de la muqueuse intestinale de la M.C pourrait être due à une perméabilité anormale de la muqueuse qui permettrait aux bactéries et aux antigènes alimentaires de potentialiser un état inflammatoire clinique (O'Morain, 1988).

Un rapport très en faveur du rôle du contenu luminal dans la pathogénie de la M.C est représenté par le travail de Rutgeerts et Coll qui a mis en évidence une incidence très élevée de récidives endoscopiques précoces après rétablissement de continuité 6 mois après la réalisation d'une anastomose iléorectale protégée.

Cependant, l'effet de "mise au repos" du tube digestif reste hypothétique.

Sa réalité dépend probablement du type de nutrition artificielle utilisée avec par ordre croissant de "mise au repos" effective, la NE polymérique, la NE semi élémentaire, la NE élémentaire et la NE totale (Lerebours, 1992).

D'autre part, les études effectuées à ce sujet sont effectuées le plus souvent chez l'animal et ne sont pas toutes extrapolables à l'homme (Guedon, Lerebours, 1993).

La mise au repos de l'intestin agirait sur la M.C de différentes façon (Silk, Paynes-James, 1989).

1- Suppression de la sécrétion digestive et de la maladie intestinale :

Elle s'obtient principalement nutrition parentérale.

2- Suppression des stimulations antigéniques d'origine chimiques, alimentaires ou bactériennes :

Elle est surtout le fait de la NP et de la NE élémentaire.

En effet, dans le cas de NE élémentaire, il semble que le fait d'exclure des antigènes alimentaires (NEE avec acides aminés libres), soit le facteur le plus important pour obtenir la rémission comme le cite l'étude de Giaffer et Coll en 1990 qui comparait NEE et NEP.

3-Diminution de la perméabilité intestinale:

Des anomalies de la perméabilité intestinale ont été observées au cours de la M.C : augmentation de la perméabilité au PEG 400 (Polyéthylène glucose 400) en particulier.

L'augmentation de la perméabilité au CR⁵¹ EDTA à donné des résultats différents selon les études.

Les anomalies pourraient être responsables d'un passage accru à travers la muqueuse d'allergies alimentaires (Guedon, Lerebours, 1993).

Récemment, Teahon et Coll en 1991 ont démontré qu'il existait une augmentation de la perméabilité intestinale au CR⁵¹ EDTA chez 34 patients atteints de M.C en particulier dans les localisations iléales.

Puis ces auteurs ont recherché si la perméabilité intestinale observée était réversible après 4 semaines de NE élémentaire exclusive : la perméabilité intestinale s'était normalisée chez 60% d'entre eux, 79% des patients étaient en rémission et l'excrétion fécale des leucocytes marquée à l'indium, reflet de l'inflammation a également diminué de façon significative.

Les auteurs suggèrent que l'amélioration de la perméabilité intestinale pourrait être l'un des mécanismes d'action de la nutrition artificielle.

Cependant, le mode d'action reste inconnu.

4- Modification de l'immunité intestinale

La NA agirait par la suppression des antigènes alimentaires, les études concernant les modifications spécifiques de l'immunité intestinale sont encore rares et ont porté essentiellement sur l'animal.

Une étude menée chez l'homme a montré que la perfusion intra jéjunale d'un mélange nutritif élémentaire entraînerait une activation de l'immunité cellulaire muqueuse suppressive (Desreumeau et Coll, 1994).

Les recherches futures devront préciser par quel biais agit la mise au repos du tube digestif : modification de l'écologie bactérienne, suppression d'allergies alimentaires, modification de la perméabilité ou de l'immunité intestinale....

Ces études devraient fournir des informations essentielles pour la compréhension de la pathologie de la M.C et le développement de traitements éthio-pathogéniques.

3°) Rôle des substrats énergétiques

Parallèlement à l'effet sur l'organisme entier la NA pourrait avoir un effet spécifique sur le grêle : le métabolisme protéino-intestinal dépend de certains substrats privilégiés qui ont un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité anatomique et fonctionnel de l'intestin.

Les recherches concernant ces substrats ou "fuels" privilégiés de l'intestin ont concerné principalement la glutamine et les acides gras à chaînes courtes et ont porté essentiellement sur l'animal (Lerebours, 1992).

1- La glutamine

* diagnostic nombreux travaux ont démontré que certains acides aminés comme l'arginine et surtout la glutamine qui est le substrat énergétique préférentiel des entérocytes jouent un rôle dans le métabolisme des cellules à renouvellement rapide tels que les entérocytes ou les lymphocytes (Guedon, Lerebours, 1993).

La glutamine aurait un rôle dans la stimulation des hormones trophiques intestinales (O'Morain, 1988).

* Chez les iléostomisés, la glutamine administrée per os à la dose de 10 g/j en 5 prises permet d'améliorer la balance azotée.

Elle favorise l'absorption intestinale du sodium, du chlore, du glucose et de certains acides aminés (Bouteloup et Coll, 1994).

* D'autre part, certaines études suggèrent que l'endotoxine produit par les bactéries (Abad-Lacruz et Coll, 1990), et le TNF (cachectine /Tumeur Necrosis Factor) produit par l'intestin inflammatoire augmenteraient la perméabilité de l'épithélium intestinal.

Il a été démontré que la glutamine pouvait produire cette perméabilité et pouvait avoir un rôle dans le traitement de la maladie de Crohn (Jeejeebhoy, 1994) car elle diminue l'inflammation lors de modèles expérimentaux (Abad-Lacruz et Coll, 1990).

* Enfin la glutamine permettrait de limiter les translocations bactériennes due à la NP totale.

En effet, la NP totale qui prive l'intestin de nutriments entraînerait un stress et une destruction de l'intégrité intestinale avec atrophie des villosités intestinales (Abad-Lacruz et Coll, 1990 ; O'Morain, 1988).

L'altération de la muqueuse intestinale associée à une pullulation bactérienne permettrait d'aggraver le risque de translocation bactérienne existant déjà au cours de la M.C (Burke et Coll, 1989 ; Abad-Lacruz et Coll, 1990).

Ce risque est moins important au cours des NE car la présence de nutriments dans la lumière intestinale semble indispensable au maintien de l'intégrité intestinale (Abad-Lacruz et Coll, 1990).

Ce phénomène de translocation bactérienne dont le rôle pathogénique de la NP totale est probable (Abad-Lacruz et Coll, 1990) pourrait être lié à un déficit en acides gras essentiels (Guedon, Lerebours, 1993).

Lors des modèles expérimentaux, une NP totale enrichie en glutamine semble limiter l'incidence des translocations bactériennes (Burke et Coll, 1989).

Elle permet de prévenir l'atrophie due à la NPT (Abad-Lacruz et Coll, 1988).

Il apparaît aussi qu'au niveau du grêle, l'effet de la glutamine soit indépendant de son apport par voie luminale ou par voie sanguine (Lerebours, 1992).

Ceci a conduit à proposer des solutions de NP ou de NE enrichies en glutamine qui sont toujours en cours d'évaluation et qui permettraient une cicatrisation accrue des lésions intestinales au cours de la M.C (Guedon, Lerebours, 1993).

Ainsi, pour O'Morain en 1988, la NEE avec VIVONEX^R qui contient de la glutamine et qui permet une mise au repos de l'intestin tout en lui apportant les substrats énergétiques permettant de maintenir l'intégrité intestinale et d'éviter les translocations bactériennes serait la clé de la rémission de la M.C car les intestins de M.C auraient plus besoin de glutamine que la normale.

D'autre part, il a été démontré que les corticoïdes qui sont efficaces dans les traitements des poussées de M.C entraînent une libération de glutamine à partir du muscle et augmentent son utilisation intestinale (O'Morain, 1988)

2- Les acides gras à chaînes courtes

Ils ont aussi un rôle essentiel dans le métabolisme intestinal (Guedon, Lerebours, 1993).

Ils sont produits chez l'homme à partir des fibres alimentaires sous l'action de la flore bactérienne colique (acide acétique, acide propionique, acide butyrique).

Des travaux ont montré l'efficacité des acides gras à chaînes courtes dans le traitement des colites de diversion.

Cependant, il paraît difficile et paradoxal de proposer une supplémentation en fibres dans le traitement de la M.C (Lerebours, 1992).

3- Les anti-oxydants et les acides gras oméga-3

Les maladies inflammatoires peuvent en théorie être modifiées par des médiateurs agissant sur l'inflammation.

En terme nutritionnel, il a été démontré que les anti-oxydants et les acides gras oméga-3 (α linoléinique, EPA (acide eicosapentanoïque), DHA (acide docosaexanoïque) pourraient réduire la reprise anti-inflammatoire (Jeejeebhoy, 1994).

Cependant, une étude randomisée menée chez 39 patients atteints de M.C ou de rectocolite hémorragique recevant une supplémentation en acides gras oméga-3 (huile de poisson) pendant 7 mois n'a pas montré d'efficacité de la supplémentation dans le cas de M.C mais peut seulement diminuer l'activité des colites ulcéreuses (Lorenz et Coll, 1989).

D'autre part, dans une autre étude, l'administration journalière de la vitamine A à la dose de 50.000 UI n'a pas permis de diminuer la fréquence des rechutes de M.C (Stark et Coll, 1993).

4°) Conclusion

Les progrès concernant le traitement de la maladie de Crohn par nutrition artificielle pourrait provenir de recherches menées dans deux directions : d'une part l'utilisation de substrats nutritifs du tube digestif et d'autre part la compréhension du mécanisme d'action de la nutrition artificielle.

CONCLUSION

L'étiologie de la M.C demeure inconnue.

Cependant, le rôle des médiateurs de l'inflammation dans la physiopathologie est maintenant bien établie.

Les traitements curatifs de la maladie de Crohn agissent à différents endroits du cercle vicieux inflammatoire.

La dénutrition doit être corrigée par une alimentation hypercalorique et hyperprotidique et par une supplémentation en minéraux, oligo-éléments et vitamines.

Les régimes simples par voie orale doivent être adaptés à chaque patient lors des poussées.

En dehors des poussées, l'alimentation doit être la plus proche possible de la normale et équilibrée, en tenant simplement compte de la sensibilité de certains malades aux fibres alimentaires.

La nutrition artificielle, nutrition parentérale, ou nutrition entérale est un élément primordial de la prise en charge de la maladie.

Elle a un rôle nutritionnel mais aussi curatif.

En effet, les différentes études ont montré que la nutrition entérale élémentaire ou la nutrition entérale semi-élémentaire administrées pendant 3 à 6 semaines était aussi efficaces que les corticoïdes dans l'obtention des rémissions.

Par contre, la nutrition artificielle administrée à long terme ne semble pas avoir d'incidence sur la prévention des rechutes.

Cependant, elle a un rôle nutritionnel important en particulier en cas de dénutrition très sévère due à des résections intestinales itératives ou chez l'enfant avec retard staturo-pondéral sévère : la nutrition entérale cyclique nocturne à domicile ou la nutrition entérale polymérique nocturne sont très intéressantes car elles permettent en plus de mener une vie la plus normale possible. La nutrition parentérale est plus rarement utilisée.

Pour expliquer l'effet curatif de la nutrition artificielle deux théories ont été proposées : la théorie nutritionnelle et la théorie de mise au repos. Cette dernière concerne surtout la nutrition entérale élémentaire et la nutrition parentérale.

Les dernières recherches faites essentiellement sur l'animal se sont penchées sur l'effet thérapeutique de certains substrats ou "fuels" privilégiés du grêle telle la glutamine, les acides gras à chaîne courte, et les acides gras Omega-3.

Ceci conduit les fabricants à modifier la composition nutritive pour alimentation artificielle afin de mieux comprendre son mécanisme d'action.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABAD-LACRUZ (A), GONZALEZ-HUIX (F), ESTEVE (M), FERNANDEZ-BANARES (F), CABRE (E), BOIX (J), ACERO (D) HUMBERT (P), GASSULL (M.A)

Liver Function Tests Abnormalities in Patients with Inflammatory Bowel Disease Receiving Artificial Nutrition : A Prospective Randomized Study of Total Enteral Nutrition vs Total Parenteral Nutrition
J.Parenter. Enteral. Nutr., 1990, 14, pp.618-621.

ABITBOL (V), ROUX (C), CHAUSSADE (S), AMOR (B), COUTURIER (D).

Mesure des variations de la masse osseuse chez des patients presentant une maladie inflammatoire cryptogénique de l'intestin (MICI) en poussée ou en rémission clinique.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1994, 18, 97 A.

ADENIS (A), COLOMBEL (J.F), LECOUFFE (P), WALLAERT (B), MARCHANDISE (X), CORTOT (A), PARIS (J.C).

Augmentation de la perméabilité pulmonaire au cours de la maladie de Crohn (M.C).
Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14, 96 A.

ANTHONISEN (P), BARANY (F), FOLKENBORG (O).

The clinical effect of Salazosulphapyridine in Crohn's Disease. A controlled double blind study.
Scand. J. Gastroenterol., 1974, 9, pp.549-554.

AIGES (H), MARKOWITZ (J), ROSA (J), DAUM (F).

Home Nocturnal Supplemental Nasogastric Feedings in Growth-Retarded Adolescents With Crohn'Disease.
Gastroenterology, 1989, 97, pp.905-910.

AZAD KHAN (A.K), PIRIS (J), TRUELOVE (S.C).

An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphalazine.
Lancet, 1977, II, pp.892-895.

BEAUGERIE (L), GENDRE (J.P), CORTOT (A).

Histoire naturelle de la maladie de Crohn.
In Modigliani (R), Maladies Inflammatoires Intestinales, Paris : Doin Ed., 1988, pp.33-43.

BEAUGERIE (L), GENDRE (J.P).

Azathioprine, 6-mercaptopurine, et maladies inflammatoires de l'intestin.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14, pp.230-240.

BELAICHE (J), LOUIS (E), DELWAIDE (J), GAST (P).
Les indices d'activité dans la maladie de Crohn.
Revue médicale de Liège, 1991 a), 46-1, pp.11-15.

BELAICHE (J), DELWAIDE (J), LOUIS (E), GAST (P).
Les nouveaux dérivés de la salazosulfapyridine dans le
traitement de la maladie de Crohn.
Revue médicale de Liège, 1991 b), 46-1, pp.16-22.

**BELLAICHE (M), MOUGENOT (J.F), BESNARD (M), FAURE (C),
MUNCK (A), NAVARRO (J), CEZARD (J.P).**
Lésions anopérinéales (LAP) dans la maladie de Crohn (MC)
de l'enfant.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, 17, 137 A.

BELLI (D.C), SEIDMAN (E), BOUTHILIER (L).
Chronic intermittent elemental diet improves growth
failures in children with Crohn'disease.
Gastroenterology, 1988, 94, pp.603-610.

BENNETT (R.A), RUBIN (P.H), PRESENT (D.H).
Frequency of Inflammatory Bowel Disease in Offspring of
Couples Both Presenting With Inflammatory Bowel Disease.
Gastroenterology, 1991, 100, pp. 1638-1643.

BERNADES (P).
Le syndrome d'entéropathie avec perte de protéines.
In Debray (Ch), Geffroy (Y), précis des maladies du tube
digestif, Paris, Masson, 1977, pp.645-650.

BERNSTEIN (L.H), FRANK (M.S), BRANDT (L.J), BOLEY (S.J).
Healing of Perineal Crohn's Disease with Metronidazole.
Gastroenterology, 1980, 79, pp.357-365.

BESSEAU (M), DELCHIER (J.C), BLASQUEZ (M), SOULE (J.C).
Pancréatite aiguë due à la mésalazine.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1991, 15, pp.174-175.

BINDER (V).
Epidémiologie et génétique des maladies inflammatoires de
l'intestin.
In Modigliani (R), Maladies Inflammatoires Intestinales,
Paris : Doin Ed., 1988, pp.1-15.

**BOUHNİK (Y), BENAMOUZIG (R), RYBOJAD (M), MATUCHANSKY (C),
RAMBAUD (J.C).**
Manifestations systémiques associées aux maladies
inflammatoires chroniques de l'intestin.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, 17, pp.121-129.

BOUTELOUP (C), DECHELOTTE (P), HECKETSWEILER (B), MICHOT (F), TESTART (J), LEREBOURS (E), COLIN (R).

Effets de l'administration orale de glutamine sur les fonctions d'absorption du grêle restant chez des patients ayant une iléostomie.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1994, 18, 49 A.

BOUTET (O), SANZARI (R), PATTON (P), RODDE (J.L), CROIZIER (R), LEMANN (M), CHARRHON (A), TETE (R).

Traitement (TTT) de la maladie de Crohn (M.C) par azathioprine (AZ) : expérience chez 49 malades.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, 17, 224 A.

BRANDT (L.J), BERNSTEIN (L.H), BOLEY (S.J), FRANK (M.S).

Metronidazole Therapy for Perineal Crohn's Disease : A Follow-Up Study.

Gastroenterology, 1982, 83, pp.383-387.

BRYNSKOV (J), FREUND (L), RASMUSSEN (S.N).

A placebo-controlled double blind randomised trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's Disease.

New Engl. J. Med., 1989, 321, pp.845-850.

BURKE (D.J), ALVERDY (J.C), MOSS (G.S).

Glutamine-supplemented total parenteral nutrition improves gut immunr function.

Gastroenterology, 1989, 124, pp.1396-1399.

CANADIAN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE STUDY GROUP.

Oral Budesonide in Active Crohn's Disease : Interim Report of a Placebo Controlled Randomized Trial.

Gastroenterology, 1993, 104, 4, 675 A.

CERF (M).

Malabsorption.

In Debray (Ch), Geffroy (Y), précis des maladies du tube digestif, Paris, Masson, 1977, pp.330-356.

CEZARD (J.P), NAVARRO (J), SCHMITZ (J).

Maladie de Crohn.

In Navarro (J), Schmitz (J), gastroenterologie pédiatrique, Paris, Médecine-Sciences, Flammarion, 1986, pp.241-256.

CEZARD (J.P), AIGRAIN (Y).

Réssections du grêle.

In Navarro (J), Schmitz (J), gastroenterologie pédiatrique, Paris, Médecine-Sciences, Flammarion, 1986, pp.326-338.

CEZARD (J.P), BELLAICHE (M), FAURE (C), BOIGE (N), NAVARRO (J).

Role of artificial nutritional support in child crohn disease evolution.

Gastroenterology, 1993, 104, 4, 679 A.

CHAMIOT-PRIEUR (C), LEMANN (M), MESMARD (B), HALPHEN (M), MESSING (B), MODIGLIANI (R), RAMBAUD (J.C), GENDRE (J.P), GUEDON (C), COLOMBEL (J.F).

Etude de l'efficacité et de la tolérance du Methotrexate (MTX) dans la maladie de Crohn (M.C).

Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, 17, 11 A.

CHAMOULARD (P), GRUNEBaum (L), DUCLOS (B), WIESEL (L), CAZENAVE (J.P).

Manifestations biologiques d'un état préthrombotique au cours de la maladie de Crohn évolutive.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1990 a), 14, pp.203-208.

CHAMOULARD (P), DUCLOS (B), WEILL-BOUSSON (M), KURTZ (T), BAUMANN (R), WEILL (J.P).

Accidents thrombotiques artériels au cours de la maladie de Crohn.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1990 b), 14, pp.278-282.

CHEVREL (B).

Le 5-ASA, une tolérance dépendante de la galénique.

Med.Chir.Dig., 1991, 20, 5, actualité thérapeutique.

COLIN (R), LEREBOURS (E).

Maladies inflammatoires de l'intestin de l'adulte.

Evolution et complications.

Revue du praticien, 1991, 41, 5, pp.419-426.

COLOMBEL (J.F), DUPAS (J.L), CORTOT (A), SALOMEZ (J.L), MARTI (R), GOWER-ROUSSEAU (C), CAPRON-CHIVRAC (D), LEREBOURS (E), CZERNICHOW (B), PARIS (J.C).

Incidence des maladies inflammatoires du tube digestif dans la région Nord-Pas de Calais et le département de la Somme (1988).

Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14, pp.614-618.

COLOMBEL (J.F), VAN KRUIINGEN (H), GOWER-ROUSSEAU (C), CARTUN (R), LECOMTE-HOUCKE (M), DEVRED (M), LHERMIE (M), PARIS (J.C), CORTOT (A).

Formes familiales exceptionnelles de maladie de Crohn : un argument en faveur d'une origine infectieuse de la maladie.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, 17, 126 A.

COMES (M.C), GOWER-ROUSSEAU (C), COLOMBEL (J.F), BELAICHE (J), VAN KRUNINGEN (H.J).

Inflammatory bowel disease in married couples : 10 cases in Nord Pas de Calais region of France and Liège county of Belgium.

Gut., 1994, 35, pp.1316-1318.

CORTOT (A), GOWER-ROUSSEAU (C), COLOMBEL (J.F).

Epidémiologie et génétique des maladies inflammatoires du tube digestif.

Revue du praticien, 1991, 41,5, pp.393-396.

COSNES (J), MESSING (B).

Place des thérapeutiques nutritionnelles au cours des maladies inflammatoires de l'intestin.

In Modigliani (R), Maladies Inflammatoires Intestinales, Paris : Doin Ed., 1988,pp.105-123.

COURTNEY (MG), NUNES (DP), BERGIN (CF), O'DRISCOLL (M), TRIMBLE (V), KEELING (PWN), WEIR (DG).

Essai randomisé comparant olsalazine et mésalazine dans la prévention des rechutes de colites ulcéreuses.

The Lancet, édition française, Sept.1992, pp.35-37.

CRAVO (M), CAMILO (M.E), PINTO CORREIA (J).

Nutritional Support in Crohn's Disease : Which Route ?

Gastroenterology, 1991, 86,3, pp.317-321.

CROHN (BB), GINSBURG (L), OPPENHEIMER (GD).

Regional ileitis : a pathologic and clinical entity.

Jama, 1932, 99, pp. 1323-1329.

DELWAIDE (J), LOUIS (E), GAST (P), BELAICHE (J).

Traitement immunosuppresseur et maladie de Crohn.

Revue médicale de Liège, 1991, 46,1, pp.22-29.

DENIZOT (Y), CHAUSSADE (S), COUTURIER (D).

Paf-acether et tube digestif.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1991, 15, pp.817-822.

DELL'ISOLA (B), POYART (C), SADOUN (E), MOUGENOT (J.F), GOULET (O), BROUSSE (N), SCHMITZ (J), RICOUR (C), BERCHE (P).

Détection de *mycobacterium paratuberculosis* par amplification génique (PCR) au cours de la maladie de Crohn chez l'enfant, résultats préliminaires.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1993,17,12 A.

DESCOS (L).

Les indices d'activité dans les maladies inflammatoires intestinales.

In Mainguet, maladies inflammatoires du côlon, Paris, Masson, 1989, pp.31-53.

DESCOS (L).

Manifestations extra-intestinales.

Revue du praticien, 1991, 41,5, pp.415-418.

DESRUMAUX (P), PRIN (L), LOISEAU (S), CAPRON (M), CORTOT (A), COLOMBEL (J.F).

Activation de la réponse immunitaire muqueuse par la perfusion intra-jejunaire d'un mélange nutritif.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1994, 18, 49 A.

DUCLOS (B), REIMUND (J.M), LEVY (S), BAUMANN (R), CHAMOULARD (P), WEILL (J.P).

Activité cytotoxique natural killer (NK) spontanée et stimulée par dans la maladie de Crohn.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1990 a), 14, 23 A.

DUCLOS (B), SCHOCH (A), BAUMANN (R), JOUIN (H), CHAMOULARD (P), ADLOFF (M), JAECK (D), MEYER (Ch), WEILL (J.P).

Maladie de Crohn (M.C), quel devenir chirurgical ? Suivi au long cours de 233 patients.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1990 b), 14, 24 A.

DUCLOS (B), REIMUD (J.M), LANG (J.M), COUMAROS (G), CHAMOULARD (P), BAUMANN (R), KOEHL (C), WEILL (J.P).

Taux élevé de récepteurs solubles de l'interleukine 2 (RS IL2) dans la maladie de Crohn (M.C).

Gastroenterol. Clin. Biol., 1990 c), 14, 96 A.

ENGELMANN (J.L), BLACK (L), MURPHY (GM), SLADEN (GE).

Comparison of a semi elemental diet (peptamen) with prednisolone in the primary treatment of active ileal Crohn'disease.

Gastroenterology, 1993, 104, 4, 697 A.

EWE (K), PRESS (A.G), SINGE (C.C), STUFLER (M), UEBERSCHAER (B), HOMMEL (G), BUSCHENFELDE (K-H.M).

Azathioprine Combined With Prednisolone or Monotherapy With Prednisolone in Active Crohn'Disease.

Gastroenterology, 1993, 105, pp. 367-372.

FAUCHERON (J.L), PARC (R), IRVING (M).

Une autre évidence à la participation vasculaire à l'étiopathogénie de la maladie de Crohn.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1992, 16, 161 A.

FAVARO (P).

La nutrition par sonde nasogastrique chez les sujets âgés (1988), 222p., 30 cm.
Th. D. Pharma. Limoges, 1988.

FAVIER (A).

Actualités sur la place du zinc en nutrition.
Revue du praticien, 1993, 43, 2, pp.146-151.

FEINBERG (M), FAVIER (J.C), IRELAND RIPERT (J).

Répertoire général des aliments. Table de composition des corps gras.
Tome 1, 1987.

GENDRE (J.P), MARY (J.Y), FLORENT (C), MODIGLIANI (R), COLOMBEL (J.F), SOULE (J.C), ALLIET (L) et le GETAID.

Le PENTASA^R diminue-t-il la fréquence des récurrences des maladies de Crohn quiescentes ? Etude contrôlée, multicentrique. (161 cas).
Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14, 4 A.

GENDRE (J.P).

Conduite diagnostique devant une première poussée.
La revue du praticien, 1991, 41, 5, pp.402-406.

GENDRE (J.P), MARY (J.Y), FLORENT (Ch.), MODIGLIANI (R), COLOMBEL (J.F), SOULE (J.C), GALMICHE (J.P), LEREBOURS (E), DESCOS (L), VITEAU (J.M), RENE (E), METMAN (E.H), BORIES (P), BREMONDY (A), BOUVRY (M), LAMOULIATTE (H), GINESTON (J.L) et le GETAID.

Oral Mesalamine (PENTASA) as Maintenance Treatment in Crohn's Disease : A Multicenter Placebo-Controlled Study.
Gastroenterology, 1993, 104, pp.435-439.

GHODA (MK).

Dentifrice et maladie de Crohn.
The Lancet, édition française, Mars 1991, p.50.

GIAFFER (M.H), NORTH (G), HOLDSWORTH (C.D).

Controlled trial of polymeric versus elemental diet in treatment of active Crohn's disease.
The Lancet, April 7, 1990, PP.816-819.

GONZALEZ-HUIX (F), DE LEON (R), FARNANDEZ-BANARES (F), ESTEVE (M), CABRE (E), ACERO (D), ABAD-LACRUZ (A), FIGA (M), GUILERA (M), PLANAS (R), GASSULL (MA).

Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease : a prospective steroid controlled trial.
Gut, 1993, 34, pp.778-782.

GORARD (DA), HUNT (JB), PAYNE-JAMES (JJ), PALMER (KR), REES (RGP), CLARK (ML), FARTHING (MJG), MISIEWICZ (JJ), SILK (DBA).

Initial response and subsequent course of Crohn's disease treated with elemental diet or prednisolone.
Gut, 1993, 34, pp.1198-1202.

GREENBERG (G.R), FLEMING (CR), JEEJEEBHOY (KN).

Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease.
Gut, 1988, 29, pp.1309-1315.

GRIMAUD (J.C), MAILLOT (A), BREMONDY (A), SALDUCCI (J).

Faut-il toujours accuser la sulfapyridine ? A propos d'un cas de pancréatite aiguë induite par la mésalazine.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1989, 13, p.432.

GRIMAUD (J.C), COMITI (Y), THERVET (L), BREMONDY (A), MONCADA (K), SALDUCCI (J).

Traitement par nutrition entérale semi-élémentaire exclusive d'une première poussée de maladie de Crohn.
Etude préliminaire sur 13 cas.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14, pp.680-686.

GRUEL (Y).

Anomalies de l'hémostase et entéropathies chroniques inflammatoires. Quelles perspectives ?
Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14, pp.201-202.

GUEDON (C), LEREBOURS (E).

Nutrition artificielle et maladie de Crohn;
Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, 17, pp.352-359.

HALPHEN (M), LEMANN (M), BITOUN (A).

Traitement de la maladie de Crohn.
Revue du praticien, 1993, 43, 13, pp.1688-1694.

HAMON (J.F), COSNES (J), CARBONNEL (F), BEAUGERIE (L), GENDRE (J.P), LE QUINTREC (Y).

Le risque d'extension extra-colique au cours de la colite de Crohn.
Ann. Gastroentérol. Hépatol., 1993,, 29, 1, pp.1-10.

HANAUER (S), BELKER (M), GITNICK (G), KRAVITT (E), ROUFALL (W), WRUBLE (L), WILKINSON (CM).

Multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study of oral Pentasa^R (Controlled-release mesalamine) for active Crohn's disease.

Gastroenterology, 1990, 98, 17 A.

HANAUER (S.B), KRAWITT (E.L), ROBINSON (M), RICK (G), SAFDI (M.A).

Long-Term Management of Crohn'Disease With Mesalamine Capsules (Pentasa^R).

The American Journal of Gastroenterology, 1993, 88, 9, pp.1343-1351.

HAOT (J), JOURET (A), MAINGUET (P).

Données macroscopiques et microscopiques du classement des maladies inflammatoires du côlon.

In Mainguet, maladies inflammatoires du côlon, Paris, Masson, 1989, pp.1-17.

HARRIES (A.D), DANIS (V.A), HEATLEY (R.V).

Influence of nutritional status on immune functions in patients with Crohn's disease.

Gut., 1984, 25, pp.465-472.

HECKETSWEILER (P), GEFFROY (Y).

Maladie de Crohn.

In Debray (Ch), Geffroy (Y), précis des maladies du tube digestif, Paris, Masson, 1977, pp.409-4034.

HERESBACH (D), SEMANA (G), BRETAGNE (J.F), LE GALL (R), SIPROUDHIS (L), GOSSELIN (M).

L'histoire naturelle de la maladie de Crohn (M.C) est-elle influencée par les marqueurs génétiques HLA ?

Gastroenterol. Clin. Biol., 1994, 18, 96 A.

HOCHAIN (P), GUEDON (C), COLIN (R).

Pancréatite aiguë au cours d'une maladie de Crohn traitée par mésalazine orale.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1991, 15, pp.173-174.

HOLLANDER (D), VADHEIM (C.M), BRETTHOL (E), PETERSON (G.M), DELAHUNTY (T.J), ROTTER (J).

Increased intestinal permeability in Crohn's Disease patients and their relatives.

Gastroenterology, 1986, 90, 1462 A.

HUGHES (L.E), DONALDSON (D.R), WILLIAMS (J.G), TAYLOR (B.A), YOUNG (H.L).

Local Depot Methylprednisolone Injection for Painful Anal Crohn's Disease.

Gastroenterology, 1988, 94, pp.709-711.

HUGOT (J.P), LAURENT-PUIG (P), GOWER-ROUSSEAU (C), CAILLAT-ZUCMAN (S), BEAUGERIE (L), DUPAS (J.L), VAN GOSSUM (A), BONAITI-PELLIE (C), CORTOT (A), THOMAS (G), et le GETAID.

Analyses de liaison génétique : le gène impliqué dans les formes familiales de la maladie de Crohn n'est pas localisé dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou sur l'ensemble du chromosome 6.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1994, 18, 67 A.

HUGUIER (M).

Le traitement chirurgical de la maladie de Crohn.

In Modigliani (R), Maladies Inflammatoires Intestinales, Paris : Doin Ed., 1988, pp.201-212.

HUTCHINSON (R), TYRRELL (P.N.M), KUMAR (D), DUNN (J.A), LI (JKV), ALANN (R.N).

Pathogenesis of gall stones in Crohn's Disease : an alternative explanation.

Gut., 1994, 35, pp.94-97.

INTERNATIONAL MESALAZINE STUDY GROUP.

Coated oral 5-aminosalicylic acid versus placebo in maintaining remission in active Crohn's Disease.

Alim. Pharmacol. Ther., 1990, 4, pp.55-64.

JACQUET (P), LEGRAND (M), JACQUET (N).

La récurrence post chirurgicale de la maladie de Crohn. Etat actuel de la question.

Revue médicale de Liège, 1991, 46, 1, pp.33-37.

JEEJEEBHOY (K.N).

Aspects nutritionnels des maladies inflammatoires de l'intestin.

Nutr. Clin. Métabol., 1994, 8, pp.179-183.

JENSS (H), HARTMANN (F), SCHOLMERIC (H), GERMAN 5-ASA STUDY GROUP.

Coated mesalazine vs.methylprednisolone in the treatment of active Crohn's Disease : a randomized double-blind study.

Gastroenterology, 1990, 98, 178A.

JEWELL (D.P), MAHIDA (Y.R).

Maladies inflammatoires de l'intestin : Hypothèses étiologiques.

In Modigliani (R), Maladies Inflammatoires Intestinales, Paris : Doin Ed., 1988, pp.17-31.

JOURET (A), MAINGUET (P).

Valeur diagnostique de la biopsie endoscopique systématique dans la maladie de Crohn (M.C) iléocolique.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, 17, 12A.

KATZ (K.D), HOLLANDER (D), VADHEIM (C.M), Mc ELREE (C), DELAHUNTY (T), DADUFALZA (V.D), KRUGLIAK (P), ROTTER (J.I).

Intestinal Permeability in Patients With Crohn's Disease and Their Healthy Relatives.

Gastroenterology, 1989, 97, pp.927-931.

KATZ (J).

Treatment of Crohn's Disease with 5-ASA.

AJG, Septembre 1993, pp.1315-1317.

KLEIN (O), COLLET (R), LESCUT (D), QUANDALLE (P), WURTZ (A), PARIS (J.C), CORTOT (A), COLOMBEL (J.F).

Influence des lésions endoscopiques d'amont sur les récurrences endoscopiques anastomotiques au cours de la maladie de Crohn : étude prospective chez 21 malades.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, 17, 125 A.

KLEINMAN (R.E), BALISTERI (W.F), HEYMAN (M.B).

Nutritional support for pediatric patients with inflammatory bowel disease.

J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1989, 8, pp.8-12.

KOZAREK (R.A), PATTERSON (D.J), GELFANT (M.D).

Méthotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease.

Ann. Int. Med., 1989, 110, pp.353-356.

KUSHNER (R).

Should enteral nutrition be considered as primary therapy in acute Crohn's Disease ?

Nut. Rev., June 1992, pp.166-178.

LAFFINEUR (G), LESCUT (D), VINCENT (P) COLOMBEL (J.F), QUANDALLE (P), WURTZ (A), CORTOT (A), LECLERC (H), PARIS (J.C).

Translocation bactérienne au cours de la maladie de Crohn;

Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14, 256 A.

LANDI (B), MODIGLIANI (R), NGUYEN ANH (T), CORTOT (A), GENDRE (J.P), RENE (E), SOULE (J.C), MARY (J.Y), et le GETAID.

Poussées de maladie de Crohn colique ou iléocolique (MCCIC): l'ajustement de la durée de la corticothérapie à l'évolution des lésions endoscopiques est-il utile ?
Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14, 5 A.

LASHNER (BA), EVANS (A.A), HANAUER (S.B).

Preoperative total parenteral nutrition for bowel resection in Crohn's Disease.
Dig. Dis. Sci., 1989, 34, pp.741-746.

LEGRAND (M), MOHDAD (F), MEURISSE (M), HONORE (P), JACQUET (N).

La stricturoplastie, une alternative aux résections intestinales multiples dans la maladie de Crohn obstructive.
Revue médicale de Liège, ⁴⁴46, 1, pp.29-33.

LEPEUT (M), ROMON-ROUSSEAU.

Les fibres alimentaires végétales.
Impact. Interna., Septembre 1990, pp.43-46.

LE QUINTREC (Y).

Les résections du grêle.
In Debray (Ch), Geffroy (Y), précis des maladies du tube digestif, Paris, Masson, 1977, pp.544-554.

LE QUINTREC (Y), COSNES (J), LE QUINTREC (M), CONTOU (J.F), BAUMER (P), BELLANGER (J), GENDRE (J.P).

L'alimentation entérale élémentaire exclusive dans les formes corticorésistantes et corticodépendantes de la maladie de Crohn.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1987, 11, pp.477-482.

LE QUINTREC (Y).

Faut-il prescrire un régime alimentaire dans la maladie de Crohn en dehors des poussées ?
Ann. Gastroentérol. Hepatol., 1990, 26, 2, pp. 71-75.

LESCUT (D), VANCO (D), COLOMBEL (J.F), BONNIERE (P), QUANDALLE (P), LECOMTE-HOUCKE (M), CHAMBON (J.P), CORTOT (A), PARIS (J.C).

Influence des lésions endoscopiques d'amont sur les récurrences endoscopiques anastomotiques (REA) au cours de la maladie de Crohn (M.C).
Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14, 20A.

LESI (C), LO CUOCO (D), MATTEI (M), CORDIANI (M.R), LANDI (P), QUARANTA (F).

Variation des données hématochimiques au cours d'une nutrition entérale totale dans la maladie de Crohn.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1994, 18, 262B.

LEREBOURS (E), MESSING (B), CHEVALIER (B), BORIES (C), COLIN (R), BERNIER (J.J).

An evaluation of total parenteral nutrition in the management of steroid-dependent and steroid-resistant patients with Crohn's Disease.

J. Parent Enter Nutr., 1986, 10, pp.274-278.

LEREBOURS (E).

Maladies inflammatoires du tube digestif et nutrition artificielle.

Nutrition clinique, avril 1992, 31, pp.1-3.

LOCHS (H), STEINHARDT (H.J), KLAUS-WENTZ (B).

Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's Disease : results of the European Cooperative Crohn's Disease Study IV.

Gastroenterology, 1991, 101, pp.881-888.

LO CUOCO (D), MATTEI (M), LESI (C), CORDIANI (M.R), LANDI (P), QUARANTA (F), MALAGUTI (P).

La nutrition entérale totale dans les complications de la maladie de Crohn;

Gastroenterol. Clin. Biol., 1994, 18, 262B.

LOFBERG (R), DANIELSON (A), SALDE (L).

Oral budesonide in active Crohn's Disease.

Aliment. Pharmacol. Ther., 1993, 7, pp.611-616.

LOUIS (E), SERVAIS (B), BELAICHE (J).

L'état inflammatoire physiologique de la muqueuse digestive.

Revue Médicale de Liège, 1990, 45, 6, pp.303-310.

LOUIS (E), BELAICHE (J), DELWAIDE (J).

Aspect immunologique actuels de la maladie de Crohn.

Revue Médicale de Liège, 1991, 46, 1, pp.2-10.

LORENZ (R), WEBER (P.C), SZIMNAU (P), HELWEIN W), STRASSER (T), LOESCHKE (K).

Supplementation with n-3 fatty acids from fish oil in chronic inflammatory bowel disease- a randomised, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial.

J.Intern. Med. Suppl., 1989, 225 (731), pp.225-232.

MAHIDA (Y.R), JEWELL (D.P).

Slow-release 5-aminosalicylic acid (Pentasa^R) for the treatment of active Crohn's Disease.

Digestion, 1990, 45, pp.88-92.

MAIER (K), FRICK (H.J), VON GAISBERG (U), TEUFEL (T), KLOTZ (U).

Clinical efficacy of oral mesalamine in Crohn's Disease.

Can. J. Gastroenterol., 1990,4, pp.13-18.

MALCHOW (H), EWE (K), BRANDES (J.W), GOEBELL (H), EHMS (H), SOMMER (H), JESDINSKY (H).

European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS) : Results of Drug Treatment.

Gastroenterology, 1984, 86, pp.249-266.

MALCHOW (H), STEINHARDT (H.J), LORENZ-MEYER (H), STROHM (W.D), RASMUSSEN (S), SOMMER (H), JARNUM (S), BRANDES (J.W), LEONHARDT (H), EWE (K).

Feasibility and effectiveness of a defined-formula diet regimen in treating active Crohn's Disease. European cooperative Crohn's Disease study III.

Scand. J. Gastroenterol., 1990, 25, pp.235-244.

MASSE (P).

La nutrition : l'alliée de la médecine moderne.

Montréal, G. Morin, 1987, 527 p.

MATTEI (M), LO CUOCO (D), LESI (C), CORDIANI (M.R), MALAGUTI (P).

Thérapie de la maladie de Crohn en phase aiguë par nutrition entérale totale.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1994, 18, 261B.

MATUSHANSKY (C).

Conduite diagnostique devant une première poussée de maladie inflammatoire de l'intestin.

In Modigliani (R), Maladies Inflammatoires Intestinales, Paris : Doin Ed., 1988, pp.45-61.

Mc DONALD (P.J), FAZIO (V.W)

What can Crohn's patients eat ?

Europ. J. of Clin. Nutr., 1988, 42, pp.703-708.

MESMARD (B), COLOMBEL (J.F), CORTOT (A), CHICHE (A), GOWER-ROUSSEAU (C), PARIS (J.C).

Traitement de la maladie de Crohn par méthotrexate.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1992, 16, pp.190-191.

MODIGLIANI (R).

Les formes corticorésistantes et corticodépendantes de la maladie de Crohn.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1987, 11, pp.473-476.

MODIGLIANI (R).

Le traitement médicamenteux des maladies inflammatoires de l'intestin.
In Mainguet, maladies inflammatoires du côlon, Paris, Masson, 1989, pp.56-93.

MODIGLIANI (R).

Traitement de la maladie de Crohn.
Rev. Prat., 1991a), 41,5, pp.433-441.

MODIGLIANI (R).

Traitement de la rectocolite hémorragique.
Rev. Prat., 1991b), 41, 5, pp427-432.

MUNKHOLM (P), LANGHOLZ (E), DAVIDSEN (M), BINDER (V).

Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's Disease
Gut. 1994., 35,pp 360-362.

NAVARRO (J).

Syndrome de pullulation bactérienne intestinale.
In Navarro (J), Schmitz (J), gastroenterologie pédiatrique, Paris, Médecine-Sciences, Flammarion, 1986a), pp.272-275.

NAVARRO (J).

Nutrition parentérale exclusive en pédiatrie.
In Navarro (J), Schmitz (J), gastroenterologie pédiatrique, Paris, Médecine-Sciences, Flammarion, 1986b), pp.492-503.

OKADA M), YAO (T), YAMAMOTO (T), IMAMURA (K), MAEDA (K), FUJITA (K).

Controlled trial comparing an elemental diet with prednisolone in the treatment of active Crohn's Disease.
Hepat. Gastroenterol., 1990, 37, pp.72-80.

O'KEEFE (S.J.D), OGDEN (J), RUND (J).

Steroids and bowel rest versus elemental diet in the treatment of patients with Crohn's Disease : the effects on protein metabolism and immune function.
JPEN, 1989, 13, pp.455-460.

O'MORAIN (C), SEGAL (A.M), LEVI (A.J), VALMAN (H.B).
Elemental diet in acute Crohn's Disease.
Archives of disease in childhood, 1983, 53, pp.43-47.

O'MORAIN (C), SEGAL (A.W), LEVI (A.J).
Elemental diet as primary treatment of acute Crohn's Disease : a controlled trial.
BR. Med. J., 1984, 288, pp.1859-1862.

O'MORAIN (C).
The role of enteral elemental nutrition in remission of active Crohn's Disease.
"Crohn's Disease nutrition as adjunctive therapy".
Symposia transcript., 1988, 1, 3, pp.3-12.

ORHOLM (M), MUNKHOLM (P), LANGHOLZ (E), NIELSEN (O), SORENSEN (T.I.A), BINDER (V).
Survenue familiale de maladies inflammatoires intestinales.
N. Engl. J. Med., 1991, 324, pp.84-88.

OSTRO (M.J), GREENBERG (G.R), JEEJEEBHOY (K.N).
Total parenteral nutrition and complete bowel rest in the management of Crohn's Disease.
JPEN, 1985, 9, pp.280-287.

PARIENTE (E.A).
Physiopathologie des maladies inflammatoires de l'intestin.
Rev. Prat., 1991, 41, 5, pp.397-401.

PINEAU (Y).
Aspects épidémiologiques personnels liés à l'environnement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en région Poitou-Charente, 1986 122 f, 30 cm.
Th. Med. Poitiers, 1986, 1050.

PINES (A.E), COSNES (J), CARBONNEL (F), NGO (Y), BEAUGERIE (L), GENDRE (J.P), LE QUINTREC (Y).
Le LAMPRENE dans les localisations ano-périnéales de la maladie de Crohn.
Ann. gastroentérol. Hepatol., 1993, 29, 4, pp. 155-163.

PRESENT (D.H), KORELITZ (B.I), WISCH (N), GLASS (J.L), SACHAR (D.B), PASTERNAK (B.S).
Treatment of Crohn's Disease with 6-mercaptopurine. A long term, randomised, double blind study.
N.Engl. J. Med., 1980, 302, pp. 981-987.

POLK (D.B), HATTNER (J.A.T), JOHN (J.A).

Improved growth and disease activity after intermittent administration of a defined formula diet in children with Crohn's Disease.

J. of Parent. and Ent. Nutr., 1992, 16, 6, pp.499-503.

QUANDALLE (P), GAMBIEZ (L), COLOMBEL (J.F), PARIS (J.C), CORTOT (A).

Les plasties intestinales dans le traitement des sténoses de l'intestin grêle au cours de la maladie de Crohn.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1994, 18, pp.151-156.

QUINTON (A), STABLO (M), CAYLA (R), LAMOULIATTE (H).

Incidence des maladies inflammatoires intestinales (MITD) en Aquitaine, Charente et Charente Maritime.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, 17, 135A.

RAOUF (A.H), HILDREY (V), DANIEL (J), WALKER (R.J), KRASNER (N), ELIAS (E), RHODES (J.M).

Enteral feeding as sole treatment for Crohn's Disease : controlled trial of whole protein VS amino acid based feed and a case study of dietary challenge.

Gut., 1991, 32, 6, pp.702-707.

RATELLE (R), CHEVALLIER (J.M), FRILEUX (P), LEVY (E), MALAFOSSE (M), HUGUET (C),

Le traitement chirurgical de la colite aiguë grave dans la maladie de Crohn.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14, 24A.

RIEU (D).

Nutrition entérale à débit constant.

In Navarro (J), Schmitz (J), gastroenterologie pédiatrique, Paris, Médecine-Sciences, Flammarion, 1986, pp.485-490.

RIGAUD (D), COSNES (J), LE QUINTREC (Y), RENE (E), GENDRE (J.P), MIGNON (M).

Controlled trial comparing two types of enteral nutrition in treatment of active Crohn's Disease : elemental VS polymeric diet.

Gut., 1991, 32, pp. 1492-1497.

ROLLIN (C), DUTREUIL (C), CHOSIDOW (O), DIQUET (B), DELCHIER (J.C).

Etude comparative de l'absorption intestinale et de la pharmacocinétique plasmatique du solupred et du cortancyl.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1992, 16, 2bis, 13A.

ROSENBERG (J.L), LEVIN (B), WALL (A.J), KIRSNER (J.B).
A controlled trial of azathioprine in Crohn's Disease.
Dig. Dis. , 1975, 20, pp.721-726.

ROYALL (D), KAHAN (I), BAKER (J.P), ALLARD (J.P), HABAL (F.M), JEEJEEBHOY (K.N).
Clinical and nutritional outcome of an elemental versus semi-elemental diet in active Crohn's Disease (abstract).
Gastroenterology, 1992, 102, 601A.

RUTGEERTS (P), LOFBERG (R), MALCHOW (H), LAMERS (C), OLAISSON (G), JEWELL (D), DANIELSSON (A), GOEBELL (H), OSTERGAARD-THOMSEN (O), LORENZ-MEYER (H), HODGSON (H), PERSSON (T), SEIDEGARD (C).
Budesonide versus prednisolone for the treatment of active ileocecal Crohn's Disease : an European multicenter trial.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, 104, 4, 772A.

SADOUN (E), GOULET (O), MOUGENOT (J.F), COLOMB (V), DE POTTER (S), SCHMITZ (J), NIHOUL-FEKETE (C), BROUSSE (N), RICOUR (C).
Maladie de Crohn sévère chez l'enfant.
Arch. Fr. Pédiatr., 1991, 48, pp.691-696.

SAINT MARC (O), FRILEUX (P), SALES (J.P), TIRET (E).
Les fistules iléo-sigmoïdiennes de la maladie de Crohn : importance de la coloscopie pré-opératoire dans la stratégie thérapeutique.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, 17, 130A.

SANDBORN (W), WILLIAM (M.D), TREMAINE (J).
Cyclosporine treatment of inflammatory bowel disease.
Mayo. Clin. Proc., 1992, 67, pp.981-990.

SANDERSON (I.R), UDEEN (S), DAVIES (P.S.W).
Remission induced by an elemental diet in small bowel Crohn's Disease.
Arch. Dis. Child., 1987, 61, pp.123-127.

SCHMITZ (J).
Entéropathies exsudatives .
In Navarro (J), Schmitz (J), gastroenterologie pédiatrique, Paris, Médecine-Sciences, Flammarion, 1986, pp.311-317.

SCLIENGER (J.L)
Nutrition entérale et parentérale
In Heraud (G), Maillard (Ch), Billaux (M.S).Nutrition du Praticien, Paris, Expansion Scientifique Française, 1991, 187 p.

SENDID (B), LUCIDARME (D), FRUIT (J), POULAIN (D), CORTOT (A), COLOMBEL (J.F).

Anticorps anti-saccharomyces uvarum : un marqueur sérique spécifique de la maladie de Crohn (M.C);
Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, 17, 126A.

SERVAIS (B), COLOMBEL (J.F), LOUIS (E), BELAICHE (J).

Système immunitaire digestif et peptides neuroendocrines.
Revue Médicale de Liège, 1990, 45, 7, pp.335-342.

SILK (D.B.A), PAYNES-JAMES (J),.

Inflammatory bowel disease : nutritional implications and treatment.
Proceedings of the nutrition Society, 1989, 48, pp.355-361.

SINGLETON (J.W), SUMMERS (R.W), KERN (F), BECKTEL (J.M), BEST (W.R), HANSEN (R.N), WINSHIP (D.H).

A trial of Sulfasalazine as Adjunctive Therapy in Crohn's Disease;
Gastroenterology, 1979b, 77, pp.887-897.

SINGLETON (J.W), LAW (D.H), KELLEY (M.L), MEKHJIAN (H.S), STURDEVANT (R.A.L).

National Cooperative Crohn's Disease study : adverse reactions to study drugs.
Gastroenterology, 1979a, 77, pp.870-882.

SINGLETON (J.W), HANAUER (S.B), GITNICK (G.L), PEPPERCORN (M.A), ROBINSON (M.G), WRUBLE (L.D), KRAWITT (E.L), and the PENTASA CROHN'S DISEASE STUDY GROUP.

Mesalamine cpasules for the treatment of active Crohn's Disease : results of a 16-week trial.
Gastroenterology, 1993, 104, pp.1293-1301.

SITZMANN (J.V), CONVERSE (R.L), BAYLESS (T.M).

Favorable response to parenteral nutrition and medical therapy in Crohn's colitis. A report of 38 patients comparing severe Crohn's and ulcerative colitis.
Gastroenterology, 1990, 99, pp.1647-1652.

SOBOL (H), DESSEIGNE (F), DESCOS (L).

Les formes familiales de la maladie de Crohn : identification d'une série de huit familles dans la région Rhône-Alpes.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, 17, 133A.

**SHOONJANS (R), MAST (A), VAN DEN ABEELE (G), DEWILDE (D),
ACHTEN (E), VAN MAELE (V), PAUWELS (W).**

Sulfasalazine Associated Encephalopathy in a Patient with
Crohn's Disease.

Gastroenterol., 1993, 88, 9, pp. 1416-1420.

SOLIGNAC (M).

La nutrition dans les maladies inflammatoires de
l'intestin.

Le Concours Médical, 1992, 114, 03, pp.223-224.

SOLIGNAC (M).

Traitement de la maladie de Crohn, un entretien avec J.P
Gendre.

Le Concours Médical, 1993, 115, 05, pp.361-363.

STARK (M.E), TREMAINE (W.J).

Maintenance of symptomatic remission in patients with
Crohn's Disease;

Mayo. Clin. Proc., 1993, 68, pp.1183-1190.

SULLIVAN (S.N).

Retour sur une hypothèse : dentifrice et maladie de Crohn.

The Lancet, édition française, Février 1991, pp.18-19.

**SUMMERS (R.W), SWITZ (D.M), SESSIONS (J.T), BECKTEL (J.M),
BEST (W.R), KERN (F), SINGLETON (J.W).**

National cooperative Crohn's Disease study : results of
drug treatment.

Gastroenterology, 1979, 77, pp.847-869.

TEAHON (K), BJANARSON (I), PEARSON (M).

Ten years'experience with an elemental diet in the
management of Crohn's Disease.

Gut., 1990, 31, pp.1133, 37.

**TEAHON (K), SMETHURST (P), PEARSON (M), LEVI (A.J),
BJARNASON (I).**

The effect of elemental diet on intestinal permeability and
inflammation in Crohn's Disease.

Gastroenterology, 1991, 101, pp.84-89.

TEAHON (K), SMETHURST (P), LEVI (A.J), BJARNASON (I).

Intestinal permeability in patients with Crohn's Disease
and their first degree relatives.

Gut., 1992, 33, pp.320-323.

**THELOT (B), BEAUGERIE (L), DELHOMMEAU (A), MINO (J.C),
BLUM-BOISGARD (C), BRUCKER (G).**

Epidémiologie de la maladie de Crohn (M.C) à l'Assistance
Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) : données
d'hospitalisation 1981-1992.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1994, 18, 266B.

**THOMAS (F), LEREBOURS (E), DUCROTTE (Ph), BASTIT (D), COLIN
(R).**

Traitement par aphereses lymphocytaires (A.L) des formes
cortico-dépendantes (C.D), et cortico-résistantes de la
maladie de Crohn (M.C) étude de 14 cas.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14, 96A.

**TREMAINE (W.J), SHROEDER (K.W), HARRISON (J.W), ZINSMEISTER
(A.R).**

A randomised double blind placebo controlled trial of oral
5-ASA (Asacol) in the treatment of symptomatic Crohn's
Colitis and ileocolitis.

Gastroenterology, 1993, 104, 4

URSING (B), ALM (T), BARANY (F).

A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for
active Crohn's Disease : the cooperative Crohn's Disease
study in Sweden II. Results.

Gastroenterology, 1982, 83, pp.550-562.

VALLOT (T), MERROUCHE (M).

Place de l'endoscopie basse et des biopsies dans les
maladies inflammatoires de l'intestin de l'adulte.

Rev. Prat., 1991, 41, 5, pp.407-413.

**VANCO (D), LESCUR (D), BONNIERE (P), COLOMBEL (J.F),
QUANDALLE (P), LECOMTE-HOUCKE (M), WURTZ (A), CORTOT (A),
PARIS (J.C).**

Enteroscopie per opératoire (EPO) au cours de la maladie
de Crohn (M.C).

Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14, 22A.

VAN HEES (P), VAN LIER (H.J.J), VAN ELTEREN (Ph).

Effect of sulfasalazine in patients with Active Crohn's
Disease. Controlled double blind study.

Gut., 1981, 22, pp.402-409.

VERGRIETTE (L).

Incidence de la maladie de Crohn sur la flore intestinale.

Th. D. Pharma., Lille 2, 75 p., 1985, 0711.

VIGNAL (J).

Les récurrences post-chirurgicales dans la maladie de Crohn.
In Modigliani (R), Maladies Inflammatoires Intestinales,
Paris : Doin Ed., 1988, pp.213-221.

WEBER (L), HAMOIR (E).

Physiopathologie du grêle court.
Revue Médicale de Liège, 1992, 47, 4, pp.202-208.

WILLOUGHBY (J.M.T), KUMAR (P.J), BECKETT (J), DAWSON (A.M).

Controlled of azathioprine in Crohn's Disease.
Lancet, 1971, 2, pp.944-946.

**WRIGHT (J.P), JARNUM (S), SCHAFFALITKY de MUCKADELL (O),
KEECH (M.L), LENNARD-JONES (J.E).**

Oral fluticasone propionate compared with prednisolone in
treatment of active Crohn's Disease.
Gastroenterology, 1993, 104, 4, 803A.

WRIGHT (R), ADLER (E.C).

Peripheral parenteral nutrition is not better than enteral
nutrition in acute exacerbation of Crohn's Disease : a
prospective trial.
J. Clin. Gastroenterol., 1990, pp.396-399.

ANNEXES BIBLIOGRAPHIQUES

DOMI HOSPITAL NUTRITION
Dossier technique INKOPEPTIDE^R

LABORATOIRE FERRING.
Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin
PENTASA^R la référence.

LABORATOIRE FERRING
Association François AUPETIT
La maladie de Crohn : information pour les patients et leur
famille.

LA REVUE PRESCRIRE
Février 1993, t.13, 126.

LA REVUE PRESCRIRE
Oct. 1993, t. 13, 133.

ANNEXES



CENTRE
HOSPITALIER
RÉGIONAL
ET UNIVERSITAIRE

HÔPITAL UNIVERSITAIRE DUPUYTREN

2, avenue Alexis-Carrel
87042 LIMOGES CEDEX
Tél. 55.05.61.23 - Télex 580950

Serveur Minitel 55.05.63.33

SERVICE DIETETIQUE

POSTE 54851

M.

Date :

ALIMENTATION SANS FIBRE

CONSEILS GENERAUX :

- Manger lentement en veillant à bien mastiquer les aliments (veiller à avoir une bonne dentition).
- Eviter les repas trop copieux : prendre 3 ou 4 repas par jour, si possible dans le calme.
- Eviter les préparations grasses et compliquées. Faire une cuisine simple, mais agréable, variée et appétissante.
- Eviter de boire abondamment pendant les repas.
- Eviter les boissons et les aliments glacés, les boissons et les aliments trop chauds.
- Eviter les aliments trop salés ou trop sucrés.
- Eviter les aliments fibreux et crus.
- Eviter le tabac.

ALIMENTS CONSEILLES :

- Produits laitiers :

- . le lait (sous toutes ses formes) : froid ou chaud, nature ou parfumé, flans, yaourts ou équivalent nature ou parfumés.

- Viandes : elles doivent être grillées ou cuites avec peu de matières grasses :

- . cheval, veau, boeuf, porc dégraissé, gigot de mouton
- . abats sans sauce tels que foie, cervelle, langue...
- . volailles : poulet, coquelet, dindonneau, dinde, lapin,
- . jambon cuit et cru dégraissé, jambonneau.

- Poissons :

- . tous les poissons de mer ou de rivière cuits au court-bouillon, au four ou à la poêle (avec peu de matières grasses),
- . conserves de poisson au naturel : thon au naturel, colin au naturel.

- Oeufs : selon tolérance (cuits avec peu de matière grasse ou sans matière grasse en utilisant une poêle à revêtement anti-adhésif).

- Féculents :

- . biscottes, pain grillé,
- . pain blanc, pain de mie (choisir plutôt du pain rassis)
- . pâtes, riz, semoule, tapioca,
- . pommes de terre (vapeur ou en purée),
- . fécule,
- . maïzena,
- . toutes les farines (sans son).

- Légumes verts :

- . sans fibres et bien cuits : aubergines, asperges, betteraves, carottes, courgettes, endives cuites, salade cuite, haricots verts, blanc de poireau, fonds d'artichauts, épinards, vert de blettes...

ALIMENTS CONSEILLES :

- Produits laitiers :

- . le lait (sous toutes ses formes) : froid ou chaud, nature ou parfumé, flans, yaourts ou équivalent nature ou parfumés.

- Viandes : elles doivent être grillées ou cuites avec peu de matières grasses :

- . cheval, veau, boeuf, porc dégraissé, gigot de mouton
- . abats sans sauce tels que foie, cervelle, langue...,
- . volailles : poulet, coquelet, dindonneau, dinde, lapin,
- . jambon cuit et cru dégraissé, jambonneau.

- Poissons :

- . tous les poissons de mer ou de rivière cuits au court-bouillon, au four ou à la poêle (avec peu de matières grasses),
- . conserves de poisson au naturel : thon au naturel, colin au naturel.

- Oeufs : selon tolérance (cuits avec peu de matière grasse ou sans matière grasse en utilisant une poêle à revêtement anti-adhésif).

- Féculents :

- . biscottes, pain grillé,
- . pain blanc, pain de mie (choisir plutôt du pain rassis)
- . pâtes, riz, semoule, tapioca,
- . pommes de terre (vapeur ou en purée),
- . fécule,
- . maïzena,
- . toutes les farines (sans son).

- Légumes verts :

- . sans fibres et bien cuits : aubergines, asperges, betteraves, carottes, courgettes, endives cuites, salade cuite, haricots verts, blanc de poireau, fonds d'artichauts, épinards, vert de blettes...

- Fruits :

- . cuits (on peut autoriser les pruneaux bien cuits),
- . au sirop,
- . en compote.

Certains fruits crus très mûrs : banane, poire, pêche, pomme.

- Matières grasses :

- . crues (beurre, huile, margarine, crème fraîche),
- . cuites (modérément).

- Sucreries :

- . sucre, miel, chocolat, confiture (modérément),
- . gâteaux secs, petits beurrés, gaufrettes,
- . pâtisseries telles que : génoise, biscuit de Savoie, cake, quatre quart, tarte aux fruits,
- . pâte à choux,
- . pâte brisée.

- Boissons :

- . boissons non gazeuses,
- . thé et café légers,
- . tisanes,
- . sirops et jus de fruits non acides.

- Divers :

- . fines herbes, thym, laurier, persil, cerfeuil,
- . citron (modérément), à la place du vinaigre.

ALIMENTS DECONSEILLES :

- Produits laitiers :

- . fromages fermentés (roquefort, bleu...).

- Viandes :

- . marinées, faisandées, en conserve,
- . fumées,
- . en ragoût, en sauce,
- . gibier : chevreuil, sanglier, lièvre...
- . abats en sauce (rognons, tripes...),
- . charcuterie (pâté, saucisses, boudins...).

- Poissons :

- . soupe de poissons,
- . poissons fumés, salés, en conserve : maquereaux au vin blanc, sardines à l'huile, thon à l'huile, thon à la tomate...
- . poissons en sauce et poissons panés.

- Féculents :

- . légumes secs : haricots blancs, lentilles, pois cassés.
- . maïs, blé cuit, petits pois,
- . céréales complètes et pain complet,
- . pain trop frais.

- Légumes verts :

- . tous les légumes crus,
- . certains légumes cuits à goût fort, acides ou trop fibreux : céleri, champignon, choux, navets, poivrons, salsifis, tomates, ail, oignons, échalotes...

- Fruits :

- . crus et acides : fraises, framboises, groseilles, cassis, agrumes, figues,
- . châtaignes,
- . fruits gras : noix, noisettes, pistaches, olives, avocats, cacahuètes,
- . fruits secs : raisins secs, figues, dattes...

- Matières grasses :

- . cuites (en excès),
- . mayonnaise, béarnaise...

- Sucreries :

- . pâtisseries à base de pâte feuilletée ou contenant de la crème au beurre ou de la crème chantilly,
- . glaces et sorbets en grande quantité.

- Boissons :

- . thé et café trop forts et pris à jeun,
- . toutes les boissons gazeuses,
- . jus de fruits acides,
- . toutes les boissons alcoolisées (un verre de vin rouge à la fin des deux principaux repas peut être toléré).

- Divers :

- . épices, condiments et aromates tels que : poivre, moutarde, vinaigre, piments, cornichons, harissa...
- . sauce tomate,
- . potages industriels.

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau I	Fréquence des principales manifestations cliniques de la M.C.	p. 30
Tableau II	Principales manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques intestinales (M.I.C.I.)	p. 39
Tableau III	Diagnostic différentiel entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique : données cliniques et morphologiques	p. 48
Tableau IV	Place de l'endoscopie dans le diagnostic différentiel de la M.C. et de la R.C.H	p. 49
Tableau V	Diagnostic différentiel de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique : données histopathologiques	p. 50
Tableau VI	Principales causes infectieuses et parasitaires pouvant simuler une M.I.I. (R.C.H ou M.C.)	p. 52
Tableau VII	Calcul de l'indice de Best ou C.D.A.I.	p. 54
Tableau VIII	Calcul de l'indice de Van Hees	p. 54
Tableau IX	Incidence de la M.C. en France et dans le monde	p. 59
Tableau X	Fonction effectrice des peptides neuroendocriniens	p.83
Tableau XI	Peptides neuroendocrines produits par les cellules immunocompétentes	p. 84
Tableau XII	Traitement symptomatique de la M.C.	p. 95
Tableau XIII	Traitement des poussées de M.C. par corticothérapie : résultats à court et moyen terme	p.95
Tableau XIV	Essai américain, traitement d'attaque des poussées de M.C.	p. 93
Tableau XV	Essai européen, traitement d'attaque des poussées de M.C.	p. 93
Tableau XVI	Les effets secondaires de la SZP	p. 99

Tableau XVII	Les nouveaux salicylés utilisés dans le traitement de la M.C.	p.103
Tableau XVIII	Résultats des essais controlés du 5-ASA dans le traitement des poussées de la M.C	p. 105
Tableau XIX	Efficacité de la mésalazine dans la prévention des rechutes après chirurgie et dans la prophylaxie de la M.C.	p. 107
Tableau XX	Immunosuppresseur et maladie de Crohn	p. 112
Tableau XXI	Etiologie de la dénutrition au cours de la maladie de Crohn	p. 133
Tableau XXII	Principales manifestations cliniques et biologiques de la dénutrition	p.138
Tableau XXIII	Classification et caractéristiques des différentes fibres alimentaires	p. 144
Tableau XXIV	Composition des principales préparations utilisées au cours des essais de maladie de Crohn	p. 158
Tableau XXV	Etude controlée comparant l'efficacité du traitement corticoïde à la NE élémentaire ou semi élémentaire dans la M.C	p. 173
Tableau XXVI	Comparaison de l'efficacité des différentes assistances nutritionnelles	p. 176
Tableau XXVII	Principales indications déterminant le choix d'une technique de nutrition artificielle	p. 180
Tableau XXVIII	Résultats de l'assistance nutritionnelle en pédiatrie	p. 187
Tableau XXIX	Effets thérapeutiques et nutritionnels de la nutrition artificielle	p. 192

Figure 1	Aspects macroscopiques de la maladie de Crohn : principales lésions	p.25
Figure 2	Examens radiologiques. Principales anomalies	p. 45
Figure 3	Incidence pour 10 ⁵ habitants de la maladie de Crohn par tranche d'âge et selon le sexe dans la région Nord Pas de Calais et la Somme en 1988	p. 61
Figure 4	La réponse aux antigènes	p. 75
Figure 5	Métabolite de l'acide arachidonique	p. 79
Figure 6	Schéma pathologique de la maladie de Crohn	p.86
Figure 7	Localisation de l'action des différents traitements utilisés dans la maladie de Crohn	p. 90
Figure 8	Site d'absorption des nutriments le long du petit intestin	p. 130

PLAN

Introduction p.20

Première partie : anatomopathologie, manifestations cliniques et diagnostique de la M.C p.22

Anatomopathologie de la maladie de Crohn

I) DISTRIBUTION DES LESIONS p.23

1°) Topographie p.23

2°) Nombre de lésions p.23

3°) Etendue des lésions p.23

4°) Hétérogénéité des lésions p.24

II) ASPECT MACROSCOPIQUE p.24

1°) Les lésions intestinales p.24

2°) Aspect extérieur de l'intestin p.26

III) ASPECT MICROSCOPIQUE p.27

1°) Aspect général p.27

2°) Les ulcérations p.27

3°) Inflammations pariétale p.27

4°) Autres lésions p.28

Manifestations cliniques

I) MANIFESTATIONS INTESTINALES	p.29
A) Symptomes habituels de la maladie de Crohn	p.29
1°) Diarrhée	p.29
2°) Douleurs abdominales	p.31
3°) Lésions anales	p.31
4°) Rectorragies	p.32
5°) Autres signes digestifs	p.32
B) Complications intestinales da la M.C	p.32
1°) Les occlusions	p.33
2°) Les abcès	p.33
3°) Les fistules intestinales	p.33
4°) Les complications ano-périnéales	p.34
5°) Autres complications intestinales	p.35
II) MANIFESTATIONS GENERALES	p.35
1°) Altération de l'état général - Dénutrition	p.35
2°) Fièvre	p.36
III) MANIFESTATIONS EXTRA INTESTINALES DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (M.I.C.I.)	p.37
1°) Manifestations ostéo-articulaires	p.37
2°) Manifestations cutanéomuqueuses	p.38
3°) Manifestations oculaires	p.42
4°) Manifestations hépato-biliaires et pancréatiques	p.42
5°) Manifestations rénales et gynécologiques	p.42

- 6°) Manifestations vasculaires p.42
- 7°) Autres manifestations p.42

Diagnostic

I) ARGUMENTS CLINIQUES p.43

II) EXAMENS COMPLEMENTAIRES p.43

1°) Biologie p.43

- a) Examen sanguin p.43
- b) Examen des selles p.44

2°) Radiologie p.44

- a) Méthodes p.44
- b) Résultats p.44

3°) Endoscopie et biopsie p.46

- a) L'endoscopie p.46
- b) Les biopsies p.46

III) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL p.47

1°) Diagnostic différentiel entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique p.47

2°) Diagnostic différentiel avec les maladies infectieuses et parasitaires p.51

- a) Causes infectieuses p.51
- b) Causes parasitaires p.51

3°) Diagnostic différentiel avec d'autres affections intestinales p.51

IV) INDICES D'ACTIVITE DE LA MALADIE DE CROHN p.53

1°) Indices cliniques p.53

- a) Indice de Best ou Crohn's Disease Activity Index (C.D.A.I.) p.53

b) Index d'Harvey et de Bradshaw	p.53
c) Indice de Van Hees	p.55
2°) Indices biologiques	p.55
3°) Indice morphologique	p.55
4°) Conclusion	p.56
Deuxième partie : épidémiologie, hypothèses étiologiques et physiopathologiques.	p.57

Epidémiologie

I) INCIDENCE ET PREVALENCE DE LA MALADIE DE CROHN	p.58
1°) Distribution dans le monde	p.58
2°) Epidémiologie en France	p.60
3°) Gradient de fréquence "ville-campagne"	p.62
4°) Conclusion	p.62
II) INCIDENCE EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE	p.62
III) LOCALISATION INITIALE DE LA MALADIE DE CROHN EN FONCTION DE L'AGE DE DEBUT DE LA MALDIE	p.63
IV) FACTEURS ETHNIQUES	p.63

Hypothèses étiologiques et physiopathologiques

I) FACTEURS GENETIQUES	p.64
1°) Histoires familiales	p.64
2°) Etude des jumeaux	p.64
3°) Autres arguments	p.65

II) FACTEURS D'ENVIRONNEMENT	p.67
1°) Alimentation	p.67
2°) Mode de vie - Statuts sociaux et professionnels	p.69
3°) Facteurs psychologiques	p.69
4°) Autres facteurs d'environnement	p.69
III) FACTEURS INFECTIEUX	p.70
1°) Bactéries	p.70
2°) Virus	p.71
IV) FACTEURS IMMUNOLOGIQUES	p.72
- Modifications immunologiques sériques	p.72
- Modifications immunologiques digestives	p.74
A) Rappels : fonctionnement immunologique de la muqueuse digestive	p.74
B) Modifications immunologiques digestives et pathogénie de la maladie de Crohn	p.76
1°) Lymphocytes, macrophages, polynucléaires, mastocytes	p.76
* Etude analytique	p.76
a) Augmentation des lymphocytes	p.77
b) Augmentation des macrophages	p.77
c) Augmentation des polynucléaires	p.77
d) Augmentation des mastocytes	p.78
* Effets physiopathologiques des médiateurs de l'inflammation	p.78
a) Métabolites réactifs de l'oxygène	p.78
b) Facteur activateur plaquettaire	p.78
c) Métabolites de l'acide arachidonique	p.80

2°) Cellules épithéliales	p.80
3°) Cellules endothéliales	p.81
4°) Cellules neuroendocrines et peptides neuroendocrines	p.81
5°) Rôle des bactéries intestinales normales du tube digestif	p.82
C) Théories immunologiques	p.85
D) Schéma pathologique	p.85
Conclusion	p.87
<u>Troisième partie</u> : traitement curatif et chirurgical de la maladie de Crohn	p.88
Introduction	p.89
I) TRAITEMENT CURATIF DE LA MALADIE DE CROHN	p.91
A) Traitement symptomatique	p.91
1°) Traitement des douleurs abdominales	p.91
2°) Traitement de la diarrhée	p.91
3°) Traitement des manifestations articulaires périphériques	p.91
4°) Divers	p.91
B) La corticothérapie	p.92
1°) Généralités	p.92
2°) Efficacité thérapeutique	p.92
a) Maladie de Crohn en poussée	p.92
b) Maladie de Crohn en rémission	p.96
c) Maladie de Crohn chroniquement active	p.96
d) Formes anales et périanales	p.97
3°) Les nouveaux corticoïdes dans la maladie de Crohn	p.97

a) Le fluticasone propionate	p.97
b) Le budesonide	p.98
C) Les dérivés salicylés	p.98
1°) La salazosulfapyridine	p.100
a) Généralité	p.100
b) Efficacité thérapeutique	p.100
2°) Les nouveaux dérivés de la salazosulfapyridine	p.102
a) Généralités	p.102
b) Efficacité thérapeutique de la mésalazine	p.104
c) Efficacité thérapeutique de l'olzalazine	p.108
D) Le Métronidazole	p.109
1°) Mode d'action	p.109
2°) Efficacité thérapeutique	p.109
a) Formes ano-périanales de la maladie	p.109
b) Poussées intestinales de la maladie	p.110
E) Les immunosuppresseurs	p.110
1°) L'Azathioprine et la 6-Mercaptopurine	p.110
a) Indication dans la maladie de Crohn	p.110
b) Limite du traitement par azathioprine ou 6-mercaptopurine	p.113
2°) Le Méthotrexate	p.113
a) Généralités	p.113
b) Efficacité thérapeutique	p.114
3°) La ciclosporine	p.115
a) Généralités	p.115
b) Efficacité thérapeutique	p.116
F) Divers	p.117
II) TRAITEMENT CHIRURGICAL	p.119

A) Introduction	p.119
B) Indications	p.119
1°) Poussées aiguës intestinales	p.119
2°) Echec au traitement médical	p.120
3°) Autres indications	p.120
C) Méthodes	p.120
1°) Les dérivations intestinales internes	p.120
2°) Les résections intestinales	p.121
a) Comment réséquer	p.121
b) Les différentes résections intestinales	p.121
3°) La stricturoplastie	p.123
D) Problèmes liés à la chirurgie	p.123
1°) La mortalité et la morbidité	p.123
2°) Problèmes liés à l'étendue de la résection	p.124
3°) Les récurrences post-chirurgicales	p.124
<u>Quatrième partie</u> : place de la nutrition dans la maladie de Crohn	p.126
I) ETAT NUTRITIONNEL DES PATIENTS AYANT UNE M.C	p.127
A) Causes de la dénutrition	p.127
1°) Réduction des apports alimentaires	p.127
2°) Besoins nutritionnels accrus	p.128
3°) Malabsorption intestinale	p.128
a) Rôle des résections intestinales du grêle	p.129
1- Rôle du jéjunum et de l'iléon dans l'absorption des nutriments	p.129

2- Conséquence des résections courtes du grêle : grêle restant supérieur à 150cm	p.131
3- Conséquence des résections étendues du grêle : grêle restant compris entre 40 et 120 cm	p.132
4- Facteurs aggravants les résections intestinales	p.134
5- Adaptation du grêle restant	p.134
b) Rôle de la pullulation bactérienne du grêle	p.135
1- Aggravation de la stéatorrhée	p.135
2- Aggravation de la malabsorption des sucres et des acides aminés	p.136
3- Aggravation de la malabsorption de la vitamine B12	p.136
4- Production accrue de toxines bactériennes	p.136
4°) Augmentation des pertes digestives	p.137
B) Manifestations de la dénutrition	p.137
1°) Manifestations cliniques	p.139
2°) Manifestations biologiques	p.139
C) Conséquences de la dénutrition	p.139
D) But premier du traitement diététique	p.139
II) LE REGIME PAR VOIE ORALE	p.141
A) Relation entre M.C et alimentation	p.141
B) Le régime alimentaire de la M.C	p.142
1°) Définition et caractéristique du régime alimentaire dans la M.C	p.142
2°) Le régime sans résidu	p.143
a) Rappel sur les fibres alimentaires	p.143
1-Classification et caractéristiques	p.143
2- Effets physiologiques des fibres	p.145
3-Sources et teneurs en fibres alimentaires	p.145

b) Le régime sans résidu au sens strict	p.145
c) Le régime sans résidu au sens large	p.146
d) Exemples d'une alimentation progressive d'un sujet ayant une M.C : service de diététique au CHRU de Limoges	p.147
C) Les produits de complémentation orale	p.148
III) LES TECHNIQUES D'ASSISTANCE NUTRITIONNELLE AU COURS DE LA MALADIE DE CROHN	p.150
A) La nutrition entérale (NE)	p.150
1°) Généralités	p.150
2°) Techniques de l'alimentation entérale au cours de la maladie de Crohn	p.152
a) Voie d'administration : la voie nasogastrique	p.152
b) Mode et système d'administration	p.152
3°) Les mélanges nutritifs de la M.C	p.154
a) Composition	p.154
1- Les protéines	p.154
2- Les glucides	p.155
3- Les lipides	p.155
4- Les vitamines, électrolytes, oligo-éléments	p.156
b) Classification des mélanges nutritifs	p.156
1- Les produits polymériques de la M.C	p.156
2- Les produits semi élémentaires	p.156
3- Les produits monomériques ou élémentaires	p.157
c) Propriétés des mélanges nutritifs et répartition des apports	p.159
1- Densité calorique	p.159
2- Distribution calorique des nutriments énergétiques	p.160
3- Niveau des apports calorico azotés au cours de la maladie de Crohn	p.161
4- Osmolalité - Osmolarité	p.161
5- Viscosité	p.162
6- Stérilité, Ph, homogénéité	p.162

7- Teneur en lactose	p.162
8- Quantité de résidu	p.162
9- Tolérance	p.162
4°) Nutrition entérale à domicile	p.162
B) La nutrition parentérale totale (NPT)	p.163
1°) Généralité	p.163
2°) Techniques	p.164
a) Voie d'administration	p.164
1- NP par voie périphérique	p.164
2- NP par voie centrale	p.165
b) Mode et système d'administration	p.165
3°) Les mélanges nutritifs	p.166
a) Composition des mélanges nutritifs en NP fait au CHRU de Limoges	p.166
1- Glucides	p.166
2- Lipides	p.166
3- Protides	p.166
b) Répartition des apports	p.167
c) Exemples de menus	p.167
1- NP centrale	p.167
2- NP périphérique	p.169
4°) La NP à domicile	p.169
C) Les solutés ioniques, les oligo-éléments, et les vitamines	p.170
1°) Les solutés ioniques	p.170
2°) Les oligo-éléments	p.170
3°) Les vitamines	p.170
IV) EFFICACITE PROPRE DE LA NUTRITION ARTIFICIELLE AU COURS DES POUSSEES AIGUES DE M.C	p.171

A) Résultats à courts termes des études contrôlées	p.171
1°) Efficacité de la nutrition parentérale (NP)	p.171
2°) Efficacité de la nutrition entérale (NE)	p.172
B) Résultats à long terme	p.174
C) Influence des modalités d'assistance nutritionnelle dans l'obtention des rémissions	p.174
1°) Nutrition parentérale	p.174
2°) Nutrition entérale	p.175
a) Nutrition entérale polymérique (NEP) et nutrition entérale élémentaire (NEE)	p.175
b) Nutrition entérale semi élémentaire (NESE) et nutrition entérale élémentaire (NEE)	p.177
3°) Comparaison entre nutrition entérale (NE) et nutrition parentérale (NP)	p.177
V) INDICATIONS DE LA NUTRITION ARTIFICIELLE DANS LA M.C	p.178
A) Poussées aiguës de maladie de Crohn	p. 178
B) Corticorésistance (CR) et corticodépendance (CD)	p.178
1°) Corticorésistance	p.178
2°) Corticodépendance	p.179
C) Formes étendues du grêle	p.181
D) Formes compliquées	p.181
1°) Fistules - sténoses	p.181
2°) Colites aiguës graves en poussée	p.183
3°) Lésions anopérianales sévères	p.183
4°) Dénutrition isolée	p.183

5°) Grêle court	p.184
E) Nutrition péri-opératoire	p.184
1°) Nutrition pré-opératoire	p.184
2°) Nutrition post-opératoire	p.185
F) Formes de l'enfant	p.185
1°) M.C en poussée de l'enfant	p.185
2°) Résultats à long terme	p.186
3°) Résultats sur la croissance	p.186
VI) MECANISMES D'ACTION DE L'ASSISTANCE NUTRITIONNELLE	p.190
1°) Effet nutritionnel	p.190
2°) Effet de mise au repos	p.193
3°) Rôle des substrats énergétiques	p.195
1- La glutamine	p.195
2- Les acides gras à chaîne courte	p.197
3- Les anti-oxydants et les acides gras omega3	p.197
4°) Conclusion	p.197
Conclusion	p.198
Bibliographie	p.200
Annexes	p.222
Tableaux et figures	p.229



RESUME :

La maladie de Crohn est une maladie chronique évoluant par poussée. Elle comporte des manifestations cliniques intestinales générales et extra-intestinales.

Son traitement repose d'abord sur les corticoïdes la salazopyrine, la mésalazine et le métronydazole.

Les immunosuppresseurs comme l'azathioprine, le méthotrexate et la ciclosporine sont utilisés en deuxième intention ou dans les formes très sévères.

Cette thèse s'intéresse particulièrement à l'état nutritionnel des patients atteints de maladie de Crohn, aux causes de cette dénutrition et aux différents traitements utilisés : régime sans résidu, nutrition artificielle, entérale ou parentérale.

Les études concernant la nutrition artificielle ont suggéré un rôle thérapeutique curatif de cette dernière sur les poussées de maladie de Crohn

En fait, le recours à la nutrition artificielle dans le traitement de la maladie de Crohn semble intéressant.

L'utilisation de substrats privilégiés du grêle et la compréhension du mécanisme d'action de la nutrition artificielle devraient permettre le développement de traitements étiopathogéniques.

MOTS CLES :

- Crohn (maladie de)
- Dénutrition
- Nutrition
- Fibres alimentaires
- Régime sans résidu

