

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**Faculté de pharmacie**



Année 2004

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 147927 0

Thèse n° 335 **11**

**Guide pratique de  
la maladie de Crohn**

**Thèse**

Pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

*présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2004*

*par*

**Christina DE ALMEIDA**

Née le 6 janvier 1980 à Périgueux (Dordogne)

**Examineurs de la thèse**

Monsieur le Professeur BUXERAUD.....Président  
Madame COOK-MOREAU, maître de conférences.....Directeur de thèse  
Monsieur le Professeur PILLEGAND.....Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

### DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

### ASSESEURS

Monsieur le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

### PROFESSEURS

**BENEYTOU** Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

**BOSGIRAUD** Claudine

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

**BOTINEAU** Michel

BOTANIQUE CRYPTOGRAMIE

**BROSSARD** Claude

PHARMACIE GALENIQUE

**BUXERAUD** Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

**CARDOT** Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

**CHULIA** Albert

PHARMACOGNOSIE

**CHULIA** Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

**DELAGE** Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

**DREYFUSS** Gilles

PARASITOLOGIE

**DUROUX** Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

**GHESTEM** Axel

BOTANIQUE - CRYPTOGRAMIE

**HABRIOUX** Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

**LACHATRE** Gérard

TOXICOLOGIE

**MOESCH** Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

**LOUDART** Nicole

PHARMACODYNAMIE

### SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

## MAITRES DE CONFERENCES

<b>ALLAIS</b> Daovy	PHARMACOGNOSIE
<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE
<b>CARDI</b> Patrice	PHYSIOLOGIE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>EA KIM</b> Leng (CLM)	PHARMACODYNAMIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE
<b>JAMBUT</b> Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>LAGORCE</b> Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
<b>LARTIGUE</b> Martine	PHARMACODYNAMIE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>MOREAU</b> Jeanne	IMMUNOLOGIE
<b>PARTOUCHE</b> Christian	PHYSIOLOGIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOMATHEMATIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOMATHEMATIQUE ET INFORMATIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	INFORMATIQUE

## PROFESSEUR CERTIFIE

<b>MARBOUTY</b> Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

## ATER

<b>BELLET</b> Virginie
<b>DUCHIRON</b> Cécile

## REMERCIEMENTS

**A Madame Jeanne COOK-MOREAU**, maître de conférences d'immunologie,

qui a accepté avec gentillesse de diriger cette thèse.

Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement d'immunologie qui m'a permis d'apprécier cette matière. Je tiens à vous témoigner ma sincère gratitude pour vos recommandations ainsi que pour le temps que vous m'avez consacré pour l'élaboration de cette thèse.

**A Monsieur Jacques BUXERAUD**, professeur de chimie thérapeutique,

qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

Je vous présente ma profonde reconnaissance pour l'ensemble de votre enseignement au cours de mes études de pharmacie et vous remercie de l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail.

**A Monsieur Bernard PILLEGAND**, chef de service d'hépatogastroentérologie du C.H.U.

de Limoges et professeur d'hépatogastroentérologie,

qui a accepté avec spontanéité de faire partie des membres de ce jury.

Je tiens à vous témoigner ma profonde gratitude pour les commentaires et les informations que vous m'avez fournis pour l'élaboration de cette thèse ainsi que pour votre aimable disponibilité.

**A mes parents,**

Qu'ils trouvent dans cette thèse la récompense de tous leurs sacrifices. Je vous remercie pour tout l'amour que vous m'avez témoigné par votre soutien et votre réconfort tout au long de ces études. J'espère que vous serez aussi fiers de moi que je le suis de vous.

**A ma sœur et à Kevin,**

Je vous remercie pour toutes les heures passées au téléphone à me réconforter et à m'encourager. Je vous témoigne ici toute mon affection.

**A Richard,**

Je te remercie pour ton soutien inestimable, pour tout le temps et la patience que tu m'a accordés. Sois assuré de mon éternelle reconnaissance.

**A « ma voisine préférée »,**

qui m'a aidé à achever ce travail. Merci de ton aide et pour tous les bons moments passés ensemble.

**A tous, je dédie ce travail.**

## LISTE DES ABREVIATIONS

- 5 ASA : acide 5 aminosalicylique (= mésalazine)  
6 MP : 6 mercaptopurine  
Ac : anticorps  
ADN : acide desoxyribonucléique  
Ag : antigènes  
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
ASCA : anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*  
ATB : antibiotique  
AZA : azathioprine  
CARD : CApase Recruitment Domain  
CDAI : Crohn's Disease Activity Index  
CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity  
cp : comprimé  
CRP : protéine C réactive  
CT : corticoïdes  
GRE : Glucocorticoid Responsive Element ou élément de réponse à l'hormone  
IFN $\gamma$  : interféron gamma  
Ig : immunoglobuline  
IL : interleukine  
IL1RA : antagoniste du récepteur de l'interleukine 1  
IM : intramusculaire  
IS : immunosupresseur  
IV : intraveineuse  
L : lymphocyte  
LAP : lésions anopérinéales  
LB : lymphocyte B  
LIE : lymphocytes intraépithéliaux  
LRR : Leucine Rich Repeats  
LT : lymphocyte T  
LTh1 : lymphocyte T helper 1

LTh2 : lymphocyte T helper 2  
MAP : manifestations anopérinéales  
MC : maladie de Crohn  
MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales  
MTX : méthotrexate  
NA : nutrition artificielle  
NBD : Nucleotide Binding Domain  
NE : nutrition entérale  
NP : nutrition parentérale  
pANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles  
PCDAI : Pediatric Crohn's Disease Activity Index  
Rc : récepteur  
RCH : rectocolite hémorragique  
SC : sous cutanée  
SZP : salazopyrine  
TGF $\beta$  : Transforming Growth Factor bêta  
TNF $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor alpha

# PLAN

## INTRODUCTION

### 1<sup>ère</sup> Partie : LA PATHOLOGIE

#### I Epidémiologie

##### A. Incidence et prévalence

1. Taux d'incidence
2. Taux de prévalence

##### B. Répartition

1. Répartition géographique
2. Evolution de la répartition

##### C. Sex ratio et âge

1. Sex ratio
2. Age

#### II Etiopathogénie

##### A. Facteurs immunologiques

1. Rappel sur le système immunitaire intestinal
2. Modifications immunologiques au cours de la MC

##### B. Facteurs génétiques

1. Arguments en faveur de l'intervention de facteurs génétiques
2. Gène de susceptibilité de la MC : CARD15

##### C. Facteurs infectieux

1. Arguments en faveur de l'intervention de facteurs infectieux.
2. Les hypothèses

##### D. Facteurs environnementaux

1. Facteurs alimentaires
2. Facteurs iatrogènes
3. Conditions de vie pendant l'enfance
4. Facteurs psychologiques : le stress

## 5. Tabac

### III Anatomopathologie et clinique

#### A. Anatomie pathologique

1. Topographie des lésions
2. Aspect macroscopique des lésions
3. Aspect microscopique des lésions

#### B. Manifestations cliniques

1. Manifestations digestives
2. Manifestations générales
3. Manifestations anopérinéales
4. Complications digestives
5. Manifestations extradigestives

#### C. Evolution et pronostic

1. Evaluation de l'activité
2. Histoire naturelle de la MC
3. Pronostic

#### D. Qualité et espérance de vie

1. Qualité de vie
2. Espérance de vie

### IV Diagnostic

#### A. Diagnostic positif : examens cliniques et paracliniques

1. Examens cliniques
2. Examens biologiques
3. Examens bactériologiques et parasitologiques
4. Examens endoscopiques
5. Examens histologiques
6. Examens radiologiques

#### B. Diagnostic différentiel

1. RCH
2. Causes infectieuses
3. Causes iatrogènes

#### 4. Autres diagnostics

## 2<sup>ème</sup> Partie : LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

### I Les dérivés salicylés

#### A. Sulfasalazine Salazopyrine® (SZP)

#### B. Mésalazine Pentasa®, Rowasa®, Fivasa®

1. Indications
2. Structure chimique
3. Présentation galénique et pharmacocinétique
4. Mécanisme d'action
5. Efficacité
6. Posologie et mode d'administration
7. Contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses

### II Les Corticoïdes

#### A. Indications

#### B. Corticothérapie à effet systémique

1. Structure chimique
2. Propriétés pharmacocinétiques
3. Efficacité
4. Posologie et mode d'administration

#### C. Corticothérapie par voie rectale

1. Structure chimique
2. Propriétés pharmacocinétiques
3. Efficacité
4. Posologie et mode d'administration

#### D. Budésonide Entocort®

1. Structure chimique
2. Présentation galénique et propriétés pharmacocinétiques
3. Efficacité
4. Posologie et mode d'administration

#### E. Mécanisme d'action

1. Généralités

2. Effets thérapeutiques
  3. Effets non thérapeutiques
  4. Particularités du budésonide
- F. Contre-indications
- G. Effets indésirables
1. Manifestations osseuses
  2. Rétention hydrosodée et déplétion potassique
  3. Troubles protéiques, lipidiques et glucidiques
  4. Troubles digestifs
  5. Risque infectieux
  6. Troubles endocriniens
  7. Autres troubles
- H. Corticodépendance et corticorésistance
- I. Interactions médicamenteuses

### III Les Immunosupresseurs

- A. Azathioprine Imurel®, 6 mercaptopurine Purinethol®
1. Indications
  2. Structure chimique
  3. Propriétés pharmacocinétiques
  4. Mécanisme d'action
  5. Efficacité
  6. Posologie et mode d'administration
  7. Contre-indications
  8. Effets indésirables
  9. Interactions médicamenteuses
- B. Méthotrexate
1. Indications
  2. Structure chimique
  3. Propriétés pharmacocinétiques
  4. Mécanisme d'action
  5. Efficacité
  6. Posologie et mode d'administration

7. Contre-indications
  8. Effets indésirables
  9. Interactions médicamenteuses
- C. Ciclosporine Sandimmun®, Néoral®

#### IV Immunomodulateur : Anticorps anti-TNF $\alpha$ , Infliximab Remicade®

- A. Indications
- B. Description de la molécule
- C. Propriétés pharmacocinétiques
  1. Concentration moyenne maximale
  2. Volume de distribution, métabolisme et élimination
  3. Variété cinétique
- D. Mécanisme d'action
  1. Le TNF $\alpha$
  2. L'anti-TNF $\alpha$
- E. Efficacité
  1. MC réfractaire active sévère
  2. MC réfractaire fistulisée
  3. Maintien en rémission
- F. Posologie
- G. Présentation et mode d'administration
- H. Contre-indications
- I. Effets indésirables
- J. Interactions médicamenteuses

#### V Les Antibiotiques

- A. Indications
- B. Métronidazole Flagyl®
  1. Structure chimique
  2. Présentation galénique et propriétés pharmacocinétiques
  3. Mécanisme d'action
  4. Contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses
- C. Ciprofloxacine Ciflox®

1. Structure chimique
  2. Présentation galénique et propriétés pharmacocinétiques
  3. Mécanisme d'action
  4. Contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses
- D. Efficacité de l'antibiothérapie dans la MC
1. Poussées
  2. Maintien en rémission
  3. LAP et fistules
  4. Prévention des récurrences postopératoires
- E. Posologies

## VI Traitement symptomatique

- A. Traitement des douleurs
- B. Traitement de la diarrhée
- C. Traitement des troubles psychosociaux
- D. Sevrage tabagique
- E. Prévention de l'anémie
- F. Prophylaxie des thromboses veineuses profondes
- G. Prise en charge de l'ostéopénie

## 3<sup>ème</sup> partie : LES AUTRES TRAITEMENTS ET LES CAS PARTICULIERS

### I Traitement nutritionnel

- A. Les régimes alimentaires
  1. La recommandation diététique essentielle
  2. Principe des régimes
  3. Alimentation chez les patients en rémission ou présentant des symptômes modérés
  4. Régime lors de poussées évolutives
- B. Nutrition artificielle
  1. Efficacité
  2. Indications
  3. Modalités pratiques
  4. Contre-indications

## II Traitement chirurgical

- A. Indications et principe de la chirurgie dans la MC
- B. Les interventions chirurgicales
  - 1. MC iléale
  - 2. MC colique
  - 3. Lésions du rectum et de l'anus
- C. Après l'intervention
  - 1. Les récidives
  - 2. Les séquelles
  - 3. Les stomies et leur appareillage

## III MC et grossesse

- A. MC et fertilité
- B. Risque de transmission de la MC
- C. Effets de la grossesse sur la MC
- D. Effets de la MC sur la grossesse
- E. Médicaments au cours de la grossesse
  - 1. Dérivés salicylés
  - 2. Corticoïdes
  - 3. Azathioprine et 6 mercaptopurine
  - 4. Méthotrexate
  - 5. Ciclosporine
  - 6. Infliximab
  - 7. Antibiotiques
- F. Médicaments et allaitement

## IV MC chez l'enfant

- A. Symptomatologie de la MC chez l'enfant
- B. Traitement de la MC chez l'enfant
- C. La vie quotidienne des jeunes malades

## CONCLUSION

## INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) fait partie du groupe des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), au même titre que la rectocolite hémorragique (RCH) et les colites indéterminées.

C'est, en effet, une affection inflammatoire, chronique, d'étiologie encore inconnue, qui contrairement à la RCH qui reste localisée au rectum et/ou au côlon, s'observe à n'importe quel segment du tube digestif, mais atteint le plus souvent la portion terminale du grêle, le côlon et/ou la région anale. Maladie chronique, elle alterne des phases d'activité d'intensité variable et des phases de rémission plus ou moins complètes.

Sa paternité revient à Crohn, médecin américain, qui avec ses collaborateurs Ginsburg et Oppenheimer, décrit, en 1932, 14 cas d'iléite terminale. Son existence est, sans nul doute, bien antérieure mais, avant les progrès de la radiologie, il était impossible de connaître la nature des lésions intestinales à l'origine de symptômes banals tels que diarrhée, douleurs abdominales, amaigrissement, asthénie, fièvre. En revanche, le cadre de la maladie s'est rapidement élargi avec l'observation des mêmes anomalies tissulaires sur d'autres segments du tube digestif, ce qui a permis d'aboutir à la définition actuelle de la MC.

Cette thèse a été rédigée dans l'intention d'apporter aux pharmaciens des informations sur cette maladie, dite rare mais de plus en plus fréquente, afin qu'ils puissent, devant un patient atteint de cette affection ou de son entourage, mieux les accueillir, les écouter, les rassurer et les conseiller.

**1<sup>ère</sup> partie :**

**LA PATHOLOGIE**

# **I EPIDEMIOLOGIE**

L'épidémiologie est l'étude des facteurs déterminant la fréquence et la distribution des maladies dans les populations humaines.

## **A. Incidence et prévalence**

### **1. Taux d'incidence**

L'incidence est le nombre de nouveaux cas d'une maladie dans une population pendant un temps donné (généralement pendant une année).

Selon plusieurs registres français, le taux d'incidence annuel des MICI, en France, est voisin de 10 pour 100 000 habitants, si l'on additionne les cas de RCH et de MC [72].

En ce qui concerne la MC seule, ce taux est évalué à 5 pour 100 000 habitants (la fourchette allant de 1 à 10) [23] ; le nombre de nouveaux cas annuels, en France, étant de 1 500 à 2 000 [5].

Il faut noter ici que la France et la Belgique sont les deux seuls pays où l'incidence de la MC est supérieure à celle de la RCH (3,7 pour 100 000 habitants dans le nord-ouest de la France, selon le registre EPIMAD). En effet, la majorité des études épidémiologiques montre que la RCH est habituellement plus fréquente que la MC [75].

### **2. Taux de prévalence**

La prévalence est le nombre de malades à un moment donné ou pendant une durée d'observation retenue. On tient compte ici des cas nouveaux comme des cas anciens.

A partir des chiffres d'incidence des registres français, des extrapolations permettent d'estimer le nombre de malades atteints de MICI à environ 100 000 (la fourchette allant de 60 000 à 120 000), soit 0,1 % à 0,2 % de la population [72].

Le nombre de malades atteints de MC, en France, serait de plus de 50 000 [5] ; le taux de prévalence étant évalué de 10 à 100 pour 100 000 habitants [23].

## **B. Répartition**

### **1. Répartition géographique**

La MC est une affection cosmopolite : des cas isolés ont été rapportés dans presque toutes les régions du monde. Mais l'incidence varie de manière importante selon les pays.

La MC est ainsi plus fréquente dans l'hémisphère Nord (Nord de l'Europe et Amérique du Nord) que dans l'hémisphère Sud, à l'exception notable des populations blanches d'Australie, de Nouvelle-Zélande et d'Afrique du Sud [35].

Au sein de l'hémisphère Nord, ce gradient Nord/Sud existe également. En Europe, la MC est globalement moins fréquente dans le pourtour méditerranéen qu'au nord. Et en Amérique du Nord, un gradient entre le nord à forte incidence et le sud à faible incidence a été mis en évidence [35].

En France, le gradient Nord/Sud se retrouve tout particulièrement, la France se situant à cheval sur l'Europe du Nord et l'Europe du Sud.

Ainsi, dans le nord-ouest de la France, selon le registre EPIMAD, l'incidence standardisée moyenne de la MC est de 5,6 pour 100 000 habitants [75], alors qu'une étude d'incidence en Midi-Pyrénées montre que celle-ci n'est que de 3,2 pour 100 000 habitants [69].

### **2. Evolution de la répartition [75]**

Il est classique d'admettre que, après une période de forte augmentation à partir des années 50, l'incidence des MICI a tendance à croître de manière plus lente, voire à se stabiliser depuis les années 80, dans les pays développés.

Toutefois, les données du registre EPIMAD montrent une évolution opposée entre la MC dont l'incidence a augmenté de 5,1 pour 100 000 habitants en 1988-1990 à 5,9 en 1997-1999, alors que celle de la RCH a diminué ; l'incidence globale des MICI restant stable.

De plus, bien que l'incidence des MICI semble se stabiliser dans les pays développés, il n'en va pas de même dans les pays en développement, où celle-ci continue d'augmenter.

De même, il existe une différence entre les pays d'Europe du Nord et d'Europe du Sud, où là aussi l'incidence augmente.

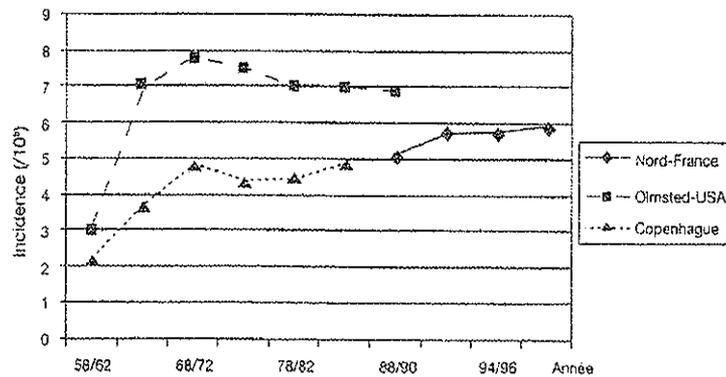


Fig 1 : Evolution de l'incidence de la MC [75].

## C. Sex ratio et âge

### 1. Sex ratio [75]

D'après le registre EPIMAD, la MC est plus fréquente chez la femme (6,2 pour 100 000 habitants) que chez l'homme (5,1 pour 100 000 habitants).

Le sex ratio est en moyenne de 1 à 1,3 soulignant ainsi une discrète prédominance féminine.

### 2. Age

L'âge moyen de début de la MC est de 27 ans, le pic d'incidence se situant entre 20 et 29 ans de manière similaire dans les deux sexes [75].

Cependant dans 20 % des cas, la maladie débute à l'adolescence ou, plus rarement dans l'enfance.

Les données épidémiologiques concernant les MICI chez l'enfant sont peu nombreuses, mais, d'après les résultats du registre EPIMAD, on peut dire que l'incidence de la MC chez l'enfant de moins de 17 ans marque une forte augmentation. En effet, cette incidence est passée de 2,1 à 2,6 pour 100 000 habitants entre 1988-1990 et 1997-1999 [4]. Néanmoins, il reste à confirmer que cette évolution correspond à une réelle augmentation et non pas à un diagnostic plus précoce.

Si les MICI peuvent débuter dans l'enfance, il arrive aussi qu'elles ne se révèlent que bien plus tard. Il est parfois même retrouvé, dans le cas de la MC, la notion d'un second pic d'incidence après 60 ans. Cependant, cette notion est souvent controversée. Par ailleurs, en Bretagne, les résultats du registre ABERMAD (1994-1997) ne la confirme point, puisque l'incidence chez ces sujets a été évaluée à 2,27 pour 100 000 habitants alors que chez les sujets de moins de 60 ans l'incidence était de 5,04 pour 100 000 habitants [55].

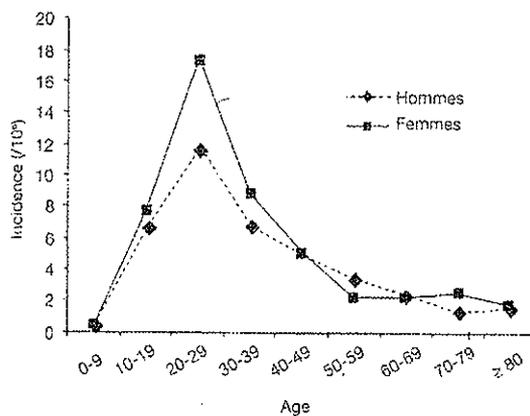


Fig 2 : Incidence de la MC par âge et par sexe dans le nord-ouest de la France (adapté du registre EPIMAD) [75].

## **II ETIOPATHOGENIE**

Les mécanismes qui conduisent aux lésions intestinales, et plus généralement aux symptômes de la maladie, sont au cœur des études menées à l'heure actuelle par les chercheurs. Leur compréhension permettrait, en effet, la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques.

On sait aujourd'hui que les lésions intestinales sont la conséquence d'une hyperactivation non contrôlée du système immunitaire muqueux, probablement déclenchée par des interactions complexes entre des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques.

A l'heure actuelle, l'étape d'initiation de la maladie reste donc encore à l'état d'hypothèses, mais un certain nombre de facteurs responsables ont été évoqués comme les facteurs immunologiques, génétiques, infectieux et environnementaux.

### **A. Facteurs immunologiques**

Plusieurs arguments sont en faveur du rôle majeur d'une perturbation du fonctionnement du système immunitaire intestinal dans la MC :

- la nature des lésions histologiques (présence d'infiltrats inflammatoires à prédominance lymphoplasmocytaire et, dans 40 à 60 % des cas, présence de granulomes tuberculoïdes) ;
- l'association à des manifestations extraintestinales de type articulaire et/ou cutané connues pour être en rapport avec des perturbations immunologiques ;
- l'effet favorable sur la MC de certains traitements modifiant l'immunité [5].

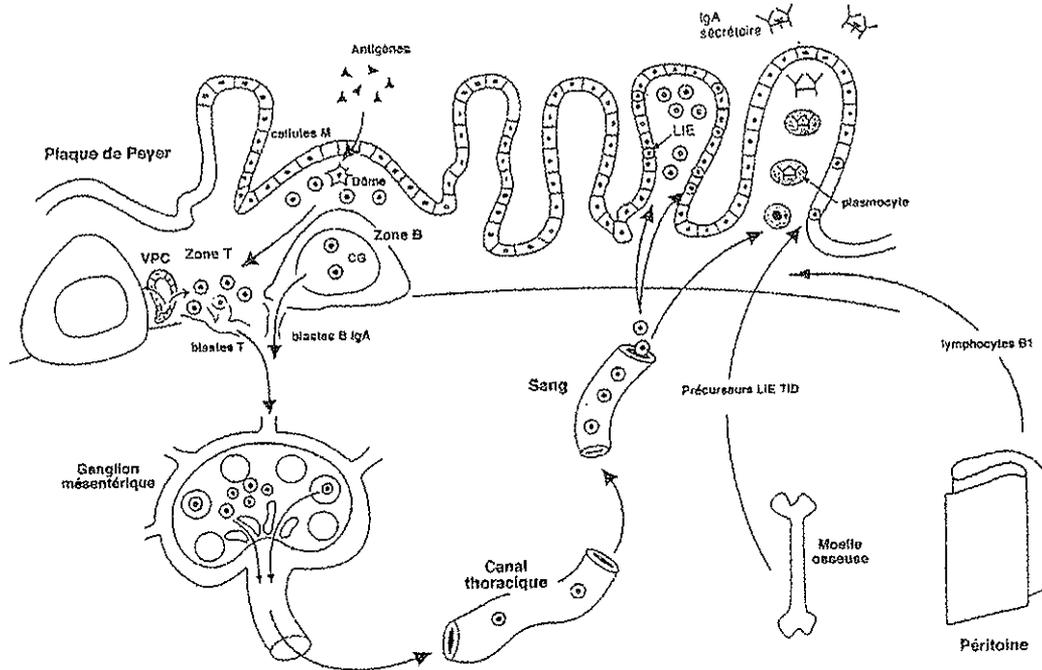
#### **1. Rappel sur le système immunitaire intestinal**

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

Le système immunitaire intestinal doit donc réaliser un compromis entre une défense efficace et l'absence d'une réponse inflammatoire excessive face à la stimulation immunitaire permanente.

## a) Organisation du système immunitaire intestinal

Un schéma et un résumé de l'organisation du système immunitaire intestinal sont présentés dans la figure suivante [17].



**Fig 3:** Organisation du système lymphoïde associé à l'intestin. Les plasmocytes et une partie des lymphocytes T qui peuplent la muqueuse proviennent de précurseurs blastiques sensibilisés aux antigènes intraluminaux dans les plaques de Peyer. Après avoir quitté les plaques de Peyer par le réseau lymphatique sous-séreux, ces lymphoblastes circulent dans les ganglions méésentériques, le canal thoracique puis le sang à travers un cycle hémolympatique, avant de retourner dans la muqueuse où ils se transforment en cellules matures effectrices. Une partie des plasmocytes à IgA proviendrait chez la souris de lymphocytes B particuliers (lymphocytes B1) se différenciant dans le péritoine. Une partie des lymphocytes T peuplant l'épithélium (LIE TID = lymphocytes intra-épithéliaux thymo-indépendants) proviendrait directement de la moelle osseuse et se différencierait dans le micro-environnement intestinal, peut-être au sein de formations lymphoïdes particulières, les cryptopatches (non figurés). Ce schéma résume les données établies chez la souris. L'existence de circuits comparables chez l'homme n'est pas établie.

### ➔ Plaques de Peyer : sensibilisation des lymphocytes [17]

Les plaques de Peyer sont constituées de nombreux follicules lymphoïdes, situés entre la muqueuse et la sous muqueuse. Dépourvues de villosités, les plaques de Peyer font directement saillie dans la lumière intestinale. Elles sont recouvertes uniquement par un épithélium spécialisé favorisant l'entrée des Ag, ce qui permet aux lymphocytes (L), qui les peuplent, de se sensibiliser au contact des antigènes intraluminaux.

### ➔ Migration des lymphocytes vers la muqueuse intestinale [17]

Les L sensibilisés (lymphoblastes ou blastes) quittent ensuite les plaques de Peyer pour rejoindre les ganglions méésentériques, qui favorisent, probablement, l'amplification des

réponses et la différenciation des L. Puis, ces L rejoignent, via le canal thoracique et la circulation générale, la muqueuse intestinale.

→ Muqueuse intestinale : compartiment effecteur

• Répartition des lymphocytes [17]

En situation normale, seuls les  $LT_{CD8}$  pénètrent dans l'épithélium, les plasmocytes (LB différenciés) et la majorité des  $LT_{CD4}$  reste dans la lamina propria (2<sup>ème</sup> couche de la muqueuse après l'épithélium) avec d'autres cellules immunitaires.

• Rôle des plasmocytes [17]

Dans la muqueuse intestinale, plus de 80% des plasmocytes sécrètent des immunoglobulines (Ig) A, dont le rôle principal est de complexer les bactéries dans la lumière intestinale. Ces IgA peuvent aussi complexer les Ag solubles alimentaires réduisant ainsi les risques de sensibilisation allergique. Enfin, elles sont nécessaires à la protection contre certains virus et parasites.

Les autres plasmocytes sécrètent des IgM qui peuvent remplacer les IgA, et des IgG qui contribuent de façon non négligeable au processus de défense.

• Rôle des lymphocytes T

Les LT sont nécessaires pour promouvoir la réponse des Ac et pour la protection contre les bactéries Gram-, les bactéries à multiplication intracellulaire, certains parasites et virus.

Comme nous l'avons dit, les LT se répartissent entre la lamina propria et l'épithélium ; et chaque groupe diffère par son environnement, son phénotype (CD4 ou CD8) et ses propriétés fonctionnelles.

L'activation des LT dans la lamina propria conduit à la synthèse de cytokines, qui sont des facteurs solubles régulant localement la réponse immunitaire, en assurant l'activation et le recrutement de nouvelles cellules.

Selon la nature des cytokines synthétisées, les  $LT_{CD4}$  peuvent se différencier en deux sous-populations :

- en Th1 qui orientent la réponse immunitaire vers un profil cellulaire (faisant intervenir cytokines et  $LT_{CD8}$ ) ;

- et/ou en Th2 qui orientent la réponse immunitaire vers un profil humoral (impliquant, via les cytokines produites par les Th2, le recrutement de LB, spécifiques de l'Ag à l'origine de la cascade immunitaire, qui produisent ensuite des Ig spécifiques).

Les deux sous-populations, Th1 et Th2, se régulent l'une l'autre par la production de cytokines, qui exercent une inhibition sur la sous-population réciproque [17].

Quant aux L intraépithéliaux (LIE), leur place exacte dans les défenses de la muqueuse est encore incomplètement définie.

Leur mode de reconnaissance, qui serait apparenté à celui des anticorps (Ac), suggère qu'ils constituent une première ligne de défense rapidement mobilisable [17].

Des études, effectuées *in vitro*, montrent que les LIE stimulés sont des cellules matures capables d'exercer une activité cytotoxique (cytolytique) et de synthétiser de nombreuses cytokines [82].

D'autres études, par contre, suggèrent que l'effet protecteur des LIE s'exerce à travers un effet régulateur de la réponse inflammatoire, par génération de  $LT_{CD8}$ , plus que par une action cytotoxique directe. En effet, les LIE expriment, pour la majorité, le corécepteur CD8. Or, à ce corécepteur CD8 peut se lier une glycoprotéine de la membrane des cellules épithéliales, la gp180. Cette liaison provoque une activation de la kinase p56 et transduit donc un signal, qui serait à l'origine de la prolifération de  $LT_{CD8}$  suppresseurs, c'est-à-dire de  $LT_{CD8}$  capables d'inhiber la prolifération d'autres L, régulant ainsi la réponse inflammatoire [124 ; 132].

## **b) Régulation de la réponse immunitaire intestinale**

### **➔ Défense non spécifique : flore intestinale et barrière muqueuse [17]**

La flore intestinale saprophyte constitue un moyen de défense non spécifique de la muqueuse : elle protège contre l'implantation de germes pathogènes.

L'intégrité de la barrière muqueuse constitue aussi un moyen de défense non spécifique. En effet, une rupture ou une perméabilité anormale de la barrière épithéliale et l'entrée massive d'Ag intraluminaux peuvent déclencher une réponse inflammatoire de défense, que le système immunitaire maîtrise ensuite difficilement.

## ➔ Rôle régulateur du système immunitaire intestinal

L'activation des L intestinaux est régulée par des mécanismes de rétrocontrôle négatif, permettant d'éviter, en situation physiologique, l'emballement de la réponse inflammatoire et immunitaire.

- Tolérance immunitaire – anergie [17]

Au niveau intestinal, il existe une tolérance orale vis à vis de protéines ou de peptides immunogènes, ainsi qu'une tolérance vis à vis de la flore bactérienne présente dans la lumière intestinale. Cette tolérance est un état dans lequel les L ne répondent plus aux Ag, même s'ils sont pourvus de récepteur à leur égard : ils deviennent inactivables ; c'est le phénomène d'anergie.

- Apoptose ou mort cellulaire programmée [17]

Lorsque le phénomène d'anergie est insuffisant, il peut se produire un phénomène de délétion clonale, au cours duquel les L activés sont éliminés par un mécanisme d'apoptose. L'activation de l'apoptose dans les L activés est donc un mécanisme clé pour contrôler la réponse immunitaire en périphérie. De plus, elle permet d'éliminer les L autoréactifs.

- Le réseau cytokinique [35]

L'étude des modèles animaux a montré l'existence d'un réseau complexe de cytokines, qui régule les réponses immunitaires.

Ces cytokines peuvent être classées en trois grands groupes fonctionnels :

- les cytokines inflammatoires : IL1 (interleukine 1), IL6 et TNF $\alpha$  (Tumor necrosis factor alpha) ;
- les cytokines anti-inflammatoires : IL1RA (antagoniste du récepteur de l'IL1), IL10 et TGF $\beta$  (Transforming growth factor), ces deux dernières étant synthétisées par des LT<sub>CD4</sub> régulateurs capables d'éviter un emballement délétère des réponses immunitaires ;
- les cytokines immunorégulatrices :
  - de type 1 : IL2 et IFN $\gamma$  (interféron gamma) synthétisées par les LT Th1,
  - de type 2 : IL4, IL5 et IL13 synthétisées par les LT Th2.

Les chimiokines, dont IL8, constituent un sous groupe de médiateurs caractérisés par leur propriété chimioattractante.

Chaque groupe de cytokines a un rôle défini dans la régulation du système immunitaire intestinal.

Ainsi, l'équilibre entre cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires gère localement l'intensité et la durée de la réaction immunitaire et inflammatoire, les cytokines anti-inflammatoires inhibant la production des cytokines inflammatoires, et vice versa. Elles ont aussi des effets systémiques, tels que la diminution de la synthèse d'albumine et l'augmentation de celle des protéines inflammatoires.

Quant aux cytokines immunorégulatrices, elles interviennent dans la régulation des cytokines inflammatoires, mais aussi dans la susceptibilité/résistance aux agents infectieux et dans les mécanismes allergiques.

Enfin, les chimiokines, comme IL8, sont impliquées dans le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles.

## **2. Modifications immunologiques au cours de la MC**

Au cours de la MC, une hyperactivation du système immunitaire est attestée par l'augmentation importante de la densité, dans la muqueuse intestinale, des LT, des plasmocytes et des macrophages, responsables d'une production exagérée de cytokines. Cette hyperactivation pourrait être due à une stimulation antigénique accrue par hyperperméabilité de la muqueuse, mais aussi à une anomalie de la régulation de la réponse immunitaire.

### **a) Anomalie de la perméabilité intestinale, rupture de tolérance et production d'autoanticorps**

Chez les sujets souffrants de MC, il existe une augmentation de la perméabilité intestinale [23 ; 88].

De même chez ces sujets, la tolérance vis à vis de la flore intestinale, dans les sites inflammatoires, disparaît [37].

Cette rupture de tolérance est à l'origine de la production d'Ac dirigés contre des Ag de la flore, Ag dont certains ont des réactions croisées avec des autoAg [17]. Ainsi, les ASCA (Ac

Anti *Saccharomyces cerevisiae*, dirigés contre un mannane de cette levure) sont retrouvés dans le sérum de plus de la moitié des patients [34 ; 115].

#### **b) Défaut d'activation des LT<sub>CD8</sub> supresseurs [124]**

Dans la MC, il existe un défaut d'expansion des LT<sub>CD8</sub> supresseurs par les cellules épithéliales. Ceci serait dû à une modification de l'expression de la glycoprotéine gp180, au niveau de la membrane épithéliale de ces patients ; la liaison de cette glycoprotéine aux LIE étant à l'origine de la prolifération de LT<sub>CD8</sub> supresseurs, qui régulent la réponse inflammatoire.

#### **c) Résistance à l'apoptose [9 ; 58 ; 59]**

Des études ont montré que les LT intestinaux de malades ayant une MC étaient moins sensibles à l'apoptose que les LT de témoins, suggérant une régulation anormale de la mort cellulaire programmée. Cette insuffisance d'apoptose entraîne une accumulation inappropriée de LT, ce qui contribuerait à la chronicité de l'inflammation.

#### **d) Déséquilibre entre cytokines inflammatoires et cytokines anti-inflammatoires**

##### **→ Production exagérée de cytokines inflammatoires**

Dans les muqueuses intestinales de patients en poussée, on observe une augmentation de la synthèse de cytokines inflammatoires (IL1, IL6, TNF $\alpha$ ). Cette synthèse serait, d'ailleurs, corrélée au degré de l'inflammation muqueuse.

Le TNF $\alpha$  est exprimé non seulement dans les granulomes et les follicules lymphoïdes, mais aussi dans les lésions muqueuses, sous muqueuses et séreuses. Il est produit en grande quantité par les adipocytes du mésentère des patients ; ce qui pourrait expliquer en partie la localisation préférentielle des lésions muqueuses le long du bord mésentérique et la fréquence des adhérences des anses intestinales. Des résultats similaires ont été obtenus pour IL1 et IL6 [35].

Ces cytokines, et surtout le TNF $\alpha$ , sont considérées comme des médiateurs clés de l'initiation et/ou de l'entretien de l'atteinte inflammatoire intestinale.

Le  $TNF\alpha$  permet, en effet, l'amplification de la réaction inflammatoire : il favorise le recrutement des cellules inflammatoires, en augmentant l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire. Ces cellules inflammatoires vont ainsi pouvoir adhérer aux cellules endothéliales, puis migrer vers la sous-muqueuse et la muqueuse grâce à un gradient de chimiokines. Des agents inflammatoires non spécifiques, comme les métabolites de l'acide arachidonique (leucotriènes, prostaglandines, thromboxanes) et les radicaux libres, vont ensuite entraîner les lésions [94].

Les événements immunoinflammatoires, que nous venons de décrire, ne sont pas spécifiques de la MC et conduisent normalement à la limitation puis à la régression des lésions et à leur cicatrisation. Ce qui caractérise la MC, c'est précisément sa chronicité et le caractère récurrent des épisodes inflammatoires.

#### → Diminution des cytokines anti-inflammatoires ?

Il existerait une diminution relative de l'IL1RA avec un rapport IL1RA/IL1 diminué par rapport à d'autres pathologies inflammatoires [35].

Les lésions intestinales sont donc associées à une augmentation de la synthèse des cytokines inflammatoires avec peut être un déficit relatif en cytokines anti-inflammatoires. Le déséquilibre entre ces cytokines ne semble pas primitif mais secondaire au stimulus responsable de l'inflammation [35].

#### e) Variation des profils de synthèse des cytokines immunorégulatrices

Les lésions iléales aiguës, survenant trois mois après chirurgie, sont associées à un profil de synthèse de cytokines de type 2 (IL4, IL5, IL13).

En revanche, les lésions chroniques sont souvent associées à un profil de synthèse de cytokines de type 1 (IL2,  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$ ). Ce profil de type 1 serait induit par une hyperproduction d'IL12 et entretenu par la sécrétion d'IL18.

La production d'IL8 est corrélée à l'importance de l'inflammation intestinale. Cependant il faut remarquer que cette synthèse est secondaire à l'inflammation. En effet, les quantités d'IL8 sont similaires dans la muqueuse saine des patients atteints de MC et chez les témoins, mais sont augmentées au niveau des lésions.

Il semble donc que des mécanismes immunologiques différents soient à l'origine de l'induction et de la chronicité des lésions [35].

## **B. Facteurs génétiques**

### **1. Arguments en faveur de l'intervention de facteurs génétiques**

#### **a) Facteurs ethniques** [35 ; 48]

Des facteurs ethniques suggèrent un rôle de la génétique dans la MC par des différences d'incidence. Les études épidémiologiques ont, en effet, montré que la MC était plus fréquente chez les Blancs que chez les Noirs, et parmi les Blancs chez les Juifs que chez les non Juifs, et plus particulièrement chez les Juifs Ashkénazes originaires d'Europe centrale.

Toutefois, ces différences ethniques sont fortement sous la dépendance de facteurs sociaux, culturels et environnementaux, ce qui remet en cause le rôle unique du patrimoine génétique.

#### **b) Agrégations familiales**

Dans la plupart des séries, on note que 8 à 10 % des patients atteints de MC, ont un ou plusieurs parents atteints de la même maladie.

On estime que le risque relatif de MC, chez un apparenté au 1<sup>er</sup> degré (parent, enfant, frère ou sœur) d'un sujet atteint, est 10 fois plus élevé que celui de la population générale, ce qui correspond à une prévalence d'environ 1,7 %. Ce risque diminue rapidement pour les apparentés éloignés (5 à 10 fois moindre pour les apparentés du 2<sup>nd</sup> degré) [23 ; 35].

De plus, on retrouve chez les parents sains, au 1<sup>er</sup> degré de patients atteints de MC, une perméabilité intestinale augmentée dans 10 à 25 % des cas [88] et des ASCA dans 20 % des cas [115].

Enfin, il faut noter que dans une famille, la concordance pour une maladie est la règle, mais les familles mixtes comportant à la fois une RCH et une MC ne sont pas rares.

### c) Etudes chez les jumeaux

Des études suédoises chez des jumeaux ont mis en évidence un fort taux de concordance chez les monozygotes (58,3 %), alors que les dizygotes ont un résultat équivalent au risque relatif des parents du 1<sup>er</sup> degré (3,9 % - 1 paire sur 26 paires de dizygotes était concordante) [125].

Ces résultats sont en faveur d'une composante génétique forte mais non exclusive, puisque la concordance dans ce cas devrait être de 100 %. Cette concordance incomplète confirme que la MC n'est pas une maladie à transmission mendélienne simple [35].

## 2. Gène de susceptibilité de la MC : CARD15

En 2001, deux équipes européenne et américaine ont mis en évidence le premier gène de susceptibilité pour la MC : le Nod2 renommé depuis CARD15 et situé sur le chromosome 16.

### a) Rôle du gène CARD15 [32 ; 56]

Le gène CARD15 est exprimé d'une part dans les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques (cellules spécialisées dans la présentation des Ag) de façon spontanée et, d'autre part dans les LT et les cellules épithéliales après induction par le TNF $\alpha$ .

La protéine du CARD15, présente dans le cytoplasme des cellules, est capable de reconnaître, puis de répondre aux lipopolysaccharides bactériens en activant la voie du NF-kB et de l'apoptose.

### b) Description du gène et de sa protéine [32 ; 56]

Le gène CARD15 code pour une protéine de 1040 acides aminés, possédant plusieurs domaines :

- deux domaines CARD (Caspase Recruitment Domain), qui interviennent dans la reconnaissance entre protéines habituellement impliquées dans les voies de l'apoptose et de l'activation du NF-kB (facteur nucléaire impliqué dans la production de médiateurs de l'inflammation) ;

- un domaine liant les nucléotides (NBD : Nucleotide Binding Domain) apparaissant comme nécessaire à l'activation de la protéine ;
- un domaine riche en leucine (LRR : Leucine Rich Repeats), qui interviendrait dans la reconnaissance des composants bactériens tels que les lipopolysaccharides ou les peptidoglycanes.

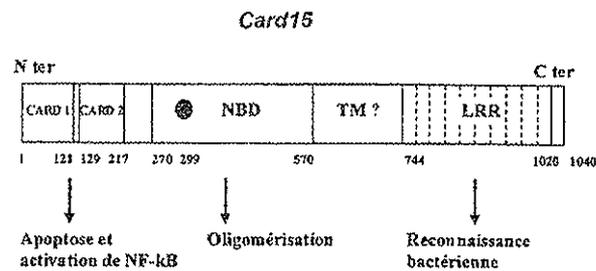


Fig 4 : Représentation schématique de la protéine CARD15 [56].

### e) Mutations dans la MC [32 ; 56]

Chez les malades atteints de MC, trois mutations principales, correspondant au domaine riche en leucine de la protéine, et une trentaine de mutations mineures de ce gène ont été observées.

Environ 50 % des malades ont une de ces mutations (rares ou fréquentes) sur un chromosome et 15 % ont la même mutation ou deux mutations différentes sur leurs deux chromosomes. La fréquence cumulée des trois mutations principales est estimée à 29% des chromosomes dans la MC contre 7 % chez les sujets sains.

Une mutation du gène n'est donc seulement pas une condition suffisante, mais ce n'est pas non plus une condition nécessaire. Ces résultats pouvaient être attendus dans le cadre d'une maladie génétique complexe telle que la MC.

On peut, néanmoins, estimer le risque relatif d'être malade à 40 fois celui de la population générale pour les sujets doublement mutés et à 1,5 à 3 fois pour les sujets porteurs d'une seule mutation.

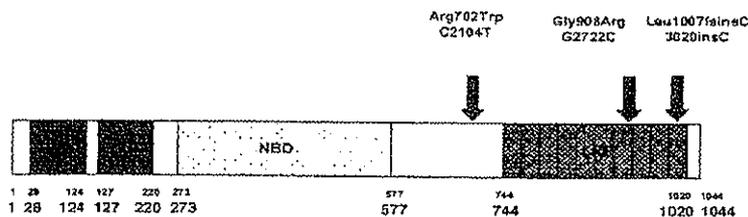


Fig 5 : Les trois principales mutations de CARD15 décrites au cours de la MC [32].

#### **d) Conséquences des mutations de CARD15 dans la MC**

Le rôle de CARD15 dans la MC reste actuellement hypothétique.

Les anomalies de CARD15 pourraient aboutir à un défaut d'apoptose des macrophages et des L, évoluant vers leur persistance dans les tissus sous forme de granulomes [56]. Cependant, une étude sur une série de 32 personnes montrent une absence d'association entre la présence de granulomes et la mutation du gène [102].

L'absence de CARD15 fonctionnel pourrait aussi expliquer le rôle des bactéries intraluminales dans le déclenchement et l'entretien des lésions dans la MC.

En effet, le domaine riche en leucine, LRR, semble intervenir dans la reconnaissance de certains composants bactériens, tels que les lipopolysaccharides. Cette reconnaissance entraîne le déclenchement d'une cascade d'événements, qui aboutit au recrutement d'un facteur de transcription, impliqué dans le contrôle des phénomènes infectieux, en régulant notamment la production de cytokines essentielles à une réponse immunitaire efficace.

Ainsi, si le CARD15 n'est pas fonctionnel, ce facteur ne sera pas recruté, ce qui provoquera une baisse de la défense immunitaire et donc une susceptibilité aux infections bactériennes [32].

D'autres études sont nécessaires pour préciser l'implication réelle de ce gène dans la MC, mais aussi pour rechercher d'autres gènes de susceptibilité, car la MC est une maladie génétique complexe où d'autres gènes doivent certainement intervenir.

### **C. Facteurs infectieux**

#### **1. Arguments en faveur de l'intervention de facteurs infectieux**

De nombreux arguments cliniques, expérimentaux et biologiques évoquent le rôle important des bactéries dans la pathogénie de la MC.

Au niveau clinique, on constate, tout d'abord, une topographie élective des lésions dans les segments digestifs où les concentrations bactériennes sont les plus élevées (iléon  $10^6$  unités et côlon  $10^9$  à  $10^{12}$ ).

En outre, il est parfois difficile de distinguer initialement les MICI de certaines colites infectieuses.

Au niveau expérimental, on a pu mettre en évidence que chez des animaux, génétiquement manipulés pour développer une colite inflammatoire, il n'y avait pas de développement de la MC lorsqu'ils étaient élevés en milieu stérile, alors qu'elle apparaissait si on les transférait en milieu conventionnel.

Chez l'homme, on a pu démontrer que la stomie d'amont, qui protège l'anastomose du flux fécal et donc de la flore bactérienne, a une influence bénéfique sur les récurrences anastomotiques de la MC après chirurgie. En effet, en l'absence de stomie d'amont, une récurrence endoscopique survient dans 73 % des cas un an après, alors que l'anastomose reste indemne de lésions, s'il y a une stomie.

On a pu constater également l'efficacité des mesures de réduction de la flore digestive (antibiothérapie et nutrition parentérale).

Enfin, la présence d'Ac anti-bactérien est aussi très en faveur du rôle des bactéries dans la physiopathologie de la MC [35].

## **2. Les hypothèses**

La participation d'agents microbiens à la pathogénie de la MC peut s'envisager selon trois aspects :

- implication d'un agent infectieux spécifique persistant à l'origine de la maladie ;
- rôle transitoire d'un agent infectieux non spécifique initiant l'inflammation intestinale ensuite entretenue par d'autres mécanismes ;
- participation de la flore saprophyte endogène du tube digestif [35].

### **a) Agents infectieux spécifiques**

Depuis la description de la MC, de très nombreux agents infectieux ont été incriminés dans l'origine de la maladie, mais jamais de façon indiscutable.

→ *Mycobacterium paratuberculosis* [35]

Pendant quelques années, ce furent les mycobactéries atypiques, notamment *Mycobacterium paratuberculosis*, qui ont été mises en cause du fait de la ressemblance de la MC avec la tuberculose intestinale. *Mycobacterium paratuberculosis* a, par ailleurs, été

inconstamment isolée dans la muqueuse intestinale ou dans les ganglions mésentériques, avec présence de fragments d'ADN bactérien dans les tissus de certains patients. Ces observations restent, cependant, insuffisantes, d'autant que les essais de traitement antituberculeux sont restés globalement négatifs.

#### → Virus de la rougeole

Le rôle spécifique du virus de la rougeole a été évoqué sur la mise en évidence d'une forte incidence de la maladie chez les sujets nés au décours d'épidémie de rougeole [35]. Par la suite, des Ag liés à ce virus ont été détectés sur des biopsies coliques de malades atteints de MC [48]. Il a aussi été suggéré que le vaccin contre la rougeole pourrait être lui-même un facteur de risque [35]. Toutefois, ces résultats restent très controversés, les données épidémiologiques étant divergentes [48].

#### → Listeria monocytogenes [35]

Plus récemment, *Listeria monocytogenes* a été incriminée après sa détection en immunocytochimie dans les tissus de 75 % des patients étudiés, sans autre argument pour étayer cette hypothèse.

#### → Autres

De nombreuses autres espèces ont été mises en cause du fait d'une plus grande prévalence chez les patients souffrant de MC que chez les témoins, sans que leur rôle pathogène ait été démontré. C'est le cas notamment d'une souche particulière d'*Escherichia coli* [31] ou de certains *Helicobacter* dits entérohépatiques [66].

Le rôle de *Candida albicans* a été récemment mis en cause. En effet, ce micro-organisme porte les épitopes majeurs des ASCA, ce qui suggère qu'il pourrait être l'un des micro-organismes vis à vis desquels se manifeste une rupture de tolérance du système immunitaire chez les patients atteints de MC [114].

Enfin, une étude récente a démontré que les Ac dirigés contre les flagellines, protéines présentes sur des bactéries de la flore intestinale et connues pour pouvoir activer l'immunité innée, pouvaient induire chez des souris indemnes une colite sévère. De plus, cette étude a démontré que ces Ac étaient présents en grande quantité chez les patients atteints de MC,

comparativement aux patients souffrant de RCH et chez les témoins. Ces résultats indiquent donc que les flagellines pourraient être à l'origine des réactions immunitaires intestinales pathogènes [78].

#### **b) Agents infectieux non spécifiques [35]**

Dans cette hypothèse, l'agent infectieux non spécifique pourrait être à l'origine de l'inflammation et de sa pérennisation par réaction immunitaire croisée, du fait d'une homologie de séquence peptidique avec des Ag présents à la surface des colonocytes, c'est à dire des Ag de l'hôte. L'hôte développerait donc une réponse immunitaire, dirigée à la fois contre des Ag microbiens et contre des Ag du soi (auto-immunité), à l'origine des lésions muqueuses observées.

#### **c) Rôle de la flore digestive [35]**

La flore, associée aux muqueuses iléales et coliques, semble tenir une place prépondérante dans les mécanismes inflammatoires du fait des interrelations qu'elle entretient avec les cellules du système immunitaire intestinal.

Plusieurs mécanismes peuvent participer à l'induction d'une inflammation intestinale par les bactéries.

Tout d'abord, la perméabilité intestinale, décrite chez les patients atteints de MC et qui peut être augmentée par certaines bactéries de la flore, peut permettre l'entrée massive d'Ag intraluminaux et, par suite, une stimulation anormale du système immunitaire.

De même, l'existence, dans la MC, d'une rupture de tolérance vis à vis de la flore peut entraîner une stimulation anormale du système immunitaire : les LT étant activés par la flore saprophyte endogène, pour laquelle ils sont normalement tolérants.

Le caractère pathogène d'une bactérie peut également être induit par une réponse immunitaire intestinale inappropriée de l'hôte, probablement due à une synthèse inadaptée de cytokines (immunorégulatrices).

D'autre part, il semblerait que les bactéries puissent influencer la domiciliation des cellules inflammatoires périphériques dans le tube digestif, par le biais de molécules d'adhésion.

Enfin, le rôle de la flore endogène pourrait s'expliquer par l'absence de CARD15 fonctionnel (absence de réponse aux lipopolysaccharides aboutissant à une susceptibilité aux bactéries).

Au total, il semble donc que la flore bactérienne pourrait avoir, via plusieurs mécanismes, un rôle amplificateur voire inducteur de l'inflammation intestinale au cours de la MC.

## **D. Facteurs environnementaux**

Les particularités épidémiologiques de la MC évoquent la responsabilité de facteurs environnementaux dans la survenue de la maladie. Ces facteurs environnementaux pourraient, en effet, rendre compte de l'augmentation de l'incidence au cours des dernières décennies, du gradient Nord/Sud, de la prédominance de la maladie en milieu urbain et chez les sujets de niveau socio-économique élevé et, surtout, de l'augmentation de la fréquence observée chez les populations migrantes implantées en zone de forte incidence.

De plus, l'hypothèse d'une composante génétique non exclusive laisse une place sans doute importante aux facteurs environnementaux [48].

### **1. Facteurs alimentaires**

Les facteurs alimentaires ont été à l'origine des premières théories. Certaines enquêtes ont, d'ailleurs, montré que les patients atteints de MC avaient une alimentation particulière : riche en margarine et en sucres raffinés et pauvre en fibres alimentaires, ainsi qu'une consommation plus fréquente d'une alimentation de type « fast food » [23]. Or, la tendance à une alimentation de ce type s'est fortement accentuée entre les années 50 et 90, parallèlement à l'incidence de la MC. Néanmoins, les enquêtes réalisées ont abouti à des résultats contradictoires. Et, malgré la tendance à vouloir expliquer l'augmentation de la fréquence de la MC par les modifications du régime alimentaire, il n'y a pas actuellement d'argument scientifique pour rendre responsable telle ou telle autre denrée alimentaire [5].

### **2. Facteurs iatrogènes**

#### **a) Les estroprogestatifs**

On a, il y a quelques années, considéré que la prise d'estroprogestatifs pouvait favoriser le risque de survenue de MC ou de son aggravation [26]. Une étude canadienne a,

d'ailleurs, montré un taux augmenté de rechute clinique de la MC chez les femmes prenant la pilule [122]. En fait, l'utilisation devenue courante de la pilule minidosée apparaît dénuée d'effet sur l'activité de la maladie [27].

Il semble donc que la contraception orale n'influe en rien sur le développement et l'entretien de la maladie [35].

#### **b) Anti-inflammatoires non stéroïdiens et autres** [95]

Des études cas-témoins ont suggéré l'existence d'une relation entre la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'exacerbation de la MC. Cependant les résultats sont contradictoires.

La prise d'antibiotiques, pour des infections intercurrentes, est aussi suspectée comme pouvant entraîner une aggravation des signes cliniques de la MC. Il n'existe toutefois pas d'études suffisantes pour juger de leur réelle responsabilité.

Quant aux vaccinations, il semble que leur rôle dans la MC puisse être écarté.

### **3. Conditions de vie pendant l'enfance** [32]

L'amélioration des conditions de vie dans l'enfance semble associée à une augmentation du risque de MC. En effet, les données épidémiologiques montrent qu'il existe une forte prévalence dans les pays industrialisés, où il y a une bonne hygiène de vie. Une explication à ce phénomène pourrait être que de très bonnes conditions d'hygiène dans l'enfance seraient à l'origine d'un mauvais développement du système immunitaire, ayant pour conséquence une incapacité à répondre de façon adaptée aux bactéries de la flore digestive.

### **4. Facteurs psychologiques : le stress** [23]

Le concept de maladie psychosomatique, parfois évoqué à propos des MICI, n'a jamais été prouvé. Il n'a jamais été démontré de relation entre facteurs psychiatriques ou événements de la vie et l'apparition ou l'aggravation de la MC. Cependant, des facteurs psychologiques pourraient moduler l'évolution de la MC, comme celle de beaucoup d'autres maladies et, en particulier, le stress pourrait favoriser des poussées évolutives.

## 5. Tabac

Le tabac exerce une influence incontestable à la fois sur le déclenchement et sur l'évolution de la MC.

Le tabagisme actif augmente le risque d'apparition de la MC (ce risque serait doublé par rapport à des sujets non fumeurs) [48]. En ce qui concerne le tabagisme passif, on ne connaît pas son effet sur l'évolution de la maladie. Toutefois, une exposition à la naissance et le tabagisme passif pendant l'enfance serait susceptible d'augmenter le risque de survenue ultérieure de MC, ceci restant discuté [26].

Le tabac influence également l'histoire naturelle de la MC : il aggrave l'évolution de la maladie en augmentant le risque de maladie active, le risque de réintervention après chirurgie et la fréquence de recours à la corticothérapie et aux immunosupresseurs [48].

L'arrêt du tabac améliore le cours évolutif de la maladie. Après un sevrage complet (depuis plus de 6 mois), le risque de poussée dans l'année est égal à celui des non fumeurs et le taux de récurrence post-chirurgicale est diminué.

Le mécanisme d'action du tabac dans la MC reste hypothétique, mais on sait que son effet est dose-dépendant et très significatif au-delà de 10 cigarettes par jour [26].

Tous ces facteurs, évoqués comme susceptibles d'intervenir dans la genèse ou l'entretien de la MC, témoignent de la complexité et du caractère multifactoriel de cette maladie.

Une des hypothèses, dans la physiopathologie de la MC, est que le déclenchement de l'inflammation intestinale serait la conséquence d'une réponse anormale du système immunitaire à des composants ubiquitaires de la flore intestinale ; cette réponse anormale serait génétiquement déterminée et probablement influencée par la présence de facteurs environnementaux.

La ou les causes de la MC restent donc encore mystérieuses et de nouvelles études restent à mener pour essayer d'élucider le rôle précis de chaque facteur.

### **III ANATOMOPATHOLOGIE ET CLINIQUE**

#### **A. Anatomie pathologique**

##### **1. Topographie des lésions**

La MC peut toucher n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche à l'anus.

Néanmoins, les localisations les plus fréquentes sont l'iléon et le côlon. Les atteintes iléales pures représentent 30 % des cas, les lésions coliques pures 20 % et les formes iléocoliques 50 % [48 ; 68].

L'atteinte du rectum est rare : elle surviendrait dans 50 % des cas lors d'atteinte colique [68]. En revanche, les lésions anopérinéales sont fréquentes et d'autant plus lorsqu'il existe des lésions intestinales distales [48].

Enfin les localisations duodénojunales, gastriques et oesophagiennes sont rares tout au moins cliniquement, voire macroscopiquement, mais sont sans doute beaucoup plus fréquentes, si l'on tient compte des lésions mineures, qui sont détectées chez les deux tiers des malades lorsqu'elles sont recherchées [48 ; 68 ; 127].

##### **2. Aspect macroscopique des lésions**

Quelque soit la localisation de la MC, les lésions élémentaires de la muqueuse, visibles en endoscopie, sont caractérisées par leur aspect transmural, discontinu, segmentaire et hétérogène.

###### **a) Lésions évolutives**

→ Les ulcérations [48 ; 127]

Les lésions les plus caractéristiques et les plus fréquentes sont les ulcérations, qui peuvent se présenter sous trois formes.

Les ulcérations aphtoïdes sont de petites lésions de 1 à 3 mm, punctiformes avec un fond blanc et souvent entourées d'un halo rouge. Elles sont considérées par certains comme les lésions initiales de la MC.

Les ulcérations superficielles et creusantes sont de taille (quelques millimètres à plusieurs centimètres) et de formes variables (arrondies, longitudinales ou en carte de géographie) avec un fond blanchâtre.

Les ulcérations creusantes diffèrent des superficielles par leur profondeur.

→ Les lésions muqueuses non ulcérées [48 ; 127]

On trouve classé dans ce type de lésions des plages d'érythème, arrondies ou en bandes longitudinales, s'étendant sur plusieurs centimètres, et des zones boursoufflées et oedématisées. Les ulcérations délimitant des îlots de muqueuse saine donne un aspect pavimenteux à la muqueuse (la surface de la muqueuse devenant irrégulière).

→ Les sténoses [48 ; 127]

Les sténoses correspondent à des rétrécissements de la lumière, dus à un épaississement de la paroi. On peut en distinguer deux types : les sténoses cicatricielles et les sténoses ulcérées, qui sont constituées par une ou plusieurs ulcérations et une muqueuse érythémateuse.

→ Les fistules

Les fistules sont des trajets anormaux faisant communiquer un segment du tube digestif :

- avec un autre segment digestif, on parle alors de fistules entéroentériques ou entérocoliques ;
- avec la vessie, fistules entérovésicales ;
- avec le vagin, fistules entérovaginales, peu fréquentes à la différence des fistules rectovaginales, qui sont des complications de lésions anopérinéales ;
- avec l'extérieur, fistules entérocutanées, dont le trajet suit le plus souvent une cicatrice d'intervention chirurgicale [20].

L'orifice fistuleux est souligné par un œdème et un érythème [127].

## **b) Lésions cicatricielles**

### → Les cicatrices d'ulcération [48 ; 127]

Les cicatrices d'ulcération sont des zones blanchâtres, où la muqueuse est pâle et dépolie. Elles sont de formes variables, linéaires ou étoilées, planes ou légèrement déprimées.

### → Les pseudopolypes [48 ; 127]

Les pseudopolypes sont des séquelles hypertrophiques d'ulcérations superficielles ou cicatrisées. Leur taille moyenne est de 1 cm mais ils peuvent atteindre jusqu'à 2-3 cm. Leur aspect est lui aussi très variable : ils peuvent réaliser des ponts muqueux, allant d'une paroi à l'autre, ou pendre dans la lumière sous forme de languettes ; ils peuvent être isolés ou multiples, pouvant entraîner dans ce cas des sténoses.

### → Les sténoses cicatricielles (cf précédemment)

Au cours de la MC, les différents types de lésions évolutives et cicatricielles peuvent coexister chez un même malade dans un même territoire pathologique ou à distance [127].

## **c) Autres**

D'autres signes, visibles en radiologie, sont présents dans la MC. On trouve ainsi une paroi très épaissie avec une importante sclérolipomatose du mésentère, qui provoque au niveau intestinal un écartement des anses. On peut constater également la présence d'adénopathies satellites [48 ; 127].

## **3. Aspect microscopique des lésions** [48 ; 68]

Dans les colites inflammatoires, les biopsies montrent l'existence de modifications architecturales et de lésions inflammatoires.

Dans le cas de la MC, les modifications architecturales sont caractérisées par des anomalies discrètes sans abcès cryptiques, ni altération de la mucosécrétion. Les lésions inflammatoires comportent des infiltrats lymphoplasmocytaires avec parfois un œdème.

On retrouve également, dans la MC, une fibrose sous muqueuse d'apparition précoce et une hyperplasie musculo-nerveuse.

Un élément histologique est particulièrement évocateur de la MC : les granulomes tuberculoïdes. Le granulome est en fait un amas de cellules épithélioïdes et géantocellulaires (résultant de l'accumulation de macrophages et de LT), caractérisé ici par l'absence de nécrose centrale. La présence de granulomes, bien que très évocatrice n'est pas obligatoire, puisqu'ils ne sont retrouvés que dans moins de la moitié des cas.

Enfin, la découverte d'intervalles de muqueuse histologiquement saine est elle aussi très évocatrice de la MC.

## **B. Manifestations cliniques**

La MC peut se manifester de manière diverse et surtout trompeuse, car aucun signe, qu'il soit digestif, général et parfois extradiigestif, n'est spécifique de la MC [48].

### **1. Manifestations digestives**

La nature des manifestations cliniques est fonction de la topographie, de l'extension, de l'activité et du degré d'évolution des lésions. Les localisations les plus fréquentes étant l'iléon terminal et le côlon droit, le tableau clinique habituel associe le plus souvent des douleurs abdominales et une diarrhée [5 ; 20].

#### **a) Diarrhée**

La diarrhée est souvent révélatrice (90 % des cas) et d'apparition quasi constante au cours de l'évolution [20 ; 48].

Elle se présente sous différentes formes en fonction du siège et de l'extension des lésions intestinales, car ce sont ces éléments qui déterminent les mécanismes de la diarrhée [20].

Elle peut donc être d'intensité variable, le nombre de selles allant de 2 à 10 [48].

Elle peut être de consistance variable, pâteuse ou franchement liquide, et peut s'associer d'émission de pus, de glaires, de sang ou de graisses [5 ; 48]. Les évacuations glairo-sanglantes témoignent presque toujours d'une atteinte du rectum et/ou du côlon sigmoïde et, dans ce cas, la diarrhée s'associe souvent à des faux besoins, des ténésmes et des épreintes [5 ; 23 ; 48]. Quant à l'émission de graisse ou stéatorrhée, elle est rare en l'absence de lésions ou de résection étendues du grêle [48].

Enfin, la diarrhée peut être nocturne comme diurne, postprandiale, impérieuse et invalidante [48].

### **b) Douleurs abdominales**

Comme pour la diarrhée, les douleurs abdominales sont souvent révélatrices (90 % des cas) et d'apparition quasi constante au cours de l'évolution [48].

Elles résultent, en général, du passage des aliments dans un segment inflammatoire et en partie rétréci, et précèdent donc l'émission de selles ou de gaz [20]. Elles se manifestent alors, le plus souvent, par une douleur d'intensité modérée, évoluant par crises et soulagée par l'évacuation de selles ou de gaz [20 ; 48].

Néanmoins, la localisation exacte, l'intensité et le type de douleur sont très variables selon la topographie des lésions.

Ainsi, dans les lésions iléales et iléocoliques, les douleurs sont souvent localisées dans la fosse iliaque droite, avec une sensibilité accrue et parfois une tuméfaction retrouvées à l'examen clinique. Ces douleurs miment donc un syndrome appendiculaire atypique, dont le diagnostic différentiel est parfois difficile.

Dans les localisations jéjunoiléales étendues, les douleurs abdominales sont généralement chroniques.

Dans les formes coliques étendues, les douleurs sont parfois vives et intenses, et peuvent s'associer, dans le cas de colite grave, de diarrhée très abondante et de manifestations générales sévères [48].

Enfin, l'expression des douleurs abdominales dépend aussi du type et du degré d'évolution des lésions.

Ainsi, lors de sténose, les douleurs abdominales se traduisent souvent par un syndrome de Koenig, qui associe une douleur très intense et un ballonnement abdominal postprandial, cédant lors de l'émission de selles ou de gaz [20].

Et, lorsque l'inflammation est très importante, les douleurs sont souvent localisées en un point précis, permanentes, lancinantes et non rythmées par les repas [48].

## **2. Manifestations générales**

Une altération de l'état général avec amaigrissement, asthénie et fièvre, accompagne souvent les poussées évolutives [5].

### **a) Amaigrissement et conséquences**

L'amaigrissement est quasi constant au cours des poussées et peut être révélateur de la maladie (30 à 50 % des cas). Il est surtout dû à une réduction des apports alimentaires, liée à l'anorexie et surtout à la peur de manger ; car le passage des aliments engendre ou accentue les douleurs [5 ; 20 ; 48].

Cette perte de poids par réduction des ingestas associée à une malabsorption par diminution de la surface d'absorption, à une exsudation plasmatique liée aux ulcérations, ainsi qu'à un hypercatabolisme secondaire à la fièvre, au processus inflammatoire ou encore au stress chirurgical, peut aboutir à une dénutrition [5 ; 11].

Le retentissement nutritionnel consécutif peut s'exprimer par un syndrome carenciel (carence en vitamines, minéraux, fuite de protéides) avec œdèmes des membres inférieurs, amyotrophies et anomalies cutanéomuqueuses. Et, les éventuelles conséquences métaboliques sont un risque de lithiase biliaire (par diminution des acides biliaires) ainsi qu'un risque de lithiase rénale [23].

Chez l'enfant et l'adolescent, cette insuffisance d'apports alimentaires est à l'origine d'un retard de croissance staturopondérale et de maturation pubertaire. Ce retard de croissance est présent dans 90 % des cas et apparaît, près d'une fois sur deux, avant les troubles digestifs [48].

La dénutrition doit donc toujours être recherchée et compensée d'autant plus lorsqu'il s'agit d'enfant [5 ; 48].

### **b) Asthénie**

L'asthénie est d'intensité variable et est difficile à évaluer. Elle peut aller de la simple fatigabilité à l'effort à une profonde fatigue. Elle est, bien entendu, liée à l'activité de la maladie, mais elle peut également persister [5 ; 36 ; 48].

### **c) Fièvre**

La température peut être normale ou élevée et, dans ce cas, elle peut aller du simple décalage thermique à 37,5°C à une fièvre à 39-40°C. La présence de fièvre élevée doit toujours faire craindre une complication infectieuse, mais ne l'implique pas nécessairement [5 ; 20]. Enfin, une fièvre isolée et prolongée peut parfois être révélatrice de la MC (10 à 25 % des cas), mais l'hyperthermie est le plus souvent contemporaine des poussées [48].

## **3. Manifestations anopérinéales**

Les manifestations anopérinéales (MAP) de la MC sont fréquentes, souvent très gênantes, chroniques, récidivantes et difficiles à traiter, les traitements pouvant eux-mêmes entraîner des complications [105].

### **a) Incidence**

Les MAP affectent près de la moitié des patients [104], l'incidence variant de 22 à 49 % [103].

Elles peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie : elles peuvent précéder les manifestations intestinales, c'est le cas chez 20 % des patients présentant des lésions anopérinéales (LAP), elles peuvent les accompagner dans 20 % de ces cas ou leur faire suite pour les autres [103].

De plus, elles peuvent s'associer à n'importe quelle forme clinique, mais sont plus fréquentes et plus graves lors de localisations intestinales distales [103 ; 104 ; 105]. En effet, leur incidence passe de 20-30 % en cas de lésions iléales à 47-60 % dans les formes coliques et à près de 100 % dans les localisations rectales [48].

## b) Les lésions

Les LAP, rencontrées chez les patients atteints de MC, peuvent se classer en deux groupes : les lésions caractéristiques ou spécifiques et les non spécifiques [104 ; 105].

### → Les lésions spécifiques

La classification de CARDIFF, proposée en 1992 par Hughes, divise ces lésions en trois catégories.

Les ulcérations-fissurations sont des LAP primaires de type I. Elles correspondent aux lésions inflammatoires et reflètent l'activité de la maladie intestinale.

Les abcès et les fistules sont des LAP secondaires de type II. Dues à l'infection des lésions primaires, elles apparaissent lors de poussées inflammatoires, mais persistent par la suite. Les fistules, le plus souvent d'origine anale ou rectale avec de multiples orifices secondaires, peuvent être anorectopérinéales, anorectovulvaires, anorectovaginales et parfois anorectourinaires.

Les sténoses sont des LAP secondaires de type III. Ce sont des lésions cicatricielles évoluant indépendamment des poussées [104].

Ces LAP se positionnent de manière très diverse et à différents endroits au sein de cette région.

Elles se manifestent par des douleurs localisées, d'intensité variable, allant de l'absence de symptômes à des douleurs intenses et pénibles lors de la défécation ou peuvent être permanentes.

Enfin, souvent associées entre elles, elles aboutissent parfois à un véritable délabrement du périnée aux conséquences fonctionnelles (incontinence...) et psychologiques majeures (altération de la vie sexuelle et affective...) [103 ; 104].

### → Autres lésions caractéristiques [103 ; 104]

Des lésions granulomateuses et des ulcérations peuvent se développer sur la peau et les muqueuses du périnée et sur les organes génitaux proches, sans qu'il y ait de continuité avec les LAP. Chez la femme, on peut retrouver ainsi des ulcérations des muqueuses génitales et/ou des hypertrophies labiales.

→ Les lésions non spécifiques [104 ; 105]

Elles sont dues à la diarrhée et à la macération . Elles comprennent :

- la dermite périanale, qui est aggravée par le grattage, la macération et la surinfection ;
- et, les pseudomarisques, qui sont des pseudotumeurs inflammatoires, résultant de l'infiltration lymphoïde de la marge anale, et qui sont souvent asymptomatiques mais parfois prurigineuses.

#### **4. Complications digestives**

La survenue de complications est presque inéluctable au cours de la maladie, dont elles sont parfois révélatrices.

##### **a) Occlusions**

Les occlusions sont la traduction du caractère fibrosant et sténosant des lésions [20 ; 48]. Elles résultent, le plus souvent, d'une sténose grêlique, du fait du faible calibre de cet organe, et sont rarement la conséquence d'une sténose colique.

Elles se manifestent, d'abord, par des épisodes subocclusifs brefs et évolutifs, provoquant ballonnements et douleurs lors des repas, puis ou d'emblée, par une occlusion complète empêchant la progression des aliments [5 ; 48].

##### **b) Perforations, fistules et abcès**

Ces lésions traduisent le caractère ulcérant et perforant de la maladie [48].

La perforation en péritoine libre est rare et intéresse plus souvent l'intestin grêle que le côlon. Elle est responsable d'une péritonite. Elle peut se faire à bas bruit et conduire à la constitution de fistules ou d'abcès [12 ; 48].

Contrairement aux perforations, les fistules sont des complications fréquentes au cours de la MC. Dans une étude récente, réalisée sur 169 patients, dont le diagnostic de MC avait été posé entre 1970 et 1993 et qui ont été suivis jusqu'à décembre 1995, 59 avaient eu une fistule, soit 35 %. Les fistules anopérinéales représentaient 55 % des cas, les entéroentériques

24 %, les rectovaginales 9 %, les entérocutanées 6 %, les entérovésicales 3 % et les entéro-intraabdominales 3 % [112].

La constitution d'une fistule s'accompagne de douleurs, d'une altération de l'état général et de fièvre [23]. Son retentissement clinique dépend de son point de départ, de sa longueur et du siège de son orifice distal [5 ; 20]. Ainsi, une fistule iléovésicale se manifeste par une pneumaturie, une dysurie, une fécalurie et/ou des infections urinaires récidivantes [12 ; 48].

Quant aux abcès, ils sont souvent de constitution progressive et engendrent des douleurs localisées continues, lancinantes, de la fièvre avec ou sans frissons et parfois une tuméfaction abdominale sensible à la palpation [5 ; 20 ; 48].

### **c) Hémorragies** [5 ; 20 ; 23 ; 48]

Dues aux ulcérations creusantes, les hémorragies massives sont exceptionnelles, mais les saignements peu intenses ne sont pas rares et peuvent être à l'origine d'anémie.

### **d) Cancers**

Les cancers du tube digestif sont des complications rarissimes, pouvant survenir après un certain nombre d'années (10 à 20 ans) d'évolution de la maladie [5 ; 23 ; 45 ; 48].

Quelque soit le cancer, il survient, la plupart du temps, sur les zones atteintes par la maladie [5 ; 45] et il s'agit presque toujours d'un adénocarcinome, dont la survenue est précédée de dysplasie [45], association d'anomalies architecturales et cytologiques recherchées sur les biopsies [20 ; 23].

Au cours des atteintes grêliques de la MC, l'incidence du cancer de l'intestin grêle est très faible, mais elle est beaucoup plus élevée que dans la population générale. Le cancer de l'intestin grêle reste néanmoins rare dans la MC. De plus, il n'apparaît qu'après une longue durée d'évolution, en moyenne 20 ans [23 ; 45].

Le cancer colorectal, quant à lui, apparaît habituellement après 10 ans d'évolution [45].

Le risque relatif de développer un cancer colorectal par rapport à la population générale est variable selon la topographie et l'ancienneté de la MC. D'après une étude suédoise, sur l'augmentation du risque de cancer du côlon dans la MC, le risque relatif était de 2,5 quelque soit la localisation de la MC, de 1 lors d'atteinte iléale, de 3,2 lors de localisation iléocolique et de 5,6 lors d'atteinte colique isolée. De plus, cette étude rapportait une très forte

augmentation du risque relatif (20,9) lorsque le diagnostic de MC colique était porté avant l'âge de 30 ans [40]. Ainsi lors de MC colique étendue évoluant depuis plus de 10 ans, il convient de proposer une surveillance coloscopique, qui permet la réalisation de biopsies. Celle-ci repose sur la réalisation d'une coloscopie annuelle [23 ; 45] ou pour certains auteurs tous les deux ans avec rectosigmoïdoscopie l'année intermédiaire [45].

Chez des patients atteints de MC anopérinéale ancienne, des cas de cancer de l'anus ou de la vulve ont été rapportés.

Enfin, la survenue de lymphome hodgkinien ou non, de cancer cutané ou gastrique et de tumeurs carcinoïdes ont été rapportés, mais sans augmentation significative et constante du risque [45].

## **5. Manifestations extradiigestives**

Au cours de la MC, peuvent survenir, parallèlement ou indépendamment des signes digestifs, des manifestations extradiigestives, dues à l'atteinte de différents organes [90].

Elles sont présentes chez 20 % des malades et sont plus fréquentes lors de formes coliques [23 ; 90].

Certaines très évocatrices, d'autres banales, elles touchent principalement les articulations, la peau, les yeux et le foie, mais quasiment tous les organes peuvent être concernés [5 ; 23 ; 90].

### **a) Manifestations ostéoarticulaires**

Les manifestations extradiigestives les plus fréquentes sont les manifestations ostéoarticulaires [5], qui comprennent le rhumatisme et la déminéralisation osseuse [90].

Le rhumatisme peut être soit périphérique (mono ou oligoarthrites des membres), il évolue dans ce cas de manière parallèle à la maladie, soit axial (sacroiléite isolée et asymptomatique pouvant s'aggraver en pelvispondylite rhumatismale ou spondylarthrite ankylosante), ce dernier évoluant en général indépendamment des poussées [5 ; 90].

Au cours de la MC, il existe également une diminution de la densité minérale osseuse ou ostéopénie, qui peut aboutir à une véritable ostéoporose. Cette déminéralisation osseuse est multifactorielle, le facteur majeur étant certainement la corticothérapie, qui réduit la formation osseuse [23 ; 24 ; 90].

Néanmoins, l'ostéopénie peut être présente avant tout traitement par corticoïdes [90]. Il existe, en effet, d'autres facteurs, plus spécifiques de la MC, comme la production excessive de cytokines inflammatoires, qui stimulent la résorption osseuse (IL1, IL6, TNF $\alpha$ ) [23 ; 24 ; 90], et les troubles de l'absorption, source de carence en vitamine D et en calcium [23 ; 24].

#### **b) Manifestations cutanéomuqueuses** [5 ; 90]

Les manifestations cutanéomuqueuses sont, en règle, contemporaines des poussées évolutives de la maladie et peuvent parfois être le signe d'une intolérance médicamenteuse.

La manifestation cutanée la plus fréquente est l'érythème noueux. Le pyoderma gangrenosum est beaucoup plus rare, mais est d'évolution extensive. Enfin, des ulcérations buccales semblables à des aphtes sont également fréquentes ; on parle d'aphtose buccale.

#### **c) Manifestations oculaires**

Les manifestations oculaires sont généralement d'évolution parallèle à l'activité de la maladie [5].

Les principales sont l'épisclérite et l'uvéite antérieure [90]. Des sclérites, des uvéites postérieures [90], des iritis [5], des conjonctivites [23] peuvent aussi survenir dans la MC, mais sont plus rares. Enfin, une cataracte postérieure et un glaucome peuvent être induits par la corticothérapie [90].

#### **d) Manifestations hépatobiliaires**

Les manifestations hépatobiliaires sont, habituellement, longtemps asymptomatiques et révélées par une perturbation des tests hépatiques [5].

Il peut s'agir d'hépatite, de pancréatite médicamenteuse ou auto-immune [76], mais aussi de stéatose et de lithiase biliaire (secondaire à un déficit en sels biliaires entraînant une mauvaise solubilisation des cristaux de cholestérol) [5]. Enfin, une cholangite sclérosante primitive peut survenir dans la MC, en particulier lors d'atteinte colique, mais est beaucoup plus rare que dans la RCH [90].

### **e) Manifestations thromboemboliques** [38 ; 83]

Les patients atteints de MC ont un risque thromboembolique plus élevé que la population générale. Il s'agit le plus souvent de thromboses veineuses et plus rarement de thromboses artérielles. La survenue d'accident thromboembolique, au cours de la MC, est habituellement imputée au concept général «d'état d'hypercoagulabilité».

### **f) Manifestations urinaires**

La MC se complique assez fréquemment de localisations urologiques.

La complication la plus courante est la cystite. Les fistules entérovésicales sont également relativement fréquentes. Elles mettent en communication l'intestin et la vessie et sont à l'origine d'infections urinaires et d'émissions de gaz et de selles par les voies urinaires [5]. La compression urétérale, quant à elle, peut être due à une masse inflammatoire ou un abcès local [5 ; 6]. Enfin, une lithiase oxalique peut survenir notamment lors d'atteinte iléale (déficit en sels biliaires favorisant indirectement une concentration par les reins d'oxalate libre) [5].

### **g) Autres manifestations**

Les autres manifestations extradiagnostiques sont exceptionnelles et peuvent être dues à la maladie ou à son traitement. Il peut s'agir de manifestations bronchopulmonaires, cardiaques, neurologiques ou systémiques telle que l'amylose secondaire [90] qui est une complication rare mais grave, touchant le rein et le foie, l'atteinte rénale amyloïde pouvant conduire à une insuffisance rénale terminale, qui peut menacer le pronostic vital [71].

## **C. Evolution et pronostic**

### **1. Evaluation de l'activité**

La MC est une maladie chronique, alternant poussées évolutives d'intensité variable et phases de rémission plus ou moins longues et complètes [5 ; 23 ; 48 ; 75]. C'est pourquoi, il

est important d'évaluer l'activité de la maladie, afin de pouvoir la classer en rémission ou en poussée.

### a) Les indices d'activité

L'évaluation de l'activité de la maladie repose sur les données cliniques, précédemment citées, et sur des données biologiques [6 ; 20 ; 48].

Afin d'uniformiser cette évaluation, des indices d'activité, qui confrontent de manière standardisée ces critères cliniques et biologiques, ont été proposés.

Plusieurs ont été élaborés (celui d'Harvey et Bradshaw, celui de Van Hees), mais le plus utilisé est celui de Best, le Crohn's Disease Activity Index (CDAI), qui a aussi été adapté aux formes pédiatriques de la maladie (PCDAI) (cf Fig 6) [20 ; 48].

	1	2	3	4	5	6	7	Somme 1 à 7
1- Nombre de selles liquides ou très molles	<input type="checkbox"/> x 2 =							
2- Douleurs abdominales (absence=0, légères=1, moyennes=2, intenses=3)	<input type="checkbox"/> x 2 =							
3- Bien-être général (bon=0, moyen=1, médiocre=2, mauvais=3, très mauvais=4)	<input type="checkbox"/> x 2 =							
4- Autres manifestations								
- arthrites ou arthralgies	<input type="checkbox"/>							
- iritis ou uvéite	<input type="checkbox"/>							
- érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux	<input type="checkbox"/>					→		x 20 =
- fissures, fistule, abcès anal ou pérectal	<input type="checkbox"/>							
- autre fistule intestinale	<input type="checkbox"/>							
- fièvre (> 38° durant la semaine)	<input type="checkbox"/>							
5- Traitement anti-diarrhéique par l'opéramide ou opiacés (non = 0, oui = 1)						→		x 30 =
6- Masse abdominale (absente = 0, douteuse = 0, certaine = 5)						→		x 10 =
7- Hématocrite Homme : 47 - hématocrite = Femme : 42 - hématocrite =						→		x 6 = *
8- Poids 100 (1 - Poids actuel/Poids avant la maladie ou poids théorique)								= *
								Total =

Les données sont recueillies sur une semaine, jusqu'à la veille de l'examen clinique, directement par le malade sur une carte préalable. (\* Ajouter ou soustraire selon le signe)  
CDAI < 150 = MC inactive ;  
CDAI > 150 = MC active ;  
CDAI > 450 = MC active sévère.

Fig 6 : Indice de Best ou Crohn's Disease Activity Index (CDAI) [20].

### b) Intérêt de l'évaluation de l'activité

Ces indices, et plus particulièrement le CDAI, très utilisé dans les essais thérapeutiques, permettent donc de classer la maladie en rémission ou en poussée légère, modérée ou sévère [20 ; 48].

La rémission est définie par un score de CDAI inférieur à 150.

Les poussées légères à modérées sont définies par un CDAI compris entre 150 et 250 et peuvent être caractérisées par la présence de 3 à 5 émissions/24h, liquides, parfois sanglantes, précédées de colique et l'absence de signes systémiques.

Les poussées modérément sévères sont définies par un CDAI compris entre 250 et 450 et peuvent être caractérisées par :

- la présence de 5 à 8 émissions/24h, liquides,
- la présence de douleur avant et à distance de la défécation,
- la présence d'asthénie et d'amaigrissement modérés,
- l'absence de signes systémiques.

Les poussées sévères sont définies par un CDAI supérieur à 450 et peuvent être caractérisées par au moins un des trois critères suivants :

- un syndrome clinico-biologique sévère associant une diarrhée sanglante intense et des signes systémiques,
- une résistance à la corticothérapie orale à fortes doses,
- et/ou des ulcérations creusantes et étendues à la coloscopie [74].

Enfin, l'évaluation régulière de l'activité permet de suivre le cours évolutif de la maladie [23 ; 48] ; car celui-ci est très variable d'un individu à l'autre et d'une période à une autre chez un même patient [5].

## **2. Histoire naturelle de la MC**

### **a) Evolution de l'activité**

L'histoire naturelle de la MC peut être, indirectement, évaluée par l'analyse des groupes « placebo » des études randomisées contrôlées.

Dans l'étude de Mekhjian et al, parmi les patients inclus dans le groupe placebo, 32 % était en rémission spontanée 4 mois plus tard et 53 % de ces patients était encore en rémission au bout de 2 ans [89].

D'une manière générale, la probabilité, pour un malade en rémission, inclus dans un groupe placebo, de rester en rémission l'année suivante serait de 64 % et de 40 % deux ans après [48 ; 75].

L'évolution de la MC est donc caractérisée par son alternance d'activité et de rémission, mais aussi par sa grande hétérogénéité, qui rend très difficile de préciser un pronostic pour un patient donné.

En outre, une étude relativement récente portant sur 177 malades, suivis depuis en moyenne 27 ans (extrêmes 20-59 ans), a montré que la maladie ne s'éteignait pas avec le temps.

Les malades étudiés étaient répartis en trois groupes, en fonction de l'activité de la maladie : maladie active (au moins une poussée au cours des douze derniers mois), maladie en rémission (aucune poussée depuis au moins un an) avec ou sans traitement [41].

Cette répartition était ensuite comparée trois ans après le diagnostic et en fin de suivi. Les résultats montraient une très grande similitude (la cohorte de patients qui restaient en évolution n'étant pas la même au cours du temps), ce qui suggère effectivement que le potentiel évolutif de la MC se maintient avec le temps (cf Fig 7)

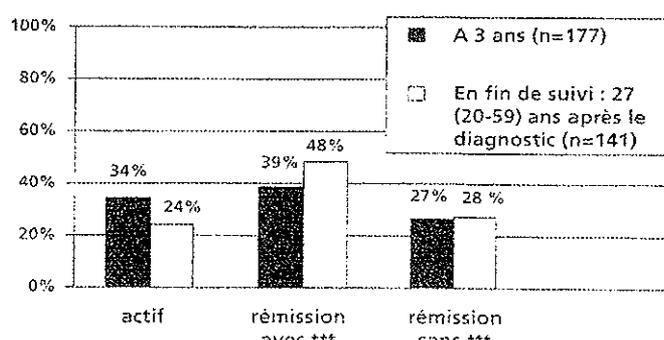


Fig 7 : Comparaison de l'activité annuelle de la maladie 3 ans après le diagnostic et en fin de suivi [41].

Cette étude montre, également, que l'intervalle moyen depuis la dernière poussée est très variable, les extrêmes allant de 0,8 à 24 ans (moyenne 6,4 ans), ce qui confirme la grande hétérogénéité du cours évolutif.

Enfin, elle permet aussi de constater qu'au cours de l'évolution, un ou plusieurs recours au traitement chirurgical sont nécessaires (81 % des patients de cette étude ayant subi une ou plusieurs interventions) [41].

Toutefois, il faut souligner ici qu'un traitement bien conduit peut modifier l'évolution de la MC. Il permet, dans la grande majorité des cas, d'écourter les poussées et de casser l'évolution des formes chroniques actives [48].

### **b) Evolution topographique**

Une des préoccupations au cours de l'évolution de la MC, notamment après une intervention chirurgicale, est le risque d'extension des lésions anatomiques. Il semble, en effet, que les lésions aient tendance à s'étendre progressivement avec le temps.

Néanmoins, la probabilité d'une extension des lésions vers le grêle, lorsque la maladie est initialement et purement colique ou, l'inverse, vers le côlon, lorsque la maladie est purement grêlique, est relativement faible : 15 à 25 % [48] .

Ainsi, dans l'étude de Lapidus, 24 % des malades, dont l'atteinte était initialement colique, ont eu une extension des lésions sur le grêle. Il est à noter que ce pourcentage était plus élevé chez les patients ayant subi une opération (37 %) que chez les autres (11 %) [67].

Au total, on peut dire que la maladie, bien que pouvant s'étendre et ce plus fréquemment après une intervention chirurgicale, reste très globalement localisée au cours du temps, moins de 15 % de changement de localisation à 10 ans [81].

### **c) Evolution phénotypique**

Dans la MC, on peut distinguer trois phénotypes principaux : les formes fibrosantes et sténosantes, les formes perforatives et fistulisantes et les formes inflammatoires.

Il a été initialement suggéré que, pour un malade donné, le phénotype n'était pas modifié au cours du temps et qu'en cas de récurrence postopératoire, celle-ci se faisait sur le même mode évolutif [75].

Cependant, une étude belge a démontré par la suite que, dans 45,9 % des cas, une modification du profil phénotypique se produit. Elle a aussi montré que les changements les plus fréquents sont le passage d'une forme inflammatoire à une forme sténosante (27 %) ou à une forme pénétrante (29,4 %) [81].

Le profil phénotypique semble donc être plus instable que le profil topographique.

### **3. Pronostic**

#### **a) Facteurs pronostiques**

Disposer de prédicteurs fiables de rechute constituerait un progrès décisif dans la prise en charge des malades [48]. Cependant, il n'existe, dans l'état actuel des connaissances, aucun test permettant de prévoir l'évolution de la maladie [23 ; 75].

Aucun marqueur biologique ne permet de suspecter une rechute [23].

Les données des examens morphologiques n'ont généralement que peu d'intérêt comme valeurs prédictives, du fait de grandes discordances anatomo-cliniques [48].

Les indices d'activité permettent, certes, d'apprécier l'activité de la maladie et, éventuellement, de suivre son cours évolutif, mais ils ne permettent pas de prédire une rechute.

S'il n'existe donc pas, à ce jour, de marqueur fiable connu, il a tout de même pu être mis en évidence certains facteurs de risque de rechute. Ainsi, il semble que ce risque soit lié :

- à un âge de début de la maladie inférieur ou égal à 25 ans,
- à un intervalle depuis les premiers symptômes supérieur à 5 ans,
- à un intervalle depuis la dernière rechute inférieur ou égal à 6 mois,
- à une localisation colique [109].

#### **b) Profils évolutifs et prédiction de l'évolution**

Bien que l'évolution soit imprévisible, il semble qu'il existe deux profils évolutifs de MC : l'un à poussées d'intensité modérée, séparées par de longues phases de rémission clinique complète ; l'autre à poussées plus sévères, chroniques actives ou séparées par des phases de rémission de courte durée et/ou imparfaite.

Ce potentiel évolutif se déterminerait au cours des premières années de la maladie [48]. Dans l'étude de Copenhague, le pronostic de la MC dépendait nettement du profil évolutif des premières années. Sur les 8 premières années, il a pu être constaté, en effet, que le profil évolutif des 3 premières influence directement celui des 5 suivantes : le taux de rechute des 3 premières années était positivement corrélé à celui des 5 années suivantes [92].

Une fois le profil évolutif déterminé, le patient resterait, ensuite, dans son groupe évolutif « bénin » ou « sévère » [48].

## **D. Qualité et espérance de vie**

### **1. Qualité de vie**

#### **a) Facteurs influençant négativement la qualité de vie**

Une étude prospective, confirmant l'altération de la qualité de vie dans la MC, a pu mettre en évidence certains facteurs qui ont un retentissement négatif.

Cette étude suggère ainsi que le sexe féminin, le tabagisme, le niveau d'activité de la maladie, la localisation colique, la corticothérapie (ses effets secondaires) l'hospitalisation et une intervention chirurgicale (inférieure à 3 mois) sont des facteurs influençant négativement la qualité de vie [8].

#### **b) Principales craintes des patients**

Les quatre craintes les plus souvent exprimées par les malades sont :

- la diminution de la forme physique,
- la menace d'une opération,
- la peur d'une stomie,
- le caractère imprévisible de la maladie [8 ; 41].

Ces craintes persistent au fil du temps. Elles sont les mêmes après 20 ans d'évolution comme 6,5 ans après le début de la maladie [41].

#### **c) Retentissement psychologique**

Les malades atteints de MC ont une fréquence de détresse psychologique légèrement accrue par rapport à des sujets témoins normaux, mais qui est comparable à celle d'autres maladies chroniques. Les répercussions psychologiques se manifestent essentiellement par une anxiété et/ou une dépression [48].

Il convient, à ce sujet, d'informer les patients et leur entourage de l'existence d'associations spécialisées, qui pourront les aider. C'est le cas notamment de :

- l'Association Française Aupetit (AFA), qui a pour but non seulement de soutenir et d'aider au développement de la recherche sur cette affection, mais aussi d'offrir aux malades un échange d'informations et de services (<http://afa.asso.fr>) [5];
- le club de réflexion des cabinets de groupe d'hépatogastroentérologie ou CREGG, qui met à disposition sur internet un « livret patient », permettant aux malades de trouver de nombreuses réponses à leurs questions (<http://www.cregg>) [23];
- et, la Fédération des Stomisés de France (FSF), dont le but essentiel est de réinsérer les stomisés et aider les nouveaux et futurs stomisés (<http://fsf.asso.fr>) [5].

#### **d) Retentissement sur l'activité professionnelle**

Les études ne sont généralement pas entravées par la maladie mais les poussées, les examens et les traitements peuvent être des causes d'absentéisme scolaire.

Le niveau de formation socioprofessionnelle est en moyenne égal, voire supérieur, à celui de la population générale et la répartition en catégories socioprofessionnelles montre une proportion importante de patients ayant des professions à responsabilité, en particulier des cadres [5 ; 65].

Les périodes de grande fatigue, de diarrhée, de douleurs abdominales peuvent rendre temporairement pénible, voire impossible, l'activité professionnelle, surtout en cas d'activité exigeant des efforts physiques importants et/ou des déplacements fréquents [65]. Ainsi, dans une étude de devenir à long terme, 25 % des patients (parmi la population active) avaient diminué leur activité à cause de la maladie et 29 % bénéficiaient d'un régime invalidité à des taux variables [41].

Néanmoins, beaucoup de patients arrivent, sur le long terme, à maintenir une activité professionnelle à plein temps. Dans l'étude citée précédemment, 38 % des patients travaillaient à plein temps et 23 % à temps partiel [41].

D'un point de vue social, il faut savoir que la MC figure sur la liste des 30 affections de longue durée (ALD), bénéficiant de la prise en charge à 100 % : elle est la 24<sup>ème</sup> de cette liste. De plus, comme pour tout assuré social, les patients souffrant de MC peuvent bénéficier des indemnités journalières relatives à un arrêt de travail, puis, éventuellement, d'un régime invalidité ou d'un mi-temps thérapeutique, c'était le cas pour certains patients inclus dans l'étude citée précédemment [19 ; 23]. Enfin, une allocation d'éducation spéciale peut être sollicitée pour les enfants et ce jusqu'à l'âge de 20 ans [23].

### **e) Retentissement sur l'activité physique**

Lors des poussées, la fatigue liée à la fièvre, à la diarrhée, aux douleurs et à la dénutrition, s'accompagne d'une faiblesse musculaire. De même, un amaigrissement important réduit la force musculaire et limite les possibilités d'activité physique.

Lors des poussées évolutives de la maladie, l'activité physique est donc considérablement réduite [64].

Cependant, en période de rémission, l'effort physique peut être tout à fait normal, n'empêchant en aucun cas la pratique d'un sport, même intense [5].

### **f) Retentissement sur la vie familiale**

Il n'y aurait aucun retentissement de la MC sur la vie familiale [5].

Les patients semblent avoir une vie familiale tout à fait satisfaisante [23].

Et le statut familial ne diffère pas de celui de la population générale [5].

## **2. Espérance de vie**

L'espérance de vie des malades atteints de MC est, selon les études, soit normale, soit légèrement diminuée par rapport à celle d'une population témoin [61 ; 80].

L'excès de mortalité est observé d'une part dans les premières années d'évolution des formes sévères et, d'autre part, chez les sujets âgés ayant une MC ancienne.

Dans le premier cas, la mortalité est liée aux complications infectieuses et postopératoires et, dans le second cas, la surmortalité s'explique par l'incidence accrue de cancer du côlon et du grêle [41 ; 75].

## **IV DIAGNOSTIC**

### **A. Diagnostic positif : examens cliniques et paracliniques**

Le diagnostic de MC repose sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques, car aucun de ces éléments, pris isolément, ne permet de porter le diagnostic [5 ; 48 ; 126].

#### **1. Examens cliniques**

L'interrogatoire et l'examen physique sont essentiels pour mettre en jeu les examens complémentaires [48].

L'interrogatoire doit rechercher :

- les antécédents personnels et familiaux,
- la notion de poussées antérieures,
- l'existence de symptômes associés (fièvre, amaigrissement, signes anopérinéaux, articulaires, cutanéomuqueux...),
- l'absence de séjour en pays tropical,
- l'absence de prise médicamenteuse.

L'examen clinique, quant à lui, recherche une masse douloureuse de la fosse iliaque droite ainsi que des symptômes associés [126].

#### **2. Examens biologiques**

Il n'existe, à ce jour, aucun signe biologique spécifique de la MC.

Cependant, de nombreuses anomalies, témoignant de l'activité ou du retentissement de la maladie, sont souvent constatées [126]. Et, certains tests diagnostiques, relativement récents, permettent de contribuer au diagnostic, notamment au diagnostic différentiel avec la RCH [34].

### **a) Syndrome inflammatoire** [5 ; 48 ; 126]

Un syndrome inflammatoire est habituel au cours des poussées évolutives : augmentation de la vitesse de sédimentation, augmentation des taux sanguins de la protéine C réactive (CRP), du fibrinogène et de l'alpha2 globuline.

Cependant, l'apparition d'un syndrome inflammatoire n'est nullement spécifique de la MC et peut survenir dans bien d'autres états pathologiques, qui peuvent, eux-mêmes, s'associer à la MC (comme par exemple une infection intercurrente).

### **b) Perturbations hématologiques** [126]

Les perturbations hématologiques sont très fréquentes au cours de la MC. On observe en particulier une anémie, une hyperleucocytose, une thrombocytose et un état d'hypercoagulabilité.

L'anémie peut être inflammatoire ou carencielle et, dans ce cas, elle est due soit à un déficit en fer, du fait de saignements chroniques, soit à un déficit en vitamine B12, du fait d'une atteinte importante ou d'une résection de l'iléon.

La thrombocytose et l'état d'hypercoagulabilité, avec notamment un allongement du temps de prothrombine et une hyperactivité du facteur VIII, sont à l'origine, ou tout au moins, contribuent à l'augmentation du risque thromboembolique.

### **c) Perturbations hydroélectrolytiques et syndrome carenciel**

Des perturbations hydroélectrolytiques peuvent survenir en cas de diarrhée sévère et/ou prolongée [126].

Certaines anomalies témoignent du retentissement nutritionnel de la maladie : hypocalcémie, hypocholestérolémie et surtout hypoalbuminémie [48]. Celle-ci est constamment observée dans les poussées sévères et reflète non seulement la restriction alimentaire, mais aussi l'exsudation intestinale et le catabolisme accru [126].

#### **d) pANCA et ASCA**

La recherche d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (pANCA), associée à celle des ASCA, permettrait de différencier les malades atteints de MC de ceux atteints de RCH.

En effet, dans la MC, la prévalence des ASCA est de 48 à 69 % et celle des pANCA est de 2 à 28 %, alors que, dans la RCH, ces prévalences sont inversées 20 à 85 % pour les pANCA et 5 à 15 % pour les ASCA [34].

Ainsi, l'existence d'un statut sérologique ASCA+/pANCA- est en faveur du diagnostic de MC et l'inverse, statut ASCA-/pANCA+, en faveur du diagnostic de RCH [48].

Cependant et bien que la valeur prédictive positive et la spécificité soient élevées (respectivement 75 à 93 % et 81 à 98 %), la sensibilité est insuffisante (44 à 58 %) pour que ces tests puissent être utilisés de façon isolée [34 ; 48].

#### **e) Détermination du génotype : détection des mutations de CARD15 [34]**

Les tests fondés sur l'analyse de l'ADN pourraient être utiles dans le diagnostic de MC, chez des sujets présentant un tableau clinique douteux et dans le diagnostic différentiel avec la RCH (les mutations recherchées étant absentes dans cette maladie). Cependant, si la spécificité est très bonne (proche de 100 %), la sensibilité est trop faible (15 %) pour que ces tests puissent avoir un grand intérêt dans le diagnostic de MC.

### **3. Examens bactériologiques et parasitologiques [5 ; 126]**

Les examens bactériologiques et parasitologiques sont utiles pour écarter une entérocolite infectieuse ou parasitaire.

Les examens pouvant être effectués sont une coproculture, un examen parasitologique des selles et des examens sérologiques.

Des examens bactériologiques et parasitologiques peuvent également être effectués sur les biopsies.

## 4. Examens endoscopiques

Les examens endoscopiques, et surtout la coloscopie, sont des examens essentiels non seulement dans le diagnostic, mais aussi dans le bilan d'extension de la MC [48 ; 126].

Cependant, contrairement aux précédents, ce sont des examens invasifs nécessitant une préparation des malades.

### a) Coloscopie

#### → Intérêt

La coloscopie, en permettant d'explorer le côlon et en général l'iléon terminal, est l'examen clé du diagnostic. Elle montre les lésions superficielles et permet la réalisation de biopsies. Elle tient également la première place dans le bilan d'extension et de sévérité et dans la surveillance de la MC [48 ; 90 ; 127].

#### → Préparation du malade

Cet examen nécessite une préparation préalable, car la qualité de l'examen dépend de la vacuité du côlon [128].

Pour ce faire, le patient doit, le soir précédent l'examen ou pour moitié le soir et le matin, ingérer 3 à 4 litres d'une solution de polyéthylène glycol de haut poids moléculaire (**KLEAN-PREP®**, **COLOPEG®** macrogol 3350 ou **FORTTRANS®** macrogol 4000), qui est un laxatif osmotique. Cette solution ayant un goût très désagréable, il est généralement proposé de la boire avec du sirop.

Il faut noter qu'un régime sans résidus (exclusion des aliments riches en fibres et en amidons indigestes) les jours précédents l'examen, améliore la préparation.

Le patient doit ensuite respecter un jeûne d'au moins 4 heures avant la sédation anesthésique [128 ; 130].

Les autres spécialités (à base de dérivés anthracéniques **X-PREP®**, **PREPACOL®** ou d'hydrogénophosphate de sodium **FLEET PHOSPHO SODA®**), destinées à la préparation aux investigations coliques, ne sont essentiellement utilisées qu'en cas d'intolérance au macrogol,

car elles sont, pour certaines et selon les données du Vidal, à éviter en cas de lésions majeures dans les MICI [130].

#### → La rectosigmoïdoscopie

La rectosigmoïdoscopie est un examen plus simple, permettant d'observer directement le rectum et le côlon sigmoïde [5 ; 128].

Elle ne nécessite ni prémédication, ni jeûne, ni anesthésie, un simple lavement évacuateur, la veille au soir et le jour de l'examen, suffit (NORMACOL LAVEMENT®, laxatif irritant, composé de dihydrogénophosphate de sodium dihydraté et hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté) [5 ; 128 ; 130].

L'examen ne dure que quelques minutes, mais il est relativement inconfortable [5].

#### **b) Endoscopie oesogastroduodénale et enteroscopie**

L'endoscopie oesogastroduodénale n'est indiquée qu'en cas de signes d'appels évocateurs ou en cas de lésions coliques inclassables (diagnostic différentiel entre RCH et MC) [48 ; 127].

L'enteroscopie est principalement indiquée dans l'exploration d'une sténose isolée du grêle. Elle est utile lorsqu'une atteinte jéjunoiléale diffuse est suspectée, ainsi que pour éliminer un lymphome ou un carcinome du grêle, car elle permet de réaliser des biopsies [127]. Elle est réalisée sous anesthésie, successivement par voie haute puis, si nécessaire, par voie basse, le malade devant être préparé comme pour une coloscopie.

#### **c) Capsule endoscopique ou vidéocapsule** [47]

La vidéocapsule, qui est un endoscope miniature tenant dans une gélule à avaler, est une technologie innovante et récente (2000), qui permet de réaliser une endoscopie de bonne qualité tout en étant peu invasive.

#### → Intérêt

La capsule endoscopique est utilisée dans l'exploration de l'intestin grêle. Sa progression libre dans le tractus digestif permet d'éliminer les limitations d'un endoscope

traditionnel, qui ne peut explorer qu'une partie du grêle (mais elle ne permet pas de réaliser des biopsies). Son application au côlon est pour l'instant difficilement envisageable en routine du fait de la lenteur du transit colique (durée de vie des batteries insuffisantes) et de la trop faible puissance de l'éclairage (le côlon étant un organe de gros calibre).

Dans la MC, ses indications sont nombreuses :

- investigation peu invasive du grêle chez un patient ayant une symptomatologie abdominale atypique et chez qui un bilan endoscopique et/ou radiologique s'est révélé négatif ;
- suspicion de MC chez l'enfant ;
- bilan d'extension ;
- surveillance des lésions.

Avant toute utilisation, il faut tout de même s'assurer de l'absence de sténose, car celle-ci risque de bloquer la capsule.

#### → Préparation du malade

Cet examen ne nécessite pas de préparation particulière du patient, celui-ci devant être simplement à jeun (pour une investigation colique la préparation est la même que pour une coloscopie). Un ensemble de capteurs sont placés sur l'abdomen du patient et un boîtier enregistreur est porté à la ceinture. Ainsi, après ingestion de la gélule, le patient est libre de ses mouvements. La progression de la vidéocapsule se fait en fonction du péristaltisme intestinal, la capsule étant éliminée dans les selles dans les 24 à 48 h.

## **5. Examens histologiques**

L'examen histologique est essentiel au diagnostic de MC puisqu'il permet, le plus souvent, en mettant en évidence des aspects microscopiques très évocateurs, comme par exemple le granulome épithélioïde, de poser ou de confirmer le diagnostic.

Il permet également de préciser l'extension et la gravité des lésions et d'en suivre l'évolution (recherche de dysplasie) [5 ; 68].

L'examen anatomopathologique se fait donc sur les biopsies réalisées au cours de l'endoscopie et sur les pièces opératoires. Ces biopsies doivent porter non seulement sur les lésions macroscopiques, mais aussi sur la muqueuse d'aspect normal. Elles doivent être

réalisées de façon étagée [126] ; les prélèvements devant être les plus nombreux possibles et représentatifs de chaque partie des différents segments digestifs (ex : coloscopie : iléon terminal, côlon droit, côlon transverse, côlon gauche et rectum) [68].

## **6. Examens radiologiques**

### **a) Examens barytés**

L'étude radiologique du tube digestif nécessite une opacification, c'est-à-dire un remplissage par un produit opaque aux rayons X, la baryte. La visualisation du grêle est ainsi obtenue par l'ingestion, à jeun, de sulfate de baryum et celle du côlon par lavement avec le même produit (**MICROPAQUE®**). Dans le premier cas, l'examen s'appelle transit du grêle et dans le second, lavement baryté [5 ; 10].

Le transit du grêle reste un examen indispensable au diagnostic et au bilan de la MC [127]. Il permet d'observer l'intestin grêle anse par anse et de rechercher et d'apprécier les localisations grêliques [48].

Le lavement baryté a peu d'intérêt par rapport à la coloscopie, sauf quand celle-ci est incomplète ou jugée dangereuse. En effet, lors de sténose infranchissable en endoscopie, le lavement baryté est le seul moyen d'explorer les lésions en amont de cette sténose [48]. De même, il est le meilleur moyen pour mettre en évidence des fistules grêlocoliques, qui sont exceptionnellement reconnues par la coloscopie et bien moins visibles sur le transit du grêle [48 ; 127]. Enfin, le lavement baryté peut également remplacer la coloscopie lors de formes compliquées (perforation, mégacôlon toxique, hémorragie massive) et/ou de poussées graves [48].

### **b) Enteroscanner**

L'enteroscanner est habituellement pratiqué pour des symptômes évoquant une possible atteinte de l'intestin grêle, non diagnostiquée par le transit baryté. Mais, il est de plus en plus pratiqué en première intention comme une modalité de « screening » plus simple et plus rapide que les explorations traditionnelles du grêle.

L'enteroscanner fait dans la majorité des cas le diagnostic présumé ou certain de la MC intestinale. De plus, il permet de diagnostiquer facilement les complications liées à cette

maladie [10]. Il est d'ailleurs indispensable en cas de masse abdominale et/ou de suspicion de suppuration ou de fistules [126 ; 127].

La préparation pour cet examen consiste en un remplissage de l'organe par infusion jéjunale proximale d'eau et une injection en intraveineuse de produit de contraste iodé [10].

### **c) Autres examens radiologiques [5 ; 48 ; 127]**

Ces examens ne sont pas indispensables au diagnostic. Ils sont surtout utilisés en complément de la coloscopie et du transit du grêle et/ou de l'enteroscaner et/ou de la vidéocapsule, dans des cas particuliers.

Les examens pouvant être effectués sont : la radiographie de l'abdomen sans préparation, l'échographie, l'imagerie par résonance magnétique, la scintigraphie aux leucocytes marqués.

## **B. Diagnostic différentiel**

Une des grandes difficultés diagnostiques de la MC est due au fait que d'autres maladies lui ressemblent [5].

### **1. RCH**

Le diagnostic différentiel entre RCH et MC, maladies très proches cliniquement, ne se pose que lorsqu'il existe une atteinte rectocolique continue sans atteinte iléale, c'est-à-dire lorsque la topographie de la MC est identique à celle de la RCH.

Le diagnostic repose alors sur l'endoscopie et l'histologie. Ces examens peuvent, en effet, mettre en évidence des caractéristiques plus ou moins spécifiques de l'une ou de l'autre (cf Tableau 1) mais qui sont parfois insuffisantes pour pouvoir classer la colite. La colite est alors dite indéterminée et ne sera, éventuellement, classée qu'ultérieurement [126].

	<b>Maladie de Crohn</b>	<b>Rectocolite hémorragique</b>
<b>Topographie des lésions</b>	Iléon, côlon, anus	Côlon, rectum
<b>Atteinte rectale</b>	Inconstante	Constante
<b>Localisations anopérinéales</b>	Possibles	Jamais
<b>Distribution des lésions</b>	Discontinue Hétérogène Transpariétale	Continue Homogène Superficielle
<b>Sténoses</b>	Possibles	Rares
<b>Fistules</b>	Possibles	Jamais
<b>Granulomes</b>	Possibles	Jamais
<b>Mucosécrétion</b>	Peu altérée	Très altérée

Tableau 1 : Principales caractéristiques différentielles de la MC et de la RCH [68].

## **2. Causes infectieuses**

Certains agents infectieux sont susceptibles d'entraîner des symptômes cliniques et/ou endoscopiques ressemblant à ceux de la MC [126].

### **a) Causes bactériennes**

La tuberculose, dans sa localisation iléocaecale ou colique, présente des symptômes semblables à ceux de la MC et peut avoir un aspect endoscopique tout à fait similaire [48 ; 68 ; 126]. Le diagnostic peut être alors difficile et doit toujours être évoqué chez des patients immunodéprimés. Il repose sur le cliché thoracique, sur la recherche de bacille de Koch, sur l'étude en Polymerase Chain Reaction et, parfois, sur la mise en place d'un traitement antituberculeux d'épreuve [48 ; 126].

La yersiniose ressemble à la MC du fait de l'atteinte prédominante de l'iléon terminal et du côlon droit, de son évolution prolongée et de la présence fréquente de signes extradigestifs [68 ; 126].

D'autres bactéries entéroinvasives, comme *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, peuvent simuler une poussée clinique de MC [126].

Le diagnostic différentiel se fait, dans ces derniers cas, par coproculture et recherches sérologiques [48].

## **b) Causes virales et parasitaires**

Une colite à cytomégalovirus doit être systématiquement évoquée chez les patients VIH positif [126].

Une amibiase ou exceptionnellement une bilharziose doivent être suspectées en cas de séjour en pays d'endémie [68]. Le diagnostic différentiel repose sur la recherche de parasites dans les selles ou sur les biopsies [68 ; 126].

## **3. Causes iatrogènes**

Une cause iatrogène doit être recherchée en fonction du contexte clinique (prise de médicaments), car les colites médicamenteuses sont parfois difficiles à distinguer d'une MC [48 ; 68 ; 126].

Les AINS peuvent non seulement déclencher des colites ressemblant à celle de la MC, mais peuvent aussi aggraver des lésions de MC par leur effet inhibiteur puissant de la voie de la lipooxygénase et de la cyclooxygénase [48 ; 126].

Les antibiotiques (ATB) peuvent provoquer une colite pseudomembraneuse. Celle-ci est quasiment toujours liée à la prolifération de *Clostridium difficile* (les ATB provoquent un déséquilibre de la flore intestinale qui favorise la prolifération de germes pathogènes). Cette colite ne présente donc généralement pas de réel problème diagnostique, notamment lorsque des toxines de *Clostridium difficile* sont identifiées [48 ; 68].

## **4. Autres diagnostics** [48 ; 126]

De nombreux autres diagnostics peuvent être évoqués en fonction des circonstances, des manifestations associées et du terrain, mais sont plus rarement envisagés :

- causes ischémiques : colite ischémique, sténose grêlique ischémique, antécédents cardiovasculaires, vascularites (périartérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Behçet) ;
- causes tumorales : lymphome, adénocarcinome ;
- causes inflammatoires : sigmoïdite diverticulaire, maladie caelique, appendicite.

**2<sup>ème</sup> partie :**

**LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX**

La MC est une maladie chronique, dont il n'existe actuellement aucun moyen de guérir.

Les traitements proposés permettent toutefois de diminuer la morbidité et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Leurs objectifs sont de deux types :

- tout d'abord, le contrôle des poussées et la mise en rémission de la maladie (traitement des poussées ou traitement d'attaque),
- puis la prévention des récurrences, c'est-à-dire le maintien en rémission le plus longtemps possible (traitement d'entretien) [5 ; 94].

Pour atteindre ces objectifs, diverses méthodes thérapeutiques peuvent être utilisées : médicaments, chirurgie, nutrition artificielle (ces deux dernières seront traitées brièvement dans la troisième partie).

Le traitement médicamenteux tient la première place, hormis pour certaines complications de la MC qui relèvent de la chirurgie.

On dispose actuellement d'un large éventail thérapeutique, qui s'est enrichi ces dernières années, grâce aux progrès accomplis dans la connaissance de la physiopathologie de la maladie [94].

Les médicaments utilisés sont des anti-inflammatoires (dérivés salicylés, corticoïdes), des immunosupresseurs (corticoïdes, azathioprine, méthotrexate...), des antibiotiques (métronidazole, ciprofloxacine) et, plus récemment introduits, des immunomodulateurs (anti-TNF $\alpha$ ).

A côté de ces médicaments à visée curative, il existe des traitements symptomatiques, que l'on peut ou que l'on doit associer aux précédents, pour améliorer les symptômes ou pour prévenir des complications [5 ; 23].

# I LES DERIVES SALICYLES

La sulfasalazine et ses dérivés constituent un traitement classique des poussées mineures et modérées de la MC et de prévention des rechutes [48].

## A. Sulfasalazine SALAZOPYRINE® (SZP)

C'est le médicament le plus ancien pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin [15].

L'indication figurant sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est : MC dans sa localisation colique (traitement d'attaque et d'entretien) [16 ; 130].

La sulfasalazine ou la salazosulfapyridine est en effet efficace à fortes doses, 4 à 6 g/j chez l'adulte et 100 à 150 mg/kg/j chez l'enfant, sur les lésions coliques voire iléales de la maladie, mais son efficacité est inférieure à celle de la corticothérapie ; c'est pourquoi, elle n'est utilisée que dans les poussées légères à modérées. Bien qu'elle semble inefficace pour maintenir en rémission la MC quiescente, elle est utilisée en traitement d'entretien pour supprimer les inflammations peu importantes, à la dose de 2 g/j chez l'adulte et de 50 à 75 mg/kg/j chez l'enfant [15]. Elle a un effet médiocre pour prévenir les récurrences postopératoires [1]. Elle est inefficace pour le traitement des fistules [13].

La SZP est un agent anti-inflammatoire, composée de deux molécules : l'acide 5 aminosalicylique (5ASA) lié par une liaison diazoïque à une molécule de sulfapyridine [15 ; 16 ; 113]. Ce sont les bactéries intestinales au niveau du côlon qui rompent cette liaison et libèrent ces deux molécules [13 ; 16 ; 131].

Le 5ASA ou mésalazine est la fraction responsable de l'activité thérapeutique [130 ; 131], alors que la sulfapyridine, qui est un antibactérien, joue ici le rôle de protecteur de la mésalazine pour lui permettre d'atteindre le côlon sans être absorbée [2]. Mais cette sulfapyridine est responsable de la plupart des effets indésirables de la SZP, qui sont très nombreux [15 ; 16 ; 130]. C'est d'ailleurs une des raisons pour lesquelles la SZP n'est que peu utilisée et remplacée par le 5 ASA. Elle est surtout indiquée en cas d'atteinte articulaire associée : elle a un effet sur les inflammations articulaires (elle possède une AMM pour la polyarthrite rhumatoïde) [130].

## B. Mésalazine PENTASA®, ROWASA®, FIVASA®

La fréquence des intolérances à la SZP a conduit à proposer le 5ASA ou mésalazine isolément ; car, comme il a été dit précédemment, l'activité thérapeutique de la SZP est due, en grande partie, à la fraction 5ASA et la partie sulfapyridine est responsable de la majorité des effets secondaires.

Cependant, le 5ASA est absorbé dès les premiers centimètres de l'intestin grêle et il a fallu mettre au point des artifices galéniques pour obtenir l'arrivée du 5ASA en quantité suffisante au niveau de l'organe cible (iléon terminal et/ou côlon). Des préparations de 5ASA à délitement tardif et dépendant du pH ont donc été mises au point (**PENTASA®**, **ROWASA®**, **FIVASA®**).

### 1. Indications [130]

Il existe donc trois spécialités à base de mésalazine dont les indications, figurant sur l'AMM, sont :

**PENTASA®** : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes.

**ROWASA®** : prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes.

**FIVASA®** : traitement d'entretien.

### 2. Structure chimique

La structure chimique de la mésalazine est présentée dans la figure suivante.

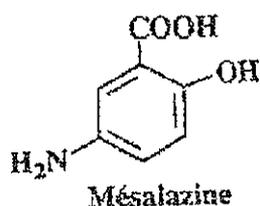


Fig 8 : Structure chimique de la mésalazine [2]

### 3. Présentation galénique et pharmacocinétique

Les spécialités à base de mésalazine se présentent sous différentes formes galéniques destinées à la voie orale ou à la voie rectale. Les formes locales, n'ayant l'AMM que pour le traitement de la RCH et non pour celui de la MC, ne seront pas traitées ici [130].

#### a) Libération dans le tractus digestif

Les présentations galéniques de **PENTASA®**, disponibles pour le traitement de la MC, sont des comprimés dosés à 250 ou 500 mg et des granulés en sachet de 1 g [130].

Les comprimés sont constitués de microgranules de 5ASA, qui sont enrobés d'une membrane semi-perméable d'éthylcellulose [15], protectrice, à délitement chronodépendant et théoriquement indépendant du pH, du temps de transit et de la flore [16]. Les microgranules sont libérés dans l'estomac, lors du délitement du comprimé. La mésalazine diffuse alors à travers la membrane de ces microgranules, lors de leur transit sur toute la longueur de l'intestin. Soixante cinq pour cent de la dose de mésalazine est ainsi retrouvé à l'entrée du côlon [130]. La libération de la mésalazine des granulés est similaire à celle des comprimés [130].

La seule présentation galénique, disponible pour le traitement de la MC, du **FIVASA®** et du **ROWASA®** est la forme comprimé gastro-résistant.

Ces comprimés dosés à 250 ou 500 mg pour le **ROWASA®** et à 400 ou 800 mg pour le **FIVASA®**, sont constitués d'un noyau de mésalazine pure, auquel ont été ajoutés des dispersants lors de la phase de granulation ; le tout est entouré d'un film protecteur pour le **ROWASA®** ou d'une résine acrylique pour le **FIVASA®** et d'un enrobage gastro-résistant, à délitement pH dépendant (pH supérieur ou égal à 6 pour le **ROWASA®** et pH supérieur ou égal à 7 pour le **FIVASA®**) [15 ; 16]. Ce comprimé ne se délite pas dans l'estomac, même après un temps de séjour prolongé. Le délitement ne survient qu'environ 3 h après le passage du pylore et a lieu dans la partie distale de l'iléon ou dans le côlon ascendant [130].

#### b) Absorption, métabolisme et élimination [130]

Environ 60 % de la dose de 5ASA ingérée est absorbé (35 % dans l'intestin grêle et 25 % dans le côlon). Dans le cas du **FIVASA®**, la biodisponibilité n'est que de 20 %.

La demi-vie du 5ASA est courte (environ 1h). Il est métabolisé en grande partie par le foie, où il subit une acétylation (la demi-vie du dérivé acétylé étant de 24h). Le 5ASA est éliminé dans les selles (40 à 50 %) et dans les urines (35 à 50 %), essentiellement sous forme de dérivé acétylé (80 à 90 % dans les urines, 65 à 70 % dans les selles).

#### **4. Mécanisme d'action**

La mésalazine est un anti-inflammatoire intestinal [130].

Elle exerce une action anti-inflammatoire globale, dont le mécanisme d'action reste encore incertain. Plusieurs hypothèses ont été avancées, dont la principale est une action sur le métabolisme de l'acide arachidonique par une inhibition de la cyclooxygénase et de la lipooxygénase. Les autres mécanismes d'action évoqués sont : l'inhibition du TNF $\alpha$ , du monoxyde d'azote, du facteur d'activation des plaquettes ; la captation des radicaux libres ; la réduction de la libération d'IL1 et d'IL2 [16].

#### **5. Efficacité**

Le 5ASA, comme la SZP, est efficace dans le traitement de la MC iléocolique ou colique d'intensité moyenne ou bénigne [16]. Son activité est bien moins puissante que celle de la corticothérapie, ce qui fait qu'il n'est pas indiqué dans les formes aiguës et graves [15 ; 113]. Il est donc utilisé comme traitement de première intention dans les poussées mineures à modérées pour éviter le recours à la corticothérapie [48] et pour maintenir la rémission de la maladie [15]. Son efficacité semble, cependant, modeste dans cette indication et les essais thérapeutiques, qui ont testé la mésalazine dans cette indication, sont contradictoires [16] : certains montrent une efficacité (de l'ordre de 45 %) significative [87], d'autres donnent des résultats négatifs [16].

Son efficacité dans la prévention des récurrences postopératoires est plus importante que celle de la SZP. La mésalazine semble pouvoir réduire la survenue de ces récurrences [1 ; 16]. Enfin, le 5ASA comme la SZP est inefficace sur les fistules [12].

#### **6. Posologie et mode d'administration** [130]

Les posologies de mésalazine nécessitent la prise de plusieurs comprimés (cp) par jour.

**PENTASA®** : traitement d'attaque : 4 g/j, soit 8 cp de 500 mg ou 4 sachets, en 4 prises, pendant 4 à 16 semaines.

traitement d'entretien : 2 g/j, soit 4 cp à 500 mg ou 2 sachets, en 2 prises.

**ROWASA®** : traitement d'entretien : 1,5 à 2 g/j, soit 3 à 4 cp à 500 mg.

**FIVASA®** : traitement d'entretien : 2,4 g/j, soit 3 cp à 800 mg.

La durée du traitement est limitée à 2 ans pour les deux dernières spécialités.

## **7. Contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses**

La seule contre-indication de la mésalazine est l'hypersensibilité connue aux salicylés ou à l'un des composants [16 ; 130].

Rq : La grossesse et l'allaitement seront traités dans un chapitre à part.

La tolérance de la mésalazine est supérieure à celle de la sulfasalazine : elle serait mieux tolérée chez 80 à 90 % des malades intolérants à la SZP. Les effets indésirables seraient 2 à 3 fois moins fréquents avec la mésalazine qu'avec la sulfasalazine. La mésalazine peut néanmoins être à l'origine de :

- Vomissements, diarrhée, nausées, douleurs abdominales, céphalées.

- Atteintes rénales : des néphropathies ont été rapportées. La réversibilité apparaît dépendre de la durée du traitement. L'évolution vers une insuffisance rénale ne s'observe qu'en cas d'exposition durable.

- Troubles hépatiques (augmentation des transaminases, hépatite) et pancréatites aiguës dont l'évolution est bénigne à l'arrêt du traitement mais dont la survenue impose l'arrêt définitif du médicament.

- Troubles hématologiques : les différentes lignées sanguines peuvent être atteintes.

- Atteintes pulmonaires (pneumopathies interstitielles).

- Atteintes cardiaques : péricardites, myocardites généralement réversibles à l'arrêt du traitement. La mésalazine est contre-indiquée après la survenue d'un de ces effets.

- Syndrome d'hypersensibilité. Il existe une réaction croisée avec la SZP [15 ; 130].

La seule interaction médicamenteuse de la mésalazine concerne son association à l'azathioprine et à la 6 mercaptopurine. Il existe un risque de majoration de l'effet myelosuppresseur de ces immunosuppresseurs par inhibition de leur métabolisme hépatique [130].

## **II LES CORTICOIDES**

Les corticoïdes (CT) sont certainement les médicaments les plus efficaces pour traiter les poussées [5 ; 87]. Ils induisent une rémission clinique des symptômes chez un grand nombre de patients, environ 60 à 80 % [113].

Cependant, leur utilisation thérapeutique est limitée aux poussées d'une certaine sévérité à cause de leurs effets indésirables, du risque de corticodépendance et de corticorésistance, ainsi que de la fréquence des rechutes après sevrage [5 ; 87].

La volonté de réduire ces effets, provoqués par les CT par voie générale, a conduit au développement de CT par voie topique, puis à l'utilisation du budésonide, qui a une action locale et une faible activité systémique [113].

### **A. Indications**

Les CT, à effet systémique, sont indiqués dans les poussées franches ou en seconde intention dans les poussées légères à modérées [16]. L'indication donnée par l'AMM est la suivante : poussées évolutives de la MC.

Les CT par voie locale sont indiqués dans le traitement de la MC colique [130].

Le budésonide **ENTOCORT®** est indiqué dans le traitement d'attaque de la MC d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant [16 ; 130]

### **B. Corticothérapie à effet systémique**

#### **1. Structure chimique**

Les CT les plus utilisés dans la MC sont la prednisonne **CORTANCYL®** et la prednisolone **SOLUPRED®** [16].

Leur structure chimique dérive de celle du cortisol (ou hydrocortisone), hormone naturelle, par quelques modifications.

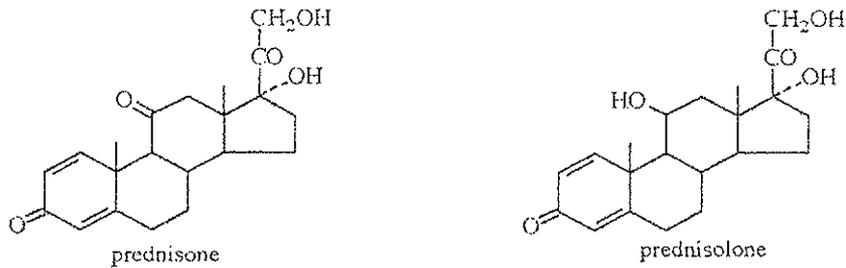


Fig 9 : Structure chimique de la prednisone et de la prednisolone [21].

## 2. Propriétés pharmacocinétiques [16 ; 130]

L'absorption orale de prednisone est rapide, celle de la prednisolone est rapide mais irrégulière.

Le pic de concentration plasmatique de la prednisone et de la prednisolone est atteint en 1 à 2 h pour la première et en 4 à 5 h pour la seconde. La demi-vie plasmatique est de 3,4 à 3,8 h pour la prednisone et de 2,5 à 3,5 h pour la prednisolone.

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques de la prednisone et de la prednisolone est respectivement de 90 % et de 50 à 90 %. La liaison se fait avec l'albumine (faible affinité mais forte capacité) et avec la transcortine ou cortisol binding globuline (forte affinité mais faible capacité).

Le métabolisme de ces deux molécules est hépatique. Leur élimination est urinaire, et également biliaire pour la prednisolone. Elle se fait sous forme métabolisée (80 %) et sous forme inchangée (20 %).

## 3. Efficacité

### a) Poussées évolutives

L'efficacité des CT dans les poussées évolutives est parfaitement reconnue. Ce sont des traitements très efficaces quelque soit la topographie de la maladie [16 ; 87].

Les travaux du GETAID (Groupe d'Etudes des Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif) ont ainsi montré que l'administration de prednisolone, à la posologie de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone, pendant 3 à 7 semaines, permettait d'obtenir une rémission dans 92 % des cas [91].

Les études contre placebo suggéraient déjà cette efficacité, en montrant un taux de rémission plus élevé et une obtention de la rémission plus rapide avec les CT qu'avec le placebo.

Dans l'étude de la National Cooperative Crohn's disease, le taux de rémission, au bout de 17 semaines, était de 61 % chez les patients recevant 0,5 à 0,75 mg/kg/j de prednisone et de 26 % dans le groupe placebo [118].

Dans l'étude de l'European Cooperative Crohn's disease, ce taux était, au bout de 18 semaines, de 83 % chez les patients recevant des doses de methylprednisolone variant au cours du traitement de 48 à 12 mg et de 38 % dans le groupe placebo [84].

La comparaison de ces trois études permet aussi de conclure que le taux de rémission est proportionnel aux doses de CT utilisées : plus elles sont fortes, plus le taux de rémission est élevé [133].

Par ailleurs, dans les colites graves, la corticothérapie par voie intraveineuse fait partie du traitement de première intention, qui, dans 12 études regroupant 374 malades, a donné 55 à 94 % de rémission [13].

### **b) Maintien en rémission**

La corticothérapie systémique n'a jamais fait la preuve de son efficacité à prévenir les rechutes évolutives de la MC [48].

Dans l'étude de la National Cooperative Crohn's disease, le bénéfice d'une prise de prednisone, à la posologie de 0,25 mg/kg/j, pendant 2 ans, n'était pas différent à 1 an de celui obtenu sous placebo : 75 % pour le groupe traité et 76 % pour le groupe placebo [118].

Il en va de même pour l'étude de l'European Cooperative Crohn's disease, où les patients recevaient 8 mg/j de methylprednisolone (23 % pour le groupe traité et 30 % pour le groupe placebo) [84].

Les CT ne permettent donc pas d'éviter les rechutes [87]. Ils ne sont pas un traitement d'entretien de la MC car, à faibles doses, ils sont en règle inefficaces et, à fortes doses, leurs effets indésirables sont trop importants [16].

### **c) Prévention des récurrences postopératoires et MC fistulisante**

Les CT sont inefficaces pour réduire les récurrences postopératoires [1]. Ils sont également inefficaces et probablement délétères dans le traitement de la MC fistulisante [12].

#### **4. Posologie et mode d'administration**

En France, la posologie de CT par voie orale habituellement utilisée est de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone, pendant 3 à 7 semaines, suivi d'une décroissance progressive [16]. Cette diminution se fait en règle par paliers et commence généralement par une baisse de la dose de 10 mg/semaine, puis de 5 mg/semaine. La survenue d'une rechute pendant cette décroissance nécessite une réaugmentation de la dose d'environ 2 paliers et, une fois la rémission à nouveau obtenue, une deuxième décroissance doit être effectuée mais de manière plus lente [87].

Le **CORTANCYL®** prednisone se présente sous forme de comprimés dosés à 1, 5 ou 20 mg. Les comprimés sont à avaler avec un peu d'eau au cours du repas (en cas de prise unique, ils sont à prendre de préférence le matin).

Le **SOLUPRED®** prednisolone se présente sous forme de :

- comprimés effervescents dosés à 5 ou 20 mg ;
- comprimés orodispersibles dosés à 5 ou 20 mg ;
- solution buvable, en flacon de 50 ml, dosée à 1 mg/ml, cette forme étant réservée aux nourrissons et aux jeunes enfants.

Les comprimés effervescents doivent être dissous dans un verre d'eau, puis bus au cours du repas. Les comprimés orodispersibles se délitent rapidement dans la bouche grâce à la salive. Il faut donc les mettre dans la bouche, les laisser fondre, les avaler puis boire un verre d'eau. Il ne faut pas croquer ces comprimés pour éviter le risque d'amertume [130].

#### **C. Corticothérapie par voie rectale**

Les CT utilisés par voie rectale sont intéressants, car leur action locale permet d'une part de diminuer les effets indésirables des CT et, d'autre part, de réaliser un contact prolongé du principe actif avec la muqueuse intestinale [15].

Cependant, de part leur forme galénique, ils ne peuvent être actifs que sur les localisations rectales [16], voire coliques gauches [5].

## 1. Structure chimique

Les CT par voie rectale utilisés dans la MC sont le **COLOFOAM®** hydrocortisone et le **BETNESOL™** bétaméthasone.

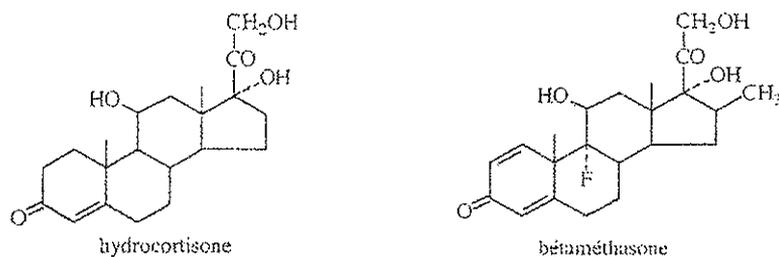


Fig 10 : Structure chimique de l'hydrocortisone et de la bétaméthasone [21].

## 2. Propriétés pharmacocinétiques [130]

Le passage de ces CT dans la voie générale après administration rectale est très faible. Il est de l'ordre de 3 % pour l'hydrocortisone et de 3 à 4 % pour le valérate de bétaméthasone ; bien que le **BETNESOL™** soit en fait constitué de phosphate disodique de bétaméthasone, il semble que, par extrapolation, ce sel soit également peu absorbé par voie rectale.

Ces deux CT se lient aux protéines plasmatiques à 60 % pour la bétaméthasone et à 90 % pour l'hydrocortisone. Ils sont métabolisés par le foie et éliminés par le rein.

## 3. Efficacité [130]

L'hydrocortisone est un glucocorticostéroïde naturel (c'est l'hormone naturelle, le cortisol), doué de propriétés anti-inflammatoires. La bétaméthasone est un glucocorticoïde de synthèse, utilisé principalement pour son effet anti-inflammatoire puissant : cet effet est 40 fois celui de l'hydrocortisone et 10 fois celui de la prednisolone.

Ces médicaments, comme les autres CT, sont efficaces sur les poussées évolutives, mais uniquement sur les localisations rectales, voire coliques gauches.

## 4. Posologie et mode d'administration [16 ; 130]

Les posologies des CT locaux sont les suivantes :

**COLOFOAM®** : 1 application/j pendant 2 à 3 semaines puis éventuellement une application

1 jour sur 2.

**BETNESOL™** : traitement de la poussée : 1 lavement/j pendant 15 à 20 jours.

traitement d'entretien : 4 à 6 lavements par mois.

Le **COLOFOAM®** se présente sous forme de mousse rectale dans un flacon pressurisé de 20 g contenant un minimum de 14 doses (100 mg d'hydrocortisone par dose) et est muni d'un applicateur-dose. Quant au **BETNESOL™**, il se présente sous forme de solution rectale contenue dans une poche plastique de 100 ml disposant d'une canule (5 mg de bétaméthasone par poche). L'administration se fait de préférence le soir, au coucher, afin de garder la mousse ou le lavement le plus longtemps possible.

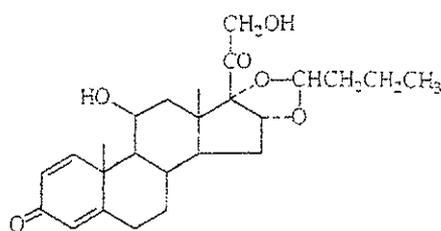
## **D. Budésonide ENTOCORT®**

De part sa grande affinité pour les récepteurs (Rc) aux CT, le budésonide a un puissant effet anti-inflammatoire, mais sa transformation, rapide et importante, en métabolites inactifs réduit nettement les effets secondaires liés à toute corticothérapie [48 ; 94 ; 133]

La mise au point d'une forme galénique originale, permettant une libération ciblée au niveau de l'iléocôlon droit, a permis par la suite de l'utiliser en gastroentérologie [48].

### **1. Structure chimique**

La structure chimique du budésonide est présentée dans la figure suivante :



budésonide

Fig 11 : Structure chimique du budésonide [63].

### **2. Présentation galénique et propriétés pharmacocinétiques**

L'**ENTOCORT®** se présente sous forme de microgranules gastrorésistants en gélules de 3 mg. Chaque gélule contient une centaine de microgranules de 1 mm de diamètre. Ces

microgranules sont constitués d'un noyau central sucré, entouré d'une membrane contenant les particules de budésonide, elle même recouverte d'une couche externe qui assure le délitement à pH égal ou supérieur à 5,5 [16 ; 133].

Les granules contenus dans les gélules d'ENTOCORT® sont pratiquement insolubles dans le milieu gastrique et libèrent de façon prolongée le budésonide au niveau de l'iléon et du côlon ascendant [130]. Le budésonide est ainsi absorbé pour une très grande part au niveau intestinal (52 à 70 %) : un tiers avant l'iléon, un tiers dans l'iléon terminal et un tiers dans le côlon ascendant [16 ; 130 ; 133].

Le volume de distribution est d'environ 3 litres/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est de 85 à 90 %. La concentration maximale est obtenue en 3 à 5 h [16 ; 130].

Environ 90 % du budésonide est rapidement métabolisé, dès son premier passage hépatique, en métabolites, dont l'activité glucocorticostéroïde est inférieure à 1 %. Ceci explique son faible passage systémique, qui est, potentiellement, un facteur de bonne tolérance (diminution des effets indésirables). La biodisponibilité systémique chez un sujet sain est d'environ 9 à 12 %. Chez un patient ayant une MC active, elle est de 12 à 20 %, mais semble diminuer au bout de 8 semaines de traitement pour se rapprocher de celle retrouvée chez les sujets sains [16 ; 130 ; 133]

La demi-vie plasmatique est de 2 à 3 h [16 ; 130]. Le budésonide est éliminé par voie rénale sous forme de métabolites [130].

### **3. Efficacité**

#### **a) Poussées évolutives**

La forme galénique du budésonide administré par voie orale est telle que celui-ci est essentiellement actif au niveau de l'iléon terminal et du côlon droit. C'est pourquoi, il n'est utilisé dans la MC que dans sa localisation iléale ou iléocolique droite [94].

Son efficacité dans la mise en rémission de la MC iléale ou iléocolique a tout d'abord été démontrée dans des études pilotes [79], puis dans des études contre placebo, où le taux de rémission, après 8 semaines de traitement, était de 51 % pour le groupe traité par 9 mg/j de budésonide et de 20 % dans le groupe placebo.

Cette dernière étude a également démontré que la dose la plus efficace était celle de 9 mg/j : à 3 mg/j, le taux de rémission n'était pas significatif (33 %) et à 15 mg/j, il était inférieur (43 %) [49].

D'autres études ont, par la suite, comparé l'efficacité du budésonide à celle de la mésalazine et de la prednisolone.

L'étude de Thomsen et al, comparant le budésonide et la mésalazine, a ainsi démontré que le budésonide (9 mg/j en 1 prise) était plus efficace que la mésalazine (4 g/j en 2 prises) à 8 comme à 16 semaines de traitement. Après 8 semaines, les taux de rémission étaient de 69 % dans le groupe traité par budésonide et de 45 % dans le groupe traité par mésalazine et ces taux étaient respectivement de 62 et 36 % après 16 semaines [120].

Les études, comparant la prednisolone (40 mg/j avec début de la décroissance après 2 semaines) et le budésonide (9 mg/j pendant 8 semaines) dans la MC iléocolique droite d'intensité légère à modérée, n'ont, quant à elles, pas permis de mettre en évidence une équivalence ou une supériorité du budésonide. Son efficacité était soit légèrement inférieure soit égale : 53 % de rémission avec le budésonide contre 66 % avec la prednisolone dans l'étude de Rutgeert et al et 60 % dans les deux cas dans l'étude de Campieri et al. Cependant, les effets indésirables, liés à la corticothérapie, étaient dans ces deux études moins fréquents chez les patients traités par budésonide [14 ; 108].

Le budésonide est donc efficace dans le traitement des poussées légères à modérées affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant, avec une supériorité d'efficacité par rapport à la mésalazine, mais une efficacité équivalente voire inférieure à celle d'un CT classique [16]. Il faut noter que, dans ces études, les patients ayant une MC fistulisante n'étaient pas inclus [133].

### **b) Prévention des rechutes**

Le budésonide à la dose de 3 ou 6 mg/j pendant 1 an ne prévient pas la récurrence clinique [44 ; 50]. De même, il ne prévient pas la récurrence endoscopique après blanchiment chirurgical [54]. Dans les études effectuées, les taux de rechute dans les groupes traités n'étaient pas significativement différents de ceux des groupes placebos.

### **c) Formes corticodépendantes [25]**

Une étude a montré que, chez des patients corticodépendants, le budésonide était intéressant dans l'attente de l'action des immunosupresseurs. En effet, avec une administration de 6 mg/j de budésonide et une suppression de la prednisolone en 4 à 10 semaines, le taux de rechute, après 13 semaines sans prednisolone, était de 32 % chez les patients traités et de 65 % dans le groupe placebo. De plus, les effets indésirables dus aux CT avaient été réduits de 50 % et étaient similaires dans les deux groupes.

## **4. Posologie et mode d'administration [130]**

Cette spécialité est réservée à l'adulte.

La posologie est de 3 gélules (soit 9 mg de budésonide) en une seule prise, le matin, pendant 8 semaines. La réponse thérapeutique optimale est généralement atteinte en 2 à 4 semaines. L'arrêt du traitement doit se faire progressivement en diminuant les doses.

Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau, sans être croquées, ni machées.

## **E. Mécanisme d'action**

### **1. Généralités**

Les CT atteignent les tissus puis les cellules cibles par l'intermédiaire de la circulation sanguine.

Ils se lient ensuite de façon spécifique à un récepteur (Rc), généralement intracytoplasmique, formant ainsi un complexe. Ce complexe CT/Rc pénètre dans le noyau cellulaire, où il se lie à l'ADN sur une séquence nucléotidique spécifique, appelée glucocorticoïde responsive element (GRE) ou élément de réponse à l'hormone. Cette liaison provoque une modification de la transcription de ce gène, ce qui aboutit à la stimulation ou à l'inhibition de la synthèse des protéines correspondantes [16 ; 133].

Ce mode d'action ne rend cependant pas compte de tous les effets des CT.

En effet, il n'a pu être retrouvé de GRE pour certaines protéines, dont la synthèse est néanmoins modifiée par l'administration de CT.

Les CT possèdent donc un autre mode d'action. Ils agissent sur le NF- $\kappa$ B, facteur de transcription de nombreuses molécules ayant un rôle clé dans les réponses inflammatoires et immunologiques. Les CT inhibent l'action du NF- $\kappa$ B par deux mécanismes :

- stimulation de la production de I- $\kappa$ B, inhibiteur du NF- $\kappa$ B par le mécanisme décrit précédemment (présence d'un GRE sur le gène codant pour l'I- $\kappa$ B) ;
- liaison du complexe CT/Rc au NF- $\kappa$ B, bloquant ainsi l'action de ce dernier [133].

## **2. Effets thérapeutiques**

Les CT, via ces mécanismes, inhibent de façon directe ou indirecte la production de diverses cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL2, IL6, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ), de chimiokines (IL8), de molécules d'adhésion, d'enzymes inflammatoires (phospholipase A2 ce qui entraîne une inhibition de la production de prostaglandines).

Les CT provoquent, de cette façon, une altération des interactions essentielles à la présentation de l'Ag et à l'activation de l'inflammation [133].

Ils bloquent la réaction inflammatoire en inhibant l'augmentation de la perméabilité capillaire, permettant ainsi une régression de l'œdème et une diminution de la libération dans les tissus de diverses substances vasoactives [16].

Ils diminuent la migration des cellules immunitaires vers le site de l'inflammation par inhibition de la production des facteurs chimiotactiques [16 ; 133].

Ils réduisent l'adhésion des macrophages et des granulocytes à l'endothélium lésé [16] et diminuent les fonctions phagocytaires et de dégranulation [133], ce qui réduit la phagocytose des Ag et leur digestion intracellulaire [16].

Les effets immunosupresseurs des CT s'exercent surtout sur la réponse immunitaire de type cellulaire (LT). Leur action sur l'immunité à médiation humorale est moindre et est fonction de la dose administrée : ils diminuent, à fortes doses, le taux d'Ig [16].

Enfin, les CT permettraient d'une part de réduire l'exsudation plasmatique au niveau des lésions et, d'autre part, de stimuler la réabsorption d'eau et de sodium dans le tube digestif soulageant ainsi la diarrhée [133].

### **3. Effets non thérapeutiques** [5]

Les CT exercent, par le même mécanisme d'action, des effets sur les métabolismes glucidique, protéique, lipidique, phosphocalcique, de l'eau et des électrolytes. Ces effets sont responsables de la toxicité des CT. Les effets indésirables des CT évoluent donc parallèlement à l'activité thérapeutique.

### **4. Particularités du budésonide** [16 ; 133]

Le budésonide se caractérise par sa forte affinité aux Rc spécifiques aux CT : 15 fois plus importante que celle de la prednisolone et 195 fois plus que celle de l'hydrocortisone. Une courte durée d'exposition des tissus cibles semble donc suffire pour obtenir un effet anti-inflammatoire puissant.

## **F. Contre-indications** [16 ; 130]

Les CT présentent de nombreuses contre-indications absolues, mais il faut savoir qu'aucune d'entre elles n'est absolue lorsqu'il s'agit d'une corticothérapie d'indication vitale. Ces contre-indications absolues sont :

- tout état infectieux, à l'exception des indications spécifiques,
- certaines viroses en évolution (notamment hépatite, herpès, varicelle, zona),
- les états psychotiques non encore contrôlés par un traitement,
- les vaccins vivants (les vaccins vivants atténués sont à éviter),
- une hypersensibilité à l'un des constituants.

Il existe également une contre-indication relative avec les médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointe (sultopride).

Les contre-indications locales pour les CT utilisés par voie rectale sont : obstruction, abcès, perforation, péritonite, anastomose intestinale récente, fistule extensive.

## **G. Effets indésirables**

Les effets indésirables des CT sont en général proportionnels à la dose quotidienne et à la durée du traitement. Pris à fortes doses et de façon prolongée, les CT entraînent donc des

effets néfastes, dont la prévention impose des mesures précises (régime hyposodé, riche en potassium, en calcium et en vitamine D, pauvre en sucres d'absorption rapide, régime hyperprotidique) [5].

### **1. Manifestations osseuses**

L'ostéoporose est la manifestation indésirable la plus fréquente de la corticothérapie. En effet, les CT, en agissant sur l'absorption et l'excrétion du calcium, stimule la résorption osseuse [133].

Une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale peut aussi survenir au cours de corticothérapie fortement dosée [130].

Enfin, un retard de croissance chez les enfants sous CT est également à redouter [133].

### **2. Rétention hydrosodée et déplétion potassique**

Les CT provoquent une rétention hydrosodée, ce qui expose à l'hypertension artérielle, à l'hypervolémie, aux oedèmes et à l'insuffisance ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire [133].

Les CT augmentent la kaliurèse. L'hypokaliémie consécutive peut se manifester par une asthénie, des douleurs musculaires, des paresthésies, des crampes, des troubles de l'électrocardiogramme, une constipation, une hypotension orthostatique [5].

### **3. Troubles protéiques, lipidiques et glucidiques**

Les CT augmentent le catabolisme protéique. Ils provoquent ainsi une faiblesse musculaire, pouvant se poursuivre par une amyotrophie. Ils peuvent aussi être à l'origine de myopathie [130].

Les CT interfèrent également avec le métabolisme des lipides. Ils peuvent entraîner ainsi une hyperlipidémie avec hypertriglycéridémie [130], un syndrome de Cushing (modification de la répartition des graisses) [130 ; 133] et une prise de poids [16 ; 133].

Enfin, les CT agissent sur le métabolisme glucidique et peuvent révéler un diabète latent ou aggraver un diabète installé [130].

#### **4. Troubles digestifs** [130]

Les CT diminuent la quantité de mucus et la production de prostaglandines au niveau de la muqueuse gastrique. Ils peuvent donc, potentiellement, aggraver un ulcère gastrique préexistant ou révéler un ulcère latent.

D'autres troubles digestifs peuvent survenir tels que : nausées, vomissements, ulcération du grêle, perforation et hémorragie digestive, pancréatite aiguë (surtout chez l'enfant), stéatose hépatique.

#### **5. Risque infectieux** [130]

Les CT ont un effet immunosupresseur et peuvent atténuer, grâce à leur propriété anti-inflammatoire, les premiers symptômes des syndromes infectieux. La corticothérapie peut donc favoriser la survenue de diverses complications infectieuses, dont elle peut masquer les signes.

#### **6. Troubles endocriniens** [5]

Un traitement prolongé par CT entraîne une mise au repos des glandes surrénales.

En cours de traitement un stress peut ainsi déclencher une insuffisance surrénale aiguë grave et, à l'arrêt du traitement, si le sevrage en CT est trop brusque, une insuffisance surrénalienne peut également survenir.

Le retour au fonctionnement normal de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien demande 9 à 12 mois, l'atrophie corticosurrénalienne étant parfois définitive.

#### **7. Autres troubles**

Les CT peuvent être à l'origine de troubles de l'humeur, d'euphorie, de nervosité, d'excitation, d'irritabilité, d'insomnie, d'anxiété, d'accès maniaque, de confusion mentale, d'état dépressif, de convulsions [130 ; 133].

Les CT peuvent, également, provoquer la survenue d'une cataracte et d'un glaucome à angle ouvert [16 ; 130 ; 133].

Enfin, de nombreux troubles cutanés peuvent survenir : retard de cicatrisation, vergetures, purpuras, ecchymoses, acné à prédominance dorsale, troubles de la pilosité (hypertrichose) [130].

## **H. Corticodépendance et corticorésistance**

L'impossibilité d'obtenir un sevrage en CT sans reprise des signes d'activité de la maladie définit la corticodépendance et le niveau au dessous duquel réapparaissent les symptômes définit son seuil [16 ; 48 ; 133]. La corticorésistance peut être définie comme l'absence de rémission clinique avec une corticothérapie à fortes doses [16 ; 48].

Les mécanismes de la corticodépendance et de la corticorésistance sont encore mal connus.

Ces deux situations posent un réel problème thérapeutique [5] : il faut trouver une alternative médicale ou chirurgicale [16]. Dans le premier cas, si le seuil n'est pas trop élevé, on peut maintenir une corticothérapie au long cours ; sinon il faut discuter un traitement immunosupresseur ou une intervention chirurgicale [16]. Dans le second cas, une hospitalisation est nécessaire et un traitement par nutrition artificielle, immunosuppresseur ou anti-TNF $\alpha$  doit être discuté [87].

## **I. Interactions médicamenteuses** [130]

La plupart des interactions médicamenteuses sont liées aux effets indésirables des CT :

- Immunosuppression : vaccins vivants (contre-indication), vaccins vivants atténués et tétracosactide.
- Hypokaliémie : médicaments donnant des torsades de pointe, hypokaliémants, digitaliques.
- Hyperglycémie : antidiabétiques.
- Rétention hydrosodée : antihypertenseurs.

Les autres interactions médicamenteuses concernent les associations avec l'aspirine, les anticoagulants oraux et les héparines, les inducteurs enzymatiques, l'isoniazide, les topiques gastro-intestinaux, la ciclosporine.

### **III LES IMMUNOSUPPRESSEURS**

Les immunosuppresseurs (IS), autres que CT, sont habituellement utilisés dans les greffes, dans certains cancers et dans les formes sévères de certaines maladies dysimmunitaires. Dans la MC, ils sont utilisés dans les formes corticodépendantes, corticorésistantes, les formes fistulisantes, les MAP sévères ou encore dans le traitement des récurrences postopératoires chez les malades menacés de résection intestinale étendue [29].

Quatre IS sont classiquement utilisés : l'azathioprine (AZA), et son métabolite la 6 mercaptopurine (6 MP), le méthotrexate (MTX) et la ciclosporine ; mais seule l'AZA possède une AMM pour la MC.

D'autres IS ont fait l'objet d'études et ont montré une certaine efficacité, mais les résultats sont insuffisants ou discordants, ce qui fait que ces IS ne sont, à l'heure actuelle, que peu ou pas utilisés et uniquement réservés aux échecs des autres traitements IS. Parmi ces IS, il y a : le mycophénolate mofétil, qui inhibe la synthèse de l'ADN en interagissant avec la synthèse des purines comme l'AZA, et le tacrolimus, dont le mode d'action est identique à celui de la ciclosporine mais avec une meilleure absorption orale [94].

#### **A. Azathioprine IMUREL® , 6 mercaptopurine PURINETHOL®**

L'AZA et son dérivé la 6 MP sont considérés comme les traitements de référence des formes corticodépendantes et corticorésistantes de la MC.

##### **1. Indications**

L'AZA IMUREL® est le seul IS possédant une AMM pour la MC : elle est indiquée dans les maladies dysimmunitaires, telle que la MC, dans les formes sévères chez les patients intolérants aux CT ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de CT [130].

La 6 MP PURINETHOL® est, quant à elle, utilisée hors AMM dans les mêmes indications.

Ces deux IS sont également utilisés dans le traitement des LAP [87], des fistules [12 ; 48] et dans la prévention des récurrences postopératoires [29].

## 2. Structure chimique

L'AZA est un dérivé nitroimidazolé de la 6 MP [33 ; 130].

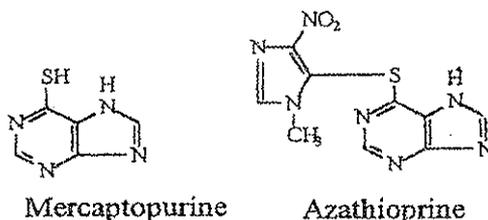


Fig 12 : Structure chimique de l'azathioprine et de la 6 mercaptopurine [2].

## 3. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, l'AZA est rapidement et presque complètement absorbée. Son taux plasmatique maximal est atteint 2 h après. La 6 MP administrée par voie orale, à la dose de 2,5 mg/kg/j, présente une biodisponibilité moyenne de 16 % avec d'importantes variations interindividuelles. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte en moyenne 2,2 h après [130].

Environ 90 % de l'AZA est rapidement dégradé dans le sang par des mécanismes enzymatiques non saturables en 6 MP et en un dérivé méthylnitroimidazole [16 ; 33 ; 130]. La 6 MP est ensuite transformée dans la cellule en différents métabolites dont :

- l'acide thiourique par une xanthine oxydase,
- la 6-méthyl-mercaptopurine (métabolite inactif) par une thiopurine-S-méthyl transférase,
- la 6-thioguanine par une hypoxantine-phosphoribosyl-transférase [33].

L'AZA, la 6 MP et leurs métabolites passent dans le lait maternel et traversent la barrière placentaire.

La demi-vie de l'AZA est de 4,5 à 5 h, celle de la 6 MP est de 90 min. L'élimination est urinaire, et principalement sous forme d'acide thiourique [130].

## 4. Mécanisme d'action

L'AZA, comme la 6 MP, sont des antimétabolites, analogues des purines [130]. Ce sont des prodrogues inactives, qui, pour être cytotoxiques, doivent être transformées en

métabolites actifs : les nucléotides thioguanidiques [16 ; 130] et notamment la 6 thioguanine, qui serait le principal métabolite actif [33].

Ces nucléotides thioguanidiques interviennent au niveau enzymatique du métabolisme des purines et inhibent ainsi la biosynthèse des nucléotides normaux, qui entrent dans la constitution des acides nucléiques [130]. Ils inhibent donc la réplication cellulaire, via un blocage de la synthèse des purines [33].

Ce mécanisme d'action rend compte de l'activité immunosuppressive de ces molécules : elles inhibent la réplication cellulaire lors de la prolifération des cellules de la réponse immunitaire, empêchant donc la réponse de se faire [16].

Un autre mécanisme d'action de l'AZA et de la 6 MP a été récemment mis en évidence dans l'étude de Tiede et al. L'AZA et la 6 MP auraient, via la 6 thioguanine triphosphate, un rôle dans l'induction de l'apoptose au niveau des LT [121].

## **5. Efficacité**

### **a) Obtention de la rémission : délai d'action**

L'efficacité de l'AZA et de la 6 MP est reconnue dans la MC pour le contrôle des formes chroniques actives ou à poussées fréquentes [16].

Toutefois, cette efficacité thérapeutique nécessite une posologie suffisante (2 à 2,5 mg/kg/j pour l'AZA et 1,5 mg/kg/j pour la 6 MP) et un délai d'action moyen long : l'effet bénéfique n'est pas immédiat et peut n'apparaître qu'après plusieurs semaines, voire plusieurs mois après le début du traitement (3 mois en moyenne).

Cette réponse retardée impose d'une part d'associer un CT au début du traitement, puis de réaliser un sevrage progressif et, d'autre part, de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois avant de conclure à un échec [15 ; 48 ; 87].

Dans ces conditions, le pourcentage de succès, défini par la rémission clinique et le sevrage en CT, est voisin de 70 % après 1 an [16 ; 48].

### **b) Maintien en rémission : durée du traitement**

L'effet de ces IS n'est que suspensif : lors d'un arrêt précoce (de suite ou quelques mois après obtention de la rémission clinique), la MC récidive quasiment au même rythme

que si le malade n'avait jamais reçu de traitement [29]. En revanche, si les malades poursuivent leur traitement, le risque de rechute est de 5 à 10 % par an. C'est pourquoi ce traitement doit être pris au long cours une fois que la rémission est obtenue.

Il semble néanmoins qu'un arrêt, au bout de 4 ans de rémission clinique complète sans CT, n'entraîne qu'un taux de rechute faible, similaire à celui des malades poursuivant le traitement [16 ; 29 ; 48].

Par ailleurs, une analyse rétrospective récente sur 32 dossiers et un essai contrôlé randomisé chez 83 patients ont montré qu'un retraitement par AZA, chez un malade ayant répondu une première fois à ce traitement, est associé à un taux élevé de réponse (81 et 96 %). Ces résultats doivent donc être pris en considération lors d'une discussion d'arrêt de traitement chez un patient en rémission prolongée sous AZA [93 ; 123].

### c) Autres

L'AZA et la 6 MP sont également efficaces dans la prévention des récidives postopératoires [1], ainsi que dans la MC fistulissante [12].

Dans les LAP, l'AZA et la 6 MP permettent de contrôler l'évolution de la maladie anopérinéale chez près d'un tiers des patients (29 % de réponse complète au traitement après une durée médiane de traitement de 27 mois) [70].

## 6. Posologie et mode d'administration

L'AZA **IMUREL®** se présente sous forme de comprimés sécables à 50 mg ou en poudre pour solution pour perfusion intraveineuse (IV) à 50 mg par flacon. La 6 MP **PURINETHOL®** se présente sous forme de comprimés à 50 mg.

Les comprimés de ces deux spécialités doivent être manipulés avec précaution et, dans le cas de l'AZA, ils doivent être pris au cours du repas, afin d'éviter les troubles gastrointestinaux [130].

Dans la MC, ces deux molécules sont utilisées à la dose de 2 à 2,5 mg/kg/j pour l'AZA et de 1,5 mg/kg/j pour la 6 MP [15 ; 48 ; 87].

Du fait d'un long délai d'action, ces médicaments sont généralement associés à des CT en l'attente de leur effet et leur arrêt ne doit être envisagé, en l'absence d'amélioration, qu'au

bout de 6 à 9 mois [16 ; 87]. De plus, la durée de traitement doit être longue, mais elle n'est pas établie avec précision (4 ans) [29].

## **7. Contre-indications** [130]

Les contre-indications de l'AZA et de la 6 MP sont les suivantes :

- antécédent d'hypersensibilité à l'un des constituants (une hypersensibilité à l'AZA devant faire suspecter la possibilité d'une hypersensibilité à la 6 MP et vice versa),
- phénytoïne à visée prophylactique,
- vaccin contre la fièvre jaune.

## **8. Effets indésirables**

L'hématotoxicité, pouvant se traduire par une leucopénie, une thrombopénie, une anémie, une macrocytose, une mégaloblastose, une pancytopenie et une hypoplasie médullaire, est l'effet indésirable le plus fréquent de ces médicaments. Ces effets sont généralement dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement [130].

Une immunosuppression excessive complique 1 % des traitements et peut se manifester par la survenue d'infections opportunistes [16 ; 29 ; 130]. Cet effet est dose-dépendant et favorisé par l'association à d'autres IS.

Des manifestations d'hypersensibilité peuvent également survenir, elles imposent alors l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

L'AZA et la 6 MP peuvent aussi être responsables d'hépatotoxicité (cholestase, nécrose hépatocyttaire) et, surtout pour l'AZA, de troubles gastrointestinaux (nausées, vomissements, diarrhée sévère).

Enfin, ces médicaments sont potentiellement mutagènes et cancérogènes de part leur action et sont tératogènes chez l'animal [130].

## 9. Interactions médicamenteuses [130]

### a) Communes à tous les cytotoxiques

L'association avec la phénytoïne et celle avec le vaccin contre la fièvre jaune sont contre indiquées.

L'association avec des vaccins vivants atténués est déconseillée.

Enfin, l'association avec la ciclosporine ou le tacrolimus est à prendre en compte car il peut y avoir une immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

### b) Spécifiques à l'AZA et à la 6 MP

L'AZA et la 6 MP sont déconseillées avec l'allopurinol et leur association avec les dérivés du 5 ASA doit être prise en compte. Ces associations peuvent, en effet, provoquer une augmentation des effets indésirables de ces IS, notamment des effets hématologiques.

## B. Méthotrexate

### 1. Indications

Le MTX est utilisé en cas d'échec ou d'intolérance à l'AZA [16 ; 48 ; 85]. Cette utilisation dans le traitement de la MC est hors AMM [130].

### 2. Structure chimique

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique.

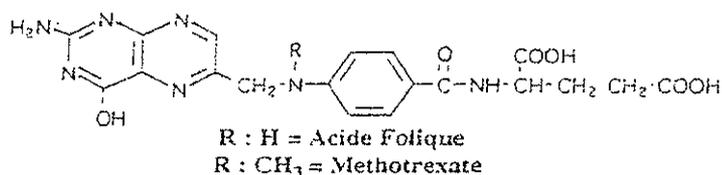


Fig 13 : Structure chimique du méthotrexate [2].

### **3. Propriétés pharmacocinétiques** [130]

Quand le produit est administré par voie IV, intramusculaire (IM) ou sous cutanée (SC), le pic sérique est atteint en 30 min. Dans le cas d'administration par voie orale, l'absorption est rapide, pic sérique obtenu en 1 h, mais très variable, quasi complète pour de faibles doses et faible pour de fortes doses. La demi vie plasmatique est de 2 h. La fixation protéique est de l'ordre de 50 %.

Intracellulaire, le métabolisme a lieu principalement dans les cellules néoplasiques et dans les hépatocytes. L'élimination est principalement rénale ; les autres voies d'élimination sont les voies biliaire et fécale.

### **4. Mécanisme d'action** [16 ; 130]

Le MTX est un agent anticancéreux cytotoxique, appartenant au groupe des antifolates. C'est un analogue de l'acide folique, qui agit comme un antimétabolite.

Son principal mode d'action est une inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate reductase, qui permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques, nécessaires à la synthèse de l'ADN. Le MTX inhibe donc la synthèse de l'ADN et empêche par conséquent la prolifération cellulaire.

### **5. Efficacité**

#### **a) Obtention de la rémission**

Le MTX est efficace dans le traitement de la MC réfractaire aux autres thérapeutiques, notamment dans les cas de corticodépendance ou corticorésistance après échec de l'AZA [16].

Dans l'étude de Feagan et al, l'efficacité du MTX (25 mg/semaine en IM) dans les formes corticorésistantes était, à 16 semaines de traitement, supérieure sur la mise en rémission et le sevrage en CT que le placebo (39,4 % versus 19,1 % dans le groupe placebo) [43].

Dans l'étude de Vandeputte et al, le MTX par voie parentérale permettait d'obtenir une rémission chez 70 % des patients intolérants ou résistants à l'AZA [129].

De même, dans l'étude de Lemann et al, la probabilité de rémission à 3 mois était de 72 % chez des patients résistants aux traitements conventionnels, y compris à l'AZA [73].

Malgré les résultats de ces deux dernières études, il semble que l'efficacité du MTX soit moindre que celle de l'AZA, mais il a l'avantage d'avoir un délai d'action plus bref, 4 à 6 semaines [15 ; 16 ; 48].

### **b) Maintien de la rémission**

Le MTX semble également efficace dans le maintien de la rémission.

Dans l'étude de Feagan et al, les patients sous MTX (15 mg/semaine en IM) étaient maintenus en rémission après 40 semaines dans 65 % des cas versus 39 % chez les patients sous placebo [42].

Dans d'autres études, ce pourcentage était plus faible : 33 % et 42 % à 1 an [73 ; 129], mais il semble que le MTX était prescrit à des doses dégressives [85] et le plus souvent per os, or la biodisponibilité orale est faible, ce qui entraîne une perte importante d'efficacité.

## **6. Posologie et mode d'administration**

Le MTX se présente sous forme de solution injectable à 5 mg/2ml (**LEDERTREXATE®** et **METHOTREXATE BELLON®**), 25 mg/ml et 50 mg/2ml (**LEDERTREXATE®**) et sous forme de comprimés à 2,5 mg (**METHOTREXATE BELLON®** et **NOVATREX®**) [130].

La posologie d'attaque utilisée dans la MC est de 25 mg/semaine en IM ou SC pendant les trois premiers mois [15 ; 16 ; 48]. La posologie peut être réduite par la suite à 15 mg/semaine, lorsque le traitement s'avère efficace [16 ; 85]. La durée de traitement n'est pas définie.

La préparation ne peut se faire que par un personnel spécialisé et l'administration doit être immédiatement interrompue en cas d'extravasation [130].

## **7. Contre indications** [130]

Les contre-indications incluent :

- une insuffisance rénale sévère,
- une atteinte hépatique sévère,

- une insuffisance respiratoire chronique,
- la grossesse et l'allaitement,
- l'allergie connue à l'un des constituants,
- la phénytoïne à visée prophylactique, le vaccin contre la fièvre jaune, le probénécide, le triméthoprime, la phénylbutazone, les salicylés lorsque le MTX est utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine.

## **8. Effets indésirables** [130]

Des réactions d'intolérance, conduisant à l'arrêt du traitement, surviennent chez plus de 15 % des malades. L'administration d'acide folique (**SPECIAFOLDINE®**), 6 à 24 h après l'administration du MTX, est conseillée pour réduire les effets toxiques.

Le MTX est hématotoxique, hépatotoxique, neurotoxique et néphrotoxique. Il peut également provoquer des troubles digestifs, des manifestations allergiques et des réactions cutanéomuqueuses, dont des phénomènes de photosensibilisation. Il peut être aussi à l'origine d'atteintes pulmonaires (pneumopathie interstitielle).

En outre, il a été démontré sur l'animal et des cellules de moelle osseuse humaine que le MTX avait un pouvoir mutagène. En revanche, il n'a pu être tiré aucune conclusion quant au pouvoir cancérigène ; néanmoins, certains antimétabolites étant cancérigènes, il convient de tenir compte de ce risque potentiel. Enfin, le MTX est connu pour être tératogène.

## **9. Interactions médicamenteuses** [130]

Les interactions communes à tous les cytotoxiques, précédemment traitées avec l'AZA et la 6 MP, sont également valables ici.

Les interactions spécifiques au MTX sont responsables d'une augmentation de sa toxicité hématologique.

Le MTX est ainsi contre-indiqué avec le probénécide, le triméthoprime, les salicylés (pour des doses de MTX supérieures à 15 mg/semaine), les pyrazolés.

Il est déconseillé avec les AINS (pour des doses de MTX supérieures à 15 mg/semaine) et les pénicillines.

Et, son association aux sulfamides antibactériens, aux AINS (pour des doses de MTX inférieures à 15 mg/semaine) et à la ciclosporine (diminution réciproque des clairances des deux médicaments) nécessite des précautions d'emploi.

### **C. Ciclosporine SANDIMMUN®, NEORAL®**

La ciclosporine est utilisée hors AMM dans la MC et est réservée aux formes sévères de la maladie. Elle est, en général, utilisée par voie IV à la dose de 2 à 4 mg/kg/j, puis relayée par la ciclosporine per os et enfin remplacée par l'AZA [16].

Elle agit sur les LT activés et inhibe ainsi les réactions immunitaires à médiation cellulaire [94 ; 111].

Caractérisée par sa rapidité d'action (efficacité en 8 jours), elle est mise à profit dans le traitement initial des colites graves et des fistules rebelles. Cependant, son inefficacité à maintenir la rémission (taux de rechute élevé) et la mise sur le marché de l'infliximab, font que sa place dans le traitement de la MC est de plus en plus incertaine. Son utilisation ne devrait d'ailleurs être envisagée qu'en cas d'échec ou d'intolérance à cet anti TNF $\alpha$  [11 ; 12 ; 16].

## **IV IMMUNOMODULATEUR : ANTICORPS anti-TNF $\alpha$ ,**

### **Infliximab REMICADE®**

Les immunomodulateurs, comme les IS, sont utilisés pour traiter les MC sévères, réfractaires aux CT. Les IS jouent sur les populations de cellules effectrices de l'immunité (monocytes, macrophage, L). Quant aux immunomodulateurs, ils n'agissent pas sur la prolifération des cellules effectrices, mais influencent plutôt les signaux (cytokines) produits par ces cellules.

C'est une meilleure connaissance des perturbations du système immunitaire muqueux à l'origine de l'inflammation intestinale, qui a permis le développement de ces traitements immunomodulateurs plus ciblés, dirigés contre des cytokines spécifiques comme le TNF $\alpha$ , chef de file des cytokines proinflammatoires. D'autres immunomodulateurs ont fait l'objet d'études (IL10, IL11, anti-ICAM-1), mais seul l'Ac anti-TNF $\alpha$  a démontré une réelle efficacité [94].

L'utilisation de l'Ac anti-TNF $\alpha$  représente aujourd'hui une nouvelle perspective thérapeutique dans le traitement des formes résistantes au traitement conventionnel bien mené de la MC [16].

#### **A. Indications** [16 ; 130]

Le **REMICADE®** est indiqué chez l'adulte (aucune étude n'ayant été effectuée chez l'enfant de 0 à 17 ans) dans le :

- traitement de la MC active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un CT et un IS, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré ;
- traitement de la MC fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit, comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive.

## B. Description de la molécule

L'infliximab est un Ac monoclonal chimérique.

Les Ac monoclonaux sont obtenus en immunisant des souris avec l'Ag choisi ; ce sont donc des Ac d'origine murine. Dans les Ac chimériques et humanisés, le fragment Fc (fragment constant = région constante des chaînes de l'Ac) murin est remplacé par un fragment Fc d'origine humaine ; l'Ac humanisé se distingue de l'Ac chimérique par les fragments Fab (fragment antigen binding = région hypervariable des chaînes de l'Ac), où seules restent murines les régions hypervariables [77].

L'utilisation d'Ac chimériques ou humanisés a permis de réduire considérablement l'immunisation, qui est quasi constante avec les Ac monoclonaux murins non modifiés, et de rapprocher la demi-vie de ces Ac de celle d'un Ac humain (20 jours), tout en conservant leur spécificité antigénique.

L'infliximab est ainsi composé de régions variables d'origine murine, qui présentent une très haute affinité et spécificité pour le TNF $\alpha$ , et de régions constantes d'origine humaine (IgG1K) [16].

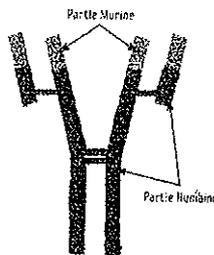


Fig 14 : Schéma de l'infliximab.

## C. Propriétés pharmacocinétiques

### 1. Concentration moyenne maximale [130]

L'administration par voie IV d'une dose unique de **REMICADE®** (1, 3, 5, 10 ou 20 mg/kg) entraîne une augmentation linéaire et dose-dépendante de la concentration maximale. Cette dernière (118  $\mu$ g/ml pour une dose de 5 mg/kg) reste stable au cours des 24 premières heures, puis diminue exponentiellement au cours des 12 semaines suivantes. L'infliximab peut être détecté dans le sérum pendant au moins 8 semaines après administration d'une dose de 5 mg/kg.

L'administration répétée d'infliximab (5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6) entraîne une augmentation de la concentration maximale après la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> perfusion, mais le profil de concentration sérique après la 3<sup>ème</sup> perfusion est pratiquement superposable à celui observé avec une seule perfusion de même dose. Chez la plupart des patients, l'infliximab est détecté dans le sérum pendant 12 semaines en moyenne (extrêmes 4-28 semaines) après la 3<sup>ème</sup> perfusion.

## **2. Volume de distribution, métabolisme et élimination**

Le volume de distribution à l'équilibre (3 à 4,1 litres) est indépendant de la dose administrée, ce qui indique que l'infliximab est essentiellement distribué au sein du compartiment vasculaire [16 ; 130].

Par analogie aux IgG endogènes, les Ac monoclonaux semblent être catabolisés dans les cellules endothéliales [77].

Les voies d'élimination de l'infliximab n'ont pas été identifiées ; l'infliximab inchangé n'a pas été détecté dans les urines. La demi-vie d'élimination terminale est de 8 à 9,5 jours [16 ; 130].

## **3. Variété cinétique**

Les paramètres cinétiques des Ac monoclonaux sont marqués par une importante variabilité intra et interindividuelle. La variabilité interindividuelle de la clairance systémique de l'infliximab serait ainsi de 67 % [77]. Toutefois, dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, aucune différence majeure liée à l'âge ou au poids en terme de clairance ou de volume de distribution n'a été observée [130].

Il est à noter également que les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été étudiés ni chez les personnes âgées, ni chez les personnes souffrant d'une maladie hépatique ou rénale [16 ; 130].

## **D. Mécanisme d'action**

### **1. Le TNF $\alpha$ [116]**

Le TNF $\alpha$  est la cytokine clé dans la défense immunitaire innée. C'est l'un des premiers remparts, en particulier contre les agressions microbiennes. Il agit sur de multiples cibles cellulaires, dont l'objectif commun est la défense de l'organisme.

Le TNF $\alpha$  est synthétisé par de nombreuses cellules et est essentiellement induit par des facteurs bactériens et des stimuli immunologiques.

Le TNF $\alpha$  est tout d'abord exprimé sous forme d'une protéine membranaire, qui peut être clivée en sous unités. Ainsi libérés, les monomères de TNF $\alpha$  se regroupent en complexes trimoléculaires actifs.

Le TNF $\alpha$  peut donc exercer son action soit lors de contact intercellulaire par la forme membranaire, soit à distance par la forme soluble.

La fixation du TNF $\alpha$  sur son Rc membranaire, présent dans les cellules cibles, entraîne :

- une augmentation de l'expression de cytokines proinflammatoires (y compris celle du TNF $\alpha$ ), de molécules d'adhésion et de chimiokines, ce qui favorise :

- la synthèse de protéines inflammatoires (dont la CRP),
- le recrutement des cellules dans les sites inflammatoires,
- l'activation des monocytes-macrophages,
- la libération de molécules de la défense immédiate (radicaux libres, monoxyde d'azote) ;

- une induction de l'apoptose et, plus rarement, une destruction cellulaire non via une apoptose mais par l'induction d'une véritable nécrose.

Cependant, un excès de TNF $\alpha$  peut entraîner une inflammation chronique des différents organes et tissus. En effet, il est considéré comme un des médiateurs clés de l'initiation et/ou de l'entretien de l'atteinte inflammatoire intestinale au cours de la MC.

Le TNF $\alpha$  est un immunomodulateur qui régule non seulement l'éducation thymique, mais aussi la prolifération des LT périphériques (via le processus d'apoptose). Il est donc susceptible de moduler les populations lymphocytaires autoréactives.

Qui plus est, il est également un des principaux agents effecteurs de la réaction cytokinique inflammatoire des maladies auto-immunes. Il a, en particulier, la capacité d'induire la synthèse d'enzymes responsables de la dégradation tissulaire.

Il est à noter que le TNF $\alpha$  est aussi impliqué dans l'apparition de fièvre, de résistance insulinique, de résorption osseuse et d'anémie.

## **2. L'anti-TNF $\alpha$**

L'infliximab se lie avec une forte affinité et une grande spécificité au TNF $\alpha$  soluble et transmembranaire en formant des complexes stables. Ceci aboutit d'une part au blocage de l'interaction du TNF $\alpha$  avec ses Rc et donc à la neutralisation de son activité biologique et, d'autre part, à la destruction, par le complément ou par des mécanismes cellulaires, des cellules exprimant le TNF $\alpha$  membranaire. Cette dernière action explique probablement la durée d'action de l'infliximab largement supérieure à la durée de vie des Ac [94].

L'inhibition du TNF $\alpha$  se traduit par :

- une diminution des cytokines, des chimiokines et des molécules d'adhésion au niveau de l'épithélium intestinal et du plasma, ce qui entraîne une diminution de la migration des cellules inflammatoires sur le site de l'inflammation ;
- une modification transitoire du nombre de polynucléaires circulants, monocytes, neutrophiles, L (retour aux valeurs normales entre 14 et 18 semaines après le traitement) ;
- une baisse notable de la concentration plasmatique de la CRP, mais aussi de l'haptoglobine, du fibrinogène, de la phospholipase A2...
- une importante réduction du TNF $\alpha$  décelable sur les biopsies coliques ;
- une diminution du nombre de cellules capables d'exprimer le TNF $\alpha$  et l'IFN $\gamma$  dans la lamina propria ;
- une réduction de l'infiltrat local de cellules inflammatoires et, par suite, une baisse de la production de TNF $\alpha$  dans les zones intestinales atteintes.

Il faut remarquer que les cellules mononucléées circulantes conservent une capacité de réponse proliférative aux stimuli et qu'aucune altération importante de la production de cytokines n'a été observée. La thérapeutique par infliximab ne semble donc pas provoquer une suppression généralisée des fonctions des cellules immunitaires [62].

## E. Efficacité

### 1. MC réfractaire active sévère

Différentes études ont montré une efficacité du **REMICADE®** dans la MC sévère et réfractaire aux traitements conventionnels (5ASA, CT, AZA, 6 MP). Elles ont, notamment, mis en avant une amélioration clinique, histologique et endoscopique.

L'étude de Targan et al, effectuée sur 108 patients, a ainsi permis de mettre en évidence l'efficacité de l'infliximab sur l'amélioration des symptômes et la mise en rémission clinique.

Les patients étaient classés en 4 groupes recevant une perfusion unique soit de placebo, soit d'infliximab à 5, 10 ou 20 mg/kg ; leur traitement habituel étant le plus souvent maintenu.

A la 2<sup>ème</sup> semaine, 27 % des patients recevant de l'infliximab, toutes doses confondues, était en rémission clinique. Dans le groupe de patients recevant une dose de 5 mg/kg, ce pourcentage était d'environ 39 %, alors que, dans le groupe placebo, seul 4 % des patients était en rémission. A la 4<sup>ème</sup> semaine, les taux de rémission étaient de 33 % chez les patients traités par infliximab, environ 48 % pour ceux recevant une dose de 5 mg/kg et 4 % dans le groupe placebo. Enfin, à la 12<sup>ème</sup> semaine, ces taux étaient respectivement de 24 %, 30 % et 8 %.

Cette étude permettait donc de conclure qu'une perfusion unique d'infliximab est efficace à court terme chez près de la moitié des patients réfractaires aux traitements conventionnels. En outre, elle démontrait qu'une dose double ou quadruple ne faisait pas mieux qu'une dose de 5 mg/kg.

Il était également constaté dans cette étude qu'une amélioration des symptômes et une diminution de la CRP étaient associées à la prise d'infliximab [119].

Une autre étude, réalisée par D'Haens et al sur 30 patients, a analysé plus particulièrement l'amélioration des lésions endoscopiques et histologiques sous infliximab.

Les résultats cliniques et la relation dose-efficacité étaient similaires à ceux décrits dans l'étude précédente. Le score du Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) avait diminué de façon significative chez la majorité des patients sous infliximab. Sur le plan histologique, une disparition de l'infiltrat inflammatoire était observée. Et, il existait une nette corrélation entre l'amélioration endoscopique et clinique (entre le score du CDAI et du CDEIS) [30].

## **2. MC réfractaire fistulisée**

L'efficacité de l'infliximab sur la MC fistulisante a d'abord été mise en évidence dans l'étude de Present et al, puis confirmée par d'autres études ouvertes [96] .

Dans l'essai de Present et al, effectué sur 94 patients (répartis en 3 groupes : placebo, infliximab 5 et 10 mg/kg), l'administration d'infliximab à la dose de 5 mg/kg (la dose de 10 mg/kg ne faisant pas mieux) aux semaines 0, 2 et 6 permettait d'obtenir :

- une diminution supérieure à 50 % du nombre d'orifices de fistules chez 68 % des patients traités versus 26 % dans le groupe placebo ;
- une disparition complète des fistules chez 55 % des patients traités versus 13 % dans le groupe placebo.

La fermeture des fistules survenait en moyenne 2 semaines après le début du traitement. Cependant, l'efficacité remarquable de ce traitement n'était que transitoire : la durée moyenne du bénéfice thérapeutique obtenu était de 12 semaines [101].

## **3. Maintien en rémission**

L'efficacité à moyen terme de l'infliximab a d'abord été évaluée dans l'étude de Rutgeerts et al. Cette étude, extension de l'étude de Targan à la 12<sup>ème</sup> semaine, a montré que chez des patients ayant répondu à une première perfusion d'infliximab, un retraitement permettait de retrouver le bénéfice de la première cure.

Dans cet essai, 4 perfusions d'infliximab à 10 mg/kg ont été effectuées toutes les 8 semaines (S12, S20, S28, S36).

A la semaine 36, 72 % des patients traités par infliximab était en rémission clinique versus 44 % dans le groupe placebo. A la semaine 44, ces taux n'étaient plus que de 52,9 % dans le groupe traité et 20 % dans le groupe placebo [106].

L'essai ACCENT I a confirmé, à plus grande échelle, l'efficacité à moyen terme de l'infliximab.

Dans cet essai, 573 patients ayant une MC active ont reçu une dose de 5 mg/kg d'infliximab à la semaine 0 (S0). Les patients répondeurs (baisse du CDAI de 70 points) à la semaine 2 (59 %) ont été divisés en 3 groupes : 1 groupe placebo (groupe I) et 2 groupes recevant d'abord 5 mg/kg à S2 et S6, puis toutes les 8 semaines (S14, S22, S30, S38, S46) soit 5 (groupe II) soit 10 mg/kg (groupe III).

Dès la 10<sup>ème</sup> semaine de suivi, des différences significatives dans les taux de rémission entre les groupes étaient observées. A la semaine 30, le pourcentage de patients en rémission était de 21, 39 et 45 % respectivement dans le groupe I, II, III. De la semaine 14 à 54, la proportion de patients en rémission clinique était de 11 % dans le groupe placebo et de 25 et 33 % dans les groupes traités. Enfin, à la semaine 54, le nombre de patients en rémission et sevrés en CT était de 9, 24 et 32 % respectivement dans les groupes I, II, III [52].

L'infliximab semble donc efficace à moyen terme dans le maintien en rémission de la MC.

C'est pourquoi, l'étude ACCENT II a évalué l'efficacité de perfusions itératives d'infliximab dans le maintien en rémission de la MC fistulisante.

Dans cette étude, les patients ayant répondu à un traitement de 3 perfusions d'infliximab (195 sur 306 patients) ont été randomisés à la 14<sup>ème</sup> semaine (S14) pour recevoir soit un placebo, soit de l'infliximab à 5 mg/kg toutes les 8 semaines jusqu'à la 46<sup>ème</sup> semaine (S46).

A la fin de l'étude (S54), étaient observées :

- une fermeture supérieure à 50 % des fistules, de S22 à S54, chez 42 % et 21 % des cas respectivement dans les groupes infliximab et placebo ;
- une fermeture complète des fistules chez 36 % et 19 % des cas [110].

L'infliximab est donc efficace dans le traitement des fistules : il permet d'obtenir une fermeture complète chez près de la moitié des patients. C'est, par ailleurs, le seul traitement à avoir démontré dans les fistules crohniennes une efficacité aussi bien à court qu'à moyen terme [12].

## **F. Posologie** [16 ; 130]

Initialement, l'AMM (13/08/1999) prévoyait, pour la MC active sévère réfractaire, une perfusion unique de 5 mg/kg et, pour la MC fistulisée réfractaire, une perfusion de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. Une réadministration était possible dans les 14 semaines, pour les deux indications, si le patient était répondeur et si les signes et symptômes réapparaissaient.

Depuis le 15/05/2003, le **REMICADE®** est également indiqué dans le traitement d'entretien.

Ainsi, dans la MC active sévère réfractaire, après une perfusion initiale de 5 mg/kg, il est possible chez les patients répondeurs à la 2<sup>ème</sup> semaine :

- soit d'effectuer un traitement d'entretien : perfusion de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines,
- soit d'effectuer une réadministration dans les 16 semaines suivant la dernière perfusion, si les signes et symptômes réapparaissent.

Quant à l'indication MC fistulisée réfractaire, la seule modification est un prolongement de 2 semaines pour la réadministration (passage à 16 semaines).

NB : chez les patients non répondeurs à 2 semaines, les données disponibles ne permettent pas de poursuivre le traitement sous infliximab.

## **G. Présentation et mode d'administration** [130]

Le **REMICADE®** se présente sous forme de poudre lyophilisée en flacon de 100 mg. Après reconstitution avec 10 ml d'eau pour préparation injectable, chaque ml contient 10 mg d'infliximab. Il faut donc environ 3 flacons de **REMICADE®** pour un patient de 41 à 60 kg et 4 pour un patient de 61 à 80 kg.

Une fois reconstitué, le produit doit être utilisé dès que possible (3 h au plus tard à température ambiante et 24 h maximum entre +2°C et +8°C).

Le **REMICADE®** doit être administré seul, par voie IV, pendant une durée minimum de 2 h. L'administration doit se faire sous surveillance et contrôle de spécialistes et le patient doit être maintenu en observation pendant au moins 2 h après la perfusion.

## **H. Contre-indications** [130]

Les contre-indications sont :

- une tuberculose active ou autres infections sévères telles que sepsie, abcès et infections opportunistes,
- une insuffisance cardiaque modérée ou sévère,
- des antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab, aux autres protéines murines ou à l'un des excipients.

## **I. Effets indésirables**

Seuls les effets indésirables les plus fréquents et/ou les plus graves seront traités ici.

Des réactions aiguës liées à la perfusion, dont des réactions anaphylactiques, peuvent survenir dès les premières secondes de la perfusion ou durant quelques heures suivant la perfusion. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir lors des deux premiers traitements.

L'infliximab peut aussi être immunogène : des anticorps anti-infliximab se développent chez certains patients et peuvent provoquer de graves réactions allergiques.

Il peut également être à l'origine d'hypersensibilité retardée. Dans une étude clinique, effectuée sur 41 patients de nouveau traités par infliximab après une période de 2 à 4 ans sans traitement par cet Ac, 10 patients ont présenté une réaction d'hypersensibilité retardée. En revanche, aucun effet indésirable similaire n'a été retrouvé dans d'autres études, où l'intervalle entre les perfusions était en moyenne de 14 semaines (extrêmes 1-55 semaines). Ainsi, les perfusions répétées ne doivent pas être effectuées après un délai trop long en raison du risque d'hypersensibilité retardée.

Les cas d'infections, sous infliximab, sont les effets indésirables graves les plus fréquents. Des infections opportunistes et d'autres infections telle que sepsie ont été ainsi rapportées ; certaines ayant eu une issue fatale.

Il est à noter, aussi, que l'infliximab augmente l'incidence des hospitalisations et de la mortalité pour aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive.

L'infliximab a été également associé à des cas de névrites optiques, de convulsions et de nouvelles poussées ou d'aggravation d'atteintes démyélinisantes (y compris sclérose en plaques) ; il peut donc provoquer le début d'une maladie auto-immune [16 ; 130].

Enfin, le risque de développer des tumeurs cancéreuses ou des troubles lymphoprolifératifs sous infliximab est inconnu. De même, les données précliniques sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur les effets de l'infliximab sur la fertilité et les fonctions générales de reproduction [130].

## **J. Interactions médicamenteuses** [16 ; 130]

Les CT ne semblent pas affecter les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab d'une façon cliniquement significative. Les éventuelles interactions entre l'infliximab et les autres médicaments ne sont pas connues.

En l'absence d'études d'incompatibilité, le **REMICADE®** ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## V LES ANTIBIOTIQUES

Si le rôle des facteurs infectieux dans l'induction ou l'exacerbation des lésions de la MC reste encore discuté, il est bien établi que la flore bactérienne endogène joue un rôle dans certaines complications (abcès, fistules). Les ATB ont donc tout naturellement une place dans le traitement de ces complications infectieuses, ainsi que dans leur prévention lors d'une chirurgie intestinale. En pratique, les deux ATB les plus utilisés dans la MC sont le métronidazole et la ciprofloxacine.

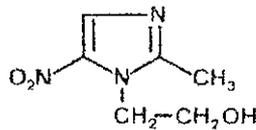
### A. Indications

Le métronidazole et la ciprofloxacine sont utilisés hors AMM dans la MC. Ils peuvent être utilisés au cours des poussées mineures à modérées coliques ou iléocoliques et dans la prévention des récurrences post-chirurgicales, mais leur indication essentielle sont les LAP et les fistules [16 ; 48].

### B. Métronidazole FLAGYL®

#### 1. Structure chimique

Le métronidazole est un dérivé nitro-imidazolé de synthèse [16].



Métronidazole

Fig 15 : Structure chimique du métronidazole [39].

## **2. Présentation galénique et propriétés pharmacocinétiques** [130]

Le métronidazole FLAGYL® se présente sous la forme de comprimés pelliculés à 250 ou 500 mg, de suspension buvable à 125 mg/5ml ou de solution injectable pour perfusion à 0,5 %. Une autre forme (ovules) est disponible, mais non utilisée dans le traitement de la MC.

La biodisponibilité per os est de 100 %. La demi-vie est de 8 à 10 h (6,9 h pour la suspension buvable). La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 20 % (inférieure à 10 % pour la suspension buvable). Le volume de distribution est de 40 litres. Le métabolisme est hépatique et l'excrétion est essentiellement urinaire (35 à 65 % de la dose administrée).

## **3. Mécanisme d'action**

Le métronidazole est un anti-infectieux de la famille des nitro-5-imidazolés [130]. Il est actif sur certains germes de la flore anaérobie et sur certains parasites [16 ; 130]. Il agit, après transformation par les enzymes bactériennes, sur l'ADN bactérien et/ou d'autres macromolécules bactériennes qu'il endommage [16 ; 46].

Son activité dans la MC peut s'expliquer par son activité antimicrobienne (contre les germes anaérobies présents au niveau de la zone pathologique), mais pourrait également s'expliquer par certaines propriétés immunosuppressives et par un effet sur la cicatrisation tissulaire [16].

## **4. Contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses** [130]

La seule contre-indication du métronidazole est l'hypersensibilité aux imidazolés ou à l'un des composants.

Le métronidazole peut provoquer des troubles digestifs bénins, des troubles hépatiques, des troubles neuropsychiques et des troubles hématologiques. Il peut également être à l'origine de manifestations cutanéomuqueuses bénignes et de manifestations d'hypersensibilité. Les neuropathies sensitives périphériques, dues à la prise de métronidazole, sont plus fréquentes à forte posologie et/ou lors de traitement prolongé. Elles débutent par des paresthésies et peuvent imposer l'arrêt du traitement ; elles sont régressives après cet arrêt. Enfin, il est à noter que le métronidazole colore les urines en brun rougeâtre.

Les interactions médicamenteuses sont peu nombreuses. Le métronidazole est déconseillé avec l'alcool et le disulfirame et son association avec les anticoagulants oraux nécessite des précautions d'emploi.

## **C. Ciprofloxacine CIFLOX®**

### **1. Structure chimique**

La ciprofloxacine est une fluoroquinolone. Elle dérive de la quinoléine et possède un atome de fluor [2].

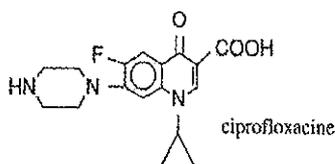


Fig 16 : Structure chimique de la ciprofloxacine [21].

### **2. Présentation galénique et propriétés pharmacocinétiques [130]**

La ciprofloxacine CIFLOX® se présente sous forme de comprimés pelliculés, sécables ou non, à 250, 500 ou 750 mg, de granulés et de solution buvable à 500 mg/5ml et de solution pour perfusion à 0,2 %. D'autres formes sont disponibles, mais non utilisées dans le traitement de la MC : collyre et pommade ophtalmique (CILOXAN®).

Les taux sériques de ciprofloxacine, administrée 2 fois/j, atteignent un état d'équilibre après 2 ou 3 jours. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 40 %. Le volume de distribution est de 2 à 3 litres/kg. Le métabolisme est hépatique. La voie d'élimination la plus importante est la voie rénale. La demi-vie d'élimination est de 4 à 6 h.

### **3. Mécanisme d'action**

La ciprofloxacine est un ATB de synthèse, appartenant à la famille des fluoroquinolones.

Son activité est fortement bactéricide. Elle inhibe l'ADN gyrase ou topoisomérase de type II, enzyme responsable de la relaxation des surenroulements de l'ADN, en se liant au complexe formé par cette enzyme et l'ADN. La ciprofloxacine empêche ainsi la synthèse de

l'ADN chromosomique bactérien [7 ; 16 ; 130]. Elle est particulièrement efficace sur les bactéries aérobies, notamment sur *Escherichia coli* et les Entérobactéries [113 ; 130].

L'activité de la ciprofloxacine dans la MC peut être expliquée, en partie, par son activité antibactérienne [16].

#### **4. Contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses** [130]

Les contre-indications de la ciprofloxacine incluent :

- des antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone,
- une hypersensibilité à la ciprofloxacine ou à un produit de la famille des quinolones,
- les enfants jusqu'à la fin de la période de croissance (contre-indication relative),
- la grossesse et l'allaitement.

La ciprofloxacine peut être à l'origine de troubles digestifs, neurologiques, hématologiques, hépatiques et rénaux. Elle peut également induire des manifestations allergiques et cutanées, elle est notamment photosensibilisante. Enfin, elle peut provoquer des tendinites et des ruptures du tendon d'Achille.

Les interactions médicamenteuses décrites avec la ciprofloxacine ne sont que des associations nécessitant des précautions d'emploi ou à prendre en compte. Les médicaments concernés sont les anticoagulants oraux, la théophylline, le ropinirole, le sucralfate, les sels de fer, les topiques gastrointestinaux, les sels de zinc.

### **D. Efficacité de l'antibiothérapie dans la MC**

#### **1. Poussées**

Dans le traitement de la MC active, les études réalisées ont pu mettre en évidence une certaine efficacité de l'antibiothérapie.

Dans une étude effectuée sur 72 patients atteints d'une MC et traités par ciprofloxacine et métronidazole, le taux de rémission clinique obtenu était de 68 %. Il a pu également être démontré dans cette étude que la réponse clinique était plus élevée chez les patients souffrant de MC colique avec ou sans atteinte iléale (84 %), que chez ceux souffrant d'atteinte iléale seule (64 %) [51]. Ceci est probablement dû au fait que la concentration en bactéries est plus

élevée dans le côlon que l'iléon ; l'efficacité des ATB semblant être liée à la concentration en bactéries [113].

Dans une autre étude rétrospective incluant 233 patients et comparant les ATB seuls ou en association, les taux de rémission étaient de 54,4 % chez les patients traités par l'association, de 61,4 % chez ceux traités par métronidazole seul et 55,2 % chez ceux traités par ciprofloxacine seule [99].

Cette étude suggère ainsi que l'efficacité de ces deux ATB est similaire.

La comparaison ATB/placebo a permis de confirmer le bénéfice apporté par les ATB. En effet, dans l'étude d'Arnold et al, la ciprofloxacine permettait de réduire les scores de CDAI de 187 à 112, alors que la réduction dans le groupe placebo n'était que de 230 à 205 [3].

Enfin, des études, comparant l'efficacité de l'antibiothérapie par rapport aux traitements usuels, ont suggéré que :

- la ciprofloxacine était aussi efficace que la mésalazine (taux de rémission : 56 % dans le groupe ciprofloxacine et 55 % dans le groupe mésalazine) [22] ;
- l'association ciprofloxacine et métronidazole pouvait être, malgré une réduction d'efficacité, une alternative aux CT (taux de rémission : 45,5 % chez les patients traités par ATB et 63 % chez ceux traités par méthylprednisolone) [100].

Les ATB, métronidazole et/ou ciprofloxacine, ont donc une efficacité démontrée dans les poussées évolutives coliques ou iléocoliques d'intensité modérée.

## **2. Maintien en rémission** [15 ; 48]

Les effets secondaires de ces deux ATB (nausées, neuropathies sensitives ou tendinites) limitent leur emploi au long cours. Les ATB ne sont donc pas utilisés comme traitement d'entretien.

## **3. LAP et fistules**

Bien qu'il existe peu d'études démontrant leur efficacité, les ATB sont fréquemment proposés dans le traitement des fistules et des LAP, leur utilisation s'imposant naturellement dans les lésions suppuratives.

Dans le cadre des LAP, une étude effectuée sur 14 patients a obtenu, au bout de 12 semaines de traitement par ciprofloxacine et métronidazole, la guérison de 3 patients et une amélioration chez 9. Après un suivi de 6,4 mois en moyenne, 7 patients n'avaient pas de LAP actives et 6 avaient des LAP bénignes [117].

Dans le traitement des fistules, une étude effectuée sur 8 patients traités par métronidazole seul, a obtenu, comme résultat, une fermeture des fistules de 50 % et une disparition complète des symptômes chez la moitié des patients. L'amélioration des symptômes était maintenue 6 mois après l'arrêt du traitement [60].

Le métronidazole, comme la ciprofloxacine, s'avère donc efficace dans le traitement des LAP.

#### **4. Prévention des récurrences postopératoires** [107]

Une étude, contrôlée en double aveugle versus placebo, a montré une certaine efficacité du métronidazole dans la prévention des rechutes après résection iléale. Après 3 mois de traitement, le taux de rechute était certes de 52 % dans le groupe métronidazole et de 75 % dans le groupe placebo, mais le taux d'incidence de rechutes endoscopiques sévères était respectivement de 13 % versus 43 %. De plus, le taux de rechute à 1 an était statistiquement réduit (4 % versus 25 %), mais à 2 et 3 ans la réduction n'était plus que de 26 % versus 43 % et 30 % versus 50 %.

Un traitement préventif de 3 mois par métronidazole après résection iléale semble donc permettre une diminution de la sévérité des rechutes et une prolongation de leur délai de survenue.

#### **E. Posologie** [16]

Les posologies usuelles (utilisées dans les études) dans la MC sont les suivantes :

- dans les poussées modérées :
  - métronidazole : 10 à 20 mg/kg/j en 3 à 4 prises,
  - ciprofloxacine : 1 g/j en 1 à 2 prises ;
- dans les LAP : 1 à 1,5 g/j.

## VI TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

### A. Traitement des douleurs

Les antispasmodiques et les antalgiques sont indiqués dans la MC en cas de douleurs, notamment abdominales [87].

Les antispasmodiques utilisés peuvent être des antispasmodiques musculotropes (le plus fréquemment) (phloroglucinol **SPASFON®**, **SPASSIREX®**, mébéverine **COLOPRIV®**, **DUSPATALIN®**, **SPASMOPRIV®**, pinaverium **DICETEL®**), des antispasmodiques anticholinergiques (atropine ou scopolamine en injectable), ou des antispasmodiques mixtes (tiemonium **VISCERALGINE®**), ou encore de la trimébutine **DEBRIDAT®**, **MODULON GE**, **TRANSACALM GE** [5 ; 130].

En ce qui concerne les antalgiques, il faut éviter les produits comportant de l'aspirine, voire des AINS, car ils peuvent être agressifs pour la muqueuse de l'estomac [5].

### B. Traitement de la diarrhée

Le traitement antidiarrhéique est fonction du mécanisme de la diarrhée.

Quand il s'agit d'une accélération du transit (surtout en cas d'antécédent chirurgical), les médicaments utilisés sont des ralentisseurs du transit comme le lopéramide **IMODIUM®**, **ALTOCEL GE®** ou **ARESTAL®** [5], qui a une efficacité démontrée en cas de diarrhée légère ou modérée [87]. Cependant, ces ralentisseurs du transit sont à éviter dans les formes sévères, car ils pourraient favoriser une dilatation colique [48]. Le lopéramide est d'ailleurs contre-indiqué dans les poussées aiguës de RCH [130].

Lors d'une atteinte ou d'une résection iléale, la diarrhée peut être due à un défaut d'absorption des sels biliaires. Le médicament utilisé est alors la colestyramine **QUESTRAN®** [5], qui est une résine échangeuse d'ions fixant les acides biliaires, normalement utilisée comme hypocholestérolémiant [130].

Dans tous les cas, lorsqu'il s'agit de formes sévères avec diarrhée abondante, la principale préoccupation doit être la réhydratation, car des désordres hydroélectrolytiques peuvent survenir [5 ; 48].

## **C. Traitement des désordres psychosociaux**

Comme dans toutes les maladies chroniques, le retentissement psychologique de l'affection dépend beaucoup de la personnalité du patient, de la qualité du soutien de l'entourage et, bien entendu, de l'inconfort généré par la maladie [23].

La prise en charge psychologique, les traitements anxiolytiques et/ou les antidépresseurs n'ont donc ni indication systématique du fait de la maladie, ni contre-indication [87].

Ainsi, tout patient peut avoir besoin, à un moment ou à un autre, d'être aidé à surmonter l'angoisse liée à sa maladie par la prescription de médicament à visée psychique et/ou une psychothérapie [23].

## **D. Sevrage tabagique**

Le tabagisme augmente le risque d'avoir une MC et en aggrave l'évolution, tandis que l'arrêt du tabac influence favorablement le cours de la maladie.

Il est donc important d'encourager vigoureusement et le plus rapidement possible le sevrage [48], en mettant à disposition du patient toutes les possibilités d'aide : consultation antitabac, comprimés, gommes à mâcher et dispositifs transdermiques à la nicotine, et/ou éventuellement antidépresseur bupropion ZYBAN® [130].

## **E. Prévention de l'anémie** [15]

L'anémie par carence martiale associée à la MC peut être traitée par la prise de fer per os (TARDYFERON®, ASCOFER®, FERROSTANE®, FUMAFER®). L'anémie peut également être due à une carence en vitamine B12, il faut alors procéder à une supplémentation orale.

## **F. Prophylaxie des thromboses veineuses profondes** [48]

Les patients atteints de MC ont un risque accru de thrombose veineuse. Il convient donc d'utiliser de l'héparine de bas poids moléculaire à des doses préventives (dalteparine FRAGMINE®, nadroparine FRAXIPARINE®, tinzaparine INNOHEP®, enoxaparine LOVENOX®)

dans les cas de poussées modérées chez des patients présentant des facteurs de risque et dans les formes plus sévères, notamment en cas d'hospitalisation.

### **G. Prise en charge de l'ostéopénie** [94]

L'ostéopénie est une complication bien connue de la MC, liée à la dénutrition, à la carence en calcium et en vitamine D, à un éventuel traitement par CT et à l'activité de la maladie elle-même. Il apparaît donc indispensable de prendre en compte le risque d'ostéoporose chez les malades ayant une MC, notamment après plusieurs années d'évolution.

Classiquement, les malades recevant des CT au long cours sont supplémentés en vitamine D et calcium (**CACIT VITAMINE D3®**, **CALCIPRAT D3®**, **CALPEROS D3®**, **OROCAL D3®**...). Chez les femmes ménopausées, l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive par estradiol (**ESTREVA®**, **FEMSEPT®**, **OESCLIM®**, **PROVAMES®**, **THAÏS®**...) permet d'augmenter la densité osseuse et, par suite, de diminuer les risques d'ostéoporose.

Enfin, les biphosphonates (risédronate **ACTONEL®**, alendronate **FOSAMAX®**, étidronate **DIDRONEL®**), qui inhibent sélectivement la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes, sont actuellement très utilisés et notamment au cours de la MC chez les malades ayant des cures répétées de CT, chez les femmes ménopausées ou en cas de diminution de la masse osseuse évaluée par ostéodensitométrie.

**3<sup>ème</sup> partie :**

**LES AUTRES TRAITEMENTS**

**ET**

**LES CAS PARTICULIERS**

# **I TRAITEMENT NUTRITIONNEL**

## **A. Les régimes alimentaires**

### **1. La recommandation diététique essentielle**

Ce qu'il faut absolument dire et retenir sur l'alimentation dans la MC c'est que, d'une part, aucun régime n'a jamais fait la preuve de son efficacité et que, d'autre part, l'alimentation doit assurer un apport nutritif suffisant, afin de prévenir la dénutrition fréquente au cours de la MC [5 ; 23].

Or, une alimentation équilibrée et variée et donc appétissante est la meilleure garantie contre l'apparition d'une dénutrition ou d'une carence vitaminique [5]. Par conséquent, les contraintes inutiles et excessives sont à éviter [48].

Toutefois, en fonction de l'activité, de la localisation et de l'évolution de la maladie, des conseils et des mesures diététiques sont nécessaires [87].

### **2. Principe des régimes [5]**

Pour qu'un régime soit suivi et efficace, il faut qu'il soit adapté à chaque patient et à chaque situation. Il faut ainsi prendre en compte de nombreux facteurs comme :

- l'activité de la maladie,
- les antécédents éventuels d'intervention chirurgicale, le siège et l'étendue de la résection s'il y a lieu,
- les médicaments utilisés,
- l'âge et la taille du patient,
- les contraintes familiales, sociales ou professionnelles,
- les goûts et les habitudes du patient.

Puis, il faut concilier les besoins nutritifs, les contraintes exigées par certaines situations et les « plaisirs gustatifs » du patient, essentiels à son équilibre psychologique, individuel, social et nutritionnel.

### **3. Alimentation chez les patients en rémission ou présentant des symptômes modérés**

Comme il a été dit précédemment, la règle dans la MC est de maintenir une alimentation équilibrée et variée. Il n'y a donc pas de régime particulier à suivre chez des patients en rémission ou présentant des symptômes modérés.

Il est, néanmoins, possible de supplémenter ces patients en certaines vitamines et minéraux, lorsque les apports alimentaires sont insuffisants pour couvrir les pertes (calcium, fer, acide folique, vitamine D, vitamine B12) [5].

De plus, quelques conseils, simples à mettre en œuvre, peuvent les aider au quotidien :

- remplacer les gros repas par des repas plus fréquents, mais moins abondants, ce qui permet de ménager le tube digestif;
- manger lentement, bien mâcher et prendre ses repas dans le calme [5 ; 23].

### **4. Régime lors de poussées évolutives**

#### **a) Diarrhée et douleurs abdominales [5 ; 23]**

Le régime le plus prescrit lors de poussées évolutives est le régime sans résidus. Il entraîne une amélioration du confort digestif en réduisant la diarrhée et les douleurs abdominales.

Au sens strict, le régime sans résidus exclut toutes les sources de fibres alimentaires et d'amidons, soit les légumes, les fruits, le pain et les pâtisseries, les viandes et les poissons gras, les œufs frits... Les laitages sont également exclus, car le lactose est généralement mal supporté dans la MC.

Un tel régime est donc très restrictif et source de carence. Par ailleurs, il est monotone et réduit rapidement l'appétit des patients. Il n'est donc utilisé que très brièvement et, le plus souvent, remplacé par un régime sans résidus dit élargi.

Celui-ci se limite à réduire et non à supprimer les fibres alimentaires en évitant plus particulièrement les fibres dures. En pratique, les aliments déconseillés sont alors les légumes secs, les crudités, les légumes à fibres dures (chou, poireau, radis, salsifis, oseille), les fruits (et plus particulièrement le melon, les prunes, les pruneaux, la rhubarbe), les céréales et le

pain complet. Les laitages sont là aussi à éviter, bien que la consommation de yaourts et de certains fromages (gruyère, camembert) soit autorisée car mieux tolérés.

Ce régime, bien que moins restrictif, présente à un degré moindre les mêmes inconvénients que le régime sans résidus strict et ne doit donc être poursuivi que le temps nécessaire et élargi dès que possible.

Enfin, ce régime, strict ou non, doit être associé à une consommation de boisson abondante (au moins 2 litres/j).

### **b) Les autres régimes**

Lors de sténose serrée du grêle, un régime sans fibre doit être maintenu, car les fibres dures peuvent entraîner une occlusion [15 ; 48 ; 87].

En cas de stéatorrhée, il convient de réduire l'apport en graisses et/ou de les remplacer par des triglycérides à chaîne moyenne [5 ; 23].

D'autre part, lors d'atteinte ou de résection iléale, il est nécessaire de prévenir le risque d'hyperoxaliurie et de lithiase rénale oxalique, en réduisant la consommation d'oxalate alimentaire (oseille, rhubarbe, épinards, asperges, betteraves rouges, chocolat, thé, boissons au cola) [5 ; 48].

Enfin, lorsqu'il existe une exsudation, il peut être nécessaire de réaliser un régime hyperprotidique.

De même, lorsque les pertes fécales sont très importantes, il peut être nécessaire d'avoir recours à un régime riche en sel [5].

## **B. Nutrition artificielle**

Actuellement en perte de vitesse, le traitement nutritionnel de la MC conserve, néanmoins, une place importante en cas de dénutrition, de MC compliquée, de poussées graves et de corticorésistance [16].

### **1. Efficacité**

Outre son intérêt évident en cas de dénutrition, l'assistance nutritionnelle a dans la MC une action thérapeutique spécifique. Elle permet, en effet, d'induire très rapidement une

amélioration des symptômes en quelques jours [48], et d'obtenir une rémission dans 60 à 80 % des cas [11].

La nutrition artificielle (NA) permet donc non seulement d'améliorer l'état nutritionnel des patients, mais aussi de contrôler l'activité de la maladie ainsi que certaines de ses complications [15]. Cependant, son effet n'est que temporaire et doit par conséquent être inclus dans un projet thérapeutique [48].

## **2. Indications**

Du fait des contraintes qu'elle impose, la NA n'est pas un traitement de première intention des poussées de MC, mais elle est indiquée dans certaines situations particulières telles que :

- la dénutrition sévère ;
- les poussées corticorésistantes [16 ; 87] ;
- en nutrition peropératoire ;
- les colites aiguës graves, en association avec les CT par voie parentérale, en traitement intensif de première ligne [11] ;
- les formes compliquées : abcès, fistules, occlusions [15 ; 16] ;
- le retard de croissance chez les enfants et les adolescents [16 ; 87] ;
- le syndrome du grêle court, consécutif à des résections intestinales étendues ou multiples [15].

## **3. Modalités pratiques**

La NA peut être apportée selon deux modalités : nutrition entérale (NE) ou nutrition parentérale (NP).

La NE consiste en l'apport de nutriments dans le tube digestif par l'intermédiaire d'une sonde, en général nasogastrique, et à l'aide d'une pompe, dont le débit est défini.

L'administration peut être cyclique ou en continu.

Les différents types de mélanges, qui peuvent être utilisés, sont :

- les mélanges polymériques, qui correspondent grossièrement à une alimentation mixée ;

- les mélanges semi-élémentaires, où les nutriments sont apportés sous forme de petits peptides, glucides et lipides (aliments prédigérés) ;
- les mélanges enrichis en « immunonutriments » (arginine, glutamine, acides gras oméga 3...) [53].

Dans le cadre de la MC, les mélanges les plus adaptés sont les mélanges semi-élémentaires et/ou les mélanges enrichis en acides gras oméga 3, qui auraient une action anti-inflammatoire [94].

On distingue, également, les mélanges hypo, iso ou hyperénergétique ou encore iso ou hyperprotéique, qui sont choisis en fonction de l'état de dénutrition du patient.

La NP consiste en l'administration de nutriments par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central (le plus souvent, veine sous clavière) ou périphérique (veine périphérique des membres supérieurs, en général), à l'aide d'une pompe qui assure un débit régulier. Comme précédemment, l'administration peut être cyclique ou en continu.

Les mélanges nutritifs apportés par NP sont des solutions d'acides aminés, de lipides et de glucides, associées ou non, auxquelles doivent être ajoutées des solutions d'électrolytes et de vitamines.

Enfin, lorsque le traitement par NA s'achève, les aliments doivent être réintroduits progressivement et les apports par sonde ou cathéter diminués parallèlement [53].

#### **4. Contre-indications** [53]

Les contre-indications à la NE sont :

- les malabsorptions graves anatomiques ou fonctionnelles (syndrome du grêle court),
- les occlusions intestinales,
- une hémorragie digestive,
- une pancréatite aiguë grave,
- les fistules lorsqu'on ne peut pas placer la sonde au dessous.

La NP est indiquée dans les formes plus sévères, lorsque la NE est impossible, contre-indiquée ou en cas d'échec.

## **II TRAITEMENT CHIRURGICAL**

Malgré les possibilités médicamenteuses, le recours à une intervention chirurgicale s'avère souvent nécessaire dans la MC. Ainsi, 80 % des patients sont opérés au moins une fois dans leur vie [12 ; 16 ; 98] et 30 à 40 % d'entre eux deux fois [97].

### **A. Indications et principe de la chirurgie dans la MC**

Dans la MC, les indications chirurgicales sont des indications de nécessité et non de principe. En effet, aucune exérèse ne peut prétendre guérir cette maladie, le patient restant exposé à long terme à une récurrence sur l'intestin restant. La chirurgie est donc réservée aux formes compliquées (occlusion, abcès, fistule, perforation, colite aiguë grave, dysplasie de haut grade) et résistantes au traitement médical [5 ; 16 ; 23 ; 98].

Elle doit, qui plus est, obéir à une règle essentielle : l'économie.

Les exérèses ne doivent pas être trop étendues, elles ne doivent concerner que les lésions responsables de la symptomatologie avec une marge de sécurité de 2 cm.

Cette résection économe a pour but de limiter au maximum la longueur des segments intestinaux enlevés et, par suite, de minimiser les séquelles de l'opération, d'autant plus que d'autres séquelles pourront se surajouter lors d'éventuelles réinterventions [5 ; 23 ; 48 ; 98].

### **B. Les interventions chirurgicales**

L'essentiel des interventions chirurgicales consiste en une chirurgie de résection adaptée à la topographie des lésions et à la nature des complications. Les localisations de la MC étant diverses, on comprend la variété d'interventions possibles [23].

#### **1. MC iléale**

Pour une atteinte iléale limitée, est effectuée, le plus souvent, une résection de l'iléon pathologique, en général iléocaecale, avec stomie provisoire qui sera suivie, 2 à 3 mois plus tard, d'une anastomose, le plus souvent iléocolique droite [5 ; 12 ; 98].

Lorsque l'atteinte iléale est étendue ou lors de résections itératives, il est possible, lors de sténoses, pour éviter une résection aux conséquences fonctionnelles importantes (grêle court), de pratiquer des entéroplasties d'élargissement ou stricturoplasties. Celles-ci permettent de lever l'obstacle sans résection par élargissement de la sténose [5 ; 48 ; 98].

## **2. MC colique**

Lors de colite grave, est réalisée soit une colectomie totale avec anastomose, soit une coloproctectomie totale avec iléostomie définitive [97 ; 98].

Le choix entre anastomose et iléostomie définitive dépend de l'état du rectum. La coloproctectomie totale, intervention très mutilante (perte de la fonction sphinctérienne), ne doit, en effet, être envisagée qu'en cas d'atteintes rectales sévères et/ou de LAP délabrantes [16 ; 48 ; 97 ; 98]. Une alternative à l'iléostomie définitive serait la pratique de l'anastomose iléoanale. Celle-ci est, cependant, pour beaucoup d'auteurs, contre-indiquée chez les patients atteints de MC en raison du risque élevé de récurrence iléale ; mais d'autres la préconisent chez des patients jeunes, sans LAP passées ou présentes et sans lésions de l'intestin grêle [97 ; 98].

Lorsque les lésions sont très localisées et que leur exérèse peut préserver à la fois la région iléocaecale et l'appareil sphinctérien anorectal, il est possible d'envisager une colectomie segmentaire (exérèse des zones pathologiques uniquement) [48 ; 97].

## **3. Lésions du rectum et de l'anus**

La diversion du flux fécal, par une iléostomie ou une colostomie, est parfois proposée, afin d'éviter la proctectomie et dans l'espoir d'une amélioration des lésions, permettant secondairement la fermeture de la stomie de dérivation [12 ; 97].

La proctectomie n'est justifiée qu'en cas d'atteinte rectale majeure, car il s'agit d'une opération mutilante [16].

L'amputation abdominopérinéale n'est décidée qu'en dernier recours après échec des autres traitements médicaux et chirurgicaux [12].

## **C. Après l'intervention**

### **1. Les récurrences**

La chirurgie permet, en général, d'obtenir une bonne amélioration des symptômes, mais son effet est limité dans le temps. En effet, la récurrence des lésions endoscopiques est très fréquente, environ 70 % un an après la résection et la récurrence clinique, bien que plus rare, est, tout de même de 30 à 50 % à un an.

Les réinterventions chirurgicales sont ainsi souvent nécessaires et, c'est pourquoi, il est, maintenant, toujours envisagé, un traitement médical préventif des rechutes (5ASA, AZA, 6MP, métronidazole) [48].

### **2. Les séquelles**

Les séquelles de la chirurgie dépendent de l'étendue de la résection.

Une résection iléocaecale très courte n'a pratiquement aucune conséquence fonctionnelle. Il peut, toutefois, y avoir une diarrhée par malabsorption des sels biliaires. Plus importante, cette résection peut entraîner une stéatorrhée. Et, lorsqu'elle est très étendue (grêle court), elle peut entraîner un syndrome de malabsorption avec perte de l'autonomie nutritionnelle [16 ; 48 ; 98].

Au niveau colique, rectal et anal, les séquelles sont fonction du type d'intervention, la plus importante des séquelles étant la perte fonctionnelle sphinctérienne [48].

### **3. Les stomies et leur appareillage** [5]

Dans la MC, deux types de stomies peuvent être réalisées : l'iléostomie et la colostomie.

L'iléostomie est l'abouchement de l'iléon à la peau. Les matières fécales sont, dans ce cas, liquides, abondantes et irritantes.

La colostomie est l'abouchement du côlon à la peau. Elle peut-être terminale, la suture colocutanée est alors directe, ou latérale, le côlon est dans ce cas extériorisé par une baguette et il y a donc deux orifices. Cette dernière n'est utilisée que pour les colostomies provisoires.

Les matières fécales sont, ici, moulées et moins abondantes, mais souvent accompagnées d'émission de gaz.

L'appareillage de ces stomies sert à collecter les matières fécales dans des poches, qui sont soit fixées directement sur la stomie (système une pièce), soit fixées par l'intermédiaire d'un support collé à la peau (système deux pièces).

La forme de la poche est fonction du type de stomie. Les poches pour iléostomie sont ouvertes à leur extrémité, ce qui permet de les vider et de les réutiliser. Les poches pour colostomies sont fermées et disposent d'un filtre, qui absorbe les gaz et les odeurs.

L'élément le plus important à prendre en compte, quelque soit le type de système ou de poche, pour réaliser un appareillage correct est la taille de la stomie : il faut que le diamètre de l'orifice de la poche lui corresponde.

Enfin, il faut savoir que pour les colostomies, il est possible, en l'absence d'inflammation, de procéder à des irrigations, ce qui permet aux stomisés de ne pas avoir d'évacuations pendant environ 48 h et de porter seulement un petit pansement obturateur pour protéger la stomie.

### **III MC ET GROSSESSE**

La MC affecte souvent des sujets jeunes, aussi il est fréquent d'être confronté à la survenue d'une grossesse chez une malade ou à son désir. Cette situation soulève de nombreuses questions quant à l'interférence éventuelle entre la maladie et son traitement et la procréation [28 ; 86].

#### **A. MC et fertilité**

La fertilité des femmes et des hommes atteints de MC n'est pas affectée par la maladie [28 ; 86].

Toutefois, la prise de SZP peut entraîner, chez les hommes, des anomalies qualitatives et quantitatives des spermatozoïdes, source d'hypofertilité, mais réversibles à l'arrêt du traitement [23 ; 28 ; 86 ; 130].

#### **B. Risque de transmission de la MC** [28 ; 86]

Le risque de transmission d'un parent à son enfant est d'environ 1 %, mais ce risque est très supérieur lorsque les deux parents sont atteints.

#### **C. Effets de la grossesse sur la MC**

L'activité de la MC au moment de la conception influence le risque de poussées pendant la grossesse. Ainsi, le risque de rechute au cours de la grossesse est d'environ 20 à 25 % lorsque la maladie est inactive au moment de la conception, mais d'au moins 50 % dans le cas inverse.

Il faut donc conseiller aux patientes de concevoir leur enfant en dehors et, si possible, à distance d'une poussée. La maladie aura, alors, toutes les chances de rester latente pendant les 9 mois. A l'inverse, une poussée lors de la grossesse entraîne des difficultés supplémentaires quant au contrôle de la maladie [23 ; 28 ; 48 ; 86 ; 87].

Il est habituellement considéré que la grossesse n'influence pas de manière significative l'histoire naturelle de la MC. Cependant, il a été suggéré que la grossesse pourrait diminuer l'activité ultérieure de la MC d'une manière plus ou moins analogue à ce qui se passe dans la polyarthrite rhumatoïde (modification de la réponse immune induite par la grossesse) [28].

### **D. Effets de la MC sur la grossesse** [28 ; 48 ; 86 ; 87]

La MC, surtout quand elle est active, augmente légèrement le risque d'avortement spontané et de mort fœtale. De même, elle augmente assez nettement le risque d'accouchement prématuré et d'hypotrophie fœtale, qu'elle soit inactive ou *a fortiori* active. Le suivi gastroentérologique et obstétrical doit donc être très attentif notamment au cours du troisième trimestre.

En revanche, le risque de malformation n'est pas augmenté par la maladie.

L'accouchement peut, le plus souvent, se faire par voie basse, la césarienne n'étant absolument pas obligatoire, sauf en cas de LAP ou d'anastomose iléoanale, où l'altération de la continence fécale est mise en jeu.

### **E. Médicaments au cours de la grossesse**

Pratiquement tous les médicaments utilisés dans la MC traversent la barrière placentaire [28 ; 86].

#### **1. Dérivés salicylés** [28 ; 48 ; 86 ; 130]

Ces médicaments ne sont pas contre-indiqués. Le traitement peut être poursuivi aux doses minimales efficaces, les plus faibles possibles.

La SZP doit être associée à de l'acide folique, car elle diminue l'absorption de celui-ci au niveau intestinal.

Quant à la mésalazine, la posologie doit être limitée à 2 g/j, car le risque de néphropathie fœtale (suggéré par un seul cas et par la possibilité d'une néphrotoxicité chez l'adulte) semble être limité aux fortes posologies (>3g/j).

## **2. Corticoïdes**

Les CT peuvent être utilisés sans restriction particulière pour traiter la MC chez la femme enceinte [28 ; 86 ; 130]. Les CT sont, en effet, métabolisés par le placenta et leur concentration est très réduite dans le sang du cordon [28 ; 48].

Cependant, lors de traitement tout au long de la grossesse, les CT peuvent favoriser un léger retard de croissance intra-utérin. Ils peuvent également, bien qu'exceptionnellement, à doses fortes provoquer une insuffisance surrénale néonatale. Une surveillance clinique et biologique du nouveau-né est donc nécessaire [130].

## **3. Azathioprine et 6 mercaptopurine**

La suspension de ces traitements en cas de grossesse est souhaitable, dans la mesure du possible, 3 mois avant la conception [28 ; 86].

Toutefois, les risques iatrogènes étant faibles, ils doivent être mis en balance avec le risque de rechute et ses conséquences chez la mère et le fœtus.

En effet, bien que tératogène chez l'animal, les études chez l'homme n'ont pas montré de risque malformatif lié à la prise de ces médicaments. Le principal risque est la survenue d'une immunosuppression chez le nouveau-né à l'origine d'une susceptibilité accrue aux infections, d'une thrombopénie et/ou d'une leucopénie. Il reste aussi un doute quant à la fertilité des descendants des femmes traitées pendant leur grossesse [28 ; 48 ; 86 ; 130].

## **4. Méthotrexate**

Le MTX est formellement contre-indiqué [130] chez les deux membres du couple, en raison du risque prouvé d'avortement et de malformations [28 ; 48 ; 86].

La prise de MTX impose, d'ailleurs, l'utilisation concomitante d'une contraception efficace et la survenue d'une grossesse sous MTX peut faire discuter un avortement thérapeutique [28 ; 86 ; 130].

Le MTX doit être arrêté 3 mois chez une femme et 5 mois chez un homme avant la conception [130].

## **5. Ciclosporine**

La ciclosporine ne semble pas être tératogène [130], mais elle est responsable de néphropathies tubulaires fœtales [28]. Son utilisation ne doit donc être envisagée au cours de la grossesse que si elle est nécessaire [130].

## **6. Infliximab**

Aucune preuve de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été mise en évidence avec l'infliximab sur un modèle murin [28 ; 130]. Mais, l'infliximab pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né.

Le recul étant insuffisant, l'administration d'infliximab n'est donc pas recommandée au cours de la grossesse et une contraception est conseillée pendant et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement [130].

## **7. Antibiotiques** [28 ; 48 ; 86 ; 130]

Le métronidazole est sans danger, tout au moins en prescription de courte durée (7 à 10 j). La ciprofloxacine est contre-indiquée en raison de son accumulation dans les tissus ostéoarticulaires, de son arthropathogénicité potentielle.

## **F. Médicaments et allaitement**

Les médicaments utilisés dans le traitement de la MC sont sécrétés dans le lait maternel. C'est pourquoi, la plupart sont à éviter ou contre-indiqués dans l'allaitement maternel.

Ainsi, sont contre-indiqués les IS, en raison du risque d'immunosuppression, et la ciprofloxacine, en raison du risque articulaire.

Les CT et le métronidazole sont à éviter [130]. Le métronidazole peut, néanmoins, être utilisé en prise brève, ce qui permet de limiter les troubles digestifs. Et, pour les CT, certains recommandent d'attendre 4 h entre la prise du médicament et l'allaitement [28].

Quant à la SZP et le 5ASA, leur utilisation est possible, mais la survenue d'une diarrhée chez le nourrisson ne peut être exclue [130].

## **IV MC CHEZ L'ENFANT**

Bien que le pic d'incidence de la MC se situe dans la troisième décennie, cette maladie est loin d'être rare chez l'enfant. En effet, dans 20 % des cas, la maladie débute à l'adolescence ou plus rarement dans l'enfance [57 ; 87] et ce chiffre est en constante augmentation [4].

### **A. Symptomatologie de la MC chez l'enfant** [16 ; 57 ; 87]

Le tableau clinique, les localisations et le profil évolutif sont les mêmes que dans les formes adultes.

Toutefois, une complication est propre à l'âge pédiatrique, c'est le retard staturopondéral. Il survient parfois plusieurs mois, voire plusieurs années, avant que la symptomatologie digestive n'apparaisse, posant ainsi le problème du diagnostic. Il est lié à la diminution de l'appétit, à la diarrhée, à la malabsorption intestinale, à l'utilisation des CT. Malgré les traitements, la taille définitive de ces enfants reste souvent inférieure à moins deux déviations standards, dans environ 10 à 20 % des cas.

De même, il existe souvent un retard pubertaire et de maturation osseuse.

### **B. Traitement de la MC chez l'enfant**

Le traitement de la MC chez l'enfant fait appel aux mêmes moyens thérapeutiques que ceux utilisés chez l'adulte [16 ; 18].

Cependant, le retentissement fréquent sur la croissance staturopondérale fait, qu'à cet âge, l'utilisation des thérapeutiques nutritionnelles, soit per os soit en nutrition entérale par sonde gastrique, est très largement recommandée comme thérapeutique suspensive ou même comme traitement préventif [16 ; 18 ; 87].

A l'exception de la ciprofloxacine, qui est normalement contre-indiquée chez l'enfant jusqu'à la fin de la période de croissance du fait du risque articulaire, tous les médicaments de la MC peuvent potentiellement être utilisés chez l'enfant [130].

Toutefois, les médicaments récents, comme le budésonide et l'infliximab, ne sont pas indiqués chez l'enfant, leur utilisation n'ayant pas été suffisamment étudiée et donc non validée pour cette tranche d'âge [57 ; 130].

Enfin, les CT doivent être utilisés à bon escient, car ils favorisent la stagnation de la croissance staturale et la diminution du capital osseux [57]. Il convient donc de les utiliser en cures courtes [18] ou à la posologie d'une prise un jour sur deux en cas de traitement de longue durée [130].

### **C. La vie quotidienne des jeunes malades** [23]

Vivre avec la MC n'est pas évident pour un adulte, ça l'est, sans doute, encore moins pour un enfant et ses parents.

Dans la mesure du possible, il faut expliquer à l'enfant sa maladie, tout en restant dans les limites dictées par son âge et en le rassurant. L'entourage doit lui aussi bénéficier d'une prise en charge, afin de soutenir l'enfant sans le couvrir, l'informer sans l'inquiéter et répondre le plus clairement et le plus simplement possible à ses questions.

Enfin, l'enfant doit mener la vie la plus normale possible : la fréquentation scolaire doit être normale en dehors des poussées évolutives et la pratique d'un sport est autorisée et même conseillée.

## CONCLUSION

La maladie de Crohn est une affection inflammatoire du tube digestif, touchant le plus souvent l'adulte jeune, qui sera alors atteint toute sa vie.

Plus de 70 ans après sa première description et malgré les innombrables travaux qui lui ont été consacrés, son étiologie reste encore mal élucidée et son traitement n'est toujours que suspensif.

Les progrès récents ont, néanmoins, permis d'avancer sensiblement dans la connaissance de cette maladie.

D'une part, ils ont permis de confirmer le rôle des facteurs génétiques, par la mise en évidence d'un gène de susceptibilité le CARD15, et de soupçonner de façon plus argumentée le rôle de la flore intestinale.

D'autre part, ils ont permis de mieux comprendre les mécanismes immunitaires à l'origine de l'inflammation et, par suite, d'élaborer des traitements plus ciblés comme l'anti-TNF $\alpha$ . La rapidité d'action de ce dernier, son efficacité clinique et endoscopique font qu'il constitue une véritable avancée thérapeutique. Toutefois, le recul reste encore insuffisant : sa première commercialisation en France ne datant que de 1999, son efficacité, sa tolérance et ses effets secondaires à long terme restent inconnus.

Des recherches sont, donc, encore nécessaires pour mieux connaître la maladie et élaborer des traitements plus efficaces, voire curatifs et ce d'autant plus que cette affection est en passe de devenir un réel problème de santé publique. En effet, au delà de sa chronicité et de sa sévérité potentielle, l'incidence de cette maladie, déjà élevée en France, ne cesse d'augmenter.

Face à cette situation, le pharmacien, acteur de la santé publique, doit contribuer, à l'aide de ses compétences et de ses qualités humaines, à l'information et au soutien des patients et de leur entourage.

## BIBLIOGRAPHIE

[1] ACHKAR JP., HANAUER SB. Medical therapy to reduce postoperative Crohn's disease recurrence. *The American Journal of Gastroenterology*, 2000, 95, 5, p. 1139-1146.

[2] ALLAIN P. Pharmacologie Les médicaments. 2<sup>ème</sup> édition. Paris : CdM Editions, 1999, 465 p.

[3] ARNOLD GL., BEAVES MR., PRYJDUN VO., et al. Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2002, 8, 1, p. 10-15.

[4] AUVIN S., MOLINIE F., GOWER-ROUSSEAU C., et al. Incidence, présentation clinique et localisation au diagnostic des MICI chez l'enfant dans le nord-ouest de la France. Résultats du registre EPIMAD (1988-1999). *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2003, 27, hors série I, p. A116.

[5] BAUMER P. La maladie de Crohn... informations pour les patients et leur famille. In : Association François Aupetit : AFA vaincre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique [en ligne]. Disponible sur : <http://afa.asso.fr/Cr> (Page consultée le 03/07/2003)

[6] BEAULIEU S., ROCHER P., HILLION D., et al. Insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë au cours du premier mois de traitement par l'acide 5-amino-salicylique (Pentasa®). *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2002, 26, 4, p. 412-414.

[7] BELLIDO F., COMETTA A. Quinolones. In : SCHORDERET M. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3<sup>ème</sup> édition. Genève : Slatkine, 1998, p. 824.

[8] BLONDEL-KUCHARSFI F., CHIRSCOP C., MARQUIS P., et al. Health-related quality of life in Crohn's disease : a prospective longitudinal study in 231 patients. *The American Journal of Gastroenterology*, 2001, 96, 10, p. 2915-2920.

- [9] BOIRIVANT M., MARINI M., DI FELICE G., et al. Lamina propria T cells in Crohn's disease and other gastrointestinal inflammation show defective CD2 pathway-induced apoptosis. *Gastroenterology*, 1999, 116, 3, p. 557-565.
- [10] BOUDIAF M. Explorations morphologiques – Imagerie du tube digestif. In : RAMBAUD JC. *Traité de gastroentérologie*. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2000, p. 9-13.
- [11] BOUHNİK Y. Prise en charge médicale des MICI : les consensus et les controverses. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2003, 27, suppl. 3, p. 1S87-1S91.
- [12] BOUHNİK Y., PANIS Y. Prise en charge médico-chirurgicale de la maladie de Crohn fistulisante : traitement médical ou chirurgie ?. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2003, 27, suppl. 3, p. 1S98-1S103.
- [13] BOUHNİK Y., VAHEDI K., BITOUN A., et al. Colïtes aiguës graves au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : RAMBAUD JC. *Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1998, p. 155-174.
- [14] CAMPIERI M., FERGUSON A., DOE W., et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut*, 1997, 41, 2, p. 209-214.
- [15] CARRE-AUGER E., ROUBILLE R. Le traitement de la maladie de Crohn. *Lyon Pharmaceutique*, 1996 ; 47, p. 315-321.
- [16] CASTEL D., FAURE C., VEYRAC M. Traitement de la maladie de Crohn : Evaluation clinique. Dossier du CNIHM (centre national hospitalier d'information sur le médicament) : revue d'évaluation sur le médicament, 2001, XXII, 6, p. 5-71.
- [17] CERF-BENSUSSAN N. Système lymphoïde associé à l'intestin : rôle en situation normale et au cours de l'inflammation. In : RAMBAUD JC. *Traité de gastroentérologie*. Paris : Flammarion médecine sciences, 2000, p. 55-69.

[18] CEZARD JP., HUGOT JP. Nouvelles approches thérapeutiques dans la maladie de Crohn. Archives de Pédiatrie, 2001, 8, 2, p. 406-408.

[19] CNAMTS. Tout savoir sur le remboursement à 100 % [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ameli.fr/pdf/752.pdf> (Page consultée le 18/06/04)

[20] COFFIN B. Signes cliniques. In : RAMBAUD JC. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1998, p. 51-57.

[21] COHEN Y. Pharmacologie. 4<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 1997, XVIII-466 p. (Abrégés)

[22] COLOMBEL JF., LEMANN M., CASSAGNOU M., et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. The American Journal of Gastroenterology 1999, 94, 3, p. 674-678.

[23] Commission CREGG. MICI - Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales. In : Club de réflexion des cabinets de groupe d'hépatogastroentérologie : CREGG [en ligne]. Disponible sur : [http://www.cregg.org/infos\\_patients/livret\\_mici/](http://www.cregg.org/infos_patients/livret_mici/) (Page consultée le 16/07/03)

[24] CORTET B. Risque fracturaire et maladie de Crohn. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2003, 27, 3, p. 354-357.

[25] CORTOT A., COLOMBEL JF., RUTGEERTS P., et al. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease. Gut, 2001, 48, 2, p. 186-190.

[26] COSNES J. Tabac et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : réponse aux questions des patients. In : MODIGLIANI R. Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin = Inflammatory bowel disease. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2000, p. 209-217.

[27] COSNES J., CARBONNEL F., CARRAT F., et al. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease : a prospective cohort study. Gut, 1999, 45, 2, p. 218-222.

- [28] COUVE S., SEKSIK P., ELEFANT E., et al. Maladies inflammatoires de l'intestin et procréation. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2003, 27, 6-7, p. 618-626.
- [29] CUIILLERIER E., MARTEAU P., CELLIER C., et al. Immunosupresseurs dans les maladies inflammatoires de l'intestin : efficaces mais risqués. *La Revue du Praticien Médecine Générale*, 1998, 12, 437, p. 16-18.
- [30] D'HAENS G., VAN DEVENTER S., VAN HOGZAND R., et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease : A European multicenter trial. *Gastroenterology*, 1999, 116, 5, p. 1029-1034.
- [31] DESREUMAUX P. Données récentes sur l'épidémiologie et les voies de recherche des MICI. *Revue de Presse... Articles récents... et plus anciens !*. In : Association François Aupetit : AFA vaincre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique [en ligne]. Disponible sur <http://afa.asso.fr/presse/> (Page consultée le 22/07/2003)
- [32] DESREUMAUX P. Rôle central du gène candidat pour la maladie de Crohn CARD15/Nod2 dans la susceptibilité aux infections bactériennes. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2002, 26, 11, p. 1065-1066.
- [33] DESREUMAUX P. Azathioprine : vieux médicaments mais nouvelles actions. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2003, 27, 8-9, p. 842-843.
- [34] DESREUMAUX P., BOUREILLE A., COLOMBEL JF. Physiopathologie des MICI : « qu'en est-il des tests diagnostiques et prédictifs non invasifs ? ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2003, 27, suppl. 3, p. 1S81-1S86.
- [35] DESREUMAUX P., CORTOT A., COLOMBEL JF. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : RAMBAUD JC. *Traité de Gastroentérologie*. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2000, p. 601-607.

[36] DESREUMAUX P., LEMANN M., REIMUND JM. Qualité de vie : la fatigue des MICI. La Revue de Presse... Articles récents... et plus anciens !. In : Association François Aupetit : AFA vaincre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique [en ligne]. Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/presse/> (Page consultée le 22/07/2003)

[37] DUCHMANN R., KAISER I., HERMANN E., et al. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease. *Clinical And Experimental Immunology*, 1995, 102, 3, p. 448-455.

[38] DUCLOS B. Des rapports ambigus entre thrombose vasculaire et maladie de Crohn coupable ? témoin ?. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2001, 25, 8-9, p. 743-744.

[39] DUVAL J., SOUSSY CJ. Antibiothérapie : bases bactériologique pour l'utilisation des antibiotiques. 4<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 1990, p. 150. (Abrégés)

[40] EKBOM A., HELMICK C., ZACK M., et al. Increased risk of large bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *The Lancet*, 1990, 336, 8711, p. 357-359.

[41] ETIENNEY I., BOUHNİK Y. La maladie de Crohn vingt ans après le diagnostic. *Revue française de Gastro-Entérologie*, 2000, 349, p. 5-8.

[42] FEAGAN BG., FEDORAK RN., IRVINE EJ., et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342, 22, p. 1627-1632.

[43] FEAGAN BG., ROCHON J., FEDORAK RN., et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 1995, 332, 5, p. 292-297.

[44] FERGUSON A., CAMPIERI M., DOE W., et al. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease—results of a 12 month study. Global Budesonide Study Group. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 1998, 12, 2, p. 175-183.

- [45] FLOURIE B., MOUSSATA D., NANCEY S., et al. Cancers et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2003, 27, suppl. 3, p. 1S104-1S111.
- [46] GALLUSSER A. Antibiotiques antianaérobies : 5-nitro-imidazoles. In : Schorderet M. *Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. 3<sup>ème</sup> édition. Genève : Slatkine, 1998, p. 808.
- [47] GAY G., DELVAUX M., FASSLER I. La capsule endoscopique : principe, premiers résultats cliniques et perspectives. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2003, 27, suppl. 5, p. B42-B47.
- [48] GENDRE JP., MODIGLIANI R. Maladie de Crohn. In : RAMBAUD JC. *Traité de gastroentérologie*. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2000, p. 625-642.
- [49] GREENBERG GR., FEAGAN BG., MARTIN F., et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 1994, 331, 13, p. 836-841.
- [50] GREENBERG GR., FEAGAN BG., MARTIN F., et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease : a placebo-controlled, dose ranging study. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology*, 1996, 110, 1, p. 45-51.
- [51] GREENBLOOM SL., STEINHARDT AH., GREENBERG GR. Combination ciprofloxacin and metronidazole for active Crohn's disease. *The Canadian Journal of Gastroenterology* 1998, 12, 1, p. 53-56.
- [52] HANAUER SB., FEAGAN BG., LICHTENSTEIN GR., et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease : the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*, 2002, 359, 9317, p. 1541-1549.
- [53] HEBUTERNE X. Nutrition artificielle : indications, modalités, résultats. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2001, 25, 1, p. 48-57.

[54] HELLERS G., CORTOT A., JEWELL D., et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology*, 1999, 116, 2, p. 294-300.

[55] HERESBACH D., ALEXANDRE JL., CRUCHANT E., et al. Epidémiologie et pronostic de la maladie de Crohn du sujet âgé de plus de 60 ans : suivi à 5 ans des cas incidents du registre ABERMAD. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2003, 27, hors série I, p. A142.

[56] HUGOT JP. Rôle du gène NOD2 dans la maladie de Crohn. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2002, 26, 1, p. 13-15.

[57] HUGOT JP., FAURE Ch., CEZARD JP. Maladies inflammatoires chroniques intestinales de l'enfant. *Revue française de Gastro-Entérologie*, 2000, 348, p. 27-34.

[58] INA K., ITOH J., FUKUSHIMA K., et al. Resistance of Crohn's disease T cells to multiple apoptotic signals is associated with a Bcl2/Bax mucosal imbalance. *Journal of Immunology*, 1999, 163, 2, p. 1081-1090.

[59] ITOH J., DE LA MOTTE C., STRONG SA., et al. Decreased Bax expression by mucosal T cells favours resistance to apoptosis in Crohn's disease. *Gut*, 2001, 49, 1, p. 35-41.

[60] JAKOBOVITS J., SCHUSTER MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *The American Journal of Gastroenterology* 1984, 79, 7, p. 533-540.

[61] JESS T., WINTHER KV., MUNKHOLM P., et al. Mortality and causes of death in Crohn's disease : follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology*, 2002, 122, 7, p. 1808-1814.

[62] KEATING G., PERRY C. Infliximab an updated review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Biodrugs*, 2002, 16, 2, p. 111-148.

[63] KIRKIACHARIAN S. Guide de chimie thérapeutique. Paris : Ellipses, 1996, p. 235.

[64] Laboratoire FERRING. MICI Services... Activité physique et MICI !. In : Association François Aupetit : AFA vaincre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique [en ligne]. Disponible sur :

<http://afa.asso.fr/MICIserv/act-phy.htm> (Page consultée le 09/09/2003)

[65] Laboratoire FERRING. MICI Services... Activité professionnelle et MICI In : Association François Aupetit : AFA vaincre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique [en ligne]. Disponible sur :

<http://afa.asso.fr/MICIserv/act-pro.htm> (Page consultée le 09/09/2003)

[66] LAHARIE D., ASENCIO C., MENARD A., et al. Recherche des Helicobacters enterohépatiques dans la Maladie de Crohn : étude préliminaire. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2003, 27, hors série I, p. A150.

[67] LAPIDUS A., BERNELL O., HELLERS G., et al. Clinical course of colorectal Crohn's disease : a 35-year follow-up study of 507 patients. Gastroenterology, 1998, 114, 6, p. 1151-1160.

[68] LAVERGNE-SLOVE A. Anatomie-pathologie. In : RAMBAUD JC. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Paris : John Libbey Eurotext, 1998, p. 11-25.

[69] LAUWERS-CANCES V., MOREAU J., PIENKOWSKI P., et al. Première étude d'incidence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en Midi Pyrénées. Année 1997. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2000, 24, 2 bis, p. A52.

[70] LECOMTE T., CONTOU JF., CARBONNEL F., et al. Effet de l'azathioprine sur les lésions anopérinéales de la maladie de Crohn. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2000, 24, 2 bis, p. A6.

[71] LEJEUNE O., ALLEZ M., GORNET JM., et al. Amylose secondaire et maladies inflammatoires intestinales : caractéristiques cliniques et évolution. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2003, 27, hors série I, p. A141.

[72] LEMANN M. Vers une meilleure prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ?. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2003, 27, suppl. 3, p. 1S73-1S75.

[73] LEMANN M., CHAMIOT-PRIEUR C., MESNARD B., et al. Methotrexate for the treatment of refractory Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 1996, 10, 3, p. 309-314.

[74] LEMANN M., MODIGLIANI R. Traitement des MICI : vue d'ensemble. In : LEMANN M., MODIGLIANI R. *Maladies inflammatoires de l'intestin*. Paris : Doin éditeurs, 1998, p. 225-271.

[75] LEREBOURS E., SAVOYE G., GUEDON C. Epidémiologie et histoire naturelle des MICI. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2003, 27, suppl. 3, p. 1S76-1S80.

[76] LESAVRE M., BARTHET M., GASMI M. Caractérisation de l'atteinte pancréatique dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2004, 28, hors série I, p. A52.

[77] LEVEQUE D. Propriétés pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux. *Journal Pharmacology Clinical*, 2002, 21, 4, p. 271-277.

[78] LODES MJ., CONG Y., ELSON CO., et al. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 2004, 113, 9, p. 1296-1306.

[79] LOFBERG R., DANIELSSON A., SALDE L. Oral budesonide in active Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 1993, 7, 6, p. 611-616.

[80] LOFTUS EV Jr, SILVERSTEIN MD., SANDBORN WJ., et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993 : incidence, prevalence, and survival. *Gut*, 2000, 46, 3, p. 336-343.

[81] LOUIS E., COLLARD A., OGER AF., et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification : changing pattern over the course of the disease. *Gut*, 2001, 49, 6, p. 777-782.

[82] LUNDQVIST C., MELGAR S., YEUNG MM., et al. Intraepithelial lymphocytes in human gut have lytic potential and a cytokine profile that suggest T helper 1 and cytotoxic functions. *Journal of Immunology*, 1996, 157, 5, p. 1926-1934.

[83] MAIRE F., BEAUGERIE L., COHEN M., et al. Facteurs d'hyperhomocystéinémie au cours de la maladie de Crohn. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2001, 25, 8-9, p. 745-748.

[84] MALCHOW H., EWE K., BRANDS JW., et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS) : results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1984, 86, 2, p. 249-266.

[85] MARTEAU P. Démonstration de l'efficacité du méthotrexate par voie parentérale pour maintenir en rémission la maladie de Crohn. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2000, 24, 12, p. 1243-1244.

[86] MARTEAU P. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et procréation. In : RAMBAUD JC. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Paris : John Libbey Eurotext, 1998, p. 175-177.

[87] MARTEAU P., JIAN R. Maladie de Crohn. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, AKOS Encyclopédie pratique de médecine. 2001, 4-0505, 5 p.

[88] MAY GR., SUTHERLAND LR., MEDDINGS JB. Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease ?. *Gastroenterology*, 1993, 104, 6, p. 1627-1632.

[89] MEKHJIAN HS., SWITZ DM., MELNYK CS., et al. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1979, 77, 4, p. 898-906.

[90] MODIGLIANI R., GENDRE JP. Rectocolite hémorragique. In : RAMBAUD JC. Traité de gastroentérologie. Paris : Flammarion médecine sciences, 2000, p. 611-612.

[91] MODIGLIANI R., MARY JY., SIMON JF., CORTOT A., et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology, 1990, 98, 4, p. 811-818.

[92] MUNKHOLM P., LANGHOLZ E., DAVIDSEN M., et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1995, 30, 7, p. 699-706.

[93] NACHURY M., LEMANN M., COSNES J., et al. Efficacité d'une deuxième cure d'azathioprine chez les malades ayant répondu à une première cure dans la maladie de Crohn. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2003, 27, hors série I, p. A148.

[94] NAHON S., SEKSIK P., LAHMEK P. Thérapeutiques de la maladie de Crohn. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Gastroentérologie. 2001, 9-057-G-11, 6 p.

[95] NION-LARMURIER I., COSNES J., FLAHAULT A., et al. Effets des vaccinations, de la prise récente d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'antibiotiques sur l'activité clinique de la maladie de Crohn : étude de cohorte prospective. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2003, 27, hors série I, p. A146.

[96] OURAGHI A., NIEUVIARTS S., MOUGENEL JL., et al. Traitement par anticorps anti-TNF $\alpha$  (infliximab, Remicade®) des lésions anopérinéales de la maladie de Crohn. Gastroentérologie Clinique et Biologique 2001, 25, 11, p. 949-956.

[97] PANIS Y. Prise en charge chirurgicale des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : les consensus et les controverses. Gastroentérologie Clinique et Biologique 2003, 27, suppl 3, p. 1S92-1S97.

[98] PANIS Y. Traitement chirurgical. In : RAMBAUD JC. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Paris : John Libbey Eurotext, 1998, p. 123-136.

[99] PRANTERA C., BERTO E., SCRIBANO ML., et al. Use of antibiotics in the treatment of active Crohn's disease : experience with metronidazole and ciprofloxacin. *Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1998, 30, p. 602-606.

[100] PRANTERA C., ZANNONI F., SCRIBANO ML., et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease : a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *The American Journal of Gastroenterology* 1996, 91, 2, p. 328-332.

[101] PRESENT DH., RUTGEERTS P., TARGAN S., et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine* 1999, 340, 18, p. 1398-1405.

[102] PUTZEYS V., LOUIS E., BELAICHE J. Absence d'association entre la présence de granulomes et les variants du gène Nod2/CARD15 dans la maladie de Crohn. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2003, 27, hors série I, p. A152.

[103] QUANDALLE P., CORTOT A. Lésions anopérinéales de la maladie de Crohn. In : MIGNON M., SOBHANI I., DENIS J. *Pathologie anorectale*. Paris : Doin, 2000, p. 93-110. (Progrès en hépatogastroentérologie)

[104] REGIMBEAU JM., PANIS Y., DE PARADES V., et al. Maladie de Crohn : manifestations ano-périnéales. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2000, 25, 1, p.36-45.

[105] REGIMBEAU JM., PANIS Y., DE PARADES V., et al. Manifestations ano-périnéales de la maladie de Crohn. In : RAMBAUD JC. *Traité de gastroentérologie*. Paris : Flammarion médecine sciences, 2000, p. 764-769.

[106] RUTGEERTS P., D'HAENS G., TARGAN S., et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999, 117, 4, p. 761-769.

[107] RUTGEERTS P., HIELE M., GEBOES K., et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995, 108, 6, p. 1617-1621.

- [108] RUTGEERTS P., LOFBERG R., MALCHOW H., et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*, 1994, 331, 13, p. 842-845.
- [109] SAHMOUD T., HOCTIN-BOES G., MODIGLIANI R., et al. Identifying patients with a high risk of relapse in quiescent Crohn's disease. *Gut*, 1995, 37, 6, p. 249-266.
- [110] SANDS B., VAN DEVENTER S., BLANK M., et al. Maintenance infliximab is safe and effective in fistulizing Crohn's Disease ; results from the accent II trial. *The American Journal of Gastroenterology* 2002, 97, 9, p. S258.
- [111] SCHORDERET M., DAYER JM. Analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire et immunosupresseur. In : SCHORDERET M. *Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. 3<sup>ème</sup> édition. Genève : Slatkine, 1998, p. 591.
- [112] SCHWARTZ DA., LOFTUS EV. Jr, TREMAINE WJ., et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 2002, 122, 4, p. 875-880.
- [113] SCRIBANO ML., PRANTERA C. Review article : medical treatment of active Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2002, 16, suppl. 4, p. 35-39.
- [114] SEDDIK M., VANDEWALLE P., VITSE A., et al. *Candida albicans*, un immunogène des anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2004, 28, hors série I, p. A47.
- [115] SENDID B., QUINTON JF., CHARRIER G., et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies in familial Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 1998, 93, 8, p. 1306-1310.
- [116] SIBILIA J., WACHSMAN D. Tumor necrosis factor  $\alpha$  : une cible thérapeutique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Appareil locomoteur*. 2002, 14-013-A-40, 16p.

[117] SOLOMON MJ., Mc LEOD RS., O'CONNOR BL., et al. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Canadian Journal of Gastroenterology* 1993, 7, 7, p. 571-573.

[118] SUMMERS RW., SWITZ DM., SESSIONS JT. Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study : results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1979, 77, 4, p. 847-869.

[119] TARGAN SR., HANAUER SB., VAN DEVENTER SJ., et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study group. *The New England Journal of Medicine*, 1997, 337, 15, p. 1029-1035.

[120] THOMSEN OO., CORTOT A., JEWELL D., et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine StudyGroup. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 339, 6, p. 370-374.

[121] TIEDE I., FRITZ G., STRAND S., et al. CD28-dependant Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *The Journal of Clinical Investigation*, 2003, 111, 8, p. 1133-1145.

[122] TIMMER A., SUTHERLAND LR., MARTIN F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology*, 1998, 114, 6, p. 1143-1150.

[123] TRETON X., BOUHNİK Y., MARY JY., et al. Suivi à long terme d'une cohorte de patients atteints de maladie de Crohn ayant interrompu l'azathioprine après une rémission prolongée. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2004, 28, hors série I, p. A11.

[124] TOY LS., YIO XY., LIN A., et al. Defective expression of gp180, a novel CD8 ligand on intestinal epithelial cells, in inflammatory bowel disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 1997, 100, 8, p. 2062-2071.

- [125] TYSK C., LINDBERG E., JARNEROT G., et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*, 1988, 29, 7, p. 990-996.
- [126] VAHEDI K., BITOUN A. Diagnostic positif et différentiel. In : RAMBAUD JC. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1998, p. 59-68.
- [127] VAHEDI K., BITOUN A. Examens morphologiques. In : RAMBAUD JC. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1998, p. 71-85.
- [128] VALLOT T., BITOUN A. Explorations morphologiques – Endoscopie. In : RAMBAUD JC. Traité de gastroentérologie. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2000, p. 3-9.
- [129] VANDEPUTTE L., D'HAENS G., BAERT F., et al. Methotrexate in refractory Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1999, 5, 1, p. 11-15.
- [130] VIDAL 2004 : le dictionnaire. 80<sup>ème</sup> édition. Paris : Edition du Vidal, 2004, 2230 p.
- [131] WHAL C., LIPTAY S., ADLER G., et al. Sulfasalazine : a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa b. *Journal of Clinical Investigation*, 1998, 101, 5, p. 1163-1174.
- [132] YIO XY., MAYER L. Characterization of a 180-kDa intestinal epithelial cell membrane glycoprotein, gp180. A candidate molecule mediating T cell-epithelial cell interactions. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272, 19, p. 12786-12792.
- [133] YANG YX., LICHTENSTEIN GR. Corticosteroids in Crohn's Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 2002, 97, 4, p. 803-823.

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	p 6
PLAN	p 8
INTRODUCTION	p 15
1 <sup>ère</sup> Partie : LA PATHOLOGIE	p 16
I EPIDEMIOLOGIE	p 17
A. Incidence et prévalence	p 17
1. Taux d'incidence	p 17
2. Taux de prévalence	p 17
B. Répartition	p 18
1. Répartition géographique	p 18
2. Evolution de la répartition	p 18
C. Sex ratio et âge	p 19
1. Sex ratio	p 19
2. Age	p 19
II ETIOPATHOGENIE	p 21
A. Facteurs immunologiques	p 21
1. Rappel sur le système immunitaire intestinal	p 21
a) organisation du système immunitaire intestinal	p 22
b) régulation de la réponse immunitaire intestinale	p 24
2. Modifications immunologiques au cours de la MC	p 26
a) anomalie de la perméabilité intestinale, rupture de tolérance et production d'autoanticorps	p 26
b) défaut d'activation des LT <sub>CD8</sub> supresseurs	p 27
c) résistance à l'apoptose	p 27
d) déséquilibre entre cytokines inflammatoires et cytokines anti-inflammatoires	p 27

e) variation des profils de synthèse des cytokines immunorégulatrices	p 28
B. Facteurs génétiques	p 29
1. Arguments en faveur de l'intervention de facteurs génétiques	p 29
a) facteurs ethniques	p 29
b) agrégations familiales	p 29
c) études chez les jumeaux	p 30
2. Gène de susceptibilité de la MC : CARD15	p 30
a) rôle du gène CARD15	p 30
b) description du gène et de sa protéine	p 30
c) mutations dans la MC	p 31
d) conséquences des mutations de CARD15 dans la MC	p 32
C. Facteurs infectieux	p 32
1. Arguments en faveur de l'intervention de facteurs infectieux	p 32
2. Les hypothèses	p 33
a) agents infectieux spécifiques	p 33
b) agents infectieux non spécifiques	p 35
c) rôle de la flore digestive	p 35
D. Facteurs environnementaux	p 36
1. Facteurs alimentaires	p 36
2. Facteurs iatrogènes	p 36
a) les estroprogestatifs	p 36
b) anti-inflammatoires non stéroïdiens et autres	p 37
3. Conditions de vie pendant l'enfance	p 37
4. Facteurs psychologiques : le stress	p 37
5. Tabac	p 38
III ANATOMOPATHOLOGIE ET CLINIQUE	p 39
A. Anatomie pathologique	p 39
1. Topographie des lésions	p 39
2. Aspect macroscopique des lésions	p 39
a) lésions évolutives	p 39
b) lésions cicatricielles	p 41
c) autres	p 41
3. Aspect microscopique des lésions	p 41

B. Manifestations cliniques	p 42
1. Manifestations digestives	p 42
a) diarrhée	p 42
b) douleurs abdominales	p 43
2. Manifestations générales	p 44
a) amaigrissement et conséquences	p 44
b) asthénie	p 45
c) fièvre	p 45
3. Manifestations anopérinéales	p 45
a) incidence	p 45
b) les lésions	p 46
4. Complications digestives	p 47
a) occlusions	p 47
b) perforations, fistules et abcès	p 47
c) hémorragies	p 48
d) cancers	p 48
5. Manifestations extradigestives	p 49
a) manifestations ostéoarticulaires	p 49
b) manifestations cutanéomuqueuses	p 50
c) manifestations oculaires	p 50
d) manifestations hépatobiliaires	p 50
e) manifestations thromboemboliques	p 51
f) manifestations urinaires	p 51
g) autres manifestations	p 51
C. Evolution et pronostic	p 51
1. Evaluation de l'activité	p 51
a) les indices d'activité	p 52
b) intérêt de l'évaluation de l'activité	p 52
2. Histoire naturelle de la MC	p 53
a) évolution de l'activité	p 53
b) évolution topographique	p 55
c) évolution phénotypique	p 55
3. Pronostic	p 56
a) facteurs pronostiques	p 56

b) profils évolutifs et prédiction de l'évolution	p 56
D. Qualité et espérance de vie	p 57
1. Qualité de vie	p 57
a) facteurs influençant négativement la qualité de vie	p 57
b) principales craintes des patients	p 57
c) retentissement psychologique	p 57
d) retentissement sur l'activité professionnelle	p 58
e) retentissement sur l'activité physique	p 59
f) retentissement sur la vie familiale	p 59
2. Espérance de vie	p 59
IV DIAGNOSTIC	p 60
A. Diagnostic positif : examens cliniques et paracliniques	p 60
1. Examens cliniques	p 60
2. Examens biologiques	p 60
a) syndrome inflammatoire	p 61
b) perturbations hématologiques	p 61
c) perturbations hydroélectrolytiques et syndrome carenciel	p 61
d) pANCA et ASCA	p 62
e) détermination du génotype : détection des mutations de CARD15	p 62
3. Examens bactériologiques et parasitologiques	p 62
4. Examens endoscopiques	p 63
a) coloscopie	p 63
b) endoscopie oesogastroduodénale et enteroscopie	p 64
c) capsule endoscopique ou vidéocapsule	p 64
5. Examens histologiques	p 65
6. Examens radiologiques	p 66
a) examens barytés	p 66
b) enteroscanner	p 66
c) autres examens radiologiques	p 67
B. Diagnostic différentiel	p 67
1. RCH	p 67
2. Causes infectieuses	p 68
a) causes bactériennes	p 68

b) causes virales et parasitaires	p 69
3. Causes iatrogènes	p 69
4. Autres diagnostics	p 69
2 <sup>ème</sup> Partie : LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX	p 70
I LES DERIVES SALICYLES	p 72
A. Sulfasalazine Salazopyrine® (SZP)	p 72
B. Mésalazine Pentasa®, Rowasa®, Fivasa®	p 73
1. Indications	p 73
2. Structure chimique	p 73
3. Présentation galénique et pharmacocinétique	p 74
a) libération dans le tractus digestif	p 74
b) absorption, métabolisme et élimination	p 74
4. Mécanisme d'action	p 75
5. Efficacité	p 75
6. Posologie et mode d'administration	p 75
7. Contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses	p 76
II LES CORTICOIDES	p 77
A. Indications	p 77
B. Corticothérapie à effet systémique	p 77
1. Structure chimique	p 77
2. Propriétés pharmacocinétiques	p 78
3. Efficacité	p 78
a) poussées évolutives	p 78
b) maintien en rémission	p 79
c) prévention des récurrences postopératoires et MC fistulisante	p 79
4. Posologie et mode d'administration	p 80
C. Corticothérapie par voie rectale	p 80
1. Structure chimique	p 81
2. Propriétés pharmacocinétiques	p 81
3. Efficacité	p 81
4. Posologie et mode d'administration	p 81
D. Budésonide Entocort®	p 82

1. Structure chimique	p 82
2. Présentation galénique et propriétés pharmacocinétiques	p 82
3. Efficacité	p 83
a) poussées évolutives	p 83
b) prévention des rechutes	p 84
c) formes corticodépendantes	p 85
4. Posologie et mode d'administration	p 85
E. Mécanisme d'action	p 85
1. Généralités	p 85
2. Effets thérapeutiques	p 86
3. Effets non thérapeutiques	p 87
4. Particularités du budésonide	p 87
F. Contre-indications	p 87
G. Effets indésirables	p 87
1. Manifestations osseuses	p 88
2. Rétention hydrosodée et déplétion potassique	p 88
3. Troubles protéiques, lipidiques et glucidiques	p 88
4. Troubles digestifs	p 89
5. Risque infectieux	p 89
6. Troubles endocriniens	p 89
7. Autres troubles	p 89
H. Corticodépendance et corticorésistance	p 90
I. Interactions médicamenteuses	p 90
III LES IMMUNOSUPRESSEURS	p 91
A. Azathioprine Imurel®, 6 mercaptopurine Purinethol®	p 91
1. Indications	p 91
2. Structure chimique	p 92
3. Propriétés pharmacocinétiques	p 92
4. Mécanisme d'action	p 92
5. Efficacité	p 93
a) obtention de la rémission : délai d'action	p 93
b) maintien en rémission : durée du traitement	p 93
c) autres	p 94

6. Posologie et mode d'administration	p 94
7. Contre-indications	p 95
8. Effets indésirables	p 95
9. Interactions médicamenteuses	p 96
a) communes à tous les cytotoxiques	p 96
b) spécifiques à l'AZA et à la 6 MP	p 96
B. Méthotrexate	p 96
1. Indications	p 96
2. Structure chimique	p 96
3. Propriétés pharmacocinétiques	p 97
4. Mécanisme d'action	p 97
5. Efficacité	p 97
a) obtention de la rémission	p 97
b) maintien de la rémission	p 98
6. Posologie et mode d'administration	p 98
7. Contre-indications	p 98
8. Effets indésirables	p 99
9. Interactions médicamenteuses	p 99
C. Ciclosporine Sandimmun®, Néoral®	p 100
IV IMMUNOMODULATEUR : ANTICORPS anti-TNF $\alpha$ , Infliximab	
REMICADE®	p 101
A. Indications	p 101
B. Description de la molécule	p 102
C. Propriétés pharmacocinétiques	p 102
1. Concentration moyenne maximale	p 102
2. Volume de distribution, métabolisme et élimination	p 103
3. Variété cinétique	p 103
D. Mécanisme d'action	p 104
1. Le TNF $\alpha$	p 104
2. L'anti-TNF $\alpha$	p 105
E. Efficacité	p 106
1. MC réfractaire active sévère	p 106
2. MC réfractaire fistulisée	p 107

3. Maintien en rémission	p 107
F. Posologie	p 108
G. Présentation et mode d'administration	p 109
H. Contre-indications	p 109
I. Effets indésirables	p 109
J. Interactions médicamenteuses	p 110
V LES ANTIBIOTIQUES	p 111
A. Indications	p 111
B. Métronidazole Flagyl®	p 111
1. Structure chimique	p 111
2. Présentation galénique et propriétés pharmacocinétiques	p 112
3. Mécanisme d'action	p 112
4. Contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses	p 112
C. Ciprofloxacine Ciflox®	p 113
1. Structure chimique	p 113
2. Présentation galénique et propriétés pharmacocinétiques	p 113
3. Mécanisme d'action	p 113
4. Contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses	p 114
D. Efficacité de l'antibiothérapie dans la MC	p 114
1. Poussées	p 114
2. Maintien en rémission	p 115
3. LAP et fistules	p 115
4. Prévention des récurrences postopératoires	p 116
E. Posologie	p 116
VI TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	p 117
A. Traitement des douleurs	p 117
B. Traitement de la diarrhée	p 117
C. Traitement des désordres psychosociaux	p 118
D. Sevrage tabagique	p 118
E. Prévention de l'anémie	p 118
F. Prophylaxie des thromboses veineuses profondes	p 118
G. Prise en charge de l'ostéopénie	p 119

## 3<sup>ème</sup> partie : LES AUTRES TRAITEMENTS ET LES CAS

PARTICULIERS	p 120
I TRAITEMENT NUTRITIONNEL	p 121
A. Les régimes alimentaires	p 121
1. La recommandation diététique essentielle	p 121
2. Principe des régimes	p 121
3. Alimentation chez les patients en rémission ou présentant des symptômes modérés	p 122
4. Régime lors de poussées évolutives	p 122
a) diarrhée et douleurs abdominales	p 122
b) les autres régimes	p 123
B. Nutrition artificielle	p 123
1. Efficacité	p 123
2. Indications	p 124
3. Modalités pratiques	p 124
4. Contre-indications	p 125
II TRAITEMENT CHIRURGICAL	p 126
A. Indications et principe de la chirurgie dans la MC	p 126
B. Les interventions chirurgicales	p 126
1. MC iléale	p 126
2. MC colique	p 127
3. Lésions du rectum et de l'anus	p 127
C. Après l'intervention	p 128
1. Les récurrences	p 128
2. Les séquelles	p 128
3. Les stomies et leur appareillage	p 128
III MC ET GROSSESSE	p 130
A. MC et fertilité	p 130
B. Risque de transmission de la MC	p 130
C. Effets de la grossesse sur la MC	p 130
D. Effets de la MC sur la grossesse	p 131
E. Médicaments au cours de la grossesse	p 131

1. Dérivés salicylés	p 131
2. Corticoïdes	p 132
3. Azathioprine et 6 mercaptopurine	p 132
4. Méthotrexate	p 132
5. Ciclosporine	p 133
6. Infliximab	p 133
7. Antibiotiques	p 133
F. Médicaments et allaitement	p 133
IV MC CHEZ L'ENFANT	p 134
A. Symptomatologie de la MC chez l'enfant	p 134
B. Traitement de la MC chez l'enfant	p 134
C. La vie quotidienne des jeunes malades	p 135
CONCLUSION	p 136
BIBLIOGRAPHIE	p 137

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

NON À IMPRIMER N° 335

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VOUS PERMETTES D'IMPRIMER

LE DOCUMENT EN QUESTION

DE ALMEIDA (Christina). Guide pratique de la maladie de Crohn. 162 f. ; ill. ; tabl ; 30 cm.  
(Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2004)

La maladie de Crohn (MC) est une affection inflammatoire chronique du tube digestif. La prévalence de la MC en France est de plus de 50 pour 100 000 personnes. Elle touche essentiellement l'adulte jeune, avec une incidence maximale entre 20 et 30 ans. L'étiologie de la MC est encore mal définie : dérèglement du système immunitaire muqueux avec intervention de facteurs infectieux (flore intestinale), génétiques (gène CARD15) et environnementaux (tabac). La MC touche, le plus souvent, l'iléon, le côlon et/ou la région anale. Le tableau clinique comprend généralement une diarrhée, des douleurs abdominales, de la fièvre, de l'asthénie, un amaigrissement, et peut être complété par des complications digestives, des manifestations anopérinéales et extradigestives. La MC évolue par poussées plus ou moins fréquentes et sévères, entrecoupées de phases de rémission plus ou moins longues et complètes. Le diagnostic de MC repose sur un ensemble d'arguments cliniques, endoscopiques et histologiques.

Il n'existe actuellement aucun moyen de guérir la MC, mais les traitements proposés permettent de diminuer la morbidité et d'améliorer la qualité de vie des patients.

La stratégie thérapeutique est bien codifiée. Le traitement médicamenteux comprend : les dérivés salicylés pour les poussées légères à modérées, les corticoïdes à effet systémique pour les poussées sévères, le budésonide pour les poussées modérées, les immunosuppresseurs pour le traitement d'entretien des formes sévères, l'infliximab pour les formes chroniques actives et pour les formes fistulisantes résistantes à un traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs et, les antibiotiques pour les lésions ano-périnéales et les fistules entérocutanées. La nutrition artificielle est, actuellement, surtout utilisée en cas de dénutrition et dans les formes pédiatriques. Enfin, la chirurgie, quasi inéluctable au cours de l'évolution de la maladie, est réservée aux formes compliquées et/ou résistantes au traitement médicamenteux.

Mots-clés : - maladie de Crohn  
- étiologie  
- clinique  
- traitement médicamenteux