

ANNÉE 2012

THÈSE n°

**MALADIE DE CROHN**

**Mieux comprendre la maladie, son diagnostic et  
ses traitements afin d'en optimiser la prise en  
charge officinale.**

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
Présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 2012  
par

**Pierre-Lucas DOMINIQUE**

**EXAMINATEURS DE LA THÈSE :**

**Monsieur Alexis DESMOULIÈRE, Professeur .....Président**  
**Monsieur Francis COMBY, Maître de conférences.....Directeur de thèse**  
**Monsieur Renaud COIFFE, Docteur en Pharmacie.....Juge**

# UNIVERSITÉ DE LIMOGES

## FACULTÉ DE PHARMACIE

---

**DOYEN DE LA FACULTE** : Monsieur le professeur Jean-Luc **DUROUX**

**1<sup>er</sup> VICE-DOYEN** : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de conférences

**2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN** : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de conférences

### **PROFESSEURS :**

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACOTECHNIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE ET IMMUNOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACOLOGIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE ET PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE ET IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LOFTI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> François	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE ET IMMUNOLOGIE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**PROFESSEURS CERTIFIE :**

<b>ROUMIEUX</b> Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

**ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>IMBERT</b> Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	-----------------------------------

## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur Alexis DESMOULIERE,**

Professeur de Physiologie,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Merci pour votre gentillesse et votre réactivité.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

### **A Monsieur Francis COMBY,**

Maître de conférences en Chimie Organique et Thérapeutique,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de ma thèse.

Merci pour votre disponibilité, vos conseils et vos corrections tout au long de son élaboration.

Enfin, merci pour le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études.

Soyez assuré de mon estime et de mon profond respect.

### **A Monsieur Renaud COIFFE,**

Docteur en Pharmacie,

Pour avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

A travers toi, je remercie ton père, ainsi que toute l'équipe de la pharmacie Coiffe, pour tout ce que j'ai appris à vos côtés.

Je t'adresse donc mes remerciements les plus sincères.

## **REMERCIEMENTS**

### **A Lili,**

Tu es ma force. Merci pour ton soutien sans faille.  
Avec tout mon amour.

### **A ma famille et à mes proches,**

Merci à Sébastien, Julien, Manou et à Brigitte pour leur présence et leur constance à mes côtés.

### **Aux amis de la Fac,**

Guillaume, Hélène, Romain, Jean-Bernard, Alexandre, Etienne et tous les autres. Merci pour ces soirées, ces week-ends, ces semaines, ces séjours, ces projets...

Merci à vous pour tous ces souvenirs inoubliables, ces années à la fac n'auraient pas été les mêmes sans vous.

### **Aux amis de toujours,**

et à tous ceux qui nous ont rejoints en cours de route.

***Je dédie cette thèse à mes parents.***

# **PLAN**

## **INTRODUCTION**

## **PARTIE I : GENERALITES SUR LA MALADIE DE CROHN**

### **I- DEFINITION**

### **II- EPIDEMIOLOGIE**

**A- Répartition mondiale de la maladie de Crohn**

**B- Incidence et Prévalence de la maladie de Crohn en France**

**C- Répartition de la maladie de Crohn en fonction de l'âge, du sexe et des conditions socio-économiques**

### **III- ETIOLOGIE**

**A- Le rôle du système immunitaire**

**B- Les facteurs génétiques**

**C- Les facteurs environnementaux**

### **IV- ANATOMO-PATHOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN**

**A- Topographie des lésions**

**B- Aspect des lésions**

### **V- SYMPTOMATOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN**

**A- Les manifestations digestives**

**B- Complications digestives**

**C- Lésions ano-périnéales**

**D- Les manifestations générales**

**E- Les manifestations extra-digestives**

### **V- DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE CROHN**

**A- Examens biologiques**

**B- L'imagerie médicale**

## **VI- EVOLUTION ET PRONOSTIC DE LA MALADIE DE CROHN**

**A- Evolution de la MC**

**B- Pronostic de la MC**

## **PARTIE II : PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CROHN**

### **I- PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE LA MALADIE DE CROHN**

**A- Les anti-inflammatoires**

**B- Les immunosuppresseurs (IS)**

**C- Les anti-TNF $\alpha$**

**D- Escalade thérapeutique**

### **II- Prise en charge chirurgicale de la maladie de Crohn**

**A- Les indications de la chirurgie**

**B- Différentes interventions pratiquées**

**C- Conséquences du traitement chirurgical**

### **III- Prise en charge diététique et nutritionnelle de la maladie de Crohn**

**A- Conseils diététiques sur l'alimentation usuelle**

**B- Prise en charge des carences et de la dénutrition dans la maladie de Crohn**

## **PARTIE III : PRISE EN CHARGE OFFICINALE DE LA MALADIE DE CROHN**

### **I- PRISE EN CHARGE OFFICINALE : LES NOTIONS CLEFS**

**A- L'observance et la maladie de Crohn**

**B- Informations et suivi des patients**

### **II- PRISE EN CHARGE OFFICINALE : LES POINTS IMPORTANTS**

**A- Préparation aux examens endoscopiques**

**B- L'aide au sevrage tabagique**

**C- Utilisation d'Humira<sup>®</sup>**

**D- Délivrance des appareillages des stomies digestives**

**E- Maladie de Crohn, traitements intercurrents et interactions médicamenteuses**

**III- INFORMATIONS AUX MALADES : VIVRE AU QUOTIDIEN AVEC LA MALADIE DE CROHN**

**A- Maladie de Crohn et droits des malades**

**B- Maladie de Crohn et loisirs**

**C- Maladie de Crohn et grossesse**

**CONCLUSION**

**ANNEXES**

**BIBLIOGRAPHIE**

**TABLE DES MATIERES**

**LISTE DES FIGURES**

**LISTE DES TABLEAUX**

**SERMENT DE GALIEN**



## **INTRODUCTION**

La maladie de Crohn (MC) appartient à la famille des maladies inflammatoires chroniques des intestins (MICI). Elle se caractérise par des lésions chroniques et récidivantes de la paroi intestinale pouvant être associées à des manifestations ano-périnéales et extra-digestives.

Depuis plusieurs décennies, l'incidence de la MC est en constante augmentation dans les pays développés. A l'heure actuelle, en France, on considère qu'il y a environ 60 000 personnes atteintes par cette pathologie. Malgré cela, son étiologie est mal connue à ce jour, même si certains facteurs de risque ont pu être mis en évidence.

L'évolution imprévisible de la MC et ses répercussions, physiques et psychologiques, en font une maladie particulièrement difficile à gérer pour les malades, d'autant plus qu'elle touche le plus souvent des jeunes adultes.

Dans ce contexte, le diagnostic et la prise en charge de la MC doivent faire intervenir une équipe pluridisciplinaire composée de différents professionnels de santé (médecins généralistes, gastro-entérologues, autres spécialistes, infirmiers, pharmaciens...).

Le pharmacien d'officine a donc son rôle à jouer dans la prise en charge de la MC. Ses missions se concentrent autour de l'acte de dispensation et délivrance et de son rôle dans l'éducation à la santé, la prévention, l'information, l'accompagnement et le soutien aux malades. Pour cela, l'officinal doit avoir une vision globale de la pathologie.

Le but de ce travail est donc de fournir aux pharmaciens les informations essentielles, nécessaires à une meilleure compréhension de la MC, de son diagnostic et de ses traitements, afin d'en optimiser la prise en charge officinale.

Nous aborderons, dans la première partie, les généralités sur la MC, son épidémiologie, les différents facteurs étiologiques évoqués, ses manifestations cliniques et les moyens diagnostiques mis en œuvre.

La deuxième partie permet de faire le point sur les traitements médicamenteux actuels, d'évoquer la prise en charge chirurgicale, ses indications, ses principes et ses conséquences sur la vie des malades et d'expliquer en quoi consiste la prise en charge nutritionnelle de la MC.

Enfin, la troisième partie constitue un « guide » pour le pharmacien d'officine. Elle présente les notions clefs et les points importants de la prise en charge officinale de la MC, ainsi que des informations importantes afin d'améliorer la qualité de vie des malades.

# **PARTIE I : GENERALITES SUR LA MALADIE DE CROHN**

## **I- DEFINITION**

La MC doit son nom à un médecin américain, le Dr Burrill B. Crohn (1884-1983). C'est en 1932, qu'il publie avec deux confrères, le Dr Ginzburg et le Dr Oppenheimer, une étude sur 14 cas d'iléites terminales («*Terminal Ileitis: A New Clinical Entity*») décrivant avec précision les lésions typiques de la pathologie. Par la suite, il fût découvert que des lésions du même type pouvaient être localisées à d'autres niveaux aboutissant à la définition actuelle de la MC [1].

La MC est une MICI qui peut toucher tous les segments du tube digestif et s'accompagner de manifestations extra-intestinales. Elle est généralement découverte chez de jeunes adultes et présente une évolution prolongée sans guérison spontanée. Elle est caractérisée par l'alternance de poussées d'intensité variable et de périodes de rémission plus ou moins longues et plus ou moins complètes [2] [3].

L'étiologie de la MC reste actuellement inconnue, mais de nombreux spécialistes s'accordent sur une origine multifactorielle faisant intervenir le système immunitaire, la génétique, l'environnement et la présence d'agents pathogènes [4] [5].

La MC constitue, avec la rectocolite hémorragique (RCH), la principale représentante de la famille des MICI. Il est d'ailleurs parfois difficile, lors des premières manifestations cliniques, de les différencier. En pratique, on les distingue grâce à la localisation et à la nature des lésions inflammatoires [6] :

- Dans la RCH, les lésions touchent toujours le rectum et s'étendent de manière rétrograde en remontant vers le côlon. On distingue les RCH distales à l'origine de rectites (40 %) et de recto-sigmoïdites (30 %), les RCH qui atteignent l'angle droit (15 %) et les RCH pancolites localisées au niveau du rectum et sur la totalité du côlon. Les lésions sont homogènes, continues, sans laisser de territoire sain et restreintes à la muqueuse et à la sous-muqueuse du tissu digestif. La limite de ces lésions est généralement bien nette [7] [8].
- En revanche, la MC peut concerner tous les segments du tube digestif (de la bouche à l'anus). Néanmoins, les lésions prédominent le plus souvent au niveau de l'iléon, du côlon et de l'anus.  
Dans la MC les lésions sont discontinues. Elles présentent une topographie segmentaire avec la présence d'intervalles de muqueuse saine au sein d'une zone lésée. Ces lésions hétérogènes, de formes et de profondeurs variables,

sont dites transmuraux quand elles touchent la paroi digestive dans toute son épaisseur [7] [9].

## **II- EPIDEMIOLOGIE**

### **A- Répartition mondiale de la maladie de Crohn**

Il existe d'importantes variations géographiques dans l'incidence mondiale de la MC (Figure 1). Elle est considérée comme une maladie rare (incidence inférieure à 1 cas pour 100 000 habitants par an) dans les pays du sud (Afrique, Asie et Amérique du Sud) à l'exception de l'Australie, de la Nouvelle-Zélande et de l'Afrique du Sud. A l'inverse, les plus fortes incidences sont retrouvées dans les pays d'Amérique du Nord (avec des incidences qui varient de 3,9 à 15,6 cas pour 100 000 habitants par an et une prévalence de 600 000 cas), et en Europe [10] [11].

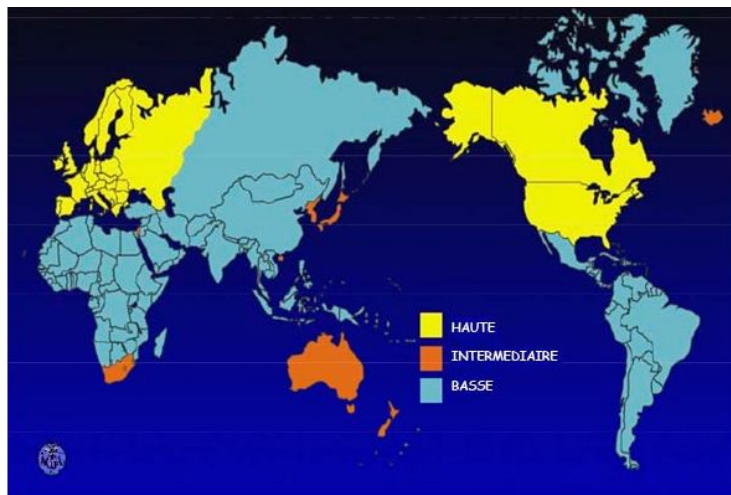


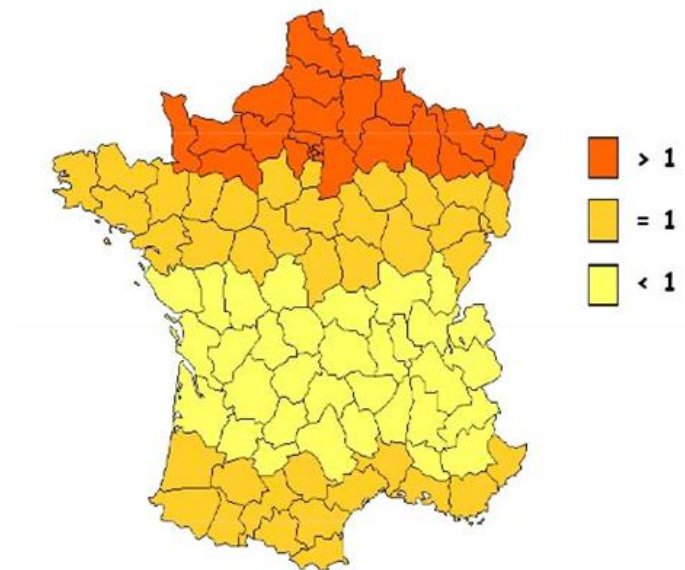
Figure 1 : Prévalence des MICI dans le monde (source ONU)

En Europe, l'incidence de la MC varie en fonction des études. Elle se situe entre 7 et 9,8 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. La prévalence varie elle aussi, de 8,3 à 214 malades pour 100 000 habitants, ce qui par extrapolation donnerait environ 850 000 malades sur le vieux continent. En réalité, en Europe, il se dessine à la fois un gradient Nord/Sud et Est/Ouest à l'origine de grandes variations. Les plus fortes incidences sont retrouvées aux Pays-Bas, en Scandinavie et au Royaume-Uni, alors

que les incidences les plus faibles sont retrouvées en Grèce, en Espagne et au Portugal [12] [13].

## **B- Incidence et Prévalence de la maladie de Crohn en France**

En France, l'incidence de la MC, 8,2 nouveaux cas pour 100 000 habitants/an [12], est élevée et on note une augmentation de 21 % de l'incidence de 1988 à 2005 [10]. En réalité, celle-ci varie en fonction des régions de 5 à 10 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an [14]. En effet, il existe également, à l'échelle du territoire français, un gradient Nord/Sud avec des chiffres significativement plus élevés dans le tiers nord du Pays et maximums dans le Nord-Pas-de-Calais et la Somme (figure 2) [12].



*Figure 2 : Risque relatif d'avoir une maladie de Crohn en France (source EPIMAD)*

En France, on considère qu'il y a environ 60 000 personnes atteintes de la MC soit une prévalence de un français sur 1000. Si l'incidence continue à augmenter au rythme actuel, le nombre de malades pourrait atteindre 80 000 cas dans les années à venir [12] [14] [15].

## **C- Répartition de la maladie de Crohn en fonction de l'âge, du sexe et des conditions socio-économiques**

### **1- L'âge**

La MC peut survenir à tout âge, mais un pic de fréquence est largement observé chez les adultes jeunes entre 20 et 30 ans. Cependant, on note, depuis une dizaine d'années, une recrudescence des formes pédiatriques avec 10 à 15 % des MC diagnostiquées avant l'âge adulte. Chez les sujets de plus de 35 ans, la fréquence diminue lentement, mais il n'est pas exclu de retrouver une MC chez des sujets âgés voire très âgés [13].

### **2- Le sexe**

La MC semble avoir une prédominance féminine, surtout dans les zones à forte incidence [13]. Le sex-ratio homme/femme est égal à 0,8 en France [15].

### **3- Les conditions socio-économiques**

D'après les études, la prévalence de la MC semble plus élevée dans les classes socio-économiques les plus privilégiées ainsi que dans les secteurs urbains par rapport aux zones rurales. Cependant, avec le temps, la MC a tendance à toucher toutes les tranches de la population. De plus, on observe, chez les immigrants venant de zones de faible incidence vers des zones de forte incidence, avant l'adolescence ou chez les premières générations nées dans les pays développées, un risque de développer une MC augmenté [11].

## **III- ETIOLOGIE**

La pathogénèse de la MC n'est aujourd'hui pas entièrement élucidée. S'il paraît clair que les lésions inflammatoires sont secondaires à une dérégulation de l'immunité intestinale, les rôles de la génétique et des facteurs environnementaux et leurs

intrications ne sont que partiellement connus à ce jour. La MC n'a pas de cause unique. On parle de maladie multifactorielle [11] [16].

## **A- Le rôle du système immunitaire**

La MC est caractérisée par une réaction immunitaire inappropriée et pérennisée à l'encontre de la flore intestinale. Au cours des poussées, la tolérance immunitaire d'un individu à l'encontre de son propre microbiote est rompue. Cette dysrégulation entraîne l'activation de l'immunité innée (macrophages, polynucléaires neutrophiles) et acquise (lymphocytes T et lymphocytes B) [17] [18].

### **1- Rappel sur le microbiote**

Nous hébergeons tous dans notre tractus digestif une très importante population microbienne, avec laquelle nous vivons en symbiose ; on parle de flore intestinale ou de microbiote. Le nouveau-né, stérile à la naissance, va rapidement être colonisé par plusieurs milliers d'espèces de bactéries qui jouent un rôle indispensable dans la digestion, dans le développement du système immunitaire et dans la protection vis-à-vis des germes potentiellement pathogènes [19] [20].

De ce fait, le système immunitaire digestif est en permanence soumis à une forte pression antigénique. Dans les conditions physiologiques normales, cette pression est régulée par des mécanismes de rétrocontrôles négatifs (anergie, cytokines anti-inflammatoires et apoptose) permettant l'établissement d'une tolérance immunitaire [21].

### **2- Processus responsables de la dysrégulation du système immunitaire**

#### **a- Diminution de la tolérance immunitaire**

Dans les conditions normales, la présentation d'un antigène non pathogène de la flore intestinale aux cellules dendritiques aboutit à la différenciation des lymphocytes T facilitateurs naïfs (LTh0) en Th1 et Th2, stimulateurs de la réponse immunitaire et

en Th3/reg, régulateurs de la réponse immunitaire. L'équilibre entre ces trois types de cellules assure la tolérance immunitaire envers le microbiote [22].

Dans le cas de la MC, cet équilibre se rompt et la différenciation prédominante des LTh0 en Th1 (phénotype Th1) entraîne la production d'IFN $\gamma$ , d'IL-12 et de TNF $\alpha$ . Ces cytokines sont à l'origine d'une cascade réactionnelle permettant le maintien d'un cycle pro-inflammatoire aboutissant aux lésions de la muqueuse (figure 3) [22].

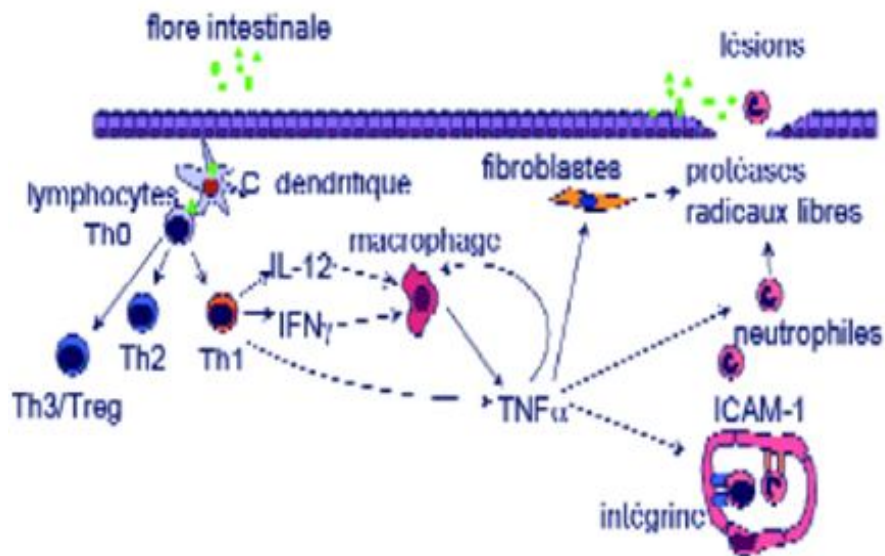


Figure 3 : Cascade immuno-inflammatoire dans la maladie de Crohn

### b- L'activation des voies de transduction

La stimulation anormale des cellules immunitaires résidentes de la muqueuse intestinale, les macrophages (immunité non spécifique) et les lymphocytes T (immunité spécifique), aboutit à l'activation de deux voies de transduction du signal :

- **voie du NF $\kappa$ B/I $\kappa$ B** : cet hétérodimère est présent dans le cytoplasme de toutes nos cellules. Suite à l'activation de la cellule, une cascade de phosphorylation aboutit à la dégradation de la protéine I $\kappa$ B, provoquant la translocation de NF $\kappa$ B du cytoplasme vers le noyau cellulaire. NF $\kappa$ B va alors se fixer sur une séquence consensus de l'ADN, activant ainsi différents gènes impliqués dans les processus inflammatoires, notamment ceux codant pour deux cytokines, le TNF $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  [23] [24].
- **voie des kinases du stress ou MAPK** (Protéines Kinases Activées par des Mitogènes) : constituée de trois modules dont l'activation aboutit à trois facteurs. Ceux-ci peuvent passer dans le noyau et activer des gènes impliqués dans le processus inflammatoire [23] [24].

### **c- Production des cytokines et des chimiokines**

Les cytokines sont des protéines solubles, de faible poids moléculaire, impliquées dans la communication entre les cellules. On distingue les cytokines inflammatoires/anti-inflammatoires, les cytokines immunorégulatrices et les chimiokines [23] [24].

Les cytokines inflammatoires, TNF $\alpha$ , IL-6 et IL-1 $\beta$ , sont impliquées dans les lésions inflammatoires intestinales chroniques des patients atteints de MICI. Dans la MC, l'expression du TNF $\alpha$  est retrouvée au niveau des lésions de la muqueuse, de la sous-muqueuse et de la séreuse [23] [24]. A ceci, s'ajoute un déficit en cytokines anti-inflammatoires (IL-1RA, TGF $\beta$ ) provoquant un déséquilibre dans le rapport cytokines inflammatoires et cytokines anti-inflammatoires. C'est l'importance de ce déséquilibre qui va réguler l'intensité et la durée des poussées [25].

Les cytokines immunorégulatrices sont classées en deux types et leurs profils de synthèse varient en fonction de l'évolution de la MC. Celles du type 1 (IL-2 et IFN $\gamma$ ) sont impliquées dans l'activation du système immunitaire et elles sont associées aux lésions chroniques. Les cytokines du type 2 (IL-4, IL-5, IL-13) interviennent, quant à elles dans la synthèse des IgE et dans l'activation et le recrutement des éosinophiles. Elles sont retrouvées, par exemple, au niveau des lésions aiguës faisant suite à une chirurgie. Les différents types de lésions, aiguës ou chroniques, dépendraient ainsi de mécanismes différents [23] [24].

Les chimiokines sont caractérisées par leurs propriétés chimio-attractives. IL-8 est la chimiokine la plus retrouvée dans la maladie de Crohn [23] [24].

### **d- Surexpression des molécules d'adhésion**

En parallèle, on assiste à la surexpression de molécules d'adhésion (molécules apparentées aux Ig et sélécines). Ce phénomène participe au recrutement de cellules inflammatoires sanguines (polynucléaires neutrophiles et lymphocytes) [23] [24].

Ces différents mécanismes aboutissent à la formation, dans la paroi intestinale, d'un infiltrat de cellules pro-inflammatoires activées à l'origine des différentes lésions typiques de la MC.

### **e- Inhibition des mécanismes d'apoptose**

Enfin, dans la MC, il existe une diminution de l'apoptose, en particulier des lymphocytes T de la lamina propria.

L'apoptose correspond à un processus cellulaire de mort programmée permettant d'éliminer les cellules en cours de destruction tout en protégeant les tissus environnant des enzymes protéolytiques cytoplasmiques. L'augmentation de



l'espérance de vie des cellules pro-inflammatoires aboutit donc à la chronicité de l'inflammation au niveau de la muqueuse intestinale [18] [21].

Ces différents processus participent au recrutement et à l'activation des cellules responsables du maintien de l'inflammation et de la formation des lésions digestives (figure 4).

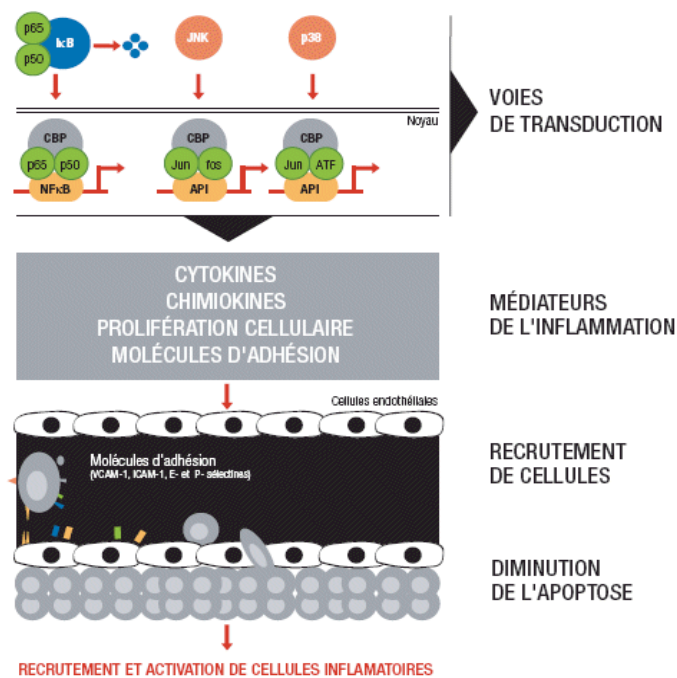


Figure 4 : Descriptions des différentes cascades impliquées dans l'inflammation

### 3- Le rôle majeur du TNF $\alpha$ dans la maladie de Crohn

Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle clef dans la MC. C'est lui qui va permettre d'entretenir un cercle vicieux en activant toujours plus la production et l'expression d'autres molécules de TNF $\alpha$  [26].

Les principales sources cellulaires sont les macrophages et les adipocytes de la paroi mésentérique, ce qui explique la localisation préférentielle des lésions le long du bord mésentérique [23]. Chez les patients atteints de la MC, le TNF $\alpha$  est décelé en grande quantité au niveau des lésions de l'intestin et dans les selles [26].

Le TNF $\alpha$  :

- est responsable de la stimulation de l'endothélium des veinules de la sous-muqueuse, provoquant l'augmentation de l'expression de récepteurs, les adhésines vasculaires, responsables de l'infiltration des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes,
- il contribue au relâchement de protéases et de radicaux libres par les neutrophiles,
- il stimule la production de protéases et de collagène par les fibroblastes, produits cellulaires à la base des lésions cellulaires observées au niveau des zones affectées [21],
- augmente la perméabilité de l'épithélium et renforce ainsi la présentation des antigènes [22].

La meilleure compréhension des mécanismes mis en jeu, et notamment du rôle clef du TNF $\alpha$ , a permis de développer des traitements plus ciblés sur les médiateurs de la réaction inflammatoire.

Si les anti-TNF $\alpha$  sont largement utilisés aujourd'hui, d'autres études en cours visent à bloquer l'activité biologique des autres cytokines pro-inflammatoires mises en jeu, à inhiber l'interaction entre les lymphocytes T et les cellules effectrices ainsi qu'à induire une apoptose sélective sur les cellules activées [18].

Cependant, la dysrégulation du système immunitaire ne permet pas à elle seule d'expliquer la physiopathologie de la MC. Les recherches menées, aussi bien dans le domaine de la génétique qu'au niveau clinique et épidémiologique, ont permis d'évoquer ou de mettre en évidence la présence de facteurs de risques donnant à la MC son caractère multifactoriel.

## **B- Les facteurs génétiques**

L'étude de plusieurs données épidémiologiques a permis, dans un premier temps, aux chercheurs d'émettre l'hypothèse d'une composante génétique de la maladie [4] [27].

En effet dans la MC on note :

- la présence d'un phénomène d'agrégation familiale [28], c'est-à-dire une augmentation supérieure des cas parmi les apparentés. Le risque de développer une MC pour les apparentés du premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) est de l'ordre de 1 à 3 % et ce même risque est 10 fois moins

important pour les apparentés du deuxième degré (oncle, tante, neveu, nièce) [29],

- une concordance de la localisation et de l'évolution de la maladie entre les individus atteints, à l'intérieur d'une même famille [4],
- dans le cas des jumeaux homozygotes, un risque de développer une MC chez le deuxième jumeau de 20 à 62% selon les études [30],
- une association de la MC à d'autres pathologies génétiquement déterminées telles que la pelvi-spondylite rhumatismale, le syndrome de Turner ou encore le syndrome de Hermansky-Pudlack [4].

Par la suite, une meilleure connaissance de l'architecture du génome humain, par son séquençage, a permis la recherche et la mise en évidence de plusieurs gènes associés à la MC [27]. La réalisation d'études statistiques a abouti à la localisation chromosomique puis à l'identification de gènes de susceptibilité et à la mise en évidence de mutations.

### 1- Gène NOD2/CARD15

En 2001, le gène NOD2/CARD15 fut découvert et il reste aujourd'hui le principal gène clairement associé à la MC [27].

Ce gène est retrouvé au niveau du locus IBD1, situé sur le bras court du chromosome 16. Sur les 60 variations de la séquence du gène rapportées, trois sont à l'origine d'un risque de développer la MC (figure 5) [31] [32].

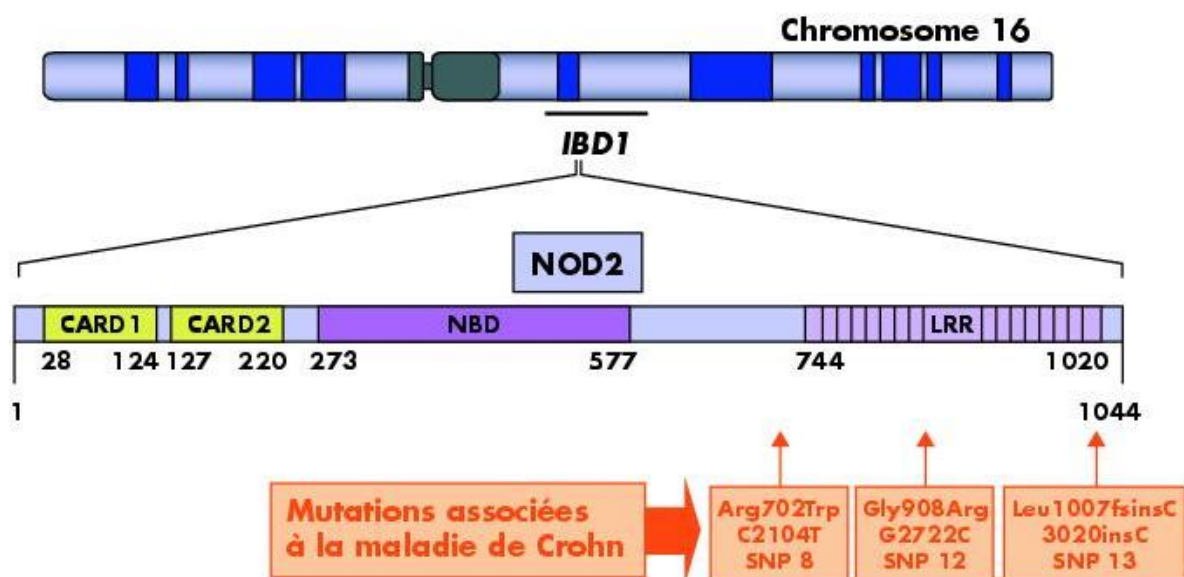


Figure 5 : NOD2/CARD15, mutations associées à la maladie de Crohn

La protéine NOD2/CARD15 est un récepteur intracellulaire reconnaissant le muranyl peptide (élément constitutif de toute paroi bactérienne). Elle est exprimée de manière constitutive par les cellules de l'immunité innée (macrophages, polynucléaires neutrophiles et cellules dendritiques) ainsi que par les cellules de Paneth, cellules épithéliales situées à la base des cryptes, jouant un rôle primordial dans la régulation de la densité microbienne de l'intestin grêle par la sécrétion de peptides antibactériens [31] [32].

Le mode d'action précis de cette protéine reste aujourd'hui controversé, mais les études semblent indiquer qu'elle permet la régulation, à la fois positive et négative, de la voie de signalisation des Toll Like Receptors (TLR), récepteurs extracellulaires aux éléments bactériens [31] [32].

Une mutation du gène NOD2 /CARD15 entraîne un défaut d'activation de la voie des NFκB par le muranyl peptide, à l'origine d'une réponse inflammatoire déficiente envers les bactéries invasives aboutissant à la diminution de l'élimination de ces germes et à un déficit en production de peptides antibactériens [32]. Cette découverte montre ainsi le rôle possible d'agents infectieux dans la pathogénèse de la MC [30].

Ces mutations sont présentes chez un tiers des malades. Les analyses ont montré que la présence d'un allèle muté augmente de 2 à 4 fois le risque de développer une MC et que la présence de deux allèles mutés l'augmente de 15 à 40 fois [33].

Cependant, on note que 20 % des sujets sains, dans la population caucasienne, sont porteurs d'un allèle et que 1 % sont porteurs de deux allèles mutés [33]. On peut donc en conclure que la mutation du gène NOD2 /CARD15 n'est ni nécessaire ni suffisante pour que la maladie s'exprime. Il est donc inutile de rechercher les sujets à risque par génotypage [32].

## **2- Gènes de l'autophagie : ATG16L1 et IRGM**

Les gènes ATG16L1 et IRGM codent pour des complexes protéiques jouant un rôle important dans l'autophagie [34] [35], voie majeure du catabolisme lysosomal [36].

L'autophagie permet le maintien dans la cellule de l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des matériels cellulaires « usés », par l'intermédiaire de vacuoles appelées autophagosomes. Elle participe aussi activement à la réponse immunitaire à l'encontre des bactéries et des virus au niveau intracellulaire (figure 6) [34] [35] [37].

Lors d'une infection bactérienne ou virale, les récepteurs cytoplasmiques NOD2 sont capables d'induire l'autophagie par l'intermédiaire des protéines ATG16L1 et IRGM, permettant ainsi la séquestration des agents pathogènes [37].

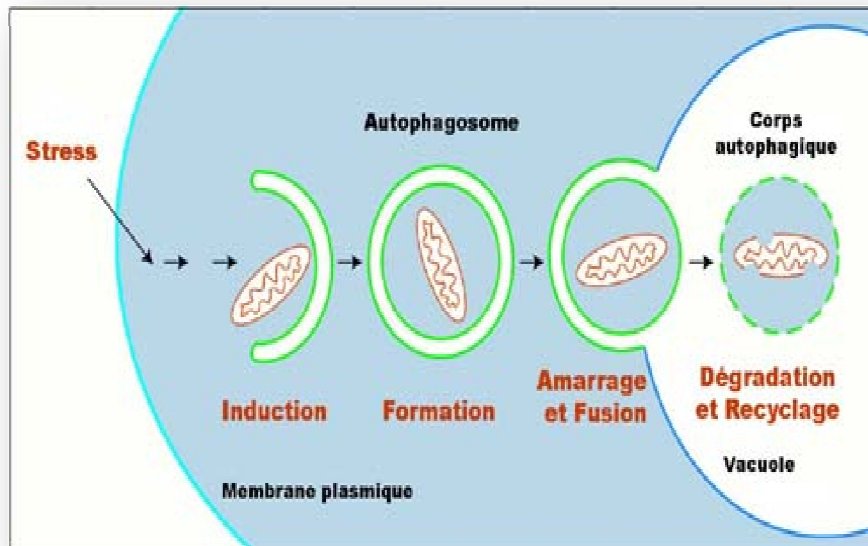


Figure 6 : Mécanisme d'autophagie

Différentes études ont montré que des mutations sur ces gènes, retrouvées essentiellement dans la population caucasienne, constitueraient un facteur de risque dans le développement d'une MC et en particulier pour une forme affectant la partie inférieure de l'intestin grêle [34] [35].

Si les mécanismes ne sont pas encore bien établis, les chercheurs pensent que des variations géniques sur l'axe NOD2-ATG16L1-IRGM entraînent un défaut dans le processus d'autophagie [37], permettant une persistance des déchets cellulaires ou des agents pathogènes au niveau intestinal, à l'origine d'une réaction immunitaire inappropriée conduisant à une inflammation chronique de la paroi intestinale [34] [35].

### 3- Gène IL-23R

Plus récemment, une nouvelle catégorie de LTh a été décrite, les Th17. Suite à l'activation par l'IL-23, ils produisent des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-17 et TNF $\alpha$ ). De plus, IL-23 est capable d'activer les cellules de l'immunité innée

(polynucléaires neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques), induisant, là encore, la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) [38] [39].

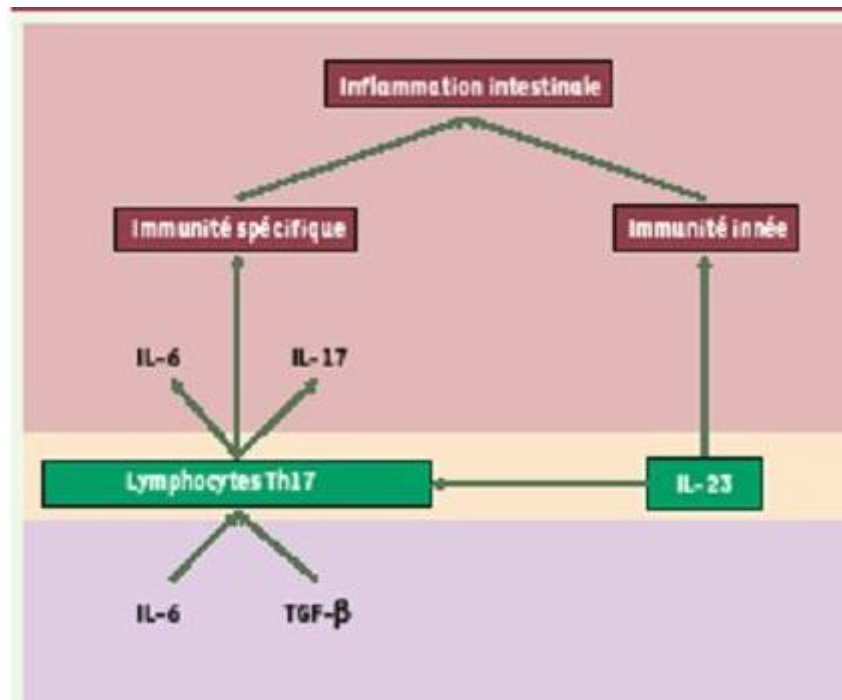


Figure 7 : Rôle de l'IL-23 dans l'inflammation intestinale

Depuis 2006, différentes études ont montré qu'une mutation sur le gène IL-23R pouvait donner naissance au variant Arg381Gln et que cet allèle rare était protecteur vis-à-vis de la MC et que, par conséquent, l'allèle fréquent pouvait être considéré comme un gène de prédisposition [38] [39].

Si les gènes NOD2/CARD15, ATG16L1, IRGM et IL-23R ont clairement été identifiés comme des gènes de susceptibilité ou de résistance à la MC, ce n'est pas moins de trente loci génétiques qui sont actuellement reliés à la maladie et qui font l'objet de recherches [40].

Cependant, le caractère multi-génique de la MC ne suffit pas à en faire une maladie purement génétique. En effet, pour une maladie génétique, le taux de concordance entre vrais jumeaux homozygotes est de 100 %, ce qui est loin d'être le cas dans la MC [25].

La part de la génétique est donc importante mais non prédominante dans l'étiologie de la MC. Ceci suppose donc l'intervention d'autres facteurs de risques, les facteurs environnementaux.

## **C- Les facteurs environnementaux**

Plusieurs éléments sont en faveur de l'intervention de facteurs environnementaux dans la genèse de la MC.

On note une évolution parallèle entre la forte augmentation de l'incidence de la MC (dans le monde occidental à partir des années 50 et dans les pays en voie de développement à partir des années 80) et l'amélioration importante des conditions de vie, qui suggèrent fortement l'intervention de facteurs liés au mode de vie occidentale [25] [41].

De plus, il a été montré l'existence d'un gradient Nord/Sud décrit aussi bien à l'échelle de pays (France, Ecosse) que de continents (Amérique du Nord et Europe), avec, par exemple, la plus forte incidence européenne aux Pays-Bas et la plus faible incidence européenne en Grèce. Des différences d'incidences ont également été décrites au niveau de cantons du Nord-Pas-de-Calais, de la Somme et de la Seine Maritime [25] [41]. On parle d'une hétérogénéité spatio-temporelle [25].

A l'intérieur même des familles, on note, des faibles taux de concordance entre les jumeaux monozygotes, un rapprochement dans le temps et dans l'espace des cas d'enfants atteints supérieur à ce que voudrait le hasard et, enfin, l'existence de formes conjugales dans lesquelles un conjoint sain au moment du mariage développe une MC après quelques années de vie commune. Ces éléments plaident également pour l'intervention de facteurs environnementaux communs [25] [41].

### **1- Le tabac**

Le tabac est reconnu comme étant le facteur environnemental le plus important dans la MC, aussi bien au niveau de la prévalence que de la sévérité.

D'une part, le tabac augmente le risque de développer une MC (50 à 60 % des patients sont fumeurs au moment du diagnostic) et il est déterminant pour la localisation des lésions, avec une prévalence plus élevée pour les iléïtes et plus faible pour les atteintes coliques par rapport au non fumeurs.

D'autre part, le tabac est un facteur aggravant de la MC. Il augmente la fréquence de survenue des poussées et du recours aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. Il est associé à des complications intestinales plus fréquentes et il expose à un taux de récurrences cliniques et chirurgicales significativement plus élevé.

Enfin, il est admis que l'effet négatif du tabac est modulé par le sexe et que les femmes seraient davantage affectées par les effets néfastes du tabagisme [25] [41].

Deux théories permettent d'expliquer les effets délétères du tabac dans la MC. La consommation de tabac entraîne l'augmentation du taux de monoxyde de carbone sanguin et de la production muqueuse de radicaux libres [25] [41]. De par son action pro-coagulante, le monoxyde de carbone favorise la formation de micro-thromboses au niveau de la paroi intestinale qui aboutit, par conséquent, à une ischémie locale et donc à l'aggravation des lésions [42]. Les radicaux libres sont importants dans l'entretien de la réaction inflammatoire muqueuse. Leur action est normalement modulée par la présence d'antioxydants (vitamine C,  $\beta$ -carotène,  $\alpha$ -tocophérol...), déficitaires chez le fumeur [43].

Le sevrage tabagique a donc un effet bénéfique indéniable sur la MC et ceci dès la première année. Il aurait un effet comparable à un traitement immunosuppresseur sur le risque de rechute [25].

## **2- L'appendicectomie**

Certaines études ont montré que le risque de développer une MC était augmenté chez les personnes ayant subi une appendicectomie. Cependant, l'appendicectomie n'est pas considérée comme un facteur de risque à part entière mais plutôt comme la résultante des prémisses d'une MC sous-jacente. Un syndrome d'appendicite aigue représente en réalité une forme d'entrée classique dans la maladie [44] [45].

## **3- Les habitudes alimentaires**

Le changement des habitudes alimentaires au cours du XX<sup>ème</sup> siècle s'est fait parallèlement à l'augmentation des cas de MC. De plus, les antigènes alimentaires constituent, avec les antigènes bactériens, la plus grande source antigénique en contact avec la muqueuse digestive. Il est donc normal que de nombreuses études furent menées afin de mettre en évidence un rôle possible de l'alimentation dans l'étiologie de la MC.

Les régimes pauvres en fibres, la surconsommation de sucres raffinés, de graisses, de protéines animales, de margarine, de fast-food, ou de microparticules (souillures, additifs, anti-agglomérants...) et la consommation d'eau du robinet ... ont tous été testés, mais aucun facteur n'a pu formellement être identifié [25] [44] [45].



#### **4- L'amélioration du niveau d'hygiène**

L'amélioration des conditions d'hygiène, notamment pendant l'enfance, aboutissant à une diminution des contacts avec les germes, pourrait être à l'origine d'un défaut d' « éducation » du système immunitaire digestif. Cependant, cette thèse n'a toujours pas pu être confirmée [25] [44] [45].

#### **5- Le contact avec certains agents infectieux**

Parmi les agents infectieux directement mis en cause dans l'étiologie de la MC, on peut citer les virus de la rougeole et de la varicelle ainsi que *Listeria monocytogenes*, *Candida albicans*, *Escherichia coli* invasif et surtout *Mycobacterium avium paratuberculosis*.

Cette dernière, présente dans le lait non-pasteurisé et l'eau potable, est mise en cause en raison de la présence de granules tuberculoïdes chez les bovins, à l'origine de la maladie de Jones présentant de nombreuses similitudes avec la MC.

Là encore, aucune étude n'a pu prouver le rôle d'un agent infectieux mais la découverte du gène NOD2 dont la mutation entrainerait un défaut de clairance bactérienne relance cette hypothèse [25] [44] [45].

#### **6- Facteurs psychologiques**

L'idée d'une origine psychosomatique de la MC, en relation avec le stress ou un événement traumatique, n'a pu être démontrée à ce jour [25] [41].

#### **7- La contraception orale**

La contraception orale augmenterait modérément (risque relatif = 1,46) le risque de développer une MC. En fonction de la durée d'exposition et du dosage, elle pourrait participer aux lésions en favorisant l'apparition de troubles thrombotiques vasculaires au niveau digestif [25] [44].

A l'heure actuelle, le tabac est le seul facteur dont le rôle est unanimement reconnu, retrouvé de façon concordante et reproductible dans de nombreuses études.

Cependant, l'hypothèse physiopathologique dont l'élément clé est la microflore intestinale donne du poids aux facteurs environnementaux que sont l'amélioration de l'hygiène et la modification des habitudes alimentaires. Ces modifications du mode de vie en rapport avec la modernisation de nos sociétés, susceptibles d'agir sur la flore microbienne intestinale, pourraient expliquer en partie l'influence de l'environnement sur la MC.

#### **IV- ANATOMO-PATHOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN**

L'anatomo-pathologie est indispensable au diagnostic de la MC, notamment pour la différencier d'une autre MICI. L'étude histologique des prélèvements biopsiques et des pièces opératoires ainsi que les images endoscopiques permettent de mettre en évidence la nature et la localisation des lésions qui font suite à la dysrégulation du système immunitaire.

##### **A- Topographie des lésions**

Si la MC peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif (annexe 1), de la bouche à l'anus, les lésions siègent préférentiellement au niveau de l'iléon et du côlon en suivant cette répartition :

- 25 % d'iléites pures,
- 50 % d'iléocolites,
- 25 % de colites pures.

Les localisations hautes, essentiellement gastriques ou gastro-duodénales, sont habituellement associées à une iléite terminale.

Le rectum est épargné dans le plus grand nombre des cas.

De plus, 10 % des patients présentent des lésions anales ou ano-périnéales caractéristiques de la MC.

Ces lésions sont en général hétérogènes, présentant, au sein d'un segment atteint, des intervalles de muqueuse saine, segmentaire et discontinue (on parle de « sauts » entre deux segments du tube digestif). La longueur des segments atteints

est variable et des lésions de tailles et d'âges différents cohabitent sur un même segment [46] [47].

## **B- Aspect des lésions**

### **1- Aspect macroscopique**

L'aspect macroscopique des lésions est fondamentalement identique quel que soit le niveau du tractus gastro-intestinal atteint.

Différentes lésions peuvent être observées en fonction de la durée et de la sévérité de la MC (annexe 2) :

- de simples érythèmes en bandes ou en plages,
- des ulcérations aphtoïdes dans les formes débutantes puis serpiginieuses (plus longues que larges) ou en cartes de géographie. Dans les formes sévères, les ulcérations sont plus profondes, parfois transmurales, à l'origine de fissures de fistules et d'abcès,
- un épaissement pariétal lié à l'inflammation de la sous-muqueuse et/ou à la fibrose,
- des pseudopolypes résultant du processus cicatriciel,
- des sténoses, rétrécissements pathologiques du calibre intestinal, plus ou moins ulcérées.

Lorsque la MC semble en sommeil, ces lésions caractéristiques régressent et les segments concernés sont alors simplement le siège de lésions neuromusculaires et vasculaires [46] [47] [48] [49].

### **2- Aspect microscopique**

Au niveau microscopique (annexe 1), les études histologiques montrent une inflammation au niveau d'une ou de toutes les couches de la paroi (fissure transmurale), avec une augmentation de l'infiltrat de la lamina propria. Cet infiltrat très hétérogène présente des amas lymphoïdes, des macrophages, une plasmocystose basale, des polynucléaires neutrophiles et parfois des granulomes épithélioïdes [50] [51].

Les polynucléaires neutrophiles sont facilement reconnaissables à l'examen. Ils possèdent un fort pouvoir inflammatoire et sont présents en grand nombre au niveau des lésions. Leur survie dans la muqueuse hors des vaisseaux sanguins est de quelques heures, ce qui traduit bien la présence d'un phénomène inflammatoire entretenu dans le temps [50].

Les granulomes épithélioïdes correspondent à des amas bien définis d'au moins 5 cellules épithélioïdes, avec ou sans cellules géantes, sans nécrose, ni corps étrangers et non caséux. Cette anomalie histologique est spécifique de la MC même si ces granulomes ne sont présents que dans 20 à 30 % des cas [51] [52].

Ces lésions sont à l'origine des symptômes digestifs et des manifestations générales rencontrées dans la MC.

## **V- SYMPTOMATOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN**

La MC est caractérisée par l'alternance de poussées d'intensité variable et de périodes de rémission plus ou moins longues, et plus ou moins complètes [2].

Lors des poussées, la nature des manifestations cliniques dépend de la localisation des lésions sur les différents segments du tube digestif. Les principales manifestations évocatrices de la MC sont d'ordre digestif, accompagnées de signes généraux et plus rarement de signes extra-intestinaux, diversement associés chez chaque malade [46].

### **A- Les manifestations digestives**

Les manifestations digestives sont nombreuses, associées ou isolées, en fonction de la sévérité et de la localisation des lésions. Elles sont révélatrices de la MC dans la majorité des cas [46] [53].

La présentation clinique classique associe diarrhée et douleurs abdominales [54].

## **1- La diarrhée**

La diarrhée est présente dans 90 % des cas. Souvent révélatrice, elle reste, en général, constante au cours de l'évolution de la maladie.

La diarrhée, de nature variable, peut constituer différents tableaux.

- Une diarrhée chronique, installée insidieusement et d'évolution prolongée (plus de 10 jours), faite de 4 à 8 selles par jour, fécales, liquides, parfois sanglantes, diurnes et nocturnes. Souvent accompagnée de douleurs et d'une masse dans la fosse iliaque droite et d'un syndrome fébrile, elle peut réaliser un tableau pseudo-appendiculaire.
- Une diarrhée aiguë, plus ou moins fébrile, faite d'émissions glairo-sanglantes associées à des selles liquides, des faux besoins, des épreintes et d'un ténésme. Cet ensemble évocateur d'une colite ou d'une iléo-colite est traditionnellement associé à des douleurs abdominales et d'une altération de l'état général.
- Une diarrhée chronique hydroélectrolytique de caractère moteur, sécrétoire ou exsudatif.
- Une stéatorrhée entraînant la présence de matières grasses dans les selles, traduisant un phénomène de malabsorption intestinal. Hors d'une résection chirurgicale, elle traduit une atteinte iléale longue ou une colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle due à la stase [46] [53] [54] [55].

## **2- Les douleurs abdominales**

A l'image de la diarrhée, les douleurs abdominales sont omniprésentes lors des poussées. De nature variable, leurs localisations sont révélatrices de la zone lésée.

- Douleurs intestinales, de type colique, en barre, subaiguës ou chroniques, elles sont associées ou non à un météorisme. Elles précèdent et sont soulagées par l'émission de selles ou de gaz.
- Douleurs de type grêlique, intermittentes, post-prandiales, péri-ombilicales ou hypogastriques. Elles sont associées à un ballonnement et à des borborygmes et elles sont soulagées par l'émission de gaz. Elles peuvent réaliser un syndrome de Koenig en cas d'obstruction partielle du grêle.

- Syndrome appendiculaire, avec une douleur lancinante et fixe et la présence d'une masse au niveau de la fosse iliaque droite et de fièvre. Elle est le signe d'une inflammation importante ou d'un abcès [46] [53] [54] [55].

### **3- Nausées, vomissements et douleurs gastriques**

Les rares localisations gastro-duodénales (chez moins de 5% des malades) se caractérisent par la présence de nausées, de vomissements nauséabonds et de douleurs gastriques [56].

## **B- Complications digestives**

Au fil du temps et suite à l'alternance entre poussées et phases de rémission, les lésions crohniennes pourront donner lieu à l'apparition de complications digestives. Ces complications résultent tantôt du caractère pénétrant des ulcérations, tantôt de l'épaississement pariétal de la paroi digestive dû à l'inflammation ou à la sclérose [53] [54].

### **1- Sténoses, obstructions et occlusions intestinales**

La constitution d'une sténose intestinale est la complication la plus fréquente de la MC. Elle correspond au rétrécissement de la lumière digestive qui peut découler soit de l'inflammation aiguë, responsable de la formation d'un œdème, soit d'une fibrose chronique due au processus cicatriciel [55] [56] [57].

Le risque principal de la sténose est le syndrome obstructif dont la forme complète est l'occlusion [55].

On distingue :

- les sténoses inflammatoires survenant au cours d'une poussée de MC iléale, associées à un syndrome de Koening dû à la distension de l'intestin en amont,
- les sténoses fibreuses chroniques d'une MC iléale connue depuis longtemps,
- les sténoses serrées d'une anastomose iléo-colique chirurgicale antérieure,
- les sténoses coliques.

Les sténoses d'origine inflammatoire répondent, en général, à un traitement médical alors que les sténoses cicatricielles nécessiteront une intervention chirurgicale en cas d'obstruction [55] [56] [57].

## **2- Les fistules intestinales**

Lorsqu'une lésion atteint toute l'épaisseur de la paroi digestive jusqu'à la séreuse, il peut se mettre en place une communication anormale avec un autre segment du tube digestif, un autre organe, ou la peau, que l'on appelle fistule digestive [58].

Ces fistules, plus souvent d'origine grêlique que colique, surviennent chez 20 à 40 % des personnes atteintes de MC [56].

On en distingue deux types :

- Les fistules internes faisant communiquer deux anses intestinales entre elles ou l'intestin avec l'arbre urinaire (en général la vessie). Elles sont alors à l'origine de pneumaturie ou de fécalurie et d'infections urinaires. Ces fistules peuvent également rejoindre les organes génitaux chez la femme (essentiellement le vagin) et sont à l'origine d'infections et d'une inflammation de la sphère gynécologique [57] [59].
- Les fistules externes ou entéro-cutanées. Elles suivent classiquement le trajet d'une cicatrice de laparotomie ou d'un drainage suite à un acte chirurgical. Plus rarement, elles s'extériorisent par l'ombilic ou le périnée [57] [59].

La constitution d'une fistule s'accompagne de douleurs, d'une altération de l'état général et de fièvre. En outre, si la fistule est mal drainée, elle peut donner lieu à la formation d'un abcès [57] [59].

## **3- Les abcès intestinaux**

Un abcès est une collection de pus se constituant dans une cavité et repoussant progressivement les tissus à sa périphérie.

Dans la MC, les abcès intra-abdominaux surviennent chez 15 à 20 % des malades [56]. Ils peuvent plus rarement être extra-abdominaux. De survenue spontanée, ils sont le plus souvent secondaires à une fistule entérale ou colique mal drainée ou à une perforation intestinale. Ils peuvent également survenir en période post-opératoire [56] [57].

Les abcès siègent le plus souvent au niveau mésentérique et pelvien mais ils peuvent siéger au niveau rétropéritonéal, ou en intramusculaire dans le muscle abdominal ou périnéal.

Ils s'accompagnent en général de signes de suppuration profonde, d'une altération de l'état général et de fièvre [56] [57].

Ces trois principales complications de la MC représentent toute la gravité de la MC. Elles constitueront habituellement des indications chirurgicales. On considère qu'une intervention chirurgicale, pour une de ces complications, sera nécessaire chez un malade sur deux [55].

#### **4- Autres complications intestinales**

D'autres complications digestives beaucoup plus rares mais tout aussi graves peuvent survenir lors de la MC.

- La perforation intestinale constitue une urgence chirurgicale en raison des risques associés de péritonite aiguë [57].
- Les hémorragies digestives graves sont retrouvées dans les formes recto-sigmoïdiennes [57] [59].
- Le risque néoplasique existe, notamment le risque de cancer du côlon, en cas d'atteinte colique importante, qui croît avec la durée de la maladie [53] [57].
- La colectasie aiguë est une complication toxi-infectieuse rare qui nécessite une intervention en urgence face au risque d'évolution vers un mégacôlon toxique [57] [59].

#### **C- Lésions ano-périnéales**

Les lésions ano-périnéales (LAP) peuvent être isolées et constituer la première manifestation de la MC dans 5 à 35 % des cas. Elles peuvent apparaître en même temps que les manifestations digestives dans 10 à 20 % des cas ou encore se développer plus tardivement dans l'histoire de la maladie.

On considère que chez un patient porteur d'une MC, le risque d'apparition d'une LAP varie de 4 à 52 % selon les études. Ce risque est variable en fonction de la



localisation des manifestations intestinales et il sera d'autant plus grand que les lésions seront basses, sur le côlon et le rectum [60] [61].

Les LAP participent au même mécanisme pathologique qu'au niveau du tractus digestif. A l'image des lésions intestinales, elles ont pour point de départ des petites ulcérations, qui seront plus ou moins creusantes et qui pourront, si elles touchent la couche musculaire, devenir très délabrantes. En effet, en cas d'infections, ces lésions ulcérées peuvent évoluer vers un abcès ou aboutir à la formation de fistule anale réalisant un trajet à travers les muscles péri-anaux. Ces ulcérations peuvent au contraire involuer et cicatriser, engendrant un risque de sténose plus ou moins étendue.

Dans tous les cas, elles constituent un outil diagnostique majeur car elles sont très caractéristiques de la MC. Dans ce contexte, les médecins utilisent la classification de Cardiff qui permet une description standardisée et précise des LAP [60] [61].

### **1- Les lésions ano-périnéales primaires**

Les LAP primaires ou de type I sont le plus souvent synchrones d'une activité inflammatoire digestive de la MC en amont.

On distingue quatre types d'ulcérations ou fissurations, localisées au niveau de la marge anale, de l'ano-derme, du canal anal ou du rectum distal. Parfois multiples, elles pourront s'étendre au périnée, au scrotum ou à la vulve.

- *Les fissures crohniennes* diffèrent des fissures anales banales par leurs localisations, commissurale ou latérale, leur aspect irrégulier, à bords décollés et indurés, et l'absence classique de douleur lors de l'évacuation des selles.
- *Les pseudo-marisques ulcérées* (annexe 3) sont décrites comme des tuméfactions marginales inflammatoires, turgescents, oedémateuses, exubérantes, présentant à la face interne une ulcération hémorragique et suintante. Elles sont classiquement indolores à la défécation mais très douloureuses au toucher.
- *Les ulcères creusants* sont généralement situés à la jonction ano-rectale. Ils réalisent une perte de substance profonde en érodant les tissus sous-jacents jusqu'à devenir transmuraux. Ils sont douloureux au toucher et à la défécation lors des atteintes sphinctériennes.
- *Les ulcérations marginales*, agressives et extensives, présentent une importante perte de substance débutant classiquement au niveau du canal anal et elles peuvent s'étendre sur une longueur variable au niveau de la

fesse et jusqu'au scrotum ou à la vulve. Ulcérations à fond rouge, à bord réguliers, suintants, épaissis et prolongés par des décollements suppurants, elles sont particulièrement invalidantes.

Ces lésions primitives spécifiques sont à l'origine de manifestations secondaires, soit par surinfection à partir des germes fécaux, soit par cicatrisation rétractile [60] [61] [62] [63].

## **2- Les lésions ano-périnéales secondaires**

On distingue les LAP secondaires suppuratives, faisant suite à une surinfection par des bactéries intestinales distribuées par les selles, et les LAP secondaires induites par un processus cicatriciel, faisant suite à des lésions primaires ou suppuratives.

Les lésions suppuratives ou de type II (annexe 3) apparaissent lors d'une poussée mais elles peuvent persister pendant la phase de rémission. On distingue :

- les suppurations aiguës, douloureuses et collectées, donnant naissance à des abcès, siégeant dans différents plans anatomiques peri-ano-rectaux (inter-sphinctérien, ischio-anal, pelvi-rectal),
- les suppurations chroniques, drainées spontanément, donnant lieu à un écoulement intermittent à l'origine de fistules. Ces fistules sont caractérisées par leurs orifices primaires (canal anal, bas rectum), par leur trajet par rapport aux sphincters, par la présence ou non d'extensions secondaires et par leurs orifices secondaires (extériorisation) qui peuvent être multiples, permettant de distinguer les fistules ano-recto-périnéales, ano-recto-vaginales et ano-recto-urétrales.

Les lésions cicatricielles ou de type III font suite à un processus de cicatrisation des lésions primaires et plus encore à des lésions suppuratives en dehors des phases de poussées. Elles donnent lieu à l'apparition d'une rigidité du canal anal pouvant aller jusqu'à une sténose ano-rectale ou rectale distale, responsable de douleur et d'incontinence anale après une évolution prolongée de la maladie [60] [61] [62] [63].

Les LAP actives peuvent être, en fonction de leur localisation et de leur intensité, à l'origine de prurit, de douleurs anales, de douleurs à la défécation et d'incontinence. Elles peuvent également avoir des répercussions sur la locomotion [62].

Ces symptômes, considérés comme honteux et dégradants par les malades, ont très souvent un fort retentissement sur leur vie sociale et sexuelle.

Cette dégradation de la qualité de vie, associée à un risque de cancérisation tardive des lésions, impose une prise en charge et une surveillance régulières des LAP [60] [61].

## **D- Les manifestations générales**

Une altération de l'état général accompagne souvent les poussées de la MC [5]. Elle peut se caractériser par :

- **de la fièvre**, d'intensité variable, qui est la plupart du temps le signe d'un épisode inflammatoire [53] [64],
- **une asthénie** allant d'une simple fatigabilité à l'effort jusqu'à une fatigue profonde [65],
- **une anorexie**, conséquence de la peur de l'alimentation en raison des douleurs abdominales post-prandiales et de la diarrhée qu'elle déclenche [53] [64],
- **un amaigrissement** quasi constant lors des phases actives de la MC. Il résulte des restrictions alimentaires auxquelles s'ajoutent des phénomènes de malabsorption (nutriments, vitamines, minéraux...) dûs à l'altération de l'appareil digestif, engendrant perte de poids et carences [53] [64],
- **un retard staturo-pondéral et pubertaire** chez l'enfant et l'adolescent atteint de MC qui sont plus petits et qui paraissent plus jeunes que leurs camarades. Il est également dû à la baisse d'appétit, aux diarrhées et à la malabsorption intestinale [66],
- **une anémie ferriprive** résultant des pertes de sang dans les selles et des carences alimentaires [67].

## **E- Les manifestations extra-digestives**

La MC peut également être associée à des manifestations inflammatoires touchant d'autres organes. On parle de manifestations extra-digestives à l'origine de lésions le plus souvent articulaires, cutanées et oculaires. Ces manifestations peuvent plus rarement toucher d'autres organes et être associées entre elles [68] [69].

Environ 25 % à 30 % des malades présenteront au moins une fois au cours de leur vie ce type de lésions. Certaines de ces manifestations peuvent même parfois représenter les premiers signes de la maladie [68] [69].

## **1- Manifestations articulaires**

Les manifestations articulaires sont les plus fréquentes des manifestations extra-digestives. On estime que 25 à 30 % des malades souffrent de ces atteintes [70]. L'importance des atteintes sera fonction de l'extension et de la topographie des lésions digestives [68].

### **a- Les atteintes articulaires périphériques**

Les atteintes articulaires périphériques sont les plus fréquentes et prédominent chez la femme. Elles évoluent parallèlement aux poussées digestives et régressent sans séquelle suite aux traitements des poussées intestinales. Elles touchent par ordre de fréquence décroissante, les genoux, les chevilles, les coudes, les poignets et les doigts. Elles présentent un tableau d'arthrite aiguë, avec des signes inflammatoires locaux et des douleurs mais elles sont ni déformantes ni érosives. On distingue les arthrites pauci-articulaires (moins de 5 articulations touchées) et les arthrites polyarticulaires (au moins 5 articulations touchées) qui évoluent parfois indépendamment des manifestations digestives [68] [70] [71] [72].

### **b- Les atteintes articulaires axiales**

Les atteintes articulaires axiales, de fréquence plus faible, évoluent indépendamment des poussées digestives et sont à l'origine de rhumatismes chroniques. Ces rhumatismes sont dus à une inflammation des articulations, soit sacro-iliaques, on parle alors de sacro-iliite, soit du rachis et on parle de spondylarthrite ankylosante. Ils sont à l'origine de douleurs lombaires basses ou pelvorachidiennes associées à une raideur matinale qui s'estompe après dérouillage mais qui peut entraîner une ankylose progressive [68] [70] [71].

Ces manifestations articulaires sont souvent à l'origine d'une gêne importante. Elles justifient un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée par un rhumatologue. Elles sont régulièrement associées à des manifestations cutanées et oculaires [68].

## **2- Manifestations cutanéomuqueuses**

L'incidence des manifestations cutanéomuqueuses varie de 2 à 34 % [73]. Elles

correspondent, dans la majorité des cas, à des dermatoses réactionnelles à la MC [74]. Trois différentes manifestations sont majoritairement retrouvées.

### **a- L'aphtose**

Les aphtes apparaissent généralement au cours des phases de poussées digestives mais ils peuvent dans certains cas les précéder. Il s'agit, le plus souvent, d'aphtoses banales (annexe 4), localisées au niveau de la cavité buccale (lèvre, langue, joue, plancher de la bouche), réalisant une lésion douloureuse, d'un diamètre inférieur à 10 mm, arrondie, ulcérée, à fond jaunâtre et cerclée d'un halo érythémateux. Ils évoluent par poussées de un à cinq éléments et disparaissent en une à deux semaines sans laisser de trace. Plus rarement, on observe une aphtose miliaire (petits aphtes multiples) (annexe 4), des aphtes à tendances extensives ou encore des aphtes bipolaires (localisés dans la bouche et au niveau des organes génitaux externes) [70] [74].

### **b- L'érythème noueux**

L'érythème noueux (annexe 4) est la manifestation cutanée la plus fréquente. Elle touche 6 à 15 % des patients porteurs de la MC. Il évolue classiquement mais non constamment avec les poussées digestives. Il réalise une éruption bilatérale, douloureuse, faite de papules surélevées et de nodules rouges violacés, fermes et mobiles par rapport au plan profond de 1 à 5 cm de diamètre, prédominant au niveau de la face externe des bras et des jambes [68] [70] [73] [74].

### **c- Le pyoderma gangrenosum**

Le pyoderma gangrenosum (annexe 4) s'observe chez 2 à 5 % des malades. Il apparaît habituellement après une dizaine d'années d'évolution de la MC, le plus souvent au cours d'une poussée digestive. Les lésions sont souvent précédées d'un traumatisme cutané. Elles peuvent siéger sur tout le corps mais sont majoritairement retrouvées au niveau des membres inférieurs et des sites de stomies. Les lésions prennent initialement la forme de pustules érythémateuses simples ou multiples et elles s'étendent suite à une nécrose du derme, aboutissant à la formation de profondes ulcérations à la merci d'infections secondaires [68] [70] [73] [74]. L'aspect des lésions contraste avec le caractère indolore [75].

D'autres manifestations moins évocatrices et beaucoup plus exceptionnelles telles que l'épidermolyse bulleuse acquise, le syndrome de Sweet, le psoriasis ou encore

l'hippocratismes digital sont reliées à la MC. On parle alors d'associations privilégiées [68] [73].

### 3- Manifestations oculaires

Les manifestations oculaires sont moins fréquentes que les précédentes, elles touchent 4 à 10 % des malades [76]. Elles peuvent atteindre tous les tissus de l'œil.

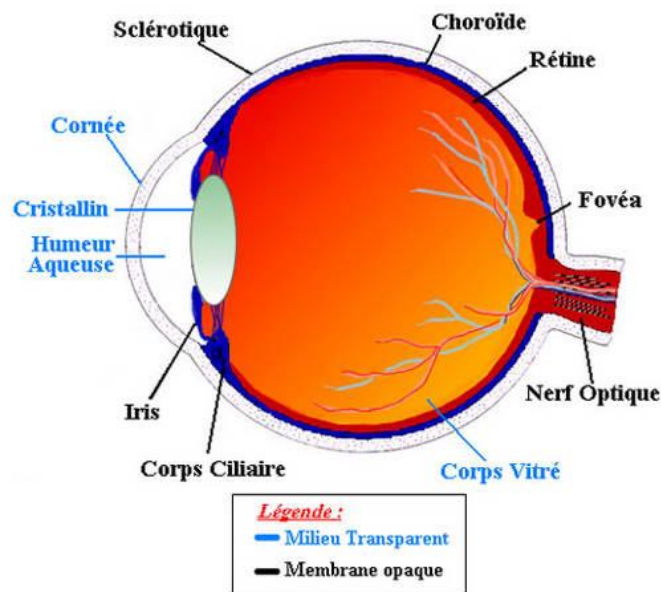


Figure 8 : Coupe anatomique de l'œil

Cependant, les atteintes du segment antérieur sont majoritaires [68]. Elles donnent naissance à des lésions superficielles sous dépendance de processus inflammatoires, en liaison avec les poussées inflammatoires digestives [68] [77] [78].

#### a- L'uvéïte antérieure

L'uvéïte antérieure est une inflammation qui touche l'iris et/ou le corps ciliaire. Elle peut être asymptomatique ou se manifester par une gêne oculaire voire une vive douleur, une rougeur, une photophobie et un larmoiement [68] [70] [73].

### **b-L'épisclérite**

L'épisclérite est une inflammation de l'épisclère, couche de vaisseaux située à la surface de la sclérotique (blanc de l'œil). Généralement indolore, elle peut être caractérisée par des démangeaisons et des sensations de brûlures [73] [77].

### **c- La sclérite**

La sclérite est une inflammation de la sclérotique elle-même. Plus grave car plus profonde, si elle n'est pas traitée, elle peut aboutir à une perforation oculaire par amincissement scléral. Elle est à l'origine d'une rougeur profonde et d'une douleur importante [73] [77].

Le traitement de ces manifestations constitue une urgence ophtalmologique du fait du risque pour la vision [68].

Les atteintes de la cornée et du segment postérieur sont beaucoup plus rares et elles sont généralement secondaires à une atteinte du segment antérieur [70] [75].

D'autres organes peuvent plus rarement être touchés par ces manifestations extra-digestives.

## **4- Autres manifestations extra-digestives**

### **a- Manifestations hépto-biliaires**

Les manifestations hépto-biliaires touchent environ 5 % des malades [68] [73].

On observe principalement une cholangite sclérosante primitive qui correspond à une fibrose inflammatoire obstructive et qui touche les voies biliaires intra et extra-hépatiques [68] [73].

On observe également un risque accru, par rapport à la population générale, de développer une périépanchite, une stéatose, une hépatite chronique, une cirrhose ou encore des calculs biliaires chez les malades atteints de la MC [73].

### **b- Manifestations pancréatiques**

Il existe un risque accru de pancréatite au cours de la MC, dû principalement aux

traitements (azathioprine et dérivés salicylés) mais aussi aux lithiases, aux fistules digestives adjacentes ou encore à une atteinte duodénale [68] [76].

### **c- Manifestations thrombo-emboliques**

Il existe un risque accru de manifestations thrombo-emboliques dues à des anomalies de l'hémostase primaire, de la coagulation ou de la fibrinolyse qui auraient pour origine les anomalies primitives de l'endothélium vasculaire du segment intestinal atteint par le processus inflammatoire [68] [76].

Les thromboses peuvent toucher tous les territoires mais elles sont le plus souvent veineuses et atteignent les membres inférieurs. Cependant l'atteinte cérébrale est possible. Elles nécessitent l'emploi d'héparine de bas poids moléculaire et la suppression des facteurs thrombogènes (tabac et oestrogénostatifs) [68] [76].

### **d- Manifestations urologiques**

La principale manifestation urologique est la lithiase oxalique liée à une hyperoxalurie due à l'augmentation de l'absorption intestinale d'oxalate qui s'observe en cas de colectomie ou de résection iléo-colique [68] [79].

Lors des atteintes iléales ou iléocoecales de la MC, il n'est pas rare d'observer une compression urétérale droite liée à la présence d'une masse inflammatoire [79].

On observe plus rarement des cas de gloméluronéphrite liés à un dépôt de complexes immuns ou une amylose rénale [68] [79].

### **e- Localisations extra-intestinales du granulome**

Les localisations extra-intestinales du granulome sont caractérisées par des lésions possédant un aspect histologique identique à celui des lésions retrouvées au niveau intestinal [68] [76].

Les localisations sont variées et on distingue les lésions dites de contiguïté regroupant les LAP et les lésions oro-faciales (sillons gingivaux-jugaux, chéilite granulomateuse) et les lésions dites métastatiques retrouvées au niveau cutané ou génital (essentiellement vulvaires) [68] [76].

### **f- Manifestations osseuses**

La MC présente un risque d'ostéoporose lié à la corticothérapie, à l'alitement et à



l'ostéomalacie (défaut de minéralisation), le plus souvent secondaire à une carence en vitamine D [68] [73].

### **g- Manifestations pulmonaires**

Il a été rapporté des cas d'atteinte bronchique symptomatique, à type d'asthme, contemporaine aux poussées digestives de la MC associées à des anomalies de la fonction respiratoire [68] [78].

### **h- Manifestations neurologiques**

Des études ont montré que le risque de développer une maladie neurologique immunitaire de type sclérose en plaques, névrite optique ou autre maladie démyélinisante était augmenté de 54 % dans la MC [76] [78].

L'existence de ces manifestations extra-digestives montre bien que la MC n'est pas une maladie purement digestive, mais une maladie inflammatoire dont la cible essentielle est le tube digestif mais pouvant toucher tout l'organisme.

L'origine multifactorielle de la MC permet de comprendre la grande diversité des manifestations extra-digestives et leurs associations en distinguant les atteintes inflammatoires évoluant parallèlement aux atteintes digestives (arthrites, érythème noueux, *pyoderma gangrenosum*, uvéites...), les atteintes reflétant la susceptibilité auto-immune de la MC évoluant indépendamment des poussées (spondylarthrite ankylosante, cholangite sclérosante primitive, glomérulonéphrite), et les anomalies métaboliques (ostéoporose, lithiases urinaires et biliaires, anémie).

En outre, ces manifestations extra-digestives ont une grande importance diagnostique. Elles permettent d'orienter les praticiens vers une MC en cas de signes digestifs non spécifiques ou, à l'inverse, de suspecter une origine intestinale en cas de manifestations périphériques.

## **V- DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE CROHN**

Le diagnostic est, dans la majorité des cas, évoqué par le médecin traitant suite à une consultation qui a lieu en période de poussée. Le patient consulte habituellement pour des douleurs abdominales, des diarrhées auxquelles s'associent parfois des

atteintes de la région péri-anale, des signes généraux et/ou des manifestations secondaires.

L'évaluation initiale, la prise en charge du patient et la pose d'un diagnostic définitif font intervenir une équipe pluridisciplinaire composée du médecin traitant, d'un hépato-gastro-entérologue, de biologistes, d'anatomo-pathologistes et, si besoin, d'autres spécialistes (rhumatologue, dermatologue, ophtalmologiste...).

Le diagnostic de la MC peut être difficile à réaliser et il nécessite d'écartier les autres causes d'atteintes organiques intestinales (infectieuses, ischémiques, médicamenteuses, néoplasiques...). De plus, la distinction entre MC et RCH peut être délicate, ce qui rend l'intervention de spécialistes indispensable.

En pratique il n'existe aucun test permettant d'affirmer à lui seul l'existence ou non d'une MC. Le diagnostic repose en réalité sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques faisant intervenir la biologie et l'imagerie médicale [80].

## **A- Examens biologiques**

La valeur diagnostique des examens biologiques reste modeste. En effet, il n'existe aucun signe biologique spécifique de la MC. Les examens réalisés ont pour but de confirmer le caractère organique des symptômes, d'éliminer une cause infectieuse ou parasitologique et d'étudier le retentissement de la maladie [81].

### **1- Bilan biologique standard**

Le bilan biologique standard comprend :

- une numération et formule sanguine (NFS) : à la recherche d'une anémie, (diminution du taux d'hémoglobine), d'une hyperleucocytose et d'une hyperplaquettose,
- la recherche d'un syndrome inflammatoire : le syndrome inflammatoire est caractérisé par l'augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et du taux de protéine C réactive (CRP),
- l'évaluation de l'état nutritionnel et la recherche de carences en vitamines et en micronutriments : dosage des protides sanguins, cholestérolémie,

albuminémie et bilan électrolytique (calcium, magnésium...) et dosages des oligo-éléments et des différentes vitamines [81] [82].

## **2- Bilans complémentaires**

Certains dosages peuvent être effectués en cas de suspicion d'une atteinte organique autre que digestive :

- créatinémie pour la recherche de néphropathies,
- ALAT, ASAT, gammaGT pour l'exploration initiale de la fonction hépatique,
- phosphatases alcalines en cas de suspicion de cholangite sclérosante [81].

## **3- Examens bactériologiques et parasitologiques**

Selon la présentation clinique, le médecin peut demander une coproculture ou un examen parasitologique des selles afin d'écartier une cause infectieuse ou bactériologique [81].

## **4- Recherche de marqueurs sérologiques**

Les marqueurs sérologiques de choix des MICI sont, à ce jour, l'association ASCA (anticorps anti-*Saccharomyces cerevisia*) et p-ANCA (anticorps anticytoplasmique des polynucléaires neutrophiles) [85] [86].

Les p-ANCA ont une spécificité supérieure à 88 % pour la RCH alors que les ASCA ont une spécificité supérieure à 90 % pour la MC. La valeur prédictive d'une MC en cas de résultat ASCA<sup>+</sup>/p-ANCA<sup>-</sup> est de l'ordre de 88 % [85].

Ils constituent donc un marqueur de diagnostic différentiel entre MICI et non MICI ainsi qu'entre MC et RCH. Cependant, ces tests manquent de sensibilité et leur négativité ne permet pas d'exclure la présence d'une MICI.

Plus récemment, ont été découverts des anticorps dirigés contre une protéine de la membrane externe d'*E. coli* (Ac anti-OmpC), des anticorps dirigés contre une séquence bactérienne de *Pseudomonas fluorescens* (Ac anti-I2) ou encore des anticorps anti-flagelline (CBir1) chez des patients atteints de MICI.

La poursuite de ces recherches fait espérer la découverte d'une classification sérologique fiable qui pourrait constituer un outil diagnostique solide. Cependant à

l'heure actuelle ils ne constituent qu'une aide supplémentaire parmi les faisceaux d'arguments cliniques, biologiques et endoscopiques [85] [86].

## **B- L'imagerie médicale**

L'exploration digestive grâce aux techniques d'imagerie médicale est indispensable pour établir le diagnostic de la MC. L'endoscopie est toujours la technique utilisée en premier lieu [87].

### **1- L'endoscopie**

L'exploration par endoscopie permet de visualiser l'intérieur des organes, d'un conduit ou d'une cavité à l'aide d'un endoscope introduit par voie naturelle. L'endoscope est constitué d'un tube souple muni de fibres optiques et d'une source lumineuse couplées à une caméra vidéo qui retransmet sur écran les images recueillies. A l'extrémité de l'endoscope, est fixée une pince à guide qui permet d'effectuer des prélèvements ou biopsies.

L'examen est pratiqué en milieu hospitalier ou dans un cabinet spécialisé.

#### **a- L'iléo-coloscopie par voie basse**

L'iléo-coloscopie par voie basse avec biopsie en zones malades et zones saines est l'examen de référence pour établir le diagnostic et pour évaluer la topographie et la sévérité de la MC. Elle a pour but la recherche de lésions élémentaires de la MC iléo-colique (ulcères, saignements, inflammation, sténose). Les biopsies multiples du côlon et de l'iléon terminal sont par la suite envoyés en anatomo-pathologie à la recherche de signes histologiques (notamment de granulomes épithélioïdes) [87] [88].

#### **b- L'endoscopie par voie haute**

L'endoscopie par voie haute oeso-gastro-duodénale avec biopsies étagées est recommandée à la recherche de localisations hautes de la maladie bien que la fréquence de celles-ci soit rare. Elle est généralement effectuée en même temps que l'iléo-coloscopie en profitant de l'asnéstésie générale [87] [88].

### **c- L'entéroscopie par voie haute**

L'entéroscopie par voie haute n'est en général pas indiquée dans le diagnostic, en dehors de rares cas de suspicion de sténose au niveau jéjunal [87].

## **2- Examens radiologiques**

La place des examens radiologiques dans le cadre de la MC s'est considérablement réduite suite à l'avènement de l'endoscopie. Ils restent cependant utiles dans certains cas.

### **a- L'abdomen sans préparation**

L'abdomen sans préparation (ASP) est un examen rapide de première intention. Il ne garde une indication que dans le cadre de l'urgence. Utilisé quand il existe une suspicion d'obstruction ou de perforation, il permet également de détecter une colite et, dans certains cas, de juger de son extension ou encore d'exclure un mégacôlon toxique [88] [89].

### **b- Le transit du grêle**

Le transit du grêle se fait suite à l'ingestion d'un produit de contraste baryté dont le trajet va être suivi depuis le duodénum jusqu'à son passage par la valvule iléo-caecale. Il dure plus de six heures et plusieurs clichés vont être réalisés à différents moments de la journée. Il est largement utilisé pour évaluer le grêle distal [88] [89].

### **c- Le lavement baryté**

Le lavement baryté est réalisé grâce à l'injection de produit de contraste baryté par voie rectale. Il est utile dans les régions sans accès endoscopique ou lorsque l'iléo-coloscopie a été incomplète ou encore pour juger d'une sténose [88] [89].

## **3- Vidéocapsule endoscopique**

L'examen par vidéocapsule endoscopique implique d'avaler une petite capsule à usage unique fabriquée dans un matériau biocompatible et résistant à la digestion,

de la taille d'un gros comprimé. Elle contient une caméra vidéo avec un champ de vision à 140° et un système de diodes lumineuses (LED) permettant d'éclairer l'intestin. Les images enregistrées sont transmises à huit capteurs collés sur l'abdomen et reliés à un boîtier enregistreur placé dans une ceinture portée à la taille du patient. Le transfert des images se fait sur un ordinateur afin d'être analysées par le médecin. Cette technique présente l'intérêt d'être non irradiante et non invasive[90].

Le recours à cette technique se fait dans certains cas difficiles, pour l'exploration de l'intestin grêle lorsque les premières investigations ont été négatives. Cette technique est contre-indiquée en cas de signes occlusifs cliniques ou de sténose longue car la capsule risque de rester bloquée dans le tractus digestif [88] [89].

#### **4- Les autres techniques**

Les techniques radiographiques exigeantes en temps et en radiologues expérimentés sont aujourd'hui supplantées par des techniques d'imagerie en coupe.

Ces techniques permettent l'exploration d'éventuelles LAP ou l'appréciation de possibles complications digestives que sont les abcès et les fistules ou de complications extra-digestives [89].

##### **a- L'entéro-scanner**

L'entéro-scanner permet de réaliser des images en coupes fines de la cavité abdomino-pelvienne en quelques secondes avec l'obtention d'images de très bonne qualité. Il représente un examen de choix pour la recherche de possibles complications digestives ou extra-digestives (urologiques et hépato-bilio-pancréatiques) [89] [91].

##### **b- L'imagerie à résonance magnétique (IRM)**

L'entéro-IRM moderne offre la même résolution que le scanner. De plus, il présente l'avantage d'être non irradiant et il ne nécessite pas l'emploi de produits de contraste. Il est utile pour la recherche des ulcérations, des abcès et des trajets fistuleux ou encore pour le suivi évolutif des malades. Il apparaît également être la technique la plus adaptée à l'exploration du grêle car elle permet de diagnostiquer les lésions intestinales avec une forte précision sans exposer à des radiations [89] [91].

L'IRM endo-anale permet l'évaluation et la meilleure compréhension des LAP [89] [92].

### **c- L'échographie et le Doppler**

L'échographie et le Doppler permettent l'exploration de la paroi des viscères et la détection de complications telles que les abcès et les fistules [89] [91].

Actuellement, l'examen de choix dans le diagnostic de la MC reste l'endoscopie qui permet d'évaluer la topographie des lésions et d'en apprécier la sévérité. Les techniques radiologiques, hormis le transit du grêle, n'ont pas intérêt sauf dans des cas particuliers (échec de l'endoscopie, sténose infranchissable). L'entéro-scanner et l'entéro-IRM sont utiles dans l'exploration initiale du grêle et dans l'évaluation précise des complications digestives [91].

La connaissance des symptômes potentiels et la pratique d'une démarche diagnostique ciblée permettent de réduire le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la pose du diagnostic.

Cependant, ce délai peut être très long, pouvant attendre trois ans dans certains cas. Ceci s'explique, d'une part, par le fait que les patients consultent souvent leur médecin traitant pour des signes qui leur semblent anodins qu'après plusieurs mois, et d'autre part, le diagnostic définitif, difficile à poser, l'est souvent tardivement après la première consultation [93].

## **VI- EVOLUTION ET PRONOSTIC DE LA MALADIE DE CROHN**

L'annonce du diagnostic suscite de la part du malade et/ou de ses proches des questions relatives à l'évolution et au pronostic de la maladie. Ceci est d'autant plus vrai que la MC survient le plus souvent chez des adultes jeunes dans la force de l'âge, effrayés par le côté potentiellement contraignant des manifestations cliniques et des traitements de la MC, bouleversant ainsi la vie quotidienne et les projets futurs des malades [94].

## **A- Evolution de la maladie de Crohn**

L'évolution de la MC se fait habituellement par poussées entrecoupées de phases de rémission plus ou moins longues et plus ou moins complètes. Dans de rares cas cette évolution pourra se faire sur un mode continu chronique actif [95].

L'évolution et la gravité de la MC sont très variables d'un malade à l'autre et, chez le même malade, d'une phase évolutive à l'autre [95].

L'évolution de la MC est extrêmement difficile à schématiser. Elle dépendra essentiellement de la localisation des lésions à l'origine des différents symptômes et des différentes complications possibles.

Malgré l'absence de critères prédictifs, on observe en général deux schémas opposés :

- une évolution rapide et grave imposant une chirurgie rapide avec un risque important de récurrence,
- une évolution lente, où la chirurgie n'est nécessaire qu'après un long délai, et qui présente un risque de récurrences post-opératoires plus tardives [96].

## **B- Pronostic de la maladie de Crohn**

La MC est une maladie où il n'existe pas, à ce jour, de traitement curateur et seuls 10 % des patients présenteront une rémission clinique prolongée en l'absence de traitement [97].

La MC reste donc une maladie chronique invalidante et destructrice. Les retentissements sur la vie quotidienne des malades seront variables, mais, en raison de son évolution imprévisible, prolongée et récidivante, elle constitue souvent un facteur de handicap à long terme, avec des répercussions sur la vie socio-économique, professionnelle et familiale des malades [96] [97].

De ce fait, de nombreuses inquiétudes sont rapportées par les malades avec, en tête, l'incertitude de l'avenir induite par le caractère imprévisible de la maladie et la peur de l'opération et de la stomie digestive [94].

La progressivité des lésions anatomiques peut conduire au développement de complications non accessibles au traitement médical, conduisant à une opération. La probabilité de recours à la chirurgie est de 40 à 55 %. La chirurgie ne guérissant pas la maladie, la récurrence surviendra plus ou moins tard avec un risque évalué à 30 %



d'une nouvelle opération dans les dix années qui suivent. Le risque de stomie définitive est d'environ 10 % après 20 ans d'évolution [95].

Enfin, on considère que l'espérance de vie des malades est légèrement diminuée dans la MC. Ceci s'explique principalement par un tabagisme plus fréquent que dans la population générale et par l'augmentation du risque de cancer [95] [97].

## **PARTIE II : PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CROHN**

A ce jour, il n'existe aucun traitement curatif de la MC. En revanche, il existe des traitements qui ont pour but de contrôler la maladie et d'assurer aux malades une qualité de vie satisfaisante.

Les objectifs de la prise en charge de la MC sont :

- traiter les poussées et prévenir les récurrences,
- prévenir, détecter et traiter les complications associées à l'histoire naturelle de la maladie et aux traitements,
- maintenir un état nutritionnel correct chez les malades et assurer un bon développement staturo-pondéral chez les enfants.

Pour atteindre ces objectifs, les professionnels de santé impliqués ont à leur disposition différents moyens thérapeutiques que sont les traitements médicamenteux, la chirurgie et la nutrition [98].

### **I- PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE LA MALADIE DE CROHN**

Quatre grandes classes médicamenteuses sont utilisées pour le traitement de base de la MC. Ce sont : les dérivés aminosalicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les anti-TNF $\alpha$ . Tous ont prouvé de manière irréfutable leur efficacité.

#### **A- Les anti-inflammatoires**

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

##### **1- Les dérivés aminosalicylés**

Les dérivés de l'acide aminosalicylique (4-ASA ou 5-ASA) ou aminosalicylés sont utilisés depuis de très nombreuses années dans le traitement des MICI. Suite à la

mise en évidence, en 1941, des propriétés de la sulfasalazine (5-ASA + sulfapyridine), il a fallu attendre 30 ans pour que ces propriétés soient attribuées spécifiquement au 5-ASA ou mésalazine [99].

### **a- Mode d'action et propriétés**

Les aminosalicylés exercent une action immunosuppressive et anti-inflammatoire locale reconnue sur les muqueuses de l'intestin grêle et du côlon des malades. Cependant, le mécanisme d'action est mal élucidé. Il s'expliquerait par une inhibition de la production de cyclo-oxygénases, de prostaglandines et de leucotriènes, par l'inhibition de la voie des NFκB et par l'interaction avec les PPAR-γ (peroxysome proliferation activated receptor gamma), récepteurs nucléaires impliqués dans le contrôle de l'inflammation, de la prolifération cellulaire et de l'apoptose, dont l'activation par un agoniste inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires et immunomodulatrices [99] [100] [101].

De plus, certaines études ont montré le rôle chémopréventif du 5-ASA dans les lésions néoplasiques coliques [102].

### **b- Spécialités**

Plusieurs spécialités sont disponibles sur le marché (tableau 1).

Comme l'action souhaitée se situe au niveau intestinal et colique, le problème de stabilité médiocre des aminosalicylés en milieu acide gastrique a nécessité de protéger la fraction active du principe actif.

La première stratégie a conduit à l'utilisation de la sulfasalazine, hétérodimère de 5-ASA et de sulfapyridine (sulfamide anti-bactérien) reliés par une liaison azoïque stable en milieu acide et détruite au niveau colique par des azoréductases bactériennes permettant la libération du 5-ASA *in situ*. Cependant la sulfapyridine, facilement absorbée est à l'origine d'effets indésirables importants.

Dans un deuxième temps, ces effets ont été minimisés par l'utilisation de l'olsalazine, dimère de la mésalazine relié par une liaison azoïque utilisant le même principe de protection gastrique et de libération. Une mole d'olsalazine permet de libérer deux moles de mésalazine, ce qui permet une posologie moindre, donc moins de gélules à prendre entraînant une meilleure compliance. Cependant, la biodisponibilité locale est dépendante de la flore bactérienne, elle est donc susceptible d'être soumise à des variations, notamment lors de la prise concomitante d'antibiotiques.

Enfin, le développement galénique a permis l'utilisation directe de mésalazine grâce à l'utilisation de formes gastro-résistantes, de suppositoires ou de solutions pour lavement [103].

<b>LES AMINOSALICYLES</b>		
<b>DCI</b>	<b>Spécialités</b>	<b>Formes galéniques</b>
Acide 5-aminosalicylique (5-ASA)  ou  Mésalazine	PENTASA®	cp gastro-résistants 500 mg
		Sachets de granulés 1000 et 2000 mg
		suppositoires 1 g
		suspensions pour lavement 1 g
	ROWASA®	cp gastrorésistants 250 et 500 mg
		suppositoires 500 mg
	FIVASA®	cp gastrorésistants 400 et 800 mg
		suppositoires 500 mg
Para-aminosalicylate de sodium (4-ASA)	QUADRASA®	poudre pour solution rectale 2 g
Olsalazine	DIPENTUM®	gélules 250 mg
		comprimés 500 mg
Sulfasalazine (5-ASA + sulfapyridine)	SALAZOPYRINE®	cp gastrorésistants 500 mg

*Tableau 1 : Aminosalicylés, les spécialités utilisées dans la maladie de Crohn*

Parmi les spécialités existantes, les formes orales de Pentasa<sup>®</sup> sont les plus utilisées car elles sont les plus adaptées à la topographie de la MC. En effet, la libération du 5-ASA s'effectue à pH 6,8, c'est-à-dire dès le duodénum, permettant ainsi une action sur l'ensemble du grêle et jusqu'au côlon. La posologie est de 4 g par jour en 4 prises dans les traitements d'attaque et de 2 g par jour en 4 prises dans les traitements d'entretien [103] [104].

### **c- Indications**

Les aminosalicylés restent proposés :

- dans le traitement des poussées faibles à modérées, en particulier sur les lésions terminales de l'intestin grêle et du côlon où ils sont prescrits pendant 1 à 2 mois,
- dans la prévention des rechutes, après intervention chirurgicale, où la durée de traitement peut être prolongée pendant plusieurs années [100] [102].

### **d- Effets indésirables**

Les aminosalicylés sont le plus souvent bien tolérés. Cependant, ils sont, dans de rares cas, susceptibles de provoquer des effets indésirables [100].

On retrouve :

- des maux de tête, des nausées et des vomissements, manifestations transitoires, généralement en début de traitement,
- des diarrhées, plus fréquentes avec l'olsalazine,
- rarement des néphropathies et des troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie, aplasie, agranulocytose),
- exceptionnellement des allergies pouvant se traduire par de la fièvre, une pancréatite aiguë, une hépatite, une myocardite ou encore des pneumopathies [100] [103].

La salazopyrine constitue ici un cas particulier car la présence d'une autre molécule de la famille des sulfamides, la sulfapyridine, est à l'origine d'effets indésirables deux fois plus fréquents que chez les autres aminosalicylés [100].

On retrouve :

- des effets indésirables dose-dépendants tels que la perte d'appétit, les nausées, les vomissements, les maux de tête, des malaises, la coloration orange ou brune des urines,
- des effets non liés à la posologie mais d'origine allergique, des éruptions cutanées, de la fièvre, des hépatites, des pneumopathies, et des troubles hématologiques,

- une oligospermie lentement réversible à l'arrêt du traitement [100] [103].

### **e- Précautions d'emploi**

Il est important de conseiller aux malades de prendre les aminosalicylés au milieu du repas afin d'éviter les troubles digestifs et d'assurer des apports hydriques importants afin de limiter les risques de toxicité rénale.

Une surveillance des fonctions rénale, hépatique et hématologique doit être régulièrement réalisée afin de prévenir l'éventuelle apparition d'effets indésirables [100] [103].

## **2- La corticothérapie systémique**

La corticothérapie systémique est très efficace sur les poussées d'intensité moyenne à forte. Elle constitue une pièce maîtresse du traitement de la MC. Cependant, les corticoïdes possèdent certains inconvénients qui justifient qu'on ne les utilise que lorsqu'ils sont véritablement indispensables [103] [105].

### **a- Mode d'action et propriétés**

Les corticoïdes sont utilisés dans la MC pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Ils induisent la synthèse de lipocortine, protéine capable d'inhiber la synthèse de l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes, en inhibant la phospholipase A2. De plus, leurs effets immunosuppresseurs module la réaction immunitaire innée et spécifique en exerçant leurs actions sur de nombreuses cellules cibles. Les corticoïdes entraînent donc globalement une inhibition des réactions spécifiques et non spécifiques [106] [107].

En outre, les corticoïdes possèdent de nombreuses propriétés, notamment métaboliques, à l'origine de nombreux effets indésirables [106].

### **b- Spécialités**

Les corticoïdes sont le plus souvent employés par voie orale. Dans les poussées les plus fortes, il est possible d'utiliser les voies injectables. Pour les localisations anales et rectales et coliques basses, on peut choisir d'administrer des corticoïdes par voie rectale sous forme de lavements ou de mousses (tableau 2) [105].

<b>CORTICOÏDES</b>		
<b>DCI</b>	<b>Spécialités</b>	<b>Formes galénique</b>
Prednisolone méthanesulfonate	SOLUPRED®	cp effervescent 5 et 20 mg
		cp orodispersible 5 et 20 mg
Prednisone	CORTANCYL®	cp 1, 5 et 20 mg
Prednisolone acétate	HYDROCORTANCYL®	cp 5 mg
		susp injectable 2,5 %
Méthylprednisolone	DEPO-MÉDROL®	susp injectable 40 et 80 mg IM stricte
Bétaméthasone phosphate	BETNÉSOL®	solution rectale poche pour lavement à 5 mg/100 mL
Hydrocortisone acétate	COLOFOAM®	mousse rectale à 10 % flacon pressurisé et applicateur doseur

*Tableau 2 : Corticoïdes, les spécialités utilisées dans la maladie de Crohn*

### **c- Modalités d'utilisation**

Les corticoïdes ne peuvent être utilisés à doses élevées que sur des périodes assez courtes, allant de quelques semaines à quelques mois, afin de minimiser les risques d'effets indésirables. Ils doivent être arrêtés par palier afin d'éviter les risques de rechutes et les risques dûs au sevrage.

En pratique, la posologie maximum utilisée est de 40 à 60 mg d'équivalent prednisone par jour, durant une période de quelques semaines, jusqu'à l'obtention des effets escomptés. Par la suite, on diminue peu à peu la dose en effectuant des paliers de 5 à 10 mg par semaine.

De plus, deux phénomènes compliquent l'utilisation des corticoïdes.

- **la cortico-dépendance** : elle s'observe chez un malade chez qui on ne peut pas diminuer la dose de corticoïdes après trois mois de traitement sans voir apparaître de rechute.
- **La cortico-résistance** : elle correspond à la persistance d'une poussée en dépit d'un traitement à une posologie d'au moins 0,75 mg/kg/j d'équivalent prednisone pendant quatre semaines.

Ces différents phénomènes obligent donc les médecins à prescrire les corticoïdes de manière raisonnée et dans des situations adaptées [102] [105].

#### **d- Indications**

Au cours de la MC, les corticoïdes sont indiqués pour traiter les poussées de sévérité moyenne à forte dans toutes les localisations, à l'exception des lésions ano-périnéales suppuratives complexes.

Les corticoïdes constituent le traitement de choix des premières poussées traitées qui sont dans 50 % des cas une poussée inaugurale. Ils sont efficaces dans 90 % des cas mais dans 80 % des cas, ils sont incapables d'aboutir au sevrage en temps voulu et au maintien de la rémission dans l'année qui suit.

De ce fait, de plus en plus de gastro-entérologues instaurent d'emblée, et en parallèle, un traitement par thiopurines, les corticoïdes permettant ainsi l'instauration d'un « pont thérapeutique » en attendant l'efficacité des thiopurines qui ont un délai d'action d'en moyenne 3 mois.

Dans le but d'éviter l'installation d'une cortico-dépendance, l'utilisation ultérieure de corticoïdes est réservée aux cas d'échecs des traitements de fond immunosuppresseurs conventionnels ou par anti-TNF $\alpha$ . Les corticoïdes jouent alors un rôle de « joker thérapeutique » [102] [105].

#### **e- Contre-indications et précautions d'emploi**

Les contre-indications à l'emploi des corticoïdes au cours de la MC sont les infections à évolution sévère (herpès et zona oculaires, hépatites virales aiguës...), le glaucome et la cataracte ainsi que certains troubles psychiatriques graves.



Le diabète ne constitue pas une contre-indication stricte, mais il peut nécessiter l'utilisation d'insuline en cas de déséquilibre important provoqué par les corticoïdes. La surveillance du diabète ainsi que des traitements anticoagulants doit être renforcée.

Il faut éviter l'utilisation des corticoïdes en cas d'ostéoporose ou d'hypertension artérielle sévère.

L'injection de vaccins vivants est formellement interdite (fièvre jaune, ROR, BCG, varicelle.).

Enfin, les corticoïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse [105] [108].

### f- Effets indésirables

Les effets indésirables des corticoïdes (tableau 3) sont relativement fréquents, d'autant plus que le traitement est long et à des posologies élevées ( $\geq 40$  mg/j d'équivalent prednisone) [105].

EFFETS INDÉSIRABLES	COMMENTAIRES
<p><b>Modifications de l'apparence de la peau</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise de poids, arrondissement du visage et apparition d'un bourrelet de graisse au niveau de la nuque.</li> <li>- Acné.</li> <li>- Vergetures, fragilité de la peau, ecchymoses, mauvaise cicatrisation des plaies.</li> <li>- Hirsutisme, hypertrichose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Secondaires à la stimulation de l'appétit, à une redistribution et à une accumulation de la graisse du corps, ils sont complètement réversibles à l'arrêt du traitement et ne sont pas influencés par le régime sans sel.</li> <li>▪ L'acné, plus fréquente chez les jeunes patients, est facilitée par les corticoïdes et elle régresse à leur arrêt.</li> <li>▪ Lorsqu'une intervention chirurgicale doit avoir lieu, il est préférable, sauf urgence, de réduire au préalable progressivement la dose de corticoïdes.</li> </ul>
<p><b>Effets osseux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déminéralisation osseuse (ostéoporose) pouvant se compliquer, après plusieurs années, de fractures ou de tassements vertébraux.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Favorisée par la maladie elle-même, la déminéralisation est accentuée par les corticoïdes. Dépistage réalisé par densitométrie osseuse.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ostéonécrose en général au voisinage d'une articulation.</li> <li>- Retard de croissance ou de maturation de l'os chez l'enfant.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rare et révélée par une douleur osseuse souvent intense et brutale.</li> </ul>
<p><b>Diabète</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Principalement chez les sujets obèses ou prédisposés au diabète.</li> </ul>
<p><b>Cataracte, glaucome</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Observés en cas de traitement prolongé, ils doivent être dépistés par une consultation ophtalmologique.</li> </ul>
<p><b>Troubles psychiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nervosité, insomnie, irritabilité, euphorie, boulimie.</li> <li>- Très rarement : délires, hallucinations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fréquents, souvent gênants, ils sont réversibles à l'arrêt du traitement.</li> <li>▪ Imposent une diminution rapide des doses. Ils sont parfois le fait d'une maladie psychiatrique sous-jacente.</li> </ul>
<p><b>Fréquence accrue des infections</b></p> <p>Candidoses, zona, herpès.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Assez rare.</li> </ul>
<p><b>Troubles hydroélectrolytiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rétention hydrosodée pouvant engendrer des oedèmes ainsi qu'une HTA.</li> <li>- Hypokaliémie pouvant engendrer crampes et troubles du rythme cardiaque.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Surtout chez les sujets prédisposés.</li> </ul>
<p><b>Insuffisance surrénale à l'arrêt du traitement</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Marquée par une fatigue intense, des douleurs abdominales ou musculaires, cette complication rare survient à l'arrêt d'un traitement souvent prolongé. Elle traduit la mise en sommeil de la surrénale sous l'effet des corticoïdes. La reprise de la fabrication du cortisol peut, dans certains cas, demander plusieurs mois. Elle est évaluée en réalisant un test au Synacthène®. Le risque est prévenu en administrant temporairement de l'hydrocortisone, qui correspond à la cortisone naturelle.</li> </ul>

Tableau 3 : Effets indésirables de la corticothérapie

Certains effets indésirables sont plus gênants que graves (arrondissement du faciès, augmentation du duvet et de la pilosité...). D'autres, en revanche, nécessitent une prise de précautions, une surveillance particulière, voire même une modification du traitement en cas d'apparition [105].

### **g- Conseils associés et suivi du traitement**

Les corticoïdes doivent être pris le matin afin de respecter au mieux le cycle naturel des glandes surrénales et de minimiser le risque d'insomnie, de préférence au petit déjeuner afin d'éviter l'apparition de gastralgie.

Pour éviter une prise de poids excessive liée à la stimulation de l'appétit, on conseille d'éviter de trop manger en limitant surtout les lipides et les sucres. On conseille en revanche un régime riche en protéines (augmentation du catabolisme protéiques) et en potassium. Un régime sans sel est proposé en cas de pathologie associée le nécessitant.

La prescription de calcium et de vitamine D, voire de biphosphonates, peut être nécessaire en cas de déminéralisation osseuse.

La prescription d'une supplémentation en potassium est possible en cas de risques de troubles du rythme cardiaque.

Certains examens doivent être systématiquement réalisés au cours d'une corticothérapie au long cours :

- mesure de la densité osseuse,
- examens ophtalmologiques,
- pression artérielle, lipidémie, glycémie, en cas de prédisposition à l'hypertension et/ou au diabète [1105] [106] [109].

La meilleure précaution dans la prévention de la survenue des effets indésirables des corticoïdes est une utilisation raisonnée, en évitant une utilisation prolongée par le recours aux alternatives thérapeutiques.

### **3- Cas particulier du budésonide**

Le budésonide appartient à la famille des corticoïdes. Il a la particularité d'exercer une action essentiellement locale digestive et d'être à l'origine de moins d'effets indésirables qu'une corticothérapie systémique [110].

### **a- Mode d'action et propriétés**

Le budésonide est un puissant glucocorticoïde doté d'une forte activité locale grâce à sa grande affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes intestinaux, à l'origine d'une absorption digestive diminuée par rapport aux autres corticoïdes [104] [111].

De plus, 90 % du budésonide circulant, absorbé au niveau digestif, est métabolisé au niveau hépatique, à l'origine de métabolites à faible activité glucocorticoïde et donc à l'origine d'une faible activité systémique [104] [111].

### **b- Spécialités**

Les spécialités, Entocort® et Rafton®, se présentent sous forme de gélules contenant des microgranules gastro-résistants libérant le budésonide à pH 5,5, c'est-à-dire au niveau de l'iléon terminal et du côlon droit [103] [110].

Le budésonide n'est donc actif que sur les formes iléales et coliques droites de la MC [110].

### **c- Indications**

Le budésonide, de par son action localisée, est considéré comme le traitement d'attaque de choix des poussées d'intensité minime à moyenne affectant l'iléon et le côlon droit. La posologie est alors de 9 mg en une prise le matin, pendant 8 semaines, puis il doit être arrêté progressivement [102] [104].

En traitement d'entretien, il est utilisé en cas de cortico-dépendance de niveau élevé, en substitution, à une dose de 6 mg par jour correspondant à une dose inférieure à 30 mg de prednisone [102] [104].

### **d- Contre-indications et précautions d'emploi**

Le budésonide est contre-indiqué en cas d'état infectieux sévère, d'infections virales évolutives (herpès, varicelle, zona) et en cas de troubles psychiatriques graves non contrôlés par un traitement [104] [110].

Bien que l'activité systémique du budésonide soit faible, la prudence s'impose en cas d'hypertension artérielle, de diabète, d'ostéoporose, de cataracte, ou d'insuffisance hépatique sévère.

En cas de traitement par anticoagulants ou de diabète, la surveillance biologique doit être renforcée.

L'injection de vaccins vivants est formellement interdite.

Le budésonide peut être prescrit en cas de besoin pendant la grossesse mais, par mesure de précaution, l'allaitement sera à éviter [110].

### **e- Effets indésirables**

Du fait de la faible action systémique du budésonide, on considère que même au cours d'une utilisation prolongée, les effets indésirables sont deux fois moins fréquents et deux fois moins prononcés que lors d'une corticothérapie systémique [102] [110].

Cependant, des études cliniques ont montré l'apparition d'effets indésirables identiques à ceux des autres corticoïdes, nécessitant malgré tout une surveillance lors des traitements par budésonide [110].

## **B- Les immunosuppresseurs (IS)**

L'utilisation d'IS est justifiée par la composante immunologique de la MC et on considère que 75 % des patients bénéficient ou bénéficieront d'un traitement par IS [104] [112].

Trois médicaments ou classes de médicaments sont utilisés, les analogues des purines, le méthotrexate et la ciclosporine [112].

### **1- Analogues des purines ou thiopurines**

L'azathioprine (Imurel<sup>®</sup>) est le chef de file des analogues des purines. Elle est l'IS utilisée en première intention. D'ailleurs, elle est la seule à posséder une AMM dans la MC. Son métabolite, la 6-mercaptopurine (Purinethol<sup>®</sup>), est beaucoup moins utilisé mais il peut cependant remplacer l'azathioprine en cas d'intolérance [103] [112].

#### **a- Mode d'action et propriétés**

L'azathioprine est une prodrogue. Elle est métabolisée au niveau hépatique en 6-mercaptopurine puis en acide 6-thioinosinique, composé actif qui va inhiber le métabolisme des purines (adénosine et guanine) intervenant dans la synthèse de l'ADN des cellules en voie de prolifération [103].

Cette inhibition de la prolifération va notamment s'exercer sur les lymphocytes T activés, à l'origine d'une atténuation de la réponse immunitaire, mais également sur les cellules hématopoïétiques, à l'origine d'effets indésirables [103].

### **b- Indications**

Les analogues des purines ont prouvé leur efficacité dans les poussées traitées par les corticoïdes pour faciliter le sevrage corticoïde, dans les formes chroniques actives et chez les malades en rémission pour éviter les rechutes [112] [113].

A ce jour, il existe un consensus entre les experts et des recommandations pour débiter le traitement lors :

- de cortico-résistance et de cortico-dépendance,
- de poussées inauguraux traitées par corticoïdes,
- d'atteintes oeso-gastro-duodénales,
- d'atteintes étendues (supérieures à 100 cm) de l'intestin grêle,
- de lésions ano-périnéales complexes,
- de rechute dans l'année suivant une poussée iléo-caecale ou colique,
- de rechute dans les trois mois suivant une poussée,
- de récurrence postopératoire précoce [102] [113].

La tendance actuelle est d'utiliser l'azathioprine plus tôt dans l'histoire de la maladie, dès la première indication de corticoïdes, ce qui permettrait d'obtenir une rémission plus rapide et de diminuer les risques de rechutes [102].

En règle générale, environ 40 % des patients vont obtenir une rémission stable, sans corticoïde, avec un délai d'action médian de 3 mois. On ne peut conclure à un échec de l'azathioprine qu'après un an de traitement consciencieusement suivi. Le taux de rechutes après 4 ans est estimé à 5 % par an tant que le traitement est bien poursuivi [102].

### **c- Modalités d'utilisation**

L'azathioprine est prescrite par voie orale, à des posologies d'au moins 2 à 2,5 mg/kg/jour en une prise le soir (1 à 1,5 mg/kg/jour pour la 6-mercaptopurine) [102].

La durée de traitement est longue car l'azathioprine ne possède qu'un effet suspensif sur la MC et le risque de rechute est grand à l'arrêt du traitement [113].

L'arrêt du traitement est cependant envisageable au bout de 4 ans de rémission complète, tout en discutant d'une part des risques de rechutes, et d'autre part, des risques à long terme du traitement [113].

#### **d- Précautions d'emploi et contre-indications**

Avant l'initiation du traitement, le malade doit effectuer un bilan biologique évaluant ses fonctions rénales et hépatiques, ainsi qu'un bilan sérologique pour le VIH, l'hépatite C et l'hépatite B.

La recherche d'un déficit en thiopurine-méthyl-transférase (TPMT) peut être réalisée. En effet, il y a une augmentation de l'efficacité mais aussi de la toxicité de l'azathioprine en cas de déficit partiel pouvant amener à diminuer les posologies, alors que le déficit complet constitue une contre-indication stricte [102] [112].

Les thiopurines sont contre-indiquées en cas de cancer évolutif et de SIDA avéré.

En cas d'hépatite C ou B, la réplication virale doit être étroitement surveillée pendant toute la durée du traitement.

La prudence s'impose en cas de cancer guéri et il est préférable d'attendre 5 ans après cette guérison avant de débiter un traitement par azathioprine.

De plus, il y a une augmentation du risque de cancers cutanés, notamment chez les blancs à la peau claire. Ce risque nécessite une protection absolue contre le soleil pendant toute la durée du traitement.

Comme avec tous les traitements immunosuppresseurs l'injection de vaccins vivants atténués est contre-indiquée.

L'association avec l'allopurinol, inhibiteur de la xanthine oxydase, est possible mais elle nécessite une adaptation des doses et une surveillance particulière du fait de l'augmentation des risques hépatotoxique et hématotoxique.

Les thiopurines sont en principe contre-indiquées pendant la grossesse et elles doivent être arrêtées 3 mois avant la conception chez l'homme comme chez la femme [102] [112] [113].

#### **e- Effets indésirables**

Les nausées et les vomissements sont fréquents en début de traitement et souvent transitoires. S'ils persistent, il est nécessaire de répartir (2 prises/jour) ou de réduire les doses et parfois même d'arrêter le traitement.

Des réactions immuno-allergiques peuvent survenir dans 5 à 10 % des cas, en général entre la 2<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement. Elles peuvent se manifester par des rashes, un syndrome grippal, de la fièvre, des douleurs articulaires, des diarrhées, voire une pancréatite ou un ictère. Ces deux dernières constituent une contre-indication à la réintroduction des thiopurines. Dans les autres cas, il est possible de réintroduire la 6-mercaptopurine avec une absence de récurrence dans 50 % des cas.

La toxicité hématologique dose-dépendante concerne essentiellement la lignée des blancs (leucopénies). Elle nécessite une surveillance étroite et la réalisation d'un hémogramme tous les 7 jours, le premier mois, puis tous les trimestres.

La toxicité hépatique rare (1 % des cas) se manifeste le plus souvent par une cytolyse hépatique et/ou une cholestase. Elle nécessite, cependant, un suivi régulier de la fonction hépatique.

Enfin, il semble y avoir un risque d'apparition de cancer et notamment un risque faiblement accru de lymphomes chez les personnes traitées au long cours par les thiopurines [102] [112] [113].

## **2- Le méthotrexate (MTX)**

Le MTX ne possède pas d'AMM dans la MC. Il est, cependant, utilisé comme IS de deuxième intention en cas d'échec ou de complications aux analogues des purines à des dosages comparables à ceux utilisés dans d'autres maladies inflammatoires telles que le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde [103] [114].

### **a- Mode d'action et propriétés**

Le MTX appartient à la famille des antimétabolites. C'est un analogue de l'acide folique inhibant compétitivement la dihydrofolate réductase, bloquant ainsi la synthèse des bases puriques et pyrimidiques [115] [116].

A forte dose, il est utilisé en chimiothérapie anticancéreuse de par son activité anti-proliférative [116] [117].

Dans la MC, il est utilisé à des doses plus faibles, pour ses effets anti-inflammatoires par accumulation d'adénosine (inhibition de l'AICAR transformylase) entraînant une lymphotoxicité, une diminution de la synthèse d'immunoglobulines et une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires [116] [117].

De plus, le MTX serait doté d'une activité pro-apoptotique sur les lymphocytes T activés [116].

### **b- Indications**

D'après le consensus européen, dans la MC, le MTX est indiqué en deuxième intention, en cas d'échec ou de complications aux thiopurines, dans :

- les situations de cortico-résistance ou cortico-dépendance,



- les rechutes précoces après corticothérapie [115] [119].

### **c- Modalités d'utilisations**

Le MTX est utilisé sous forme injectable, administré par voie intra-musculaire ou sous-cutanée (Methotrexate<sup>®</sup>, Ledertrexate<sup>®</sup> ou Metoject<sup>®</sup>) au rythme d'une injection par semaine, à une dose habituelle de 25 mg qui peut être abaissée à 20 ou à 15 mg par semaine [102] [114].

Les formes orales semblent moins efficaces du fait de la mauvaise absorption. Elles ne sont donc pas ou très peu utilisées [114].

Une coprescription hebdomadaire d'acide folique (5 à 10 mg) doit être réalisée le lendemain ou le surlendemain de l'injection [115].

A l'image des thiopurines, le MTX possède un délai d'action d'en moyenne 2 mois et le traitement sera poursuivi tant qu'il sera bien toléré [102] [103].

### **d- Précautions d'emploi et contre-indications**

Avant l'initiation d'un traitement par MTX, des bilans hématologiques, hépatiques, rénaux et respiratoires doivent être effectués à la recherche de contre-indications ou de précautions d'emploi.

Le MTX ne doit pas être utilisé en cas d'hépatopathie chronique fibrosante sous jacente. Les hépatopathies doivent donc être recherchées, notamment chez les sujets à risques (obèses et alcooliques). De même, les insuffisances rénale et respiratoire constituent également des contre-indications à rechercher.

Le MTX, tératogène, expose le fœtus à la survenue de malformations. La grossesse est donc formellement contre-indiquée et une contraception sans faille est indispensable pendant toute la durée du traitement et jusqu'à trois mois après son arrêt. Chez l'homme, il est recommandé de s'abstenir de procréer pendant et jusqu'à cinq mois après l'arrêt du traitement.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués ainsi que certains médicaments antifoliques (Bactrim<sup>®</sup>), ceux ayant un effet sur l'élimination rénale (AINS, salicylés, ciclosporine...) et l'azathioprine [102] [115] [116].

### **e- Effets indésirables**

Les effets indésirables du MTX, essentiellement dose-dépendants, sont beaucoup plus rares et moins graves que dans les indications cancérologiques.

Des effets secondaires mineurs sont fréquents (10 à 40 % des cas). Ils apparaissent quelques heures après l'injection. On parle de syndrome post-injection qui associe fatigue, malaises, céphalées, vertiges et nausées et des ulcérations buccales. Il peut conduire certains malades à préférer une injection le week-end et à utiliser une prémédication (dompéridone et paracétamol).

La toxicité sévère et aigue est rare (inférieure à 5 %). Le MTX peut être myélotoxique tout au long de son utilisation. Des pneumopathies intersticielles immuno-allergiques peuvent survenir avec, pour signes d'appel, toux, fièvre et dyspnée qui nécessitent l'arrêt du traitement. La toxicité hépatique est annoncée par une cytolyse hépatique qui peut aboutir à une fibrose voire une cirrhose si le traitement est poursuivi.

Les fonctions hépatiques et rénales ainsi que la NFS doivent donc être donc surveillées pendant toute la durée du traitement [102] [115] [117].

### **3- La ciclosporine**

La ciclosporine est un immunosuppresseur largement utilisé dans les traitements anti-rejets chez les personnes ayant subi une transplantation d'organe. Dans la MC, elle peut être utilisée hors AMM, dans de très rares occasions, chez des malades réfractaires aux traitements conventionnels [103] [118].

#### **a- Mode d'action et propriétés**

La ciclosporine est un polypeptide d'origine fongique. Elle inhibe de façon sélective la production, par les lymphocytes T amplificateurs, de cytokines telles que l'IL-2 et l'IFN- $\gamma$ , aboutissant à une inhibition de la réaction à médiation cellulaire mais aussi de la réaction à médiation humorale T dépendante [103] [115].

#### **b- Indications**

L'absence d'études à grande échelle, la difficulté de mise en place du traitement ainsi que de graves effets indésirables potentiels cantonnent l'utilisation de la ciclosporine à un très petit nombre de personnes [118] [119].

Les indications sont donc marginales et réservées à des situations d'impasse thérapeutique, dans :

- les poussées sévères ne répondant pas à la corticothérapie intraveineuse, où l'on obtient en une à deux semaines une rémission dans 40 à 80 % des cas.

L'effet n'étant que suspensif, le traitement est en général relayé par l'azathioprine [118] [119].

- les lésions ano-périnéales complexes, où l'on obtient, dans la majorité des cas, une amélioration voire une fermeture des fistules. Mais, là encore, l'effet n'est que suspensif [119].

### **c- Modalités d'utilisation**

Le traitement par ciclosporine est initié en milieu hospitalier par perfusion intraveineuse continue (Sandimmun<sup>®</sup> injectable) à la dose de 3 à 4 mg/kg/jour pendant quelques jours. Par la suite, il est relayé par la voie orale (Néoral<sup>®</sup> ou Sandimmun<sup>®</sup> capsules) pendant deux à six mois. L'effet de la ciclosporine étant que suspensif, une fois la réponse au traitement obtenue, le médecin associe un autre immunosuppresseur, en général l'azathioprine afin de maintenir la rémission [118] [119].

### **d- Précautions d'emploi et contre-indications**

Avant la mise en place du traitement, des bilans hépatiques et rénaux doivent être réalisés. En effet, les insuffisances hépatique et rénale constituent une contre-indication.

L'allaitement est contre-indiqué. En revanche, si les autres traitements ont échoué, la ciclosporine peut être utilisée en cas de grossesse et sous surveillance stricte.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués.

La ciclosporine est contre-indiquée avec les inducteurs enzymatiques tels que le millepertuis, l'orlistat et le tacrolimus.

L'érythromycine, l'amiodarone, les antagonistes calciques, la pristamycine, les statines, certains dérivés azolés, certaines anti-protéases... doivent être évités car ils augmentent les concentrations de ciclosporine et donc la toxicité potentielle.

Les sels de potassium et les diurétiques épargneurs de potassium doivent être évités car ils peuvent, surtout en cas d'insuffisance rénale, provoquer une hyperkaliémie potentiellement grave [115] [118] [119].

### **e- Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents (50 % des cas) sont l'hypertension artérielle et des paresthésies au niveau des mains et des pieds. Les tremblements, une

hypertrichose, un épaissement des gencives et un syndrome oedémateux de la face sont également souvent retrouvés.

L'insuffisance rénale dose-dépendante est la toxicité organique la plus fréquente et la plus grave. Elle impose un dosage très régulier de la créatininémie, au préalable puis pendant le traitement et la ciclosporinémie doit être maintenue dans la zone non toxique (< 300 ng/mL).

L'existence d'une hypomagnésémie et/ou d'une hypocholestérolémie en début de traitement expose à un risque de convulsions. Il est nécessaire de rechercher et de corriger ces troubles avant d'initier le traitement.

Une perturbation du bilan hépatique (augmentation de la bilirubinémie, des phosphatases alcalines, des gamma-GT et des transaminases) ainsi qu'une hyperuricémie, responsable d'une crise de goutte, sont possibles.

Les infections, en particulier opportunistes, telles que les pneumocystoses, sont à craindre et à surveiller, notamment en période d'association à d'autres IS. Un traitement prophylactique peut être mis en place.

Actuellement, les anti-TNF $\alpha$  représentent une meilleure alternative thérapeutique dans le cadre des poussées sévères et des lésions péri-anales complexes de la MC [115] [118] [119].

## **C- Les anti-TNF $\alpha$**

L'utilisation des anti-TNF $\alpha$ , à partir de la toute fin des années 90, a révolutionné le traitement des MC réfractaires actives. Aujourd'hui, trois anti-TNF $\alpha$  ont une efficacité démontrée dans la MC et leur utilisation a permis d'améliorer significativement la qualité de vie des patients. Cependant, cette classe thérapeutique doit être utilisée à bon escient afin de prévenir les risques liés au traitement ainsi qu'une éventuelle perte d'efficacité dans le temps [103] [120].

### **1- Mode d'action et propriétés**

Le TNF- $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire possédant un rôle clef dans la MC. Sa production permet d'entretenir de nombreux mécanismes responsables de l'installation d'une inflammation chronique [26].

Les anti-TNF $\alpha$  sont des anticorps monoclonaux produits grâce à la biotechnologie dirigés contre le TNF $\alpha$ . On parle de biothérapies. Leur action anti-inflammatoire repose sur la neutralisation du TNF $\alpha$  soluble extracellulaire et du TNF $\alpha$  transmembranaire ainsi que sur la lyse de certaines cellules exprimant à leur surface cette cytokine [121].

## **2- Spécialités**

Trois anti-TNF $\alpha$  de structures différentes sont utilisés dans la MC. Le premier à avoir obtenu l'AMM est l'infliximab (Remicade<sup>®</sup>) suivi par l'adalimumab (Humira<sup>®</sup>). Le certozilumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>), quant à lui, ne possède pas d'AMM mais il peut être prescrit en troisième ligne dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) [103] [122] [123].

### **a- L'infliximab (Remicade<sup>®</sup>)**

L'infliximab est un anticorps monoclonal (IgG1) chimérique humain/murin. Il est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans présentant une poussée sévère de la MC n'ayant pas répondu à un traitement bien conduit par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs ainsi que chez les malades présentant une fistule, compliquant la MC, n'ayant pas répondu aux traitements conventionnels (antibiotiques, drainage chirurgical, immunosuppresseur) [103] [122].

Le Remicade<sup>®</sup>, réservé à l'usage hospitalier, se présente sous forme de flacon de 100 mg à reconstituer puis à diluer dans un soluté salé isotonique. Les perfusions en intraveineuse durent une à deux heures et elles sont réalisées lors d'une courte hospitalisation, selon un schéma initial dit d'induction comprenant trois perfusions aux semaines 0, 2 et 6. En cas de bonne réponse, le traitement d'entretien est ensuite mis en place par des perfusions toutes les huit semaines car l'infliximab reste présent 2 à 3 mois dans l'organisme avant d'être détruit [103] [122].

La posologie est ajustée en fonction du poids (5 mg/kg). Celle-ci peut être augmentée jusqu'à 10 mg/kg ou l'intervalle entre deux perfusions peut être raccourci en cas de baisse de l'efficacité [103] [122].

### **b- L'adalimumab (Humira<sup>®</sup>)**

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant et donc théoriquement moins immunogène que l'infliximab.

Il est indiqué lors des poussées sévères et non contrôlées de la MC, en dépit de l'utilisation de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs. Il est également utilisé en deuxième intention en cas de poussées sévères chez les malades précédemment traités avec succès par infliximab lorsque le traitement est devenu inefficace ou mal supporté [103] [123].

L' Humira® possède l'AMM dans la MC depuis 2007. Il est disponible en pharmacie de ville. Il se présente sous deux formes, stylo ou seringue pré-remplie, pour injection sous-cutanée. Il est également administré selon un schéma d'induction comprenant une injection aux semaines 0 et 2, avec deux possibilités, soit une dose de 160 mg au début puis 80 mg après deux semaines, soit une dose initiale de 80 mg suivie d'une dose à 40 mg. En cas de bonne réponse, le traitement d'entretien est mis en place à raison d'une injection de 40 mg toutes les deux semaines pouvant être rapprochées toutes les semaines si le médecin le juge nécessaire [103] [121] [123].

Le traitement peut être administré à domicile par une infirmière ou par le malade lui-même ou un de ses proches après une formation technique [123].

### **c- Le certolizumab pegol (Cimzia®)**

Le certolizumab pegol correspond à un fragment Fab d'un anticorps anti-TNF $\alpha$  totalement humain conjugué à une molécule de polyéthylène-glycol, permettant d'augmenter sa biodisponibilité et sa durée de demi-vie [103] [121].

Le Cimzia® ne possède pas encore d'AMM dans la MC. Il est actuellement soumis à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans cette indication où il est utilisé en troisième ligne en cas d'échec des autres anti-TNF $\alpha$  [103] [121].

Le traitement d'induction consiste en trois injections de 400 mg par voie sous-cutanée aux semaines 0, 2 et 4 puis une injection de 400 mg toutes les quatre semaines en traitement d'entretien [103] [121].

### **3- Effets attendus**

L'avènement de ces traitements représente un progrès réel dans la prise en charge de la MC, face aux situations d'impasses que peuvent constituer les échecs ou les intolérances aux traitements conventionnels [103] [121].

Dans le traitement d'attaque des poussées, les études ont montré que l'infliximab induit une réponse clinique chez 90 % des malades. Par la suite, les traitements d'entretien permettent le maintien en rémission, avec une cicatrisation des lésions

endoscopiques et une diminution de la fréquence des hospitalisations et des interventions chirurgicales [121].

De plus, l'infliximab a montré son efficacité sur les manifestations extra-intestinales, articulaires (spondylarthropathies, arthrites périphériques), cutanées (pyoderma gangrenosum, érythème noueux), oculaires (uvéïtes) [121]...

En cas de perte de réponse ou d'intolérance à l'infliximab, l'adalimumab et le certozilumab pegol constituent des jokers thérapeutiques qui peuvent se montrer efficaces en deuxième ligne sur les mêmes indications [121].

Les excellents résultats des anti-TNF $\alpha$  font suggérer à de plus en plus de thérapeutes les bienfaits d'une introduction plus précoce sans attendre des phénomènes de cortico-résistance, de cortico-dépendance, d'intolérance ou d'échec des IS, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque d'évolution péjorative[121].

Cependant, les traitements par anti-TNF $\alpha$  présentent des contraintes et exposent à des risques importants.

#### **4- Précautions d'emploi et contre-indications**

Avant de débiter un traitement par anti-TNF $\alpha$ , le médecin doit s'assurer de l'absence de contre-indication ou de situation qui nécessite des précautions particulières. Il faut donc s'assurer de l'absence :

- d'infections : tuberculose, hépatite B, SIDA...,
- d'abcès, notamment dans le traitement des fistules,
- de maladies cardiaques,
- de cancers au cours des cinq dernières années,
- de maladies neurologiques [121] [122] [123].

Comme avec tous les médicaments immunodépresseurs, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués [122].

Des réactions d'hypersensibilité systémiques ou locales sont assez fréquemment observées. Elles s'expliquent par la formation d'anticorps dirigés contre les anti-TNF $\alpha$ . On parle d'immunisation. Ce risque est plus important avec l'infliximab du fait de sa nature chimérique et il justifie l'hospitalisation et la surveillance pendant et après la perfusion [121] [122] [123].

## **5- Effets indésirables**

Tous les anti-TNF $\alpha$  exposent à des complications similaires [121].

### **a- Risque infectieux**

Lors de l'utilisation des anti-TNF $\alpha$ , le malade présente un risque d'infections graves de l'ordre de 5 %. C'est en particulier le cas pour la tuberculose. Cependant l'identification des personnes à risques (antécédents, cas dans l'entourage, voyages en zones à risques) a permis de diminuer le risque sans pour autant le faire disparaître [121] [122] [123].

D'autres infections opportunistes (histoplasmosse, pneumocystose, légionellose, listériose...) peuvent survenir le plus souvent chez les patients traités de façon concomitante par IS [121].

### **b- Phénomène d'immunisation**

Les réactions systémiques d'hypersensibilité immédiates peuvent survenir avec les trois anti-TNF $\alpha$  mais elles sont plus fréquentes avec l'infliximab (moins de 5 % des cas). Il peut s'agir de malaise, de fièvre, d'urticaire, de palpitations, de dyspnée, de douleurs thoraciques ou d'hypotension. Il est possible de prévenir ou de minimiser ces effets en ralentissant la vitesse de perfusion ou par l'administration d'un traitement antiallergique [121] [122] [123].

Des réactions d'hypersensibilité retardées (fièvre, douleurs articulaires et musculaires) sont plus rarement observées (0,2 % des cas), elles surviennent 5 à 10 jours après la perfusion ou l'injection [121] [122] [123].

### **c- Autres effets indésirables**

Des éruptions cutanées sont parfois observées, ressemblant à de l'eczéma ou du psoriasis. Elles sont le résultat d'une inflammation paradoxale. Ces manifestations s'améliorent à l'arrêt du traitement et elles ne doivent pas être confondues avec une infection cutanée [121] [122] [123].

D'autres effets indésirables ont été signalés, mais ils sont beaucoup plus rares et la responsabilité des anti-TNF $\alpha$  reste encore incertaine. Parmi ceux-ci on note des cas d'insuffisance cardiaque, d'hépatite, de leucopénie, de maladies neuro-dégénératives ou de lupus [121] [122] [123].



Enfin, certaines études montrent une augmentation de la prévalence des néoplasies chez les personnes traitées par anti-TNF $\alpha$ . Le risque de développer un lymphome serait faible mais réel [121] [122] [123].

Aujourd'hui, afin d'optimiser le traitement des MICI en général, et de la MC en particulier, la recherche en biothérapie se tourne vers d'autres cibles thérapeutiques que le TNF $\alpha$ . Par exemple, l'administration de cytokine anti-inflammatoire (IL-10, IL-11) ou l'inhibition de l'adhérence cellulaire (anti-intégrine) constituent un nouvel espoir dans le traitement de la MC [103].

En parallèle des traitements de la MC, qui visent à traiter les poussées et maintenir une rémission, les médecins sont amenés à prescrire des traitements adjuvants.

Les antalgiques, de palier I et II, ainsi que les antispasmodiques sont utilisés pour lutter contre les douleurs parfois intenses des patients.

Des antibiotiques peuvent constituer, dans les formes surinfectées, un traitement d'appoint de la MC. Le métronidazole et la ciprofloxacine sont particulièrement utilisés pour leur tropisme digestif, notamment, dans la prise en charge des LAP et des pochites (inflammation du réservoir iléal après résection chirurgicale complète).

Enfin, dans certains cas, des médicaments visant à diminuer les symptômes digestifs sont prescrits. C'est le cas des ralentisseurs du transit (lopéramide), des pansements digestifs (diosmectine) ou encore des résines chélatrices des sels biliaires (colestyramine).

## **D- Escalade thérapeutique**

La stratégie thérapeutique conventionnelle dans la MC est fondée sur une escalade thérapeutique en fonction de l'évolution clinique de la maladie [124].

Les premières lignes thérapeutiques sont constituées des aminosalicylés et des corticoïdes topiques ou systémiques. Le recours aux IS se fait lorsqu'il existe une cortico-dépendance ou une cortico-résistance. A partir des années 2000, les anti-TNF $\alpha$  ont été utilisés dans les cas de résistance aux IS et aux cures répétées par corticoïdes [124].

Cette stratégie d'escalade thérapeutique n'a cependant pas permis de diminuer significativement le recours à la chirurgie et elle n'a pas fondamentalement modifié l'histoire naturelle de la maladie [124].

Ces constatations poussent, aujourd'hui, les spécialistes à introduire de plus en plus tôt et de plus en plus fréquemment les IS et les anti-TNF $\alpha$ , chez des patients reconnus comme présentant des risques de développer une MC sévère, afin de minimiser le risque d'apparition de complications et le recours à la chirurgie. Cette approche initiale plus agressive comprend plus de risques. Il est donc important, pour les spécialistes, de savoir si leurs patients sont prêts à accepter les risques d'effets secondaires sévères en échange d'une meilleure efficacité thérapeutique (tableau 4 et 5) [124].

Présentation clinique et activité	Options thérapeutiques
Maladie légère-moderée	Sulfasalazine 2-4 g/j* Budénoside 9 mg/j Alternatives : Mésalazine p.o. 3,2-4 g/j Métronidazole 10-20 mg/kg et ciprofloxacine 1 g/j
Maladie modérée-sévère	Prednisone 40-60 mg/j** Alternatives : Infliximab 5 mg/kg i.v. à 0, 2 et 6 semaines*** Adalimumab 160 mg s.c., 80 mg s.c. et 40 mg s.c. aux semaines 0, 2 et 4 Certolizumab 400 mg s.c. aux semaines 0,2 et 4 Si infection ou abcès : antibiotiques et/ou drainage chirurgical ou percutané
Maladie sévère-fulminante	Hospitalisation, stéroïdes i.v.** , antibiotiques i.v. Sonde naso-gastrique en cas d'obstruction Nutrition entérale ou parentérale si patient incapable d'absorber les calories requises Alternatives : Infliximab, adalimumab ou certolizumab aux doses indiquées ci-dessus
Maladie corticorésistante	Azathioprine (2-2,5 mg/kg) ou 6-mercaptopurine (1-1,5 mg/kg) Alternatives : Méthotrexate 25 mg/sem s.c. + acide folique 5 mg/sem p.o. Infliximab 5 mg/kg i.v. à 0, 2 et 6 semaines*** puis toutes les 8 semaines
Maladie fistulisante	Metronidazole 10-20 mg/kg + ciprofloxacine 1 g/j, drainage si abcès Azathioprine (2-2,5 mg/kg) ou 6-mercaptopurine (1-1,5 mg/kg) Infliximab 5 mg/kg i.v. à 0, 2 et 6 semaines*** Alternative : Méthotrexate 25 mg/sem s.c. + acide folique 5 mg/sem p.o.
* En cas de maladie colique. ** Stéroïdes contre-indiqués en cas d'abcès ou d'autres complications infectieuses. *** Infliximab contre-indiqué si abcès ou infection non contrôlée ; un schéma régulier de perfusion devrait être instauré pour prévenir l'apparition d'anticorps aux agents anti-TNF- $\alpha$ .	

Tableau 4 : Traitement de la maladie de Crohn en phase aiguë

Présentation clinique et activité	Options thérapeutiques
Maladie légère-modérée	Sulfasalazine 2-4 g/j *
Maladie modérée-sévère	Azathioprine (2-2,5 mg/kg) ou 6-mercaptopurine (1-1,5 mg/kg) Alternatives : Méthotrexate 15 mg/sem s.c. + acide folique 5 mg/sem p.o. Infliximab 5 mg/kg i.v. toutes les 8 semaines ** Adalimumab 40 mg s.c. toutes les 2 semaines Certolizumab 400 mg s.c. toutes les 4 semaines
Maladie cortico-dépendante	Azathioprine (2-2,5 mg/kg) ou 6-mercaptopurine (1-1,5 mg/kg) Alternatives : Méthotrexate 15 mg/sem s.c. + acide folique 5 mg/sem p.o. Infliximab 5 mg/kg i.v. toutes les 8 semaines **
* En cas de maladie colique. ** Un schéma régulier de perfusion devrait être instauré pour prévenir l'apparition d'anticorps aux agents anti-TNF- $\alpha$ .	

Tableau 5 : Traitement d'entretien de la maladie de Crohn

## **II- Prise en charge chirurgicale de la maladie de Crohn**

Malgré l'amélioration des traitements médicaux et des stratégies thérapeutiques, la chirurgie reste une composante essentielle dans la prise en charge de la MC. On considère qu'environ 15 à 20 % des patients subiront une chirurgie d'exérèse intestinale un an après le diagnostic et 50 % après 10 ans. Après cette première chirurgie, le taux de récurrence clinique sur l'intestin restant nécessitant un nouveau geste chirurgical se situe entre 25 à 65 % à 10 ans. 5 à 10 % des patients auront une troisième intervention, 12 % une stomie définitive et 1,5 % présenteront au final un syndrome du grêle court [125].

A l'exception des rares formes compliquées révélant la MC, la chirurgie est toujours précédée d'un traitement médical, lequel est souvent remis en place en postopératoire afin de prévenir les rechutes [125].

Il est important, pour les médecins, d'avoir recours à la chirurgie au bon moment dans l'histoire de la maladie, afin d'éviter au maximum les situations où celle-ci serait plus délétère que bénéfique de part ses conséquences nutritionnelles, fonctionnelles et psychologiques [125].

Il est donc indispensable, pour les chirurgiens, de connaître les « bonnes indications » de la chirurgie dans la MC [125].

### **A- Les indications de la chirurgie**

La chirurgie est une solution de recours en cas d'échec, d'inefficacité ou de contre-indication de toutes les thérapeutiques médicales. Elle a pour but d'améliorer la qualité de vie des malades et de permettre le plus possible de leur éviter des hospitalisations répétées pour des poussées mal contrôlées par les médicaments. Elle doit permettre un contrôle satisfaisant des lésions, tout en réalisant une résection intestinale la plus économique possible afin de maintenir le plus longtemps possible le schéma corporel du malade, c'est-à-dire d'éviter un maximum la réalisation de stomies [125].

De ce fait, certaines indications semblent évidentes. C'est le cas de certaines formes sévères et compliquées, sténosantes ou perforantes, résistantes aux thérapeutiques [125].

Les formes sténosantes requièrent une intervention en cas de sténoses de longueurs limitées, cicatricielles, et symptomatologiques, réalisant un syndrome de Koening ou en cas de dysplasie voire de cancer [125].

Les formes perforantes requièrent, elles, une chirurgie en cas de péritonite, d'abcès responsables de syndromes occlusifs, de masses abdominales douloureuses en cas d'abcès profonds ou de fistules entéro-cutanées, entéro-vésicales, iléo-iléales ou iléocoliques [125].

En revanche, d'autres situations sont plus difficiles à évaluer, notamment du fait de leurs importantes conséquences délétères et elles ne justifient une chirurgie qu'en cas d'échec d'un traitement médical intensif parfaitement suivi. C'est le cas des récurrences postopératoires après résection, des sténoses multiples du grêle ainsi que des MC colorectales avec atteintes ano-périnéales [125].

Enfin, il n'existe pas d'indication de chirurgie préventive dans la MC, hormis en cas de découverte de lésions dysplasiques [125].

## **B- Différentes interventions pratiquées**

Comme nous l'avons déjà vu, la MC peut toucher n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche à l'anus, avec une prédilection pour l'iléon terminal et la région iléo-caecale. La prise en charge chirurgicale sera donc différente en fonction de la localisation et de la nature des lésions [125] [126].

### **1- Interventions sur l'intestin grêle**

Le principe majeur de la prise en charge chirurgicale des lésions de l'intestin grêle dans la MC est l'épargne digestive, afin d'éviter la survenue d'une insuffisance intestinale avec un syndrome du grêle court, conséquence de résections répétées ou trop étendues [125] [126].

#### **a- Dans les formes sténosantes**

Les résections iléo-caecales pour sténoses symptomatiques de l'iléon terminal sont les interventions le plus souvent réalisées dans la MC. Elles sont minimales et limitées aux zones macroscopiquement atteintes. Dans la plupart des cas, le rétablissement de la continuité digestive est réalisé dans le même temps. Ce type d'intervention est généralement très bien toléré et la mortalité opératoire est considérée comme nulle ou quasi-nulle. Cependant, certains facteurs de complications septiques postopératoires telles qu'une albuminémie inférieure à 30 g/L, une corticothérapie préopératoire ou la découverte d'une fistule ou d'un abcès lors de l'intervention, incitent les chirurgiens à différer le rétablissement de la continuité intestinale par anastomose et à réaliser une stomie temporaire chez les patients à risques [125] [126].

#### **b- Dans les formes perforantes**

Les péritonites représentent moins de 3 % des indications chirurgicales. En cas de péritonites généralisées par perforation de l'intestin grêle au niveau des lésions,

l'intervention est réalisée en urgence. Le chirurgien réalise alors une résection intestinale emportant la perforation en passant au plus près des lésions. Dans ce cas, une stomie est toujours de mise du fait du caractère septique du terrain et de la méconnaissance de l'état du côlon sous-jacent. Le rétablissement de la continuité digestive a lieu 2 à 3 mois plus tard [125] [126].

Environ 21 % des formes iléales de la MC peuvent se compliquer d'un abcès intra-abdominal. Le traitement consiste tout d'abord en un drainage de l'abcès sous contrôle échographique ou tomodensitométrique pendant 6 à 10 jours associé à une antibiothérapie adaptée. Une chirurgie peut être envisagée 6 semaines plus tard. Elle consiste en une résection permettant un rétablissement immédiat de la continuité digestive [125] [126].

Dans le cas des fistules iléo-vésicales et iléo-sigmoïdiennes, l'orifice fistuleux est en général fermé par une suture simple qui peut être associée à une résection colique à minima dans les fistules iléo-sigmoïdiennes. Dans le cas des fistules entéro-cutanées, le traitement chirurgical qui était de mise jusqu'à très récemment et de plus en plus remplacé par un traitement par anti-TNF $\alpha$  qui montre une grande efficacité dans cette indication [125] [126].

### **c- La chirurgie des récurrences ou des formes étagées**

Ces deux situations sont problématiques. Ce sont elles qui exposent les malades au plus grand risque d'apparition d'un syndrome du grêle court du fait des résections étendues ou multiples.

En cas d'antécédents de résection, les récurrences surviennent toujours au dessus de l'anastomose. La résection ne sera indiquée qu'en cas d'échec au traitement médical suivant le même principe d'épargne digestive, afin de conserver le plus possible d'intestin grêle sain.

En cas de sténoses multiples, diffuses et éloignées, il ne faut jamais effectuer une résection unique emportant toutes les sténoses. Le choix doit se faire entre plusieurs résections intestinales ou la réalisation d'une stricturoplastie, acte qui consiste à ouvrir largement la sténose puis à réaliser une suture transversale afin d'en élargir le diamètre [125] [126].

## **2- Interventions sur le côlon et le rectum**

La prise en charge chirurgicale des atteintes coliques et rectales a pour objectif premier de retarder au maximum la réalisation d'une coloprotectomie totale avec iléostomie terminale définitive.

Dans cette optique, différentes interventions peuvent être proposées en fonction du type et de la topographie des lésions [125] [126].

#### **a- La colectomie segmentaire**

Cette intervention est réalisée selon le même schéma que les résections de l'intestin grêle. Elle présente donc l'avantage d'une épargne du côlon sain mais elle expose à un risque de récurrence précoce alors que la réalisation d'une colectomie totale supprime de manière définitive le risque de rechute [125] [126].

#### **b- La colectomie subtotale**

La colectomie subtotale est une intervention réalisée en urgence face à une colite aiguë grave (mégacôlon toxique, colectasie, péritonite par perforation colique, hémorragie massive). Elle consiste à enlever la quasi totalité du côlon sain et à réaliser une iléostomie et une sigmoïdostomie. Le rétablissement de la continuité digestive a lieu en général 2 à 3 mois plus tard par la réalisation d'une anastomose iléo-rectale [125] [126].

#### **c- La colectomie totale avec anastomose iléo-rectale**

Cette intervention est indiquée à froid en cas de colite résistante au traitement médical, de colite compliquée par une sténose symptomatique ou en cas de colite compliquée d'une dysplasie sévère ou d'un cancer colique invasif. Elle permet la conservation de l'ampoule rectale, de la charnière recto-sigmoïdienne et des derniers centimètres du côlon sigmoïde, permettant ainsi d'obtenir un résultat fonctionnel satisfaisant avec un maintien de la continence anale dans 90 % des cas [125] [126].

#### **d- La coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale**

En cas d'atteinte colorectale, il est possible d'envisager la réalisation d'une anastomose iléo-anale, chez des patients ne présentant pas d'atteinte au niveau ano-périnéal et de l'intestin grêle en alternative à une iléostomie définitive [125] [126].

#### **e- La coloproctectomie totale avec iléostomie définitive**

Cette intervention est indiquée en dernier recours en cas de MC de localisation colorectale avec microrectum et LAP sévères compromettant la fonction

sphinctérienne (fistules complexes, fistules recto-vaginales, incontinence.) Elle constitue une solution ultime car elle est souvent réalisée chez des malades jeunes et elle représente un grand traumatisme psychologique. On parle d'amputation abdomino-périnéale [125] [126].

### **3- Traitement chirurgical des lésions ano-périnéales**

Le traitement médical des LAP est souvent efficace. Néanmoins, la présence de LAP sévères résistantes aux traitements tels que des ulcérations, des abcès, des fistules, des sténoses et des troubles en découlant (douleurs, rétrécissement de l'anus, incontinenances) peuvent nécessiter la réalisation de différentes interventions chirurgicales afin de traiter ces complications.

Parmi les nombreuses techniques mises à la disposition des chirurgiens, il est important pour eux de choisir le traitement le plus adapté et d'évaluer le rapport bénéfique/risque entre efficacité et risque de séquelles fonctionnelles [127].

#### **a- Traitement des fistules et des abcès**

Le préalable à ces techniques est un bilan très précis des trajets lésionnels et des collections [127].

Par la suite, les chirurgiens utilisent, dans la majorité des cas, la technique de drainage par sétions (soies ou fils métalliques ou de nylon) qui sont introduits dans les trajets fistuleux et qui permettent le remplacement progressif des tissus inflammatoires par de la fibrose. Ces sétions sont gardés en place pendant une durée moyenne de six mois et ils permettent plus de 50 % de guérisons des fistules complexes ou hautes sans récurrence dans deux tiers des cas [127].

Lorsque le drainage par sétions a été efficace et que le trajet fistuleux est complètement asséché, le chirurgien peut effectuer par la suite une fistulotomie dans les cas où les fistules sont superficielles. Cette technique consiste à inciser la peau et le tissu sous-cutané en s'assurant qu'il n'y ait pas ou peu de sphincter à sacrifier, et elle permet d'obtenir la cicatrisation dans 90 % des cas [127].

Si les trajets sont plus profonds, le chirurgien peut alors choisir d'injecter une colle biologique ou d'insérer un plug, cône de sous-muqueuse de porc lyophilisé biodégradable, facilement colonisé par les fibroblastes jusqu'à cicatrisation [127].



## **b- Traitement des sténoses anales et rectales**

En fonction de l'importance de la sténose et de son retentissement fonctionnel (diarrhée sanglante, douleurs anales sévères, souillures anales, incontinence), le chirurgien devra choisir entre une dilatation sous anesthésie générale, réservée aux sténoses courtes, qui consiste à faire passer des « bougies » de différents calibres par voie rectale au niveau de la sténose, et des interventions chirurgicales complexes appelées plasties anales [127].

## **c- Place des stomies dans la maladie de Crohn ano-rectale**

En cas de MC ano-rectale, il est possible de mettre en place une stomie temporaire de dérivation des matières fécales permettant de mettre au repos la ou les zones lésées [127].

Cette stomie d'amont est proposée lorsqu'il existe des symptômes très invalidants (diarrhées rebelles aux traitements, rectites réfractaires, sténoses serrées...) et elle permet d'améliorer la qualité de vie du patient (absence de souillures anales, suppression des poly-exonérations...). En cas de fistules anales, rectales ou vaginales, elle permet d'éviter les écoulements et les infections et de favoriser la cicatrisation [127].

Lorsque les symptômes et la situation s'améliorent, le rétablissement de la continuité digestive peut être envisagé mais le malade doit être prévenu que le retour des matières fécales aux niveaux anal et rectal pourra à nouveau entraîner des troubles [127].

Enfin, dans les formes les plus graves, en cas de lésions irréversibles du rectum associant une sténose intense, de nombreux trajets fistuleux et une diarrhée profuse, en cas d'incontinence anale très sévère, ou en cas de découverte d'un cancer du rectum ou de l'anus, l'indication d'amputation abdo-périnéale sera posée [127].

## **C- Conséquences du traitement chirurgical**

La chirurgie est toujours choisie en cas d'échec aux thérapeutiques médicales afin d'améliorer fortement la qualité de vie des malades face à des manifestations cliniques devenues très pénibles [125].

Cependant, elle n'est pas dénuée de conséquences d'ordre physiques et psychologiques.

## **1- Conséquences des chirurgies proctologiques des lésions ano-périnéales**

Les suites de la chirurgie des LAP sont souvent très douloureuses et elles nécessitent un traitement antalgique adapté. Ces douleurs imposent, en post-opératoire et pendant quelques jours, la station assise aux malades et l'utilisation d'une bouée en caoutchouc à placer sous les fesses [125].

Des soins infirmiers sont souvent nécessaires en cas de dermites ou de lésions qui suppurent [125].

## **2- Les stomies**

Une stomie digestive est l'abouchement d'un morceau de l'intestin à la peau, permettant l'évacuation des selles et des gaz qui se fait dans une poche de recueil [128]. La stomie correspond à de la muqueuse. Elle est insensible et indolore [129].

La stomie peut être provisoire en cas de colites graves, de résections grêliques associées à des facteurs de risques septiques postopératoires, de péritonites ou d'abcès.

Dans certains cas de maladies actives réfractaires, une stomie de dérivation peut-être proposée, sans ablation d'intestin, cette stomie permet de mettre au repos le reste du tube digestif dans lequel le transit ne circulera plus.

Dans ces différents contextes, le rétablissement de la continuité digestive par anastomose se fait dans un délai plus ou moins long.

Enfin, la stomie peut-être définitive en cas d'amputation abdomino-périnéale [125].

### **a- L'iléostomie**

La réalisation d'une iléostomie (figure 9) permet de relier, grâce à des sutures, l'iléon à un orifice réalisé dans la peau de la paroi abdominale. Comme nous l'avons vu, l'iléostomie est réalisée lorsque les chirurgiens désirent conserver la continuité des deux segments sectionnés mais qu'ils ne peuvent pas le faire dans l'immédiat ou lorsque la conservation du côlon est impossible [130].

La principale fonction du côlon est la réabsorption de l'eau et des électrolytes. De ce fait, en postopératoire, les sujets iléostomisés sont exposés à un risque important de déshydratation [125].

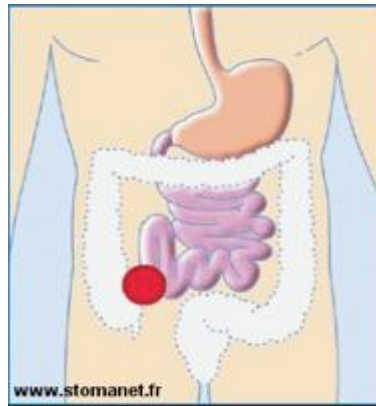


Figure 9 : L'iléostomie

Dans les premières semaines, le débit de la stomie est élevé (environ 1L / jour) et les selles sont très liquides. Au bout de un à deux mois et grâce à une adaptation de l'intestin grêle, qui va devenir capable de réabsorber l'eau et les électrolytes, le débit de la stomie va diminuer de 50 % et les selles vont s'épaissir [125].

Dans les suites immédiates de l'intervention, un régime sans résidu est proposé aux malades afin de mettre l'intestin au repos. Par la suite, le malade peut réintroduire progressivement les fruits, les légumes cuits, les produits laitiers et enfin les légumes crus qui sont les plus difficiles à digérer. C'est alors au sujet de trouver par lui-même les aliments qu'il supporte mal et, ainsi, de choisir de les consommer en petite quantité ou de les écarter [125].

Les conséquences nutritionnelles sont modestes voire nulles en l'absence de pathologie associée du grêle. Il n'y a pas de trouble majeur de l'absorption des macronutriments, hormis de la vitamine B12 (10 % des cas), facilement corrigé par une supplémentation [125].

### b- La Colostomie

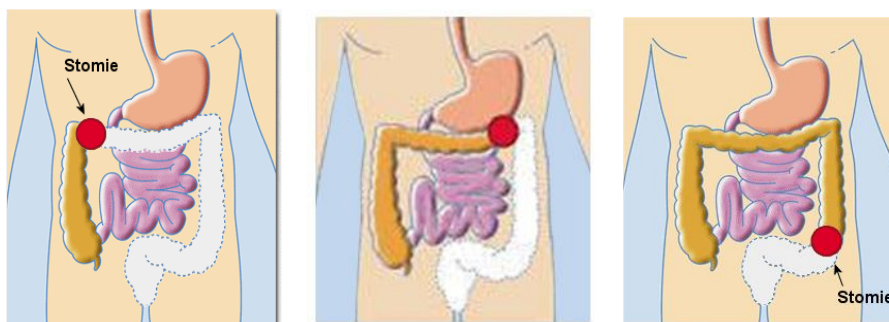


Figure 10 : Colostomie transverse droite, colostomie transverse gauche et colostomie gauche

La colostomie consiste à l'abouchement du côlon à la peau de la paroi intestinale (figure 10). Il existe trois types de colostomie en fonction de la partie du côlon concernée :

- la colostomie transverse droite, caractérisée par des selles semi-liquides et une évacuation abondante,
- la colostomie transverse gauche, caractérisée par des selles pâteuses et une évacuation fréquente,
- la colostomie gauche, caractérisée par des selles solides et intermittentes [128].

### **c- Conséquences des stomies**

La réalisation d'une stomie et les nombreux inconvénients qu'elle implique, sont à l'origine d'un traumatisme pour les malades, d'autant plus fort que la stomie est définitive [125].

En effet, les malades doivent faire face, d'une part, à la modification de leur image corporelle devant l'apparition d'un nouvel organe externe et, d'autre part, à un grand questionnement face aux retentissements de la stomie sur leur vie quotidienne, tant au niveau intime, social que professionnel [131].

Cependant, la réalisation d'une stomie est toujours réalisée chez des malades présentant une qualité de vie très difficile et faisant face à des symptômes très pénibles (douleurs abdominales, diarrhées omniprésentes, incontinence, hospitalisations très fréquentes) [125].

De ce fait, après des débuts toujours difficiles liés à l'acceptation de la situation et à l'adaptation face à une nouvelle organisation du quotidien due aux soins réguliers à apporter à la stomie, les malades « réapprennent à vivre » et 93 % d'entre eux annoncent une qualité de vie bonne ou excellente après quelques mois de stabilisation [125] [131].

Afin d'arriver à un bon résultat, il est primordial que les équipes soignantes, chirurgiens, gastro-entérologues, psychologues et infirmiers stomathérapeutes, préparent les futurs stomisés et leurs familles en amont de l'intervention et les accompagnent par la suite dans les moments les plus durs, leur apportant un soutien moral, des informations techniques sur la manipulation du matériel et des conseils afin d'organiser la vie quotidienne [131] [132].

### **3- Conséquences des résections étendues de l'intestin grêle**

L'intestin grêle a, chez l'adulte, une longueur moyenne de 4 à 5 mètres pouvant varier de 3 à 8 mètres. Il est responsable, à lui seul et dans les conditions normales, de 95 % de l'absorption des nutriments arrivant du duodénum. Ce potentiel fonctionnel est bien largement supérieur aux besoins physiologiques et on considère que seul un mètre de grêle peut permettre une absorption normale des nutriments [133].

De ce fait, suite aux chirurgies du grêle, les troubles de l'absorption n'apparaîtront qu'en cas de résections étendues ou si ces résections intéressent certains sites d'absorption spécifiques situés pour leur majorité au niveau iléal [133].

#### **a- Résections au niveau du jéjunum et du grêle moyen**

Les résections courtes, inférieures à un mètre, sont des interventions rares qui n'entraînent pas de malabsorption significative du fait de la compensation par le grêle restant. Elles nécessitent cependant un suivi régulier de l'état nutritionnel des malades [133].

#### **b- Résections iléales et iléo-caecales**

Ces interventions beaucoup plus fréquentes auront différentes conséquences en fonction de la longueur de la résection [133].

- En cas de résection courte, inférieure à un mètre, associée ou non à une résection colique droite, on retrouve une malabsorption des sels biliaires. Ces sels biliaires non absorbés sont à l'origine d'une diarrhée, en général contrôlée par des ralentisseurs des transit (lopéramide) et des résines chélatrices des acides biliaires (colestyramine). Ce traitement est nécessaire sur une durée de quelques semaines à quelques mois en fonction de l'adaptation du grêle. Si il dure plus longtemps, il risque d'entraîner une stéatorrhée ainsi qu'une malabsorption des vitamines liposolubles et de la vitamines B12, nécessitant un suivi biologique annuel et une supplémentation si nécessaire [125] [133].
- Une résection iléale plus longue, supérieure à un mètre, entrainera une malabsorption des acides biliaires, des acides gras à longues chaînes, des vitamines liposolubles, de la vitamine B12 et parfois du calcium, du magnésium et du zinc [125] [133].

La malabsorption vitaminique justifie un apport dès les suites de la chirurgie en vitamine B12 et en vitamines liposolubles et parfois en minéraux et oligo-éléments [125].

Dans ce contexte, la malabsorption des sels biliaires n'est plus compensable par l'augmentation de la synthèse hépatique et elle s'accompagne d'un épuisement du pool hépatique s'accompagnant à terme d'une malabsorption des graisses. La stéatorrhée n'est alors plus améliorée par la colestyramine et il est nécessaire de diminuer les apports en triglycérides à chaînes longues, remplacés par des triglycérides à chaînes moyennes de substitution [125].

Enfin, la concentration élevée en acides biliaires et en triglycérides de l'eau fécale augmente l'absorption passive par la muqueuse colique des oxalates alimentaires, à l'origine d'une hyperoxalurie et de lithiase urinaire oxalique chez 25 % des malades [125] [133].

### **c- Résections très étendues du grêle**

La MC n'impose que très exceptionnellement une résection très étendue du grêle ne permettant plus une absorption des nutriments capables de maintenir un statut nutritionnel adéquat. On parle alors de syndrome de grêle court aboutissant à une insuffisance intestinale. Une prise en charge nutritionnelle par nutrition parentérale devient alors indispensable [125].

## **III- Prise en charge diététique et nutritionnelle de la maladie de Crohn**

De par ses localisations digestives, ses manifestations cliniques, ses traitements et les conséquences de la chirurgie, la MC peut, comme nous l'avons déjà vu, avoir des conséquences nutritionnelles plus ou moins importantes.

Au sein de la prise en charge, il faut distinguer les simples conseils diététiques portant sur l'alimentation usuelle, qui permettent d'améliorer les symptômes ou de prévenir une altération de l'état nutritionnel et les traitements nutritionnels de la MC qui peuvent s'avérer nécessaires comme thérapeutique adjuvante ou comme traitement de la dénutrition ou de la MC elle-même.

## **A- Conseils diététiques sur l'alimentation usuelle**

Malgré la multiplication des études à ce sujet, aucune à ce jour n'a pu apporter la preuve que tel ou tel aliment pouvait provoquer ou aggraver la MC. L'alimentation n'influe donc pas sur le cours de la maladie.

Il est donc inutile d'imposer aux malades un régime particulier, la règle générale étant de manger de tout, mais de manière équilibrée et en quantité suffisante afin d'assurer un apport nutritif adéquat.

Cependant, à certains stades de l'histoire naturelle de la MC, un régime strict peut permettre d'améliorer les symptômes de la maladie ou de prévenir d'éventuels effets indésirables médicamenteux. Le régime sera alors adapté à chaque individu, tenant compte de l'activité de la maladie (poussée, rémission), de sa localisation, de l'état général du malade et, bien sûr, de sa tolérance et de ses goûts [134] [135].

### **1- Pendant les périodes de rémission**

Dans les situations où tout va bien, les conseils diététiques sont les mêmes que pour la population générale. Rien n'est interdit aux malades, à la condition d'avoir un apport diététique bien équilibré, de manger calmement et de préférer plusieurs petites collations dans la journée à un ou deux repas trop copieux.

Le seul bémol à apporter concerne les cas de sténoses symptomatiques du grêle qui nécessitent l'éviction des aliments susceptibles de constituer un obstacle de type mécanique au niveau du rétrécissement pouvant entraîner des douleurs d'obstruction : les fruits à noyaux (cerises, abricots, prunes...), les fruits secs (amandes, noix, cacahuètes...) et les fruits et légumes à fibres longues et/ou dures (poireaux, céleri, noix de coco, champignons...) [134] [135] [136].

### **2- Pendant les périodes de poussées**

Dans les périodes de poussées de la MC, il est d'usage de prescrire un régime sans résidu, sans amidon et sans lait afin de réduire les risques de diarrhées, de douleurs et d'occlusions.

Les fibres alimentaires sont contenues dans les fruits, les légumes et l'enveloppe des céréales. L'amidon est retrouvé dans le riz, les pommes de terre, le pain et le tapioca... A cela, on ajoute en général les légumes secs, les artichauts et les

champignons contenant des glucides difficiles à digérer. En parallèle, il est usuel de conseiller un apport normal en autres produits laitiers tels que les yaourts et les fromages afin de maintenir une consommation de calcium suffisante.

Ces régimes très restrictifs, s'ils sont suivis à la lettre, ont une durée, adaptée aux symptômes et aux lésions, habituellement assez courte, de trois à quatre semaines. Dès que les signes cliniques s'améliorent ou disparaissent et qu'en pratique les selles redeviennent normales ou presque, le malade peut élargir progressivement son régime en réintroduisant, en premier, les aliments les mieux tolérés, à savoir les fibres les plus tendres (salades, légumes cuits) et le riz dont l'amidon est mieux digéré, jusqu'à retrouver petit à petit une alimentation aussi normale que possible [135] [136] [137].

### **3- Pendant les corticothérapies**

Chaque fois qu'une corticothérapie est envisagée au long cours, des mesures hygiéno-diététiques doivent être prises avant le début du traitement.

Le régime alimentaire recommandé aux malades est fastidieux et il représente une vraie contrainte mais il est primordial afin de prévenir l'apparition des effets secondaires et il est, de manière générale, relativement bien compris et respecté par les malades.

Cependant, ce régime peut être assoupli sur avis médical, en fonction des doses, de la durée du traitement et de la tolérance du malade [137].

#### **a- Corticothérapie et rétention hydrosodée**

La corticothérapie favorise la rétention hydrosodée, pouvant être à l'origine d'oedèmes et d'HTA. Il est donc nécessaire de limiter les apports en sodium par quelques gestes simples tels que :

- cuisiner sans sel et ne pas resaler à table,
- vérifier l'étiquetage des produits alimentaires,
- éviter les aliments riches en sel (charcuterie, fromages, produits de boulangerie, plats cuisinés du commerce, conserves, coquillages et crustacés, « amuse-gueules », condiments, certaines eaux minérales notamment gazeuses...),
- utiliser du sel de régime (Bouillet® ou Xal®) disponible en pharmacie.

Enfin, malgré les contraintes, il est important de changer ces habitudes et de varier l'alimentation afin d'agrémenter le régime qui peut paraître fade et sans saveur. Pour



cela, le malade peut utiliser les épices (poivre, paprika, curry...) les aromates (herbes de provence, ail, oignons...) et fréquenter les magasins ou les rayons spécialisés dans les produits de régime dans lesquels il peut trouver condiments, bouillons, potages, conserves et fromages sans sel [138] [139].

### **b- Corticothérapie et prise de poids**

La corticothérapie entraîne une stimulation de l'appétit et une accumulation et une redistribution des graisses, réversibles à l'arrêt du traitement et non influencées par un régime sans sel.

Ce phénomène peut être à l'origine d'une simple prise de poids, mais également d'une hyperlipidémie, d'une lipodystrophie et d'un diabète chez les sujets prédisposés.

Il est donc important de surveiller régulièrement le poids des malades et d'adapter leur consommation en glucides et en lipides en conséquence.

Il sera souvent nécessaire de limiter la consommation en sucres dits « rapides » (saccharose, miel, confiserie, pâtisseries, biscuits...) et en matières grasses (beurre, crème fraîche, mayonnaise, fritures...) afin de limiter la survenue de ces effets indésirables [138] [139].

### **c- Corticothérapie et fonte musculaire**

Les corticoïdes favorisent, par leur action catabolique, la diminution de la masse musculaire. Pour éviter cela, les malades doivent avoir un apport alimentaire protéique suffisant (viandes maigres, volailles, œufs, poissons, abats, jambon sans sel...) et conserver une activité physique dans la limite de leurs possibilités [138] [139].

### **d- Corticothérapie et déminéralisation osseuse**

La déminéralisation osseuse favorisée par la MC. Elle est accentuée par les effets des corticoïdes sur le métabolisme phosphocalcique [137].

L'ostéoporose cortisonique est quasiment constante pour un traitement au long cours et la première mesure à mettre en œuvre est d'assurer un apport alimentaire riche en calcium (lait demi-écrémé, yaourts), complété d'une boisson naturellement riche en calcium et d'une activité physique régulière adaptée aux malades [137] [138] [139].

Il est souvent nécessaire de prescrire aux malades un traitement substitutif en calcium et en vitamine D associé ou non à un traitement par biphosphonates [137].

## e- Corticothérapie et hypokaliémie

L'action des corticoïdes sur le métabolisme hydro-électrolytique entraîne un risque d'hypokaliémie pouvant être à l'origine de crampes musculaires. L'alimentation doit donc être riche en potassium grâce à la consommation régulière de légumes (pommes de terre, épinards, choux, légumes secs...) et de fruits frais [138] [139].

Il est donc important pour les malades de connaître les aliments autorisés et les aliments déconseillés au cours d'une corticothérapie au long cours (tableau 6)

<b>ALIMENTS DECONSEILLES</b>	<b>ALIMENTS AUTORISES</b>
Sel, sel de céleri	Sel de potassium (sur avis médical) et / ou de magnésium.
Fromages : Cantal, Gruyère, Hollande, Tomme, fromage à tartiner (St Moret, Kiri, crème de gruyère...), Brie, Camembert, Roquefort, Brousse, Chèvre, ...  Flan, crèmes, ...	Lait écrémé ou demi-écrémé.  Laitages naturels : yaourt, petit suisse, fromage blanc, faisselle.  Fromage sans sel ajouté.
Viande en conserve, séchée, fumée.  Poisson en conserve, séché, fumé, pané.  Tous les plats préparés dans le commerce, les farcis type raviolis, tomates farcies, ...	Viande fraîche ou surgelée au naturel.  Volailles.  Abats. Œufs.  Poisson et conserves de poisson sans sel.  Plats élaborés à la maison sans sel et plats cuisinés en conserves sans sel.
Toutes les charcuteries : saucisson, pâtés, jambon cuit ou cru, lardons, boudin, chair à saucisse ...	Pâtés sans sel, jambon sans sel, saucisse sans sel.
Coquillages, crustacés, mollusques, seiche, écrevisses, surimi.	Cuisse de grenouilles.
Légumes en conserve (cuisinés ou au naturel). Légumes surgelés cuisinés.  Potage en brique ou sachet.	Légumes frais ou surgelés naturels, en conserves sans sel. Potage maison ou du commerce sans sel.
Légumes secs et petit pois en conserves.  Pâtes fraîches nature salées.	Pommes de terre, pâtes, riz, semoule, légumes secs à cuire, pâtes fraîches naturelles, petit pois frais ou surgelés naturels.

Fruits confits ou au sirop, compote sucrée. Fruits secs et oléagineux.	Fruits frais crus ou cuits sans sucre. Compotes sans sucres, pur jus de fruits sans sucre ajouté.
Sucre, miel, confiture, gelée, bonbons. Pâtisseries et biscuiteries du commerce, viennoiseries. Levure chimique. Chocolat, céréales pour petit déjeuner.	Pâtisserie maison faite sans sel et sans levure chimique (type tarte) ou faite avec de la levure de boulanger ou des blancs en neige. Edulcorants autorisés. Biscuits sans sel et sans sucre.
Pain et biscottes ordinaires.	Pain et biscottes sans sel.
Beurre salé et demi-sel.	Beurre doux, huiles, margarines, crème fraîche.
Condiments : cornichons, moutarde, câpres, olives. Produits pour apéritif : chips, cacahuètes.	Condiments sans sel.
Sauces du commerce : mayonnaise, glutamate de sodium, Vet-sin, vinaigrette, Nuoc Man, Viandox, Maggi Kub, sauce soja, Ketchup.	Sauces sans sel.
Eau adoucie, eaux gazeuses : Vichy, Vals, Badoit, Le Boulou, Quézac, Hydroxydase... Bière, Vin, Cidre. Sirop, Schweppes, Coca et autres sodas, jus de tomate du commerce. Pastilles Vichy. Bicarbonate de soude. Médicaments effervescents non prescrits.	Eau du robinet ou eau minérale gazeuse ou non (Na inférieur à 20 mg/litre) type (Volvic, Evian, Perrier, Vittelloise, Salvetat,...). Café, thé, infusion, chicorée ... Boissons light (Coca light, Schweppes light).

Tableau 6 : Listes des aliments autorisés et déconseillés lors d'une corticothérapie au long court

#### **4- Régimes après une chirurgie**

Dans les suites immédiates d'une intervention chirurgicale, dès lors qu'elle comporte une résection d'un segment d'intestin, le malade reste initialement à jeun puis il est nourri de manière très légère jusqu'à la reprise d'un transit intestinal stable [134].

Par la suite, le régime prescrit dans la période post-opératoire est en général sans résidu. On parle de régime d'épargne digestive afin de limiter les risques de

survenue de diarrhée et de douleurs abdominales par fermentation excessive [134] [140].

Le résultat sera variable d'un malade à un autre et, en général, le régime pourra être petit à petit élargi après quelques jours à quelques semaines [134] [140].

#### **a- Conduite à tenir en cas de diarrhée**

Certains malades conservent une diarrhée importante, notamment suite à une résection intestinale ou colique, à l'origine d'un risque de déshydratation majeure.

Il est alors essentiel d'apporter une consommation abondante en boissons et en sels par l'intermédiaire de boissons salées (Vichy, bouillons) permettant une prise de poids progressive, un retour à l'équilibre de la diurèse (voisine de 1 L/j) et une quantité suffisante de sodium dans les urines [134] [140].

#### **b- Conduite à tenir en cas de résection étendue du grêle**

Comme nous l'avons vu, une résection étendue du grêle peut être à l'origine d'un phénomène de malabsorption des graisses alimentaires, engendrant une stéatorrhée très marquée [140].

Il faut, dans ce cas, conseiller aux malades de suivre un régime d'épargne digestive et modifier l'apport classique en matières grasses (beurres, huiles, margarines, produits laitiers). Ces produits riches en triglycérides à longues chaînes devront être remplacés par des huiles et des margarines à triglycérides à chaînes moyennes mieux absorbés au niveau digestif et diminuant donc significativement la stéatorrhée [134] [140].

Au long cours, la malabsorption des matières grasses favorise la survenue d'une hyperoxalurie et l'apparition de lithiase oxalique urinaire. Il est alors nécessaire de réduire les apports en aliments riches en oxalate (asperges, épinards, rhubarbe, oseille, thé, café...) et de mettre en place une supplémentation en calcium reponsable de la fixation et de l'élimination des oxalates par voie digestive [134] [140].

#### **c- Conduite à tenir en cas de stomie**

La mise en place d'une stomie n'oblige en aucun cas le malade à suivre un régime particulier. Au contraire, l'alimentation doit être équilibrée et fonction des goûts et de la tolérance du stomisé [141].

Il est cependant nécessaire de respecter une certaine discipline et quelques règles simples :

- manger à heures régulières, dans le calme et lentement en machant bien les aliments afin d'assurer un débit constant à la stomie,
- boire beaucoup d'eau et régulièrement (1,5 à 2 L/j),
- consommer avec modération les aliments favorisant la production de gaz (champignons, choux, navets, artichauts, salsifis, légumes secs, boissons gazeuses...), ceux pouvant irriter la peau autour de la stomie (agrumes, épices fortes, piments, poivrons, tomates, alcool...) et enfin ceux comportant des pépins, des petits grains, des fibres... pouvant bloquer l'ouverture de la poche [141] [142].

En cas de colostomie, une alimentation normale est en général reprise dès le retour au domicile. En revanche, en cas d'iléostomie il est nécessaire d'attendre que l'intestin grêle s'adapte et puisse réabsorber de l'eau, du fait de l'exclusion du côlon. Il sera donc nécessaire de mettre en place dans les premières semaines un régime d'épargne digestive sans résidu afin de limiter les selles liquides plus abondantes qu'auparavant [141].

Par la suite, c'est au stomisé de se construire sa propre expérience, d'élargir au fur et à mesure son alimentation et d'apprendre à connaître ce que tolère ou ne tolère pas son système digestif [141].

En cas de diarrhée, il est important d'augmenter les apports en boissons salées et de supprimer pendant 48 heures les produits laitiers ainsi que les fruits et les légumes (sauf les carottes) et de consommer du riz, de la semoule ou des pâtes [141] [142].

En cas de constipation, il sera également important d'augmenter les apports hydriques, la constipation étant souvent due à une déshydratation des selles, ainsi que la ration de légumes et de fruits et de consommer, en fin de repas, une glace suivie d'un café. Si la constipation persiste, une consultation médicale s'imposera [141] [142].

## **B- Prise en charge des carences et de la dénutrition dans la maladie de Crohn**

Les personnes atteintes de la MC sont exposées à un risque supérieur de carence et de dénutrition par rapport à la population générale. Il est alors nécessaire de compenser cette dénutrition globale ou spécifique afin d'assurer ou de retourner à un état nutritionnel satisfaisant [143].

En outre, certaines techniques de nutrition artificielle peuvent être employées en cas de poussées aiguës ou de complication, notamment en cas d'échec du traitement médical [143].

## **1- Causes des carences et de la dénutrition dans la maladie de Crohn**

La dénutrition est fréquente au cours de la MC active. Elle peut associer une malnutrition protéino-énergétique (à l'origine d'une diminution de l'IMC, de la masse grasse et de la masse maigre, de la force musculaire et du contenu minéral total) et des carences en vitamines et oligo-éléments. On considère globalement que 75 % des malades hospitalisés pour une MC sont dénutris et que un tiers des personnes porteuses d'une MC ont un indice de masse corporelle inférieur à 20 [143] [144].

Les carences et la dénutrition au cours de la MC peuvent avoir plusieurs origines.

La diminution des apports alimentaires est de loin la principale cause de dénutrition au cours de la MC. D'une part, lors des poussées, une anorexie ou peur alimentaire s'installe. Elle est liée à une augmentation des symptômes (troubles dyspeptiques, douleurs abdominales) en période post-prandiale. De plus, les sténoses, les régimes abusifs ainsi que les hospitalisations répétées peuvent être responsables d'une diminution conséquente des ingesta [143] [144].

La malabsorption énergétique joue également un rôle dans la dénutrition, essentiellement en cas d'atteintes étendues de l'intestin grêle ou de résections intestinales étendues. Elle est également responsable d'une partie des carences vitaminiques [143] [144].

L'entéropathie exsudative, en cas d'atteintes sévères, étendues et prolongées, est à l'origine de carences protéiques parfois très importantes [143] [144].

Un saignement chronique au niveau des ulcérations intestinales et/ou un syndrome inflammatoire peuvent être à l'origine d'une carence martiale [143] [144].

Cette dénutrition peut être favorisée par l'apparition d'anomalies métaboliques associant une augmentation de la dépense énergétique de repos, traduisant le désordre métabolique induit par l'inflammation chronique, et une augmentation de l'oxydation des substrats énergétiques, notamment des graisses, à l'origine d'une balance lipidique négative et donc d'une perte de poids et de masse grasse [143] [144].

Enfin, certains médicaments ont un effet néfaste sur le plan nutritionnel. L'azathioprine et le MTX inhibent la déhydrofolate réductase, ce qui entraîne une diminution de l'acide folique. L'utilisation de colestyramine peut entraîner une

diminution de l'absorption des vitamines liposolubles. Mais, c'est surtout la corticothérapie qui est responsable des conséquences métaboliques et nutritionnelles les plus importantes, majoritairement dues à l'augmentation du catabolisme protéique et osseux [143] [144].

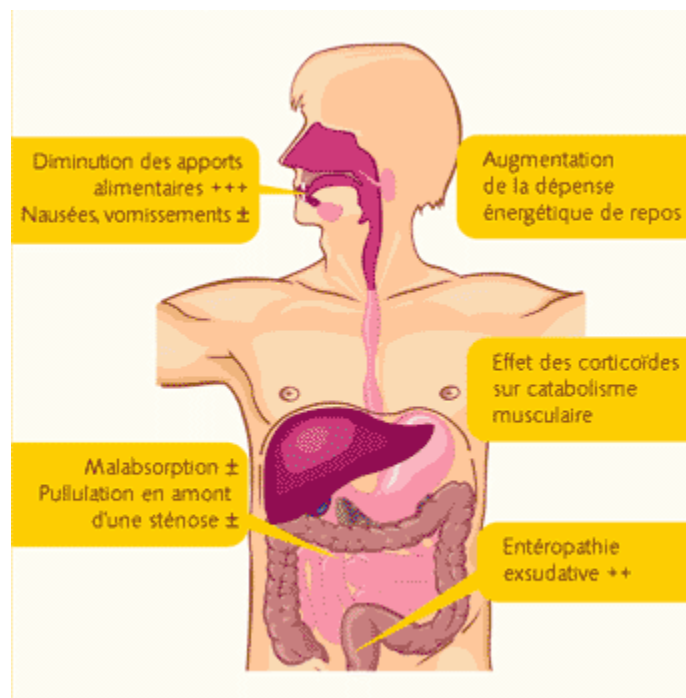


Figure 11 : Principaux facteurs étiologiques de la dénutrition au cours de la maladie de Crohn

## **2- Prise en charge des carences en vitamines et micronutriments**

De nombreux déficits, notamment vitaminiques et calcique, peuvent être observés chez les personnes porteuses d'une MC [143] [144].

Ces déficits peuvent être la conséquence de carence d'apport, d'une éventuelle malabsorption, d'une hyperconsommation ou de la prescription de certains médicaments. Si les conseils diététiques spécifiques ne suffisent pas, il est alors nécessaire de mettre en place une supplémentation [143] [144].

### **a- Les déficits vitaminiques**

D'après les études, on estime à 40 % le risque de développer une carence en vitamines dans la MC [143].

Les déficits les plus souvent rapportés le sont pour la riboflavine (vitamine B2), la biotine, les folates et les vitamines A, B1 C et le  $\beta$ -carotène [143] [144].

Une supplémentation en folinate de calcium (Lederfoline<sup>®</sup> à 5 mg/j) est nécessaire, soit systématiquement, soit devant l'apparition d'une macrocytose chez un malade traité par azathioprine ou MTX et, à un moindre degré, par salazopyrine [143] [144].

Le risque de carence en vitamine B12 est bien connu chez les sujets atteints de MC à localisation iléale avec résection ou non. Ce risque doit faire l'objet d'un dosage sanguin régulier et d'une prévention ou d'un traitement par injection intra-musculaire d'une ampoule dosée à 1000  $\mu$ g de vitamine B12 tous les trois à six mois [143] [144].

Un traitement au long cours par colestyramine peut justifier une supplémentation en vitamines liposolubles[143] [144].

Chez les malades dénutris, les spécialistes peuvent prescrire une supplémentation multivitaminique systématique (Hydrosol polyvitaminé<sup>®</sup>, Alvityl<sup>®</sup>) [143] [144].

#### **b- Les problèmes osseux**

On considère que 30 à 40 % des porteurs d'une MC présentent des signes d'ostéoporose et d'ostéomalacie. Les facteurs de risques sont la dénutrition, des doses cumulatives de corticoïdes, une atteintes jéjunale et la réalisation de résections intestinales.

La corticothérapie nécessite systématiquement une prévention de ces anomalies osseuses par un traitement associant calcium et vitamine D. Lors des corticothérapies au long cours, où le risque de fracture est proche de 50 %, la prescription de biphosphonates est très souvent nécessaire [143] [144].

### **3- Prise en charge de la dénutrition**

La dénutrition se définit par des apports ou des stocks énergétiques et protéiniques insuffisants pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme [145].

Les conséquences de la dénutrition sont nombreuses : diminution des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie des malades, retard de cicatrisation et augmentation des infections secondaires, de la morbidité et de la mortalité [143] [145].

Lors de la prise en charge de la dénutrition, la voie orale devra toujours être privilégiée. Ce n'est que lorsque celle-ci sera insuffisante ou impossible qu'une méthode de nutrition artificielle devra être envisagée [143] [145].



### **a- Diagnostic de la dénutrition**

Dans ce contexte, il est important de diagnostiquer la dénutrition. Pour cela, les médecins ont à leur disposition différentes échelles permettant de mettre en évidence la dénutrition [143] [144] :

- Le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) est un bon moyen diagnostic.

$$\text{IMC} = \text{Poids (kg)} / \text{Taille}^2 (\text{m}^2).$$

> 18,5 : normal - < 18,5 : dénutrition - < 16 : dénutrition sévère

- L'indice de Busby, ou Nutritional Risk Index, permet de mettre en évidence une perte de poids récente et une hypoalbuminémie.

$$\text{NRI} = 1,519 \times \text{albumine (g/L)} + 0,417 (\text{poids actuel/poids usuel}) \times 100$$

> 97,5 : normal – 83,5 - 97,5 : modérément dénutri - < 83,5 : dénutrition sévère

Enfin, dans les cas les plus complexes dans lesquels il existe un syndrome inflammatoire important et des causes multiples d'hypoalbuminémie, c'est le calcul du Pronostic Inflammatory Nutritional Index (PINI) qui s'avère être le meilleur outil pour reconnaître la dénutrition.

Dès lors qu'elle est reconnue, la dénutrition est traitée par des apports alimentaires suffisants, des suppléments, voire une nutrition artificielle entérale ou parentérale[143] [144].

### **b- Les Suppléments Nutritionnels Oraux (SNO)**

Si malgré les mesures diététiques et l'augmentation des apports alimentaires classiques, un malade se retrouve en situation de dénutrition, le traitement fera appel en première intention aux SNO [145].

Les SNO sont des préparations nutritives commerciales, prêtes à l'emploi, concentrées en nutriments essentiels, protéines, lipides, glucides, vitamines, sels minéraux et oligo-éléments [146].

Ils sont disponibles sous forme liquide (boissons lactées, fruitées, soupes), de crèmes, de poudres... Cette diversité de formes mais également de goûts permet d'éviter la lassitude du malade et d'améliorer l'observance des malades [146].

Ils doivent être administrés de préférence à distance des repas, sous forme de collation et venir en complément des repas qui doivent être aussi riches que possible [146].

Certains SNO enrichis en acides gras de la série numéro 3, possèdent des propriétés anti-inflammatoires par l'inhibition de la production de prostaglandines et sont tout particulièrement intéressants à utiliser dans la MC [145].

Les SNO permettent un apport calorique supplémentaire jusqu'à 600 Kcal/j. Si des apports plus importants sont nécessaires, ils sont rarement suffisants et une nutrition artificielle, entérale ou parentérale, est alors indiquée [145].

### **c- La nutrition entérale (NE)**

La NE est une technique de nutrition artificielle consistant en l'apport de nutriments dans le tube digestif par l'intermédiaire d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie percutanée, court-circuitant ainsi la voie orale [147].

La NE représente la technique de choix lorsque le tube digestif est fonctionnel car elle présente l'avantage de prévenir l'atrophie villositaire et de posséder un effet bénéfique sur la stimulation du système immunitaire et sur la réponse inflammatoire. De plus, elle est dix fois moins coûteuse que la nutrition parentérale et le risque de complications graves est moins important [147].

Les solutions nutritives apportées peuvent être des préparations artisanales sous forme de repas semi-liquides qui présentent l'inconvénient de ne pas être assez fluides et de boucher facilement les tubulures et les sondes. De ce fait, les préparations industrielles sont plus largement utilisées. Elles permettent de répondre aux besoins nutritionnels spécifiques des malades. Elles sont dites polymériques lorsqu'elles sont constituées de grosses molécules qui doivent être digérées avant d'être absorbées ou élémentaires ou semi-élémentaires lorsqu'elles sont directement assimilables par l'organisme [147].

Les contre-indications formelles à la NE sont l'occlusion intestinale, les vomissements répétés et incoercibles ou la présence d'une surface intestinale fonctionnelle insuffisante. La mise en œuvre d'une nutrition parentérale sera donc réservée à ces cas de figure [143].

### **d- La nutrition parentérale (NP)**

La NP ou nutrition par voie veineuse corrige ou prévient la dénutrition des patients ayant une insuffisance intestinale aiguë ou chronique [145].

Une NP exclusive est mise en œuvre en cas de contre-indication à la NE. Dans les autres cas, elle peut être complémentaire à une nutrition orale ou entérale lorsque celles-ci ne couvrent pas suffisamment les besoins nutritionnels du malade [143] [145].

La NP se fait par voie veineuse périphérique pour des durées inférieures à trois semaines et par voie centrale si la durée est plus longue. Elle doit, comme toutes les assistances nutritionnelles, être complétée par une supplémentation vitaminique et en oligo-éléments [143] [145].

Dans le cadre de la MC, c'est après une résection intestinale étendue qu'une NP est le plus souvent nécessaire dans les suites de la chirurgie car les pertes hydro-électrolytiques et énergétiques sont souvent majeures [143] [145].

A moyen et long termes, une NP à domicile est indiquée lorsque les capacités d'absorption de l'intestin sont insuffisantes pour couvrir la totalité des besoins énergétiques chez les malades présentant une insuffisance intestinale chronique secondaire à un syndrome de grêle court [143] [145].

Dans un deuxième temps, et après une période d'adaptation environ 50 % des patients dépendants de la NP pourront être sevrés dans un délai moyen de deux ans et retrouver une nutrition orale. Le degré de dépendance est principalement lié à la longueur de l'intestin grêle restant, à la présence ou non du côlon en continuité et au retour d'un appétit conséquent [143] [145].

#### **4- Traitements nutritionnels spécifiques de la maladie de Crohn**

Les techniques de nutrition artificielle peuvent avoir une activité spécifique dans la prise en charge des poussées aiguës et des complications de la MC et elles seront d'autant plus facilement proposées qu'une dénutrition y est associée [144] [145].

Ces techniques sont rarement utilisées en première intention mais plus souvent secondairement en cas d'échec du traitement médical [144] [145].

##### **a- Mécanismes d'action**

Les mécanismes responsables de l'efficacité de la nutrition artificielle ne sont pas bien élucidés. Ils semblent reposer sur la mise au repos de tube digestif et sur l'amélioration de l'état nutritionnel. L'interruption ou la diminution du flux alimentaire endoluminal diminuerait la stimulation immunologique d'origine alimentaire et bactérienne et donc la production de cytokines au niveau des lésions. De son côté, l'amélioration de l'état nutritionnel favoriserait la réparation tissulaire, faisant basculer le processus inflammatoire vers un processus de cicatrisation [144] [148].

Les deux méthodes de nutrition artificielle, NE et NA, associées à un arrêt de l'alimentation orale, ont une efficacité similaire sur les poussées et les complications de la MC. La NP n'a pas montré de supériorité par rapport à la NE dans la mise au repos du tube digestif. C'est donc la NE qui est utilisée en première intention, la NP étant réservée, là encore, aux contre-indications de la NE, occlusions intestinales, fistules digestives à haut débit ou intolérance alimentaire complète.

Les effets thérapeutiques de la nutrition artificielle ont été démontrés depuis les années 70. La NE est efficace dans 50 à 80 % des cas après 3 à 6 semaines de traitement, indépendamment de la localisation de la maladie. Malgré ces résultats, les indications de ces thérapeutiques nutritionnelles sont devenues rares suite à l'avènement des IS puis des anti-TNF $\alpha$  [144] [145].

### **b- Indications des traitements nutritionnels spécifiques chez l'adulte**

Chez l'adulte, la nutrition artificielle est considérée comme significativement moins efficace que la corticothérapie. De même, dans les formes corticorésistantes de la MC, où la NE pourrait s'avérer utile, les spécialistes préfèrent utiliser les IS ou les anti-TNF $\alpha$  avec lesquels les résultats sont plus rapides [144] [148] [149].

On considère donc aujourd'hui que les indications de la NE chez l'adulte se limitent aux échecs ou aux contre-indications des traitements médicamenteux, corticoïdes, IS et anti-TNF $\alpha$  [144] [148] [149].

Très exceptionnellement une NE peut être utilisée en première intention chez les patients refusant un traitement par corticoïdes. C'est généralement le cas d'adultes jeunes acceptant mal les complications esthétiques liées à une corticothérapie. Cependant l'utilisation du budésonide, corticoïde à action topique prédominante, tend à diminuer cette indication [144].

### **c- Indications des traitements nutritionnels spécifiques chez l'enfant**

Chez l'enfant, la principale complication de la MC est le retard de croissance staturo-pondéral. Il constitue très souvent le premier signe de la maladie précédant de plusieurs mois les troubles digestifs [150].

Ce retard staturo-pondéral a pour origine une altération de l'état nutritionnel dû, comme c'est le cas chez l'adulte, avant tout à une diminution des ingesta qui peut être associée à des pertes intestinales, à un phénomène de malabsorption et à une augmentation des besoins protéino-énergétiques déjà importants à cette période de la vie [150].

On retrouve donc, chez ces enfants et ces adolescents, un amaigrissement dans 80 à 90 % des cas, un retard de croissance associé à un retard de maturation osseuse et un retard de développement pubertaire [150].

Si les thérapeutiques médicamenteuses utilisées sont les mêmes que chez l'adulte, elles sont employées de manières différentes .

En effet, les corticoïdes ne peuvent être utilisés dans les formes pédiatriques de la MC que sur des périodes courtes, n'excédant pas 3 mois/an, en raison des conséquences néfastes de la corticothérapie sur la croissance de l'enfant et de l'adolescent. Ainsi, la nutrition artificielle peut être utilisée en première intention dans les poussées chez l'enfant. Les études ont montré qu'elle était aussi efficace que les corticoïdes pour les traitements des poussées et que la croissance des jeunes malades était plus importante [143] [150].

En pratique, la NE est là encore utilisée en première intention. Elle sera particulièrement indiquée dans les formes aiguës de la maladie avec une dénutrition importante ou en cas de retard staturo-pondéral. La NE est initiée en milieu hospitalier et l'administration se fait à l'aide d'une sonde naso-gastrique la nuit. On parle de NE cyclique nocturne. Elle est en général poursuivie à domicile, en sus de l'alimentation orale, permettant ainsi à l'enfant d'être scolarisé et d'avoir une vie la plus normale possible [149] .

La NP sera réservée aux formes suraiguës résistantes aux traitements médicamenteux et/ou à la NE, aux occlusions, aux fistules à haut débit et à l'insuffisance intestinale secondaire à un syndrome de grêle court [143].

Cependant, chez l'enfant, l'utilisation large des IS tend à limiter les indications de la NE, même si les effets sur la croissance sont remarquables [144].

#### **d- Amélioration de l'efficacité et de la tolérance des traitements nutritionnels de la maladie de Crohn**

Les produits de nutrition artificielle sont composés de macronutriments (glucides, lipides, protéines) et de micronutriments (électrolytes, oligo-éléments , vitamines) afin de répondre aux besoins nutritionnels des malades.

Plusieurs études ont montré que certains nutriments spécifiques présentent la faculté de moduler la réponse inflammatoire au cours de la MC. On parle de pharmacnutriments ou d'immuno-nutrition [148] [149].

C'est le cas, en particulier, de certains acides gras de la série n-3 et d'une cytokine anti-inflammatoire et immunorégulatrice, le TGFβ2 [148] [149].

Ces nutriments spécifiques peuvent être proposés dans des préparations pharmaceutiques orales types SNO mais ils sont essentiellement retrouvés dans des solutions nutritives pour nutrition artificielle [149].

### ➤ **Acides gras de la série n-3**

Certaines études ont montré que, dans la MC, il existe un certain degré de carence en acides gras essentiels.

L'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque sont dérivés d'un acide gras essentiel, l'acide  $\alpha$ -linoléique retrouvé dans les huiles de poissons.

Ils sont proposés dans le cadre des traitements nutritionnels de la MC pour leurs effets sur la réponse inflammatoire et immunitaire. Ils entraînent une diminution de la production des eicosanoïdes et de certaines cytokines pro-inflammatoires et ils sont capables de moduler la transcription de certains gènes codant pour des médiateurs de l'inflammation en modifiant les voies de transduction du signal dépendantes des phospholipides membranaires.

Ils peuvent être administrés par voie orale sous forme de gélules ou par l'intermédiaire de SNO (Ressource Support<sup>®</sup>, Prosure<sup>®</sup>, Forticare<sup>®</sup>). Cependant ils sont majoritairement utilisés dans le cadre de la nutrition artificielle, retrouvés dans les mélanges nutritifs de la NE (Impact<sup>®</sup>) et en NP en apportant 20 % de l'apport total en lipide sous forme d'émulsion d'huile de poisson (Omegaven<sup>®</sup>) [148] [149].

### ➤ **Le TGF $\beta$ 2**

Le TGF $\beta$ 2 est un facteur de croissance sécrété par une sous-population de lymphocytes T, les lymphocytes Th3. Ces cellules sont impliquées dans la tolérance antigénique et dans la régulation négative de la réponse inflammatoire et immunitaire [148] [149].

Or au cours de la MC, sa concentration est en baisse, ce qui participerait au maintien de l'inflammation digestive [148] [149].

Le Modulen IBD<sup>®</sup> est un mélange polymérique en poudre normoénergétique, normoprotidique, enrichie en lipides, sans lactose et sans gluten qui présente l'intérêt d'être enrichi en TGF $\beta$ 2 et en acide gras n-3. Il vise à améliorer l'effet anti-inflammatoire et cicatrisant du traitement nutritionnel. Il peut être administré par voie orale ou par NE et il est indiqué dans la prise en charge du patient dénutri ou à risque de dénutrition chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans atteint d'une MC [150] [151].

Enfin, le rôle délétère de certains micro-organismes de la flore intestinale est fortement suspecté au cours de la MC. De par leurs effets bénéfiques sur l'équilibre de l'écosystème intestinal (barrière mécanique et fonctionnelle, modulation de la réponse immunitaire), les prébiotiques et les probiotiques pourraient présenter un intérêt dans la prise en charge de la MC [149] [150]. Malgré des travaux encourageants chez l'animal, aucune étude n'a, à ce jour, permis de mettre en évidence leur effet bénéfique chez l'homme dans le cadre de la MC [149] [150].

L'utilisation de thérapeutiques lourdes, la réalisation de gestes chirurgicaux invasifs, ainsi que l'impact nutritionnelle sont très souvent à l'origine de troubles physiologiques et psychiques chez les patients atteints de la MC.

Cette vision globale, des prises en charge, médicamenteuses, chirurgicales et nutritionnelles de la MC, est donc indispensable pour le pharmacien d'officine afin qu'il assure par la suite une prise en charge optimale du patient à l'officine.

## **PARTIE III : PRISE EN CHARGE OFFICINALE DE LA MALADIE DE CROHN**

On peut aisément considérer qu'en France, 100 % des personnes atteintes par la MC (ou une personne de leur entourage) consulteront leur pharmacien à différentes étapes de l'histoire de la maladie ou à différents moments de leurs vies personnelles.

Face à ces malades, la mission du pharmacien d'officine se concentrera autour de trois axes, la délivrance et l'acte de dispensation qui devront toujours être accompagnés du conseil pharmaceutique, le rôle d'éducation à la santé et de prévention et, enfin, le maintien du lien social permettant d'accompagner et de soutenir les malades.

Pour ce faire, outre leur formation et leur expertise professionnelle, les officinaux disposent d'atouts indéniables. Leur proximité et leur accessibilité (rendues possibles par le maillage du territoire par près de 23000 officines) ainsi que leur disponibilité sur de longues plages horaires, auxquelles s'ajoute une connaissance globale des patients (contextes familiaux et socioprofessionnels, entourages, historiques médicamenteux), sont des éléments qui permettent l'instauration de relations de confiance avec les malades.

### **I- PRISE EN CHARGE OFFICINALE : LES NOTIONS CLEFS**

#### **A- L'observance et la maladie de Crohn**

De façon générale, l'observance est définie comme le degré de concordance entre les recommandations du médecin ou du professionnel de santé et les comportements des malades. Elle comporte trois composantes :

- l'observance thérapeutique, c'est-à-dire le respect du nombre de prises médicamenteuses, des doses, des horaires et des diverses recommandations,
- l'observance des règles hygiéno-diététiques,
- l'observance du suivi médical et du respect du rythme des consultations et des bilans complémentaires [152].

La non-observance ou mauvaise observance thérapeutique est un problème de santé publique particulièrement fréquent dans les maladies chroniques. Selon l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), elle concernerait 30 % à 50 %



des malades de manière régulière, voire 90 % des personnes atteintes d'affections chroniques à un moment donné de leur traitement [153].

En effet, il est plus facile de respecter les modalités d'un traitement lors d'un épisode aigu où l'on suit un traitement ponctuel avec une efficacité bien perçue. A l'inverse, le dépistage d'une maladie chronique va induire un traitement prolongé, aux bénéfices non directement ressentis par le patient mais accompagné d'effets secondaires souvent bien présents [152].

Les études internationales montrent que l'inobservance aux traitements de la MC est d'environ 60 %. En France les chiffres sont relativement meilleurs grâce au fait que nous disposons d'un bon système de soins avec un accès facile aux gastro-entérologues et une prise en charge à 100 % des MICI par la sécurité sociale (SS) [154].

Cependant, le manque de compliance reste un problème fréquemment rencontré chez ces malades, environ 40 % des patients atteints de la MC sont non-observants, que ce soit par choix délibéré ou de façon involontaire, et environ 13 % des patients seraient en rupture totale de traitement [155].

Pourtant, dans le cadre de la MC, une bonne observance permet de mieux contrôler la maladie et donc d'engendrer moins d'épisodes de poussées, moins d'hospitalisations, moins d'interventions chirurgicales et donc d'améliorer la qualité de vie des malades. Elle est la clef, d'une part, pour la prévention des rechutes et des complications et, d'autre part, pour l'obtention d'une rémission [154].

### **1- Les raisons du manque d'observance dans la maladie de Crohn**

Dans le cadre de la MC, plusieurs facteurs de mauvaise observance sont évoqués [155].

Il y a tout d'abord les facteurs démographiques. Nous avons vu que le pic d'incidence de la MC se situe chez les adultes jeunes entre 20 et 30 ans et que l'on observe une recrudescence des cas chez les adolescents. Or, on sait que les malades jeunes, les adolescents un peu rebelles, les hommes, les célibataires et les personnes présentant des difficultés sociales telles que le chômage sont en règle générale moins observants [154] [155].

D'autre part, la relation thérapeutique avec le soignant est sans doute un facteur prépondérant dans l'observance. Une mauvaise compliance est très souvent observée en cas de désaccord entre le patient et son médecin. En revanche, la satisfaction et la confiance ont des effets déterminants sur l'observance. Les patients ont d'autant plus tendance à bien suivre leurs traitements qu'ils croient en la

compétence de leur médecin et qu'ils ont l'impression qu'il prend le temps de les écouter et tient compte de leur avis. Or, les malades ont souvent l'impression que les consultations sont trop courtes et pas assez fréquentes. Il est alors difficile pour eux et pour les médecins d'aborder l'ensemble des problèmes liés à la maladie [154] [155] [156].

Les aspects du traitement jouent également un rôle important. Si le malade perçoit son traitement comme efficace, sûr et bénéfique, son observance sera meilleure. D'une part, les modalités de prescriptions (nombre de prises, voies d'administration, mise en œuvre...) influencent l'observance. En effet, plus le nombre de prises sera élevé et moins bonne sera la compliance (l'observance passe de 84 % en cas de prise unique à 59 % en cas de trois prises quotidiennes). D'autre part, l'éventuelle survenue d'effets indésirables ou la crainte de l'apparition de ceux-ci font logiquement diminuer l'observance [155] [156].

L'histoire de la maladie a également son importance. Globalement, on considère que les patients en phase de poussées sont probablement les plus observants car ils perçoivent mieux les bénéfices du traitement. En revanche, ceux dont la maladie évolue depuis plusieurs années ou, inversement, ceux pour qui elle vient d'être diagnostiquée sont les moins observants [154] [155] [156].

Enfin, l'état psychologique du patient et la son entourage peuvent influencer l'observance. En effet, une bonne estime de soi associée à la présence de proches compréhensifs, facilitants et qui adoptent une attitude positive envers la maladie et son traitement, favorise une bonne observance. A l'inverse, une personne seule, plus ou moins dépressive, adhère moins facilement à son traitement [155] [156].

On a donc l'impression que, dans la MC, de nombreux facteurs de risque sont réunis pour que l'observance ne soit pas bonne. D'une part, elle touche en majorité des sujets jeunes souvent en déni de la maladie car elle interfère inévitablement avec leurs projets de vie. D'autre part, son évolution associe poussées et phases de rémission souvent asymptomatiques mais comportant des traitements lourds, prolongés et des prises médicamenteuses quotidiennes dont l'arrêt n'entraîne pas immédiatement de rechute mais qui peuvent être à l'origine d'effets secondaires gênants voire graves [154] [156].

## **2- L'amélioration de l'observance**

Plusieurs conditions sont nécessaires pour que l'observance soit facilitée.

La première tâche incombe à l'industrie pharmaceutique qui doit travailler pour développer de nouveaux produits et améliorer les médicaments déjà présents sur le marché. Cela passe par la mise au point de nouvelles formes galéniques permettant

de diminuer la fréquence des prises ou d'améliorer les modalités d'administration des traitements pour les rendre moins contraignants [154].

La seconde tâche incombe aux professionnels de santé impliqués dans la MC, médecins spécialistes, médecins traitants, stomathérapeutes, diététiciens et pharmaciens. C'est l'information et le suivi des traitements.

Ceux-ci doivent permettre aux malades de comprendre leur maladie et leurs traitements, qu'ils soient pharmacologiques ou non. Cela passe aussi par l'enseignement des règles hygiéno-diététiques, par la mise en œuvre de modifications du mode de vie, par l'apprentissage de la gestion de la maladie permettant de faire face aux problèmes intercurrents et, enfin, par l'implication de l'entourage dans la gestion de la MC et de toutes les répercussions qui en découlent [154].

## **B- Informations et suivi des patients**

L'information aux patients atteints d'une maladie chronique est recommandée dès le diagnostic posé. Elle doit être personnalisée et coordonnée par le médecin spécialiste et le médecin traitant qui sont en premier lieu en charge du suivi du patient. Cependant, ils peuvent être épaulés dans cette tâche par les autres professionnels de santé concernés, tels que les pharmaciens.

Le but de cette information est de permettre aux patients et à leurs proches de comprendre la MC, que ce soit au moment du diagnostic ou à d'autres moments importants comme lors d'un changement de traitement ou à la veille d'un examen ou d'une hospitalisation.

Elle permet d'apporter une connaissance éclairée et objective sur cette maladie évolutive afin de mieux la surveiller. Elle permet également de répondre de manière pratique à des questionnements et de fournir des outils pour mieux vivre au quotidien. Enfin, elle représente un soutien dans les moments de doute et de solitude qui entourent parfois la maladie.

Le pharmacien d'officine peut participer à la prise en charge pluridisciplinaire de la MC, non seulement au niveau du dépistage des premiers signes de la MC et de l'accès aux soins mais aussi au niveau de la dispensation et du suivi du traitement.

Une partie du suivi des traitements consiste à prévenir et à détecter l'apparition d'éventuels effets secondaires. En contact régulier avec le patient, l'officinal doit signaler toute évolution devant faire intervenir d'autres professionnels de santé.

## **1- Dépistage des premiers signes**

Dans la majorité des cas, le tableau clinique d'entrée dans la MC est constitué de symptômes digestifs peu spécifiques associant des douleurs abdominales, des troubles du transit, des ballonnements et une diarrhée plus ou moins chroniques rendant le diagnostic assez difficile. Ces symptômes omniprésents dans la pratique officinale quotidienne devront alerter le pharmacien par leurs caractères chroniques (au moins trois à quatre fois par an) ou s'ils sont associés à des saignements dans les selles, des lésions périnéales, de la fièvre ou à une altération de l'état général avec perte de poids et fatigue.

Ces malades doivent être orientés vers leur médecin traitant qui pourra décider de la réalisation d'une exploration diagnostique et d'examens complémentaires à la recherche d'une pathologie digestive ou de troubles fonctionnels intestinaux.

Cependant, il n'est pas rare d'avoir une errance diagnostique pouvant durer jusqu'à trois ans du fait de symptômes peu sévères et peu répétitifs souvent confondus avec une gastro-entérite.

## **2- Gestion des effets indésirables**

A l'heure actuelle, le traitement de la MC associe quatre grandes classes de médicaments : les aminosalicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les anti-TNF $\alpha$ . Chacune d'entre-elles est potentiellement à l'origine d'effets indésirables plus ou moins gênants et plus ou moins graves.

Cette pharmacothérapie complexe nécessite la vigilance et l'engagement du pharmacien dans le suivi de l'efficacité et de l'innocuité des traitements et dans la gestion de ces effets indésirables.

Pour cela, l'officinal doit pouvoir reconnaître les signes d'appels qui lui permettront de mettre en évidence la survenue d'effets indésirables liés aux traitements et d'agir en conséquence.

### **a- Les aminosalicylés**

La mésalazine (Pentasa<sup>®</sup>, Fivasa<sup>®</sup> et Rowasa<sup>®</sup>) est l'aminosalicylé le plus utilisé dans la MC pour son action adaptée à la localisation des lésions. Elle est le plus souvent très bien tolérée. Cependant, des maux de tête, des nausées et des vomissements apparaissent parfois en début de traitement. Ceux-ci cèdent en général à un traitement symptomatique et disparaissent par la suite. L'apparition

d'une diarrhée sera diminuée par la prise du médicament au cours du repas. Enfin, le malade peut se plaindre d'une perte de cheveux plus importante qu'à l'habitude mais jamais très sérieuse [100] [157].

La sulfasalazine (Salazopyrine<sup>®</sup>) est uniquement utilisée dans les atteintes coliques. Elle possède plus d'effets indésirables qui sont liés à la posologie (perte d'appétit, nausées, vomissements, céphalées, malaises, coloration des urines) ou d'origine allergique. Ainsi, toute éruption cutanée ou de la fièvre devront inciter le malade à contacter le médecin [100] [157].

Enfin, pour l'ensemble des aminosalicylés, de rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés (moins de 1/500). Il est donc nécessaire de rappeler aux malades l'importance de boire beaucoup d'eau et de faire réaliser, au moins deux fois par an, une surveillance de la fonction rénale [100] [157].

### **b- Les corticoïdes**

Les effets secondaires des corticoïdes sont largement connus. Lors d'une corticothérapie au long cours, et ils doivent être largement recherchés par une série de tests et d'examen (ostéo-densitométrie, consultation ophtalmologique, kaliémie, pression artérielle, lipidémie, glycémie...) [105].

Cependant, une étude prospective française a montré que 71 % des patients sous corticoïdes rapportent au moins un effet indésirable et que 66 % rapportent au moins un effet indésirable qualifié de pénible. Par ordre de fréquence décroissante, les effets secondaires jugés pénibles sont les modifications morphologiques et dermatologiques, les manifestations neuropsychiatriques (anxiété, irritabilité, insomnie), les crampes musculaires et les tremblements des extrémités [158].

Les corticoïdes font donc peur et la crainte des effets secondaires est parfois un obstacle à une bonne observance, notamment chez les malades jeunes [158].

Il est donc primordial pour l'officiel d'informer le malade à chaque instauration d'une corticothérapie au long cours et de lui rappeler, tout au long du traitement, les règles et les précautions à prendre pour éviter la survenue de ces effets indésirables. Le rôle du pharmacien est également de détecter l'apparition de ces manifestations afin d'orienter le malade vers le médecin traitant ou le spécialiste.

Par son efficacité et sa rapidité d'action, la corticothérapie reste souvent le traitement de première intention des poussées de sévérité moyenne à forte de la MC. Cependant, l'apparition de nouveaux traitements ciblant des étapes plus spécifiques de la réponse inflammatoire amène à revoir la place des corticoïdes dans l'arsenal thérapeutique de la MC et à les utiliser moins souvent et moins longtemps [158].

Les approches thérapeutiques de la MC évoluent donc et la tendance est à débiter des traitements par immunosuppresseurs et/ou anti-TNF $\alpha$  plus précocement dans l'histoire de la maladie [158].

### c- Les immunosuppresseurs

Avec les analogues des purines, les nausées et les vomissements sont fréquents, en début de traitement, et sont souvent transitoires. S'ils persistent, il est nécessaire de répartir les prises, matin et soir, ou parfois de réduire les doses [113] [157].

Les réactions allergiques apparaissent dans 5 à 10 % des cas, en général entre la deuxième et la huitième semaine de traitement. Elles se manifestent par des rashes, un syndrome grippal et de la fièvre et elles nécessitent de contacter rapidement le médecin traitant [113] [157].

La toxicité hématologique touchant principalement la lignée des blancs et, dans une moindre mesure, la toxicité hépatique nécessitent une surveillance étroite (tableau 7) [113].

Enfin, toute survenue de fièvre doit être signalée au médecin [157].

<p>Globules blancs (leucocytes) &lt; 3000/mL ou Polynucléaires neutrophiles &lt; 1500/mL ou Lymphocytes &lt; 600/mL ou Plaquettes (thrombocytes) &lt; 100.000/mL ou Hémoglobine &lt; 10 g/dL</p>	<p>Appelez le médecin pour décider ou non d'un changement de posologie. Si vous ne parvenez pas à le joindre, interrompre l'Imurel<sup>®</sup> ou le Purinethol<sup>®</sup> en attendant sa réponse.</p>
<p>Globules blancs (leucocytes) &lt; 1500/mL ou Polynucléaires neutrophiles &lt; 1000/mL ou Lymphocytes &lt; 200/mL ou Plaquettes (thrombocytes) &lt; 70.000/mL ou Hémoglobine &lt; 8 g/dL</p>	<p>Arrêt immédiat de l'Imurel<sup>®</sup> ou du Purinethol<sup>®</sup>. Appelez impérativement le médecin notamment pour qu'il prescrive une surveillance biologique adaptée avant de reprendre le traitement.</p>

Tableau 7 : Interprétation des résultats d'une NFS sous thiopurines et éléments d'alerte

Le MTX possède une toxicité hématopoïétique, rénale et hépatique qui nécessite un bilan en amont et une surveillance biologique tout au long du traitement [114].

Le pharmacien doit veiller à ce que la prise d'acide folique soit bien réalisée le lendemain et le surlendemain de l'injection afin de compenser l'action anti-folique du

MTX. Chez la femme, il veille également à ce qu'une contraception rigoureuse soit poursuivie tout au long du traitement et pendant trois mois après l'arrêt du traitement [114] [157].

La survenue d'une toux sous MTX constitue un signe d'appel pour le pharmacien. Elle peut témoigner d'une intolérance pulmonaire (pneumopathie interstitielle ou réaction immuno-allergique) ou encore d'une infection. Le malade doit être alors orienté au plus vite vers le médecin [114] [157].

L'apparition d'aphtes ou d'une stomatite doit également être signalée au médecin car elle peut témoigner d'un dosage trop important [114] [157].

Enfin, une sensibilité inhabituelle au soleil est possible. Conseiller une protection contre le soleil est donc nécessaire afin d'éviter tout phénomène de photosensibilisation [114] [157].

La ciclosporine est rarement utilisée dans la MC, toujours dans des situations d'impasse thérapeutique. Le traitement est initié en milieu hospitalier par perfusion intraveineuse et relayé par la suite par la voie orale (Neoral<sup>®</sup> et Sandimmun<sup>®</sup>) [118].

La gélule doit être avalée ou mâchée avec de l'eau. La solution buvable doit être diluée dans un grand verre d'eau ou de boisson froide (lait, chocolat, soda, jus de fruit, à l'exception du jus de pamplemousse). La ciclosporine doit être prise de manière très régulière à heure fixe (8 h et 20 h en général) [118].

La brièveté du traitement (environ trois mois) fait qu'il n'est pas rapporté d'effets secondaires tardifs. Cependant, des effets secondaires assez fréquents nécessitent un suivi biologique et des consultations médicales tout au long du traitement. Pour la pratique officinale, les effets indésirables à retenir sont l'hyperkaliémie, l'hypertension artérielle, les paresthésies, l'hypertrophie gingivale, l'hypertrichose, l'œdème du visage et l'insuffisance rénale [118] [157].

#### **d- Les anti-TNF $\alpha$**

Les anti-TNF $\alpha$  sont très souvent à l'origine d'effets indésirables plus ou moins graves. Ces effets secondaires peuvent persister quatre mois après la dernière injection et ils sont d'autant plus fréquents que la dose utilisée est importante et que les injections sont rapprochées [159] [160].

On note très fréquemment (chez plus de un patient sur dix) des réactions au point d'injection (douleurs, tuméfactions, rougeurs, démangeaisons), des infections des voies respiratoires, des maux de tête, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements, des rashes et des douleurs musculo-squelettiques [159] [160].

Moins fréquemment, on peut observer l'apparition d'infections et d'infestations en tous genres, de tumeurs bénignes ou malignes, d'affections hématologiques ou neurologiques, de troubles psychiatriques... Le patient doit prendre contact avec le médecin face à tout événement suspect [159] [160].

Certains signes devront particulièrement mettre « la puce à l'oreille » du pharmacien. Le médecin devra être immédiatement contacté s'il est constaté :

- une éruption cutanée sévère, de l'urticaire ou d'autres signes de réactions allergiques ;
- un gonflement de la face, des pieds, des mains ;
- une gêne respiratoire, une gêne en avalant ;
- un essoufflement à l'effort ou en position allongée ;
- des signes évocateurs de troubles sanguins, tels que de la fièvre persistante, des contusions, des saignements, une pâleur ;
- des signes d'infection tels que de la fièvre, des sensations de nausées ou de malaise ; des plaies ou des problèmes dentaires, des brûlures en urinant ;
- une sensation de faiblesse ou de fatigue ;
- une toux ;
- des fourmillements ;
- un engourdissement ;
- une vision double ;
- une faiblesse des bras ou des jambes ;
- un « bouton » ou une plaie ouverte qui ne cicatrise pas [159] [160].

Outre la surveillance de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance du traitement, le pharmacien pouvoir détecter une aggravation ou une complication de la MC. Pour ce faire, il doit connaître son histoire naturelle sans oublier que la MC n'est pas une maladie purement digestive et que les symptômes classiques peuvent être associés à des manifestations générales et extra-digestives.

### **3- Détection des manifestations générales et extra-digestives**

Les manifestations générales et extra-digestives sont rarement au premier plan mais parfois révélatrices de la MC. Elles peuvent apparaître lors d'une phase de poussée ou pendant une période de rémission. L'officiel doit être conscient de ces risques et être capable de reconnaître certains signes permettant un dépistage précoce de ces manifestations et ainsi assurer un suivi optimal du malade.

#### **a- Les manifestations générales**

Outre les troubles nutritionnels (anorexie, amaigrissement, retard staturo-pondéral),



la fatigue est la manifestation générale la plus récurrente dans la MC [161].

La fatigue touche, selon les études, 45 à 60 % des malades [162]. Elle fait partie intégrante du tableau clinique de la maladie même si elle ne semble pas être uniquement attribuable à celle-ci. Plusieurs raisons médicales ont été avancées pour l'expliquer : une anémie, un déficit en fer, des carences ou les effets secondaires des médicaments. Toutefois, la fatigue longtemps, attribuée aux poussées, persiste très fréquemment lors des périodes de rémission, ce qui fait dire aux spécialistes qu'elle est également imputable aux désordres psychologiques entraînés par la MC et on sait aujourd'hui qu'elle est fortement corrélée avec la dépression et l'anxiété [162] [163].

En pratique, lors des poussées inflammatoires gourmandes en énergie, il faut proposer aux malades de fractionner les repas, c'est-à-dire de prendre des petites portions cinq à six fois par jour, ceci permettant de ménager le transit et d'utiliser moins d'énergie. Ensuite, pour les malades fatigués souvent en carence, il faut avoir recours à une alimentation riche en protéines, vitamines et minéraux et éviter les aliments difficiles à digérer. Conseiller un apport extérieur en vitamines et minéraux permet parfois de compléter une alimentation insuffisante [161].

Enfin, si, en période de poussée, il reste évidemment conseillé de se reposer afin de ne pas fatiguer davantage l'organisme, dès que la situation s'améliore, il est important de ne pas rester à l'écart et de reprendre une activité normale, ce qui est sans doute le meilleur moyen de ne pas renforcer le phénomène de fatigue et/ou de déprime [163].

### **b- Les manifestations extra-digestives**

Environ 25 à 30 % des malades présentent, au cours de leur vie une manifestation extra-intestinale de la MC [68].

Ces localisations diverses sont à l'origine de symptômes retrouvés dans la pratique officinale quotidienne et qui peuvent être à l'origine d'une demande de conseil de la part du malade. Il est alors important, pour le pharmacien, de faire le lien entre ces signes et la MC afin d'orienter le malade vers son médecin traitant.

Les manifestations articulaires sont les plus fréquentes. Les atteintes articulaires périphériques évoluent en général parallèlement aux poussées digestives. Elles touchent une ou plusieurs articulations (genou, cheville, coude, poignet, doigts) et elles présentent un tableau d'arthrite aigue avec des signes inflammatoires locaux et des douleurs. Les malades peuvent également se plaindre de douleurs lombaires basses ou pelvo-rachidiennes associées à une raideur matinale disparaissant après un dérouillage. On parle alors d'atteintes axiales qui évoluent, plutôt en dehors des poussées digestives [71] [72].

Trois manifestations cutanéomuqueuses sont principalement retrouvées dans la pathologie. La présence d'aphtes, chez un malade, notamment en phase de poussée, doit toujours être reliée à la MC. L'éruption de papules surélevées ou de nodules rouge violacés, principalement au niveau de la face externe des bras et des jambes, doit faire penser à un érythème noueux. Enfin, tous les traumatismes cutanés, notamment ceux siégeant au niveau des membres inférieurs et des sites de stomies, doivent être surveillés par le malade et signalés au médecin traitant car ceux-ci peuvent constituer le point de départ d'un *pyoderma gangrénosum* [73].

Enfin, tous les signes oculaires doivent attirer l'attention de l'officiel car ils peuvent être le signe d'une atteinte oculaire de la MC. Les simples rougeurs, larmoiements ou démangeaisons doivent être pris au sérieux. Toutes les douleurs, associées ou non à une baisse d'acuité visuelle ou à une photophobie, constituent une urgence ophtalmique quelle que soit l'étiologie [68] [73].

Outre le suivi des traitements, le rôle du pharmacien est de renseigner les malades sur les particularités de certains aspects de la prise en charge de la MC. Certains points importants méritent qu'on s'y intéresse de plus près.

## **II- PRISE EN CHARGE OFFICINALE : LES POINTS IMPORTANTS**

Pour adhérer à son traitement le patient doit comprendre les mécanismes de sa maladie, l'action des médicaments, les bénéfices escomptés et les effets indésirables potentiels. Il convient donc d'évaluer au préalable ce que le patient sait au sujet de la MC et de son traitement en vue de renforcer ou rectifier les données comprises. L'utilisation de différents outils (dessins, schémas, brochures d'informations, notices...) peut s'avérer utile pour faciliter cette compréhension.

### **A- Préparation aux examens endoscopiques**

Actuellement, le seul examen qui permet d'établir un diagnostic sans équivoque de la MC est l'endoscopie. Du fait de la localisation majoritaire de la MC au niveau du côlon et de l'intestin grêle, l'iléocoloscopie est la plus largement utilisée car elle permet une visualisation directe des lésions et la réalisation de biopsies. Les autres techniques d'imagerie telles que le scanner, l'IRM et l'échographie, interviennent secondairement une fois que le diagnostic est fait pour évaluer l'évolution et les

complications de la MC ou, tout simplement, pour éviter de réaliser à nouveau une endoscopie [87].

L'iléocoloscopie ou endoscopie digestive basse est le seul examen qui permet d'analyser de façon fiable l'aspect de la muqueuse du côlon et de la partie terminale de l'intestin grêle afin de rechercher des atteintes inflammatoires (MICI, colites ischémiques...), de réaliser des biopsies ou l'ablation de polypes et de dépister le cancer du côlon et du rectum [87].

Pour réaliser un examen de qualité, le tube digestif doit être préparé, c'est-à-dire parfaitement propre afin de permettre un examen précis et la réalisation des gestes thérapeutiques utiles.

## **1- Préparation colique**

La qualité de la préparation colique avant une endoscopie digestive basse est primordiale car elle influence directement le caractère complet ou incomplet de l'exploration. Une préparation insuffisante est responsable de 33 à 42 % des échecs de coloscopie totale, ce qui représente 20 000 explorations coliques renouvelées tous les ans, soit par une autre coloscopie, soit par un autre moyen [164].

Elle associe un régime sans résidus et le lavage du côlon par une préparation colique [164].

### **a- Régime sans résidus**

Dans un premier temps, afin d'éviter que ne persistent des résidus alimentaires dans le côlon, un régime sans résidus doit être mis en place trois jours avant l'examen. Le principe est de supprimer de l'alimentation les fibres alimentaires végétales et toutes les autres sources de résidus. En revanche, le lait et les produits laitiers sont gardés pour améliorer la vidange du côlon (tableau 8) [165] [166].

## CONSEILLÉS

## À ÉVITER

### LEGUMES VERT ET FRUITS

Aucun

Tous les légumes crus ou cuits  
Tous les fruits crus, cuits, au sirop, en compote  
Fruits secs : abricots, bananes, figues, dattes, raisins, pruneaux  
Fruits oléagineux : cacahuètes, noix, noix de coco, noisettes, pistaches...

### MATIÈRES GRASSES

Beurre, margarine, huile, vinaigrette nature, mayonnaise  
Crème fraîche  
Sauce béchamel, sauce blanche

Autres sauces

### PRODUITS SUCRÉS

Sucre, miel, gelée, bonbons, caramel, pâtes de fruits  
Glaces, glaces à l'eau

Confiture, marmelade, fruits confits

Glaces avec des morceaux de fruits, de noix, de noisette, de pistaches...

Sorbets

Biscuits, pâtisseries et viennoiseries sans fruit  
Chocolat noir, au lait, au riz

Biscuits et pâtisseries aux fruits, pains aux raisins, croissants aux amandes

Pâte à tartiner au chocolat et aux noisettes, chocolat avec des fruits (noisettes, raisins)

### BOISSONS

Eaux plates, eaux minérales  
eaux gazeuses  
Jus de fruits sans pulpe  
Sirop de fruit, coca-cola, limonade  
Thé, café, chicorée, infusions

Boissons alcoolisées

Jus de fruits avec pulpes, nectar

Jus de prune et jus de pomme

Potages

### ÉPICES ET CONDIMENTS

Sel, bouquet garni  
Poivre moulu en petite quantité  
Vinaigre, jus de citron filtré  
Bouillon de légumes filtré

Moutarde, cornichons, câpres, fines herbes  
ail, oignons, échalotes, sauce tomate

## CONSEILLÉS

## À ÉVITER

### PRODUITS LAITIERS

Lait en préparation au cours d'un repas	Lait en boisson
Lait sans lactose : Lactodiet	
Lait de soja	
Yaourts, petits suisses, fromages blancs natures ou aromatisés	Yaourts aux fruits, petits suisses aux fruits, Fromage blanc aux fruits ou à la pulpe de fruit
Crèmes desserts	
Tous les fromages sauf...	Fromages aux herbes, à l'ail et aux noix

### VIANDES, POISSONS, ŒUF

Toutes les viandes : bœuf, veau, porc, agneau	Plats cuisinés, conserves
Volailles	
Abats	
Jambon blancs	
Pâtes, rillettes, saucisson	Charcuterie à l'ail, aux fines herbes, aux olives, au poivre
saucisses natures	
Tous les poissons	Soupe de poissons
Tous les fruits de mer (décortiqués)	
Les œufs	

### FÉCULENTS

Pain blanc, pain de mie	Tous les autres pains (complet, au son, de seigle, aux céréales, campagnes)
pain grillé, biscottes	
Céréales soufflées, corn flakes	Autres céréales, céréales complètes, farines complètes
	Frites
Pommes de terre, pâtes, riz, semoule, tapioca, vermicelle, farine blanche	Légumes secs : haricots blancs, haricots rouges, lentilles, pois cassés, châtaignes, marrons
maïzena	

Tableau 8 : Régime sans résidu, aliments conseillés et aliments à éviter

La veille au soir de l'examen, le patient doit prendre un repas léger (bouillon, assiette de pâtes ou de riz blanc) puis rester à jeun jusqu'à l'examen. Il ne doit plus fumer après minuit [165] [166].

Les traitements à base de fer ou de charbon doivent être arrêtés dix jours avant l'iléocoloscopie [165].

## **b- Le lavage du côlon**

Pour la préparation colique par voie orale, trois grands types de produits sont utilisés en France : les solutions à base de polyéthylène glycol (PEG), les produits à base de phosphate de sodium et ceux associant picosulfate de sodium et citrate de magnésium [164].

Chez les patients atteints de MICI ou chez qui elle est fortement suspectée, seules les préparations à base de PEG sont utilisées. Les préparations à base de PEG avec adjonction d'acide ascorbique (Moviprep<sup>®</sup>) ainsi que toutes les préparations à base de phosphate de sodium (Fleet Phospho Soda<sup>®</sup> et Colokit<sup>®</sup>) ou de picosulfate de sodium et citrate de magnésium (Picoprep<sup>®</sup> et Citra Fleet<sup>®</sup>) sont contre-indiquées dans cette situation [164].

Les PEG de haut poids moléculaire sont de longs polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau par liaisons hydrogène. Administrés par voie orale, ils entraînent un accroissement du volume des liquides intestinaux non absorbés, à l'origine des propriétés laxatives, avec un effet essentiellement de lavage mécanique de la solution, assurant ainsi la vacuité colique en trois à six heures. Ils sont associés à des électrolytes en teneur suffisante afin d'éviter les échanges électrolytiques entre l'intestin et le plasma [164] [167].

Les spécialités Colopeg<sup>®</sup>, Klean Prep<sup>®</sup> et Fortrans<sup>®</sup> se présentent sous forme de boîtes de quatre sachets avec ou sans gobelets doseurs d'un litre [167].

La posologie est d'un litre pour 15 à 20 kg de poids corporel soit une prise moyenne de trois à quatre litres. Le contenu d'un sachet doit être dissout dans un litre d'eau. La préparation peut être ingérée en une prise unique de quatre litres la veille au soir, mais il est mieux de fractionner en deux prises, deux litres la veille et deux litres le matin, le dernier verre devant être bu trois à quatre heures avant l'examen. Le débit d'ingestion doit être de 1 à 1,5 litre par heure, soit 250 mL toutes les 15 à 20 minutes, mais le prescripteur peut adapter le débit en fonction de l'état clinique du patient et d'éventuelles comorbidités [164] [168].

Le volume important de préparation et le goût désagréable et salé entraînent un risque de nausées, de ballonnements intestinaux voire de vomissements. On considère que 15 % des patients ne sont pas capables de boire les quantités requises. Une alternative étant de boire deux litres de préparation et d'y associer jusqu'à quatre comprimés à cinq milligrammes de bisacodyl (Contalax<sup>®</sup>, Dulcolax<sup>®</sup>) [167].

Chez les enfants et les jeunes adolescents, la réalisation d'une bonne préparation colique peut nécessiter une hospitalisation la veille de l'examen. L'association d'une diététique adaptée les jours précédant l'examen et l'ingestion de PEG, à raison de deux prises de 30 à 40 mL/kg en deux heures, est en général suffisante. Chez

certains enfants, la prise du PEG peut s'avérer difficile et, dans ce cas, la pose d'une sonde naso-gastrique doit être réalisée [169].

L'efficacité de la préparation colique pour la réalisation de l'iléoscopie conditionne directement la qualité et donc les performances de l'examen avec un double impact médical et médico-économique [164]. Il est donc indispensable de bien informer le patient sur la marche à suivre et de s'assurer que les conséquences d'une mauvaise préparation colique sont bien comprises.

## **2- Déroulement de l'examen**

La réalisation d'un examen endoscopique peut être vécue comme une épreuve pour certaines personnes qui éprouvent de l'anxiété et du stress face à son déroulement et à son résultat. La délivrance des produits de préparation colique peut, par exemple, être un moment choisi pour expliquer clairement et simplement en quoi consiste l'examen.

L'iléocoloscopie se pratique le plus souvent sous anesthésie générale. Un rendez-vous préalable avec un médecin anesthésiste est donc nécessaire afin de faire le point sur les allergies et les antécédents médicaux et chirurgicaux et de réaliser un bilan sanguin [165] [166].

L'arrivée dans le service a lieu à jeun le matin de l'examen ou bien la veille de l'examen si la préparation colique est effectuée dans le service. La qualité de la préparation est vérifiée et, en cas d'insuffisance, un à deux litres peuvent être pris ou un lavement peut être proposé [165] [166].

Après avoir retiré la montre et les bijoux et avoir réalisé une douche avec de la Bétadine<sup>®</sup>, le patient est transféré au bloc opératoire où il est « monitoré » afin de suivre ses paramètres, puis une voie veineuse et une perfusion sont mises en place afin de réaliser l'anesthésie [165] [166].

Pendant l'examen, le patient est placé en décubitus dorsal ou en décubitus latéral gauche. Le gastroentérologue introduit le coloscope par l'anus. Il progresse jusqu'au caecum puis franchit la valvule de Bauhin afin d'atteindre la partie distale de l'intestin grêle. C'est lors de la « descente » du coloscope que le médecin examine la paroi digestive et réalise des biopsies si nécessaire [165] [166].

L'examen dure une vingtaine de minutes puis le patient est placé en salle de réveil où d'éventuelles complications sont recherchées, le retour dans le service se faisant au minimum au bout de trente minutes [166].

Durant l'iléocoloscopie, il est nécessaire de remplir le côlon d'air. Le patient peut donc ressentir des douleurs abdominales qui disparaissent lors de l'évacuation des gaz [166].

Avant la sortie, le médecin examine le patient et l'informe du résultat de la coloscopie [166].

Un courrier est envoyé au médecin traitant et une consultation avec le gastroentérologue est programmée si nécessaire [166].

La sortie doit être accompagnée (pas de conduite de véhicule) au minimum six heures après la fin de l'anesthésie. Une alimentation légère est reprise le soir même et les médicaments sont également repris dès le soir sauf avis contraire du médecin [165] [166].

L'activité professionnelle se fait habituellement le lendemain, sans arrêt de travail systématique [166].

## **B- L'aide au sevrage tabagique**

L'arrêt du tabac doit être une priorité pour toutes les personnes atteintes de la MC. Le sevrage tabagique fait partie du traitement, dans les recommandations de l'HAS, pour la prise en charge de la MC. Pour le comprendre, il suffit de rappeler les chiffres :

- un fumeur a deux fois plus de risques de développer une MC ;
- un malade fumeur présente 50 % de risques en plus de faire une poussée sur un an par rapport à un malade non-fumeur ;
- dix ans après le diagnostic, 52 % des fumeurs auront été traités par des IS contre 24 % des non-fumeurs ;
- après une résection iléale, le risque de récurrence clinique est de 60 % à 10 ans chez le fumeur alors qu'il est 45% pour le non-fumeur [170].

L'arrêt du tabac est toujours évoqué au moment du diagnostic de la MC et le gastroentérologue conseille au patient d'être suivi par un tabacologue ou par son médecin traitant. De plus, le patient peut être aidé dans sa démarche par le pharmacien [171].



## **1- Mise en œuvre du sevrage tabagique**

Le sevrage tabagique doit se faire de façon accompagnée. Cet accompagnement n'est pas réalisé par le gastro-entérologue dont ce n'est pas le métier et qui n'est pas assez disponible pour le malade. Le patient est donc suivi, soit par son médecin traitant, soit par une consultation d'aide au sevrage tabagique mise en place un peu partout en France [171].

La motivation est la condition *sine qua non* de l'arrêt du tabac et trois moments sont considérés comme particulièrement propices au sevrage tabagique :

- le moment du diagnostic, où le patient peut alors souhaiter jouer un rôle actif sur le cours de sa maladie ;
- l'annonce d'une hospitalisation ou d'une prochaine intervention chirurgicale, car l'arrêt du tabac, est de toutes façons, obligatoire à ce moment là ;
- au moment de la grossesse chez la femme qui est alors très consciente du risque qu'elle fait prendre à son bébé en fumant [171] [172].

L'arrêt du tabac, chez un malade souffrant d'une MC, a ceci de particulier qu'il s'agit très souvent de sujets jeunes et difficiles à convaincre. Il est indispensable de leur apprendre qu'il existe des traitements efficaces qui rendent le sevrage plus confortable et que, bien substitués, ils ne seront pas victimes des effets secondaires du sevrage que sont la prise de poids, l'irritabilité ou la survenue d'un syndrome dépressif [172].

Les programmes d'aide au sevrage tabagique reposent, d'une part, sur un soutien psychologique et, d'autre part, sur le traitement substitutif. Le médecin doit d'abord évaluer le degré de dépendance du malade (dépendance psychique et/ou physique) puis le convaincre et le motiver. Le sevrage doit être immédiat et complet et le médecin doit assurer un suivi rapproché, hebdomadaire au départ et poursuivi pendant au moins un an [172].

Le traitement substitutif, quasi indispensable en cas de dépendance physique, utilise la nicotine en timbre, à une posologie quotidienne équivalente à la dose de nicotine inhalée chaque jour, pendant le premier mois, puis il faut diminuer la posologie progressivement au cours des deux mois suivants [172].

En pratique, le pourcentage de malades qui s'arrêtent de fumer n'est pas différent de celui de la population générale, il est de l'ordre de 10 % [171]. Cependant, il ne faut pas que les malades désespèrent parce qu'ils ont fait une tentative infructueuse. Une personne arrive exceptionnellement à s'arrêter lors de la première tentative et c'est en général après au moins deux à trois essais. Il faut donc considérer chaque tentative comme un premier pas vers le sevrage tabagique [171].

## **2- Rôle du pharmacien dans le sevrage tabagique**

Le rôle du pharmacien d'officine dans le sevrage tabagique est inscrit dans la loi. Les recommandations de bonnes pratiques de l'Afssaps incitent les pharmaciens à sensibiliser, à dépister et à mettre en place et à conduire le sevrage tabagique en accompagnant les fumeurs ou en les orientant vers un praticien [173].

En pratique, aujourd'hui, très peu de pharmaciens acceptent de conduire de manière autonome un sevrage tabagique, par manque de temps et d'espace de confidentialité nécessaire à un entretien initial et au suivi des patients. Auxquels s'ajoutent également, un manque de motivation, de compétence et une absence de reconnaissance de cet acte de prévention [173].

Néanmoins, dans le cadre le cadre de la MC, le pharmacien doit être conscient des bénéfices de l'arrêt du tabac comme c'est le cas pour d'autres pathologies chroniques (pathologies cardiovasculaires, asthme, diabète, BPCO...). Son rôle est de mener une action de prévention secondaire et d'incitation au sevrage tabagique, par exemple en ouvrant le dialogue au moment de la délivrance du traitement (« ou en êtes-vous avec le tabac ? »), et d'orienter les malades vers le généraliste et le tabacologue [173].

Lors de la dispensation des substituts nicotiniques chez un malade suivi, son rôle est de lever les craintes envers ces produits, contrôler l'existence d'effets indésirables et d'aider les malades dans l'arrêt, en soulignant les bénéfices et en affichant son soutien [173].

## **C- Utilisation d'Humira®**

Les anti-TNF $\alpha$  sont de plus en plus largement utilisés dans le traitement de la MC.

Humira® est le seul anti-TNF $\alpha$  indiqué dans la MC disponible en pharmacie de ville. Il est également indiqué dans la RCH ainsi que dans d'autres maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis [159]. En France, en 2008, environ 150 000 boîtes d'Humira® ont été délivrées et il était le sixième médicament le plus vendu en chiffre d'affaires en 2010 [174].

Il présente la particularité de pouvoir être administré à domicile, soit par une infirmière, soit par le malade lui-même ou une personne de son entourage grâce à son moindre pouvoir immunogène (anticorps monoclonal totalement humain) et à ses

deux présentations adéquates : seringues et stylos, dosées chacune à 40 mg d'adalimumab [159].

Une formation technique et un entraînement approprié afin de réaliser l'injection sont mis en œuvre par le médecin, en général au sein du service spécialisé. Cependant, il est important, pour le pharmacien, de connaître les instructions relatives à la préparation et à l'injection d'Humira® afin de pouvoir s'assurer que la malade a bien assimilé la marche à suivre [159] [160].

Pour la MC, le schéma posologique habituel est de 80 mg à la semaine 0 suivis de 40 mg une semaine sur deux à partir de la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, le médecin peut prescrire 160 mg à la semaine 0 sous forme de quatre injections le même jour ou de deux injections par jour pendant deux jours. Si la réponse au traitement est insuffisante, le médecin peut augmenter la dose à 40 mg par semaine [159] [160].

L'administration des doses d'induction (semaine 0) est réalisée au sein d'un service hospitalier ou au cabinet du gastro-entérologue afin de permettre une surveillance du patient et le cas échéant, de permettre, au malade ou à l'un de ses proches, une formation à l'auto-injection, si le médecin l'estime possible et sous couvert d'un suivi médical approprié [159].

## **1- Préparation et injection de l' Humira®**

### **a- Préparation de l'injection**

Après s'être soigneusement lavé les mains à l'eau et au savon, le patient doit poser sur une surface propre la seringue ou le stylo pré-rempli d'Humira®, sorti du frigo, sans le secouer ni le laisser tomber et un tampon d'alcool présent dans la boîte [159].

L'injection doit se faire dans les cuisses ou sur l'abdomen (en dehors de la zone autour du nombril). A l'endroit choisi, la peau ne doit être ni rouge, ni contusionnée, ni indurée car cela pourrait être le signe de la présence d'une infection [159].

A chaque nouvelle injection, il est important de changer de zone, à au moins 3 cm du dernier site utilisé, afin d'éviter que la zone devienne douloureuse [159].

Ensuite, le patient doit nettoyer la zone choisie à l'aide du tampon d'alcool par des mouvements circulaires et ne plus toucher cet endroit jusqu'à l'injection [159].

L'injection sera sensiblement différente en fonction de la forme utilisée, stylo ou seringue pré-remplie [159].

## b- Injection à l'aide de la seringue pré-remplie



Figure 12 : Humira® 40 mg, solution injectable, boîte de 2 Seringues pré-remplies de 0,8 ml

Sans secouer la seringue, le patient doit enlever le capuchon de l'aiguille en prenant soin de ne pas toucher l'aiguille ou de la mettre en contact avec une surface étrangère.

Avec une main, il pince doucement la peau désinfectée et maintient fermement le pli en le tenant vers le haut.

Avec l'autre main, il tient la seringue à 45° par rapport à la peau, rainure de l'aiguille vers le haut et il pousse toute l'aiguille d'un mouvement rapide dans la peau. Après avoir relâché la peau, il pousse sur le piston pour injecter la solution. Cela peut prendre de deux à cinq secondes.

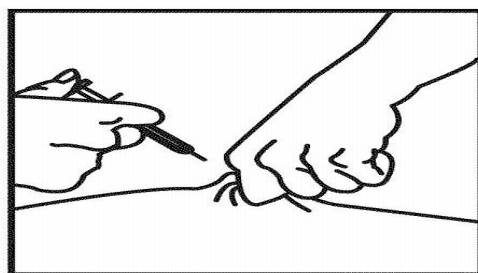


Figure 13 : Injection à l'aide d'une seringue pré-remplies d'Humira®

Une fois la seringue vidée, le patient retire l'aiguille en respectant le même angle d'inclinaison et il comprime le site d'injection pendant dix secondes à l'aide du pouce

ou d'une compresse stérile. Un léger saignement peut survenir. Il est alors important de ne pas froter et il est possible d'utiliser un pansement adhésif [159].

### c- Injection à l'aide du stylo pré-rempli

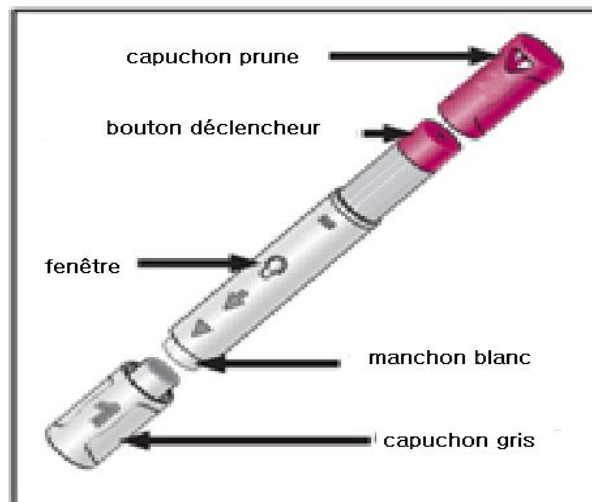


Figure 14 : Humira® 40 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

Sur les côtés du stylo, une fenêtre permet de vérifier l'aspect de la solution d'adalimumab : celle-ci doit être incolore et limpide. Le stylo ne doit pas être utilisé si la solution est trouble, jaunie ou si elle contient des flocons ou des particules.

Le patient doit tenir le stylo à une main, par le corps gris, de façon à ce que ni le capuchon gris ni le capuchon prune ne soient recouvert. Le capuchon gris doit être dirigé vers le haut.

Avec l'autre main, le patient doit ôter le capuchon gris qui laisse apparaître un manchon blanc contenant l'aiguille. Puis, il retire le capuchon de sécurité prune pour découvrir le bouton déclencheur. Le stylo, est à ce moment, prêt à l'emploi.

Avec sa main libre, le patient doit saisir doucement l'endroit nettoyé de la peau et le pincer fermement. Il place ensuite l'embout blanc du stylo à angle droit par rapport à la peau.

Avec l'index ou le pouce, le patient appuie sur le bouton déclencheur prune pour déclencher l'injection. Un grand « clic » annonce que l'aiguille est libérée et le patient ressent une piqûre au moment où elle s'enfonce dans la peau.

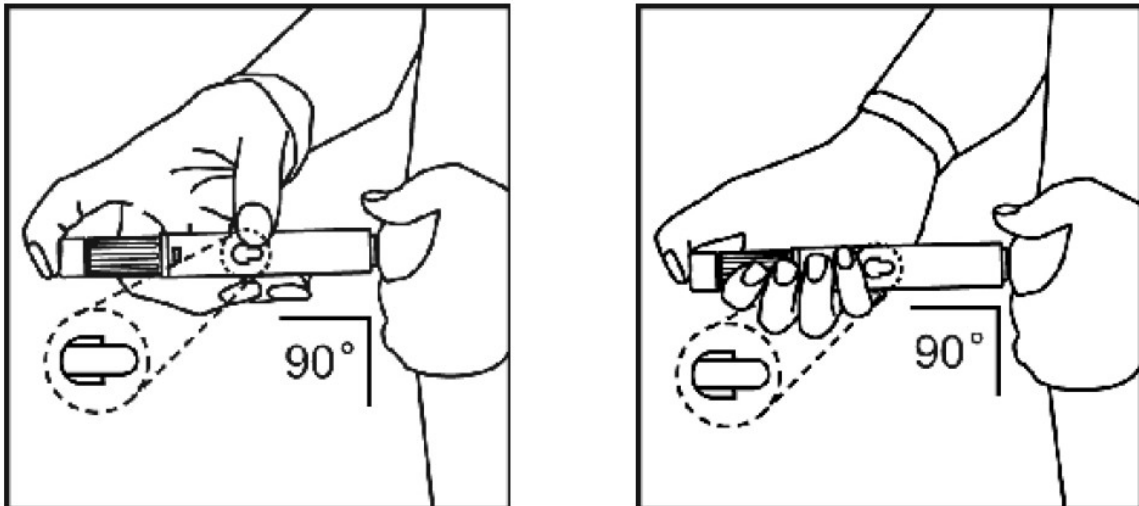


Figure 15 : Injection d'Humira® à l'aide d'un stylo pré-rempli

Le patient doit continuer à pousser et à maintenir le stylo avec une pression constante pendant dix secondes pour garantir une injection complète. Dans la fenêtre, un indicateur jaune se déplace pendant l'injection. Celle-ci est terminée quand l'indicateur ne bouge plus.

Le patient doit alors retirer, d'un seul coup, le stylo et le manchon recouvre alors l'aiguille. Le patient peut alors observer une goutte de sang au site d'injection. Il peut alors réaliser une compression de dix secondes et utiliser un pansement adhésif [175].

#### **d- Elimination du matériel**

Après l'injection, l'aiguille ou le stylo ne doivent jamais être recapuchonnés et la seringue ou le stylo doivent être immédiatement jetés dans un récipient prévu à cet effet, fourni par le pharmacien [159] [175].

### **D- Délivrance des appareillages des stomies digestives**

Il peut s'avérer nécessaire, chez certains malades, d'avoir recours à la réalisation d'une stomie digestive. Qu'elle soit temporaire ou définitive, cette situation est toujours délicate à gérer pour les malades.

Dans ce contexte, le pharmacien est amené à délivrer du matériel de stomie mais aussi à donner des conseils ou à faire face à des questionnements. Il est donc important pour lui de bien connaître les différents systèmes, leurs indications et leurs utilisations.

Afin d'éviter d'éventuels problèmes d'appareillages et les problèmes cutanés pouvant avoir des répercussions physiques, psychologiques et sociales, le choix de la bonne localisation de la stomie est primordial. Le choix du site est le fruit de la coopération entre le médecin et le malade, il se fait en amont de l'intervention [176] [177].

La stomie doit être réalisée sur une surface de peau plane et souple, à distance de tous reliefs, rebords osseux ou cicatrices préexistantes et à distance de l'ombilic. Il est impératif que le site de stomie soit visible par le malade [177].

## **1- L'appareillage des stomies digestives**

L'appareillage d'une stomie se compose de deux parties, une poche de recueil et un support protecteur adhérent à la peau. Ce support protecteur peut être solidaire de la poche, on parle alors de système « une pièce » [178].

Quel que soit le matériel utilisé, il doit posséder certaines caractéristiques fondamentales que sont l'étanchéité, la discrétion, la fiabilité et le confort. De plus, il doit être facile à utiliser afin d'assurer une bonne qualité de vie aux malades [176].

Le choix de l'appareillage se fait en fonction du type et de la localisation de la stomie, de l'âge et de la dextérité du malade et il doit également tenir compte de ses habitudes de vie et de ses activités [176].

En France, cinq laboratoires (B. Braun, Coloplast, Convatec, Dansac et Hollister) commercialisent des gammes de produits performants [177].

### **a- Les poches de recueil**

Les poches de recueil sont en matière plastique opaque ou transparente, imperméables et équipées d'un filtre à charbon actif qui permet l'évacuation des gaz tout en retenant les odeurs [178] [179].

On distingue deux grands types de poches de recueil. Les poches fermées doivent être entièrement changées une à deux fois par jour. Les poches vidables peuvent être vidangées puis refermées à plusieurs reprises mais elles doivent malgré tout être changées une fois par jour pour que le fonctionnement du filtre soit optimal [178] [179].

Le choix entre les deux types de poches se fait en fonction de la consistance des selles et donc de la localisation de la stomie (annexe 5) [178] [179].

En cas d'iléostomie, les selles sont très liquides et coulent en continu. L'utilisation de poches vidables est donc préférée [176].

En cas de caecostomie ou de colostomie droite, la réabsorption de l'eau a commencé, les selles sont de consistance liquide à pâteuse et le choix du type de poche se fera au cas par cas [176].

Enfin, en cas de colostomie gauche, la réabsorption est terminée, les selles sont moulées et les poches fermées sont donc utilisées [176].

### **b- Les supports protecteurs**

Le support protecteur est réalisé à base d'hydrocolloïde. Il adhère à la peau sans l'agresser [178].

Dans les systèmes « une pièce », le support est solidaire de la poche et l'ensemble du système est retiré à chaque changement de poche. Ce système a l'avantage d'être plus souple et de présenter des diamètres prédécoupés. Il est privilégié en cas de colostomie gauche.

Dans les systèmes « deux pièces », la poche de recueil vient se fixer au support protecteur, soit à l'aide d'une bague de fixation, soit grâce à un anneau de couplage adhésif souple plus discret et confortable. Ce système est plus rigide mais il permet au support protecteur de rester en place pendant trois à quatre jours [176] [178].

Ces dispositifs « deux pièces » sont particulièrement adaptés aux iléostomies (caractère corrosif des selles) et ils peuvent être utilisés dans les colostomies droites, notamment chez les personnes ayant la peau fragile ou abîmée. Leur inconvénient est de pas présenter de diamètre prédécoupé. Il est alors particulièrement important de découper le support afin qu'il soit parfaitement adapté à la taille et à la forme de la stomie. En effet, une découpe trop grande peut être responsable de fuites et d'irritations cutanées et une découpe trop étroite peut provoquer une ulcération de la stomie. Enfin, la taille de la stomie évolue dans le temps et il peut donc être nécessaire de réajuster la découpe du support [176] [178].

### **c- Les accessoires**

La recherche de l'amélioration du confort de vie des stomisés a mené au développement de différents accessoires en complément des appareillages.



Les pâtes protectrices sont des préparations hydrocolloïdes avec solvant à appliquer sur une peau saine dans le but de niveler un relief ou un creux afin de protéger la peau des effluents et d'assurer l'étanchéité.

Les poudres protectrices d'hydrocolloïde sans solvant s'appliquent, quant à elles, sur une peau irritée avec présence d'exsudat (peau suintante, desépidermisée) pour assurer une bonne tenue de l'appareil.

Il existe aussi des désodorisants, sous forme de poudre ou de lubrifiants, qui se mettent dans les poches afin d'absorber les odeurs lors des changements d'appareillage, des comprimés gélifiant les selles dans le cadre des iléostomies, des ceintures permettant de maintenir l'appareillage sur l'abdomen, des lingettes nettoyantes, des sacs jetables [178]...

## **2- Soins des stomies digestives**

### **a- La toilette**

La stomie n'est pas une plaie. C'est la muqueuse intestinale naturellement rouge vif. Elle n'est pas stérile et elle nécessite donc des soins d'hygiène simples et courants.

La toilette doit être réalisée pendant chaque changement d'appareillage, dans le calme et de préférence le matin à jeun ou à distance des repas quand le débit est minimal.

Après s'être lavé les mains, la toilette de la muqueuse et de la peau péristomiale doit être faite avec de l'eau du robinet et un savon neutre (pas d'antiseptique, parfum ou alcool), avec douceur afin de pas agresser ni faire saigner la muqueuse. Pour ce faire, le malade peut utiliser un matériel réservé à cet usage (éponge, gant de toilette) ou à usage unique (compresses, mouchoirs en papiers...).

Il est ensuite indispensable d'effectuer un rinçage parfait et un séchage par tamponnement.

Une fois la peau bien sèche, le malade peut appliquer, si besoin, une pâte protectrice puis le nouvel appareillage [177] [178].

### **b- L'irrigation colique**

L'irrigation colique est uniquement indiquée en cas de colostomie gauche, avec l'accord du chirurgien et après une formation par un stomathérapeute [180].

Elle consiste en l'administration régulière d'un lavement d'eau du robinet (environ 500 mL) à une température d'environ 37°C pour éviter la survenue de coliques dues à une eau trop chaude ou trop froide [180] [181].

Cette technique fluidifie le contenu de l'intestin et déclenche automatiquement une évacuation quasi-totale des selles et ainsi la stomie n'a aucun débit pendant 24 à 48 h. La stomie est ensuite recouverte par un capuchon (Stomacap®) ou par une mini-poche [180] [181].

Pour ce faire, les laboratoires mettent à disposition des sets complets pour irrigation colique contenant un réservoir d'eau avec un indicateur de température, une tubulure avec régulateur de débit, un cône souple et des manchons adhésifs prédécoupés [180] [181].

L'irrigation doit être réalisée régulièrement, tous les deux à trois jours, toujours à la même heure, aux toilettes ou dans une salle de bains. La mise en œuvre prend à chaque fois 45 minutes à une heure [180] [181].



Retirer la poche.



Nettoyer la stomie.



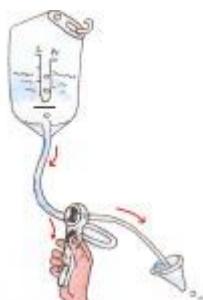
Mettre en place le manchon.



Remplir le réservoir.



Prendre une position confortable.



Régler de débit.



S'assurer de l'ouverture de la stomie.



Introduire le cône.



Ouvrir le régulateur.



Attendre que le réservoir se vide.



Sortir le cône.



Couper un bout du manchon.



Fixer le bout à la ceinture.



Attendre la fin des rejets.



Enlever le manchon.



Finir la toilette.

*Figure 16 : L'irrigation colique en pratique*

Le fait de pouvoir réaliser une irrigation colique permet une amélioration notable de la qualité de vie des colostomisés gauche [180].

Cette technique permet aux malades de déterminer eux-mêmes le moment de l'évacuation des selles et d'engendrer moins de problèmes de gaz, de bruits et d'odeurs. Les malades se sentent plus libres dans l'accomplissement de leurs activités quotidiennes, ce qui facilite la réinsertion professionnelle et qui sécurise les relations sexuelles et les activités sportives [180].

Cependant, l'irrigation colique n'est pas toujours possible, en cas de diarrhée par exemple. Le malade doit donc toujours avoir à disposition un appareillage classique et il doit être capable de le mettre en place [180].

### **3- Complications éventuelles**

Les complications des stomies digestives nuisent au bon fonctionnement de la stomie et à son appareillage, apportant des problèmes supplémentaires aux stomisés et rendant encore plus difficile leur adaptation [177].

#### **a- Complications chirurgicales**

La meilleure manière d'éviter l'apparition de complications chirurgicales est avant tout la réalisation très minutieuse de la stomie [177].

En effet, l'apparition de complications chirurgicales est souvent grave et elle peut nécessiter une réintervention souvent délicate [177].

Les complications chirurgicales peuvent être précoces ou tardives (annexe 6).

#### **b- Complications cutanées**

Le problème le plus fréquent est une irritation de la peau autour de la stomie. On parle de dermites péristomiales [177] [182].

Elles se retrouvent surtout chez les iléostomisés chez qui les effluents sont caustiques et peuvent attaquer la peau. A l'origine, on trouve souvent une ouverture mal appropriée et trop large du support de protection ou encore un défaut d'étanchéité de la poche. Dans certains cas, la confection d'une trompe iléale permettant aux selles d'aller directement dans la poche de recueil et d'éviter tout contact cutané peut être nécessaire [177] [182].

Chez les colostomisés, les dermites sont d'origine irritative ou allergique, avec une rougeur bien localisée, des démangeaisons et des brûlures. Dans la plupart des cas, l'utilisation d'une pâte protectrice ou la modification de l'appareillage permet la guérison [177] [182].

Une mycose peut se développer autour de la stomie, favorisée par le milieu humide, généralement chez un patient affaibli et dénutri. La mycose peut être à l'origine de démangeaisons, de brûlures et de rougeurs diffuses. Il est important de nettoyer la peau avec soin et de bien la sécher.

Si cela n'entraîne aucune amélioration un topique antimycosique doit être prescrit [182].

### **c- Complications métaboliques**

On retrouve fréquemment, chez les iléostomisés, une déplétion sodée et hydrique due à un apport alimentaire insuffisant en eau et en sodium, pouvant entraîner une déshydratation et une hypovolémie. Elle sera corrigée par une réhydratation et par la prise de boissons iso-osmotiques [182].

Enfin, la prévalence de la lithiase urinaire, chez l'iléostomisé, varie de 7 à 18 %. La prévention repose sur l'augmentation de la diurèse et l'alcalinisation des urines [182].

## **E- Maladie de Crohn, traitements intercurrents et interactions médicamenteuses**

En dehors du traitement de la MC, les malades peuvent être amenés à suivre d'autres traitements afin de traiter une pathologie intercurrente ou pour soigner des maux du quotidien.

La plupart des médicaments peuvent être délivrés sans précaution particulière. Seules, quelques classes de médicaments doivent être écartées ou utilisées avec prudence.

### **1- Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)**

On sait que les AINS et l'aspirine peuvent être responsables d'ulcérations, d'hémorragies intestinales et coliques et de diarrhées [183].

De plus, des cas de poussées de rectites iatrogènes chez des patients recevant des suppositoires d'AINS et des poussées de MC ont été décrits chez des patients prenant des AINS par voie orale. Bien que non certaine, l'imputabilité de ces cas aux AINS a été jugée probable et il paraît raisonnable, par principe de précaution, de prévenir les patients d'un risque potentiel de rechute de la MC à l'occasion de la prise d'AINS ou d'aspirine [183].

De ce fait, le traitement symptomatique d'éventuelles douleurs, liées à la MC ou non, doit se faire par des antalgiques de palier I à II à base de paracétamol, associé ou non à des antispasmodiques en cas de douleurs abdominales [184].

Cependant, les AINS sont parfois utiles pour traiter de manière efficace les manifestations articulaires de la MC, qu'elles soient axiales ou périphériques. Associée ou non aux corticoïdes, la prescription des AINS doit toujours être pondérée en raison de leur toxicité gastrique et intestinale. Les inhibiteurs de la COX-2, mieux tolérés constituent alors les AINS de choix [184] [185].

## **2- Contraception et maladie de Crohn**

La contraception est une question centrale dans la MC, d'une part, car la pathologie touche souvent des femmes jeunes en âge de procréer et, d'autre part, car une contraception sans faille doit être mise en place en cas de traitement par thiopurines, MTX ou anti-TNF $\alpha$ .

Comme nous l'avons vu, les femmes qui prennent la pilule ont un risque légèrement accru de voir survenir une MC. Cependant, une fois la MC déclarée, la prise de pilule ne modifie en rien son évolution [186].

L'utilisation de la contraception orale, en particulier des pilules minidosées, n'est donc pas contre-indiquée dans la MC. S'il existe une forte inflammation (avec notamment des taux élevés de plaquettes), l'utilisation des pilules estrogéniques, les plus fortement dosées, est à éviter du fait du risque accru de thrombose vasculaire et en particulier de phlébite, surtout en cas de tabagisme associé [183] [186].

La contraception orale, à condition qu'elle soit bien prise, est donc normalement efficace au cours de la MC. Toutefois, les patientes doivent être particulièrement vigilantes lorsqu'elles ont subi l'ablation d'une portion importante de l'intestin grêle ou lors de diarrhées sévères. Dans ces cas, la pilule est moins bien absorbée au niveau digestif et donc potentiellement moins efficace. Les patchs ou l'anneau vaginal peuvent constituer alors, une bonne alternative [186].

L'efficacité contraceptive du stérilet reposant sur une réaction inflammatoire locale de l'utérus, on peut craindre que des traitements anti-inflammatoires puissants tels que les corticoïdes ne réduisent son efficacité [186].

Enfin, les préservatifs masculins ou féminins sont utilisables [186].

## **3- Maladie de Crohn et vaccination**

La MC ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation des vaccins.

La vaccination est même activement recommandée chez les personnes qui souffrent de la MC, particulièrement celles traitées par IS et donc plus sensibles aux pathologies infectieuses [187].

Les vaccins réalisés à partir de virus ou de bacilles inactivés, de toxines détoxifiées ou d'antigènes protéiques sont autorisés chez tous les patients [183] [187].

En revanche, les vaccins réalisés à partir de virus ou de germes atténués sont formellement contre-indiqués chez les malades immunodéprimés, du fait d'un traitement IS ou corticoïde [183] [187] (tableau 9).

<b>Vaccins contre-indiqués.</b>	<b>Vaccins autorisés.</b>
Rougeole	Polio
Oreillons	Diphtérie
Rubéole	Tétanos
Fièvre jaune	Coqueluche
BCG	Hépatites A et B
	Pneumocoque
	Haemophilus influenzae

*Tableau 9 : Vaccins contre-indiqués et vaccins autorisés chez un malade avec un traitement à action immunosuppressive*

Avec ou sans traitement IS, la MC ne constitue pas une indication particulière pour la vaccination contre la grippe [183].

A côté de la dimension technique de la prise en charge de la MC à l'officine, le pharmacien et son équipe, en contact régulier avec les malades, doivent avoir une oreille attentive et proposer un soutien pour les malades afin de les rassurer sur des questionnements liés à leur vie quotidienne.

### **III- INFORMATIONS AUX MALADES : VIVRE AU QUOTIDIEN AVEC LA MALADIE DE CROHN**

Vivre au quotidien avec une MC n'est pas facile. Dès l'annonce du diagnostic, se pose la question de la qualité de l'existence que les malades vont mener. Par la suite, les symptômes et les répercussions de la MC ont un impact considérable sur leur vie sociale et émotionnelle, avec souvent une détérioration de l'image qu'ils ont d'eux-mêmes [188].

Ce phénomène est accentué dans la MC car elle touche en majorité de jeunes adultes, des étudiants, des jeunes actifs, à la différence d'autres pathologies chroniques qui surviennent à des âges plus avancés chez des personnes qui ont déjà construit leur vie professionnelle ou personnelle [189].

Cette dimension de la MC est très importante à intégrer dans sa prise en charge. Le dialogue avec les malades est primordial pour qu'ils comprennent la maladie et ses conséquences et pour qu'ils puissent éventuellement mettre en place des aménagements utiles afin de préserver et d'assurer une qualité de vie acceptable [188].

Heureusement, les moyens thérapeutiques actuels sont de plus en plus efficaces. Ils permettent désormais d'endiguer les poussées, de prévenir les récurrences et de maintenir la stabilité des rémissions. Ces progrès permettent aux malades de mieux vivre avec la MC, au plus près du quotidien, la priorité étant de lutter contre un isolement délétère [188].

Néanmoins les questionnements restent très nombreux et le pharmacien peut être amené à y répondre.

#### **A- Maladie de Crohn et droits des malades**

La MC fait peser une double menace sur les malades. D'une part une menace strictement médicale due à l'évolutivité de la maladie et aux contraintes des traitements. D'autre part, une pénalisation financière qui est imputable aux coûts des traitements et aux difficultés à travailler et à emprunter pour investir [190].

La prise de conscience de ce retentissement économique s'est accompagnée de la mise en place d'un certain nombre de dispositifs compensatoires et/ou facilitateurs [190].



## **1- La couverture des frais médicaux**

### **a- L'affection de longue durée (ALD)**

Comme un certain nombre de pathologies chroniques nécessitant des soins fréquents et de longue durée, la MC donne le droit à une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale (SS). Cela signifie qu'un assuré ou un « ayants-droits » bénéficie, pour les frais exclusivement occasionnés par le traitement de la MC, de l'exonération totale du paiement du ticket modérateur [190] [191].

Toute MC dont le diagnostic est parfaitement établi peut être prise en charge à 100 %. Le seul cas où cette prise en charge peut être suspendue est celui des formes de la maladie opérées et blanchies chirurgicalement, ne présentant aucune séquelle postopératoire et ne récidivant pas pendant les deux années qui suivent [190] [191].

### **b- L'hospitalisation à domicile (HAD)**

L'HAD offre la possibilité aux malades de bénéficier de soins, qui nécessiteraient normalement une hospitalisation, tout en demeurant chez eux. En pratique, l'HAD prend très souvent le relais d'une hospitalisation mais elle peut également s'y substituer. Elle permet notamment la poursuite d'une alimentation entérale ou parentérale. Elle est réservée aux personnes ne vivant pas seules chez elles. Elle est coordonnée par le service hospitalier et le médecin traitant qui assurent les prescriptions et par le pharmacien qui peut dispenser tous les produits de santé nécessaires [190] [191].

## **2- Les prestations d'invalidité**

### **a- La pension d'invalidité**

Les malades peuvent bénéficier d'une pension d'invalidité s'ils sont en arrêt de maladie depuis plus de trois ans, délai qui correspond à la fin du versement par la SS des indemnités journalières, ou s'ils sont considérés comme stabilisés mais présentant une invalidité qui réduit au moins de deux tiers leurs capacités de travail et/ou de gain [190] [191].

### **b- L'allocation d'adulte handicapé**

L'allocation d'adulte handicapé est réservée aux personnes qui ne peuvent pas bénéficier d'une pension d'invalidité (temps de travail et cotisations insuffisantes). Pour pouvoir en bénéficier, l'intéressé doit être reconnu handicapé à au moins 80 % ou dans l'incapacité de trouver du travail en milieu normal [190] [191].

### **c- Les mesures spécifiques aux enfants**

Pour les enfants de moins de 20 ans, il faut s'adresser aux commissions des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) [191].

Une allocation d'éducation spéciale peut être accordée chez des enfants présentant des problèmes scolaires liés à une pathologie lourde tels que des séquelles d'un traitement chirurgical par exemple [191].

La CDAPH peut également proposer des projets d'intégration en établissements scolaires ordinaires, en établissements d'éducation spéciale ou une prise en charge par un service d'éducation spéciale et de soins à domicile [191].

## **3- Maladie de Crohn et vie professionnelle**

Dans la majorité des cas, la vie professionnelle est peu ou pas perturbée par la MC. La plupart des malades sont capables de mener à bien une carrière et il n'y a aucune profession interdite, hormis celles nécessitant des efforts physiques importants et constants [190] [191].

Cependant, dans certaines circonstances, la MC peut gêner l'activité professionnelle et nécessiter des arrêts de travail répétés, pour des soins et/ou du repos, ou des aménagements d'horaires [190] [191].

### **a- L'embauche**

Lors d'un entretien d'embauche le malade n'est pas obligé de parler de sa maladie. Il est alors recommandé de demander à la SS une attestation ne mentionnant pas l'ALD. En pratique rares sont les personnes qui parlent de leur maladie au travail (environ 10%), cela permet d'être jugé comme un « égal » face aux autres collègues sans discrimination mais dans le même temps cette dissimulation favorise un isolement et une incompréhension des collaborateurs. Il est par contre toujours préférable d'en parler au médecin du travail qui est tenu au secret médical et qui est capable de juger l'aptitude d'un malade pour un poste [190] [191].

## **b- Les arrêts de travail et les aménagements d'horaires**

Lors d'une hospitalisation ou en période de poussée, lorsque les symptômes ou la fatigue ne sont plus compatibles avec l'exercice professionnel, les malades peuvent avoir recours à des arrêts de travail. Pendant ces périodes, le salarié continue à être rémunéré par la SS et il peut bénéficier des prestations des systèmes de prévoyance propres aux entreprises. Dans la grande majorité des cas, l'emploi reste protégé [190] [191].

Un mi-temps thérapeutique peut faire suite à un arrêt de travail de plus de huit jours. Il est demandé par le médecin traitant ou le médecin conseil de la SS et il permet une réinsertion dans le monde du travail après un arrêt de travail prolongé [190] [191].

Si la reprise du travail est impossible, le malade entre alors dans le cadre de l'invalidité temporaire ou définitive et il touche une pension d'invalidité qui se substitue aux indemnités de la SS [190] [191].

Enfin, il existe un statut de travailleur handicapé réservé aux personnes souffrant d'un handicap d'au moins 80 % ou d'une incapacité à trouver un emploi en milieu normal avec un taux d'incapacité minimum de 50 % [190] [191].

## **4- Maladie de Crohn et emprunts bancaires**

Les prêts bancaires sont, dans la majorité des cas, couverts par une assurance d'emprunt. Chez une personne atteinte de la MC, ces assurances peuvent faire l'objet de restrictions (arrêt de travail, invalidité), de surprimes ou de refus [191].

Cependant des compagnies spécialisées dans l'assurance des sujets à hauts risques existent, tel que l'association du cercle des assureurs des risques aggravés et techniques (ACARAT) [191].

## **B- Maladie de Crohn et loisirs**

On ne peut que conseiller à une personne atteinte de la MC de pratiquer des loisirs car ceux-ci participent directement à l'équilibre général de l'individu et donc à l'amélioration de la qualité de vie des malades. Les questionnements sont nombreux sur les précautions particulières à prendre, notamment pour la pratique d'un sport ou pour voyager. Les recommandations doivent simplement être fondées sur le bon

sens et tenir compte de certaines spécificités et elles s'adresseront à des malades stabilisés ou en rémission [192] [193].

## **1- Maladie de Crohn et pratiques sportives**

En période de poussée, la condition physique n'est pas suffisante pour la pratique sportive du fait des symptômes digestifs et de l'asthénie [192].

En revanche, dès que le traitement fait effet ou en période de rémission, l'envie de reprendre une activité physique doit être encouragée. La reprise doit toujours être progressive, en privilégiant d'abord les activités physiques douces et les sports d'endurance (marche, jogging, nage, vélo). Par la suite, les sports un peu plus intenses tels que les sports de balles, collectifs ou de combat peuvent être repris [192] [193].

De plus, s'il y a une perte de poids importante et une fonte musculaire, la reprise d'une activité sportive associée à la reprise alimentaire favorise la reconstruction du capital musculaire [192].

Ceci est valable pour tous les malades, y compris les stomisés qui ont aujourd'hui à leur disposition des appareillages adaptés à la pratique sportive. Seuls, les malades ayant subi une intervention chirurgicale par laparotomie doivent attendre au moins un mois avant de reprendre une activité physique modérée ne sollicitant pas trop les muscles abdominaux (marche, nage douce) et deux mois avant de reprendre un sport [192] [193].

## **2- Maladie de Crohn et voyages**

Il est fortement déconseillé de voyager à l'étranger lorsque la maladie est mal contrôlée ou quand le risque de récurrence est important. En revanche, lorsque la maladie est bien contrôlée ou en période de rémission il n'y a aucune limitation, même s'il est évident qu'en cas de rechute, le risque sera plus grand dans les pays faiblement médicalisés. Dans tous les cas, la souscription d'une assurance assistance sanitaire et rapatriement est fortement conseillée avant le départ [193] [194].

Il est toutefois important de conseiller aux malades de consulter leur médecin avant le départ afin de s'assurer que le traitement d'entretien est bien adapté. Il faut également faire réaliser les vaccinations rendues obligatoires pour certaines

destinations, à condition que celles-ci ne soient pas contre-indiquées par un traitement immunosuppresseur [193] [194].

Le voyageur doit emporter le traitement nécessaire et, le cas échéant, l'appareillage pour stomie, pour toute la durée du séjour ainsi que les ordonnances et les notices des médicaments pour limiter les problèmes de douanes. Ils doivent être transportés dans un bagage à main car le risque de les perdre est plus grand en soute. Il est important de connaître également les DCI des traitements afin de pouvoir se faire prescrire le traitement par un médecin local en cas de perte ou de vol [193] [194].

Le risque de rechute n'est pas augmenté par un voyage. Par contre, la survenue d'une « turista », si le patient séjourne en zone à risque, peut poser un réel problème de diagnostic différentiel. Il est donc important d'insister auprès des voyageurs sur les précautions à prendre et les conseils d'hygiène [193] [194].

## **C- Maladie de Crohn et grossesse**

La MC touche de jeunes femmes et de jeunes hommes qui peuvent éprouver le désir de concevoir des enfants. Cette période de la vie est, pour eux, remplie de questionnements portant sur les effets des traitements, sur leur fertilité, sur le risque de transmettre la maladie à l'enfant et sur le déroulement de la grossesse chez une femme atteinte par une MC [195].

### **1- Maladie de Crohn et fertilité**

On observe chez les femmes atteintes de MICI une diminution du nombre de grossesses de 20 à 40 % par rapport à la population normale [195]. En réalité, cette diminution n'est pas due à une baisse de fertilité de la femme mais plutôt à la crainte de démarrer une grossesse. Les études montrent que la fertilité des femmes souffrant de MICI est normale, sauf chez certaines malades souffrant d'une forme très active de la MC ou ayant subi une intervention chirurgicale, notamment une colectomie totale qui provoque une hypofertilité [195] [196].

La fertilité masculine n'est pas affectée par la MC. Cependant, la prise de Salazopyrine® peut s'accompagner d'une oligospermie lentement réversible à l'arrêt du traitement [195] [196].

## **2- Maladie de Crohn et risque de transmission à l'enfant**

Même s'il existe un phénomène d'agrégation familiale dans la MC, le risque de transmettre la maladie à son enfant quand un seul des parents est atteint est extrêmement faible, évalué à 1 % [195].

## **3- Grossesse et traitements**

La question des risques des traitements est la question la plus posée par les personnes désirant concevoir un enfant (tableau 10). Pratiquement tous les médicaments utilisés au cours de la MC traversent le placenta [196].

### **a- Les corticostéroïdes**

La prednisone et la prednisolone peuvent être utilisées sans restriction particulière pour traiter la MC d'une femme enceinte. Le risque d'insuffisance surrénalienne est extrêmement faible chez le nouveau-né mais il nécessite malgré tout une période de surveillance clinique et biologique à la naissance [195] [196].

On ne dispose pas de recul suffisant pour le budésônide. Son innocuité est donc moins bien établie [196].

### **b- Les aminosalicylés**

La Salazopyrine<sup>®</sup> n'est pas contre-indiquée et elle pourra être poursuivie aux doses minimales efficaces pendant la grossesse [195].

La mésalazine et les autres dérivés du 5-ASA n'ont pas d'effet indésirable à des doses inférieures ou égales à 2 g/j [196].

Cependant, une supplémentation en acide folique est conseillée en prévention des anomalies du tube neural [196].

### **c- Les thiopurines**

L'azathioprine et le 6-MP sont responsables, chez l'animal, de malformations et de pertes fœtales. De ce fait, l'idéal est d'arrêter les thiopurines trois mois avant la contraception [196].

Cependant, les risques d'avortement, de malformations et d'infections du nouveau-né sont quasiment nuls. La plupart des spécialistes considèrent qu'il y a plus d'inconvénients à arrêter le médicament qu'à le poursuivre pendant la grossesse chez les femmes dont la maladie est évolutive et qui présentent un risque de rechute important [195] [196].

#### **d- Le méthotrexate**

Le MTX est tératogène. Il est donc formellement contre-indiqué chez la femme enceinte et un avortement thérapeutique est proposé si une grossesse se déclare chez une femme traitée par MTX [196].

Les femmes traitées par MTX doivent utiliser une contraception efficace. Il doit être arrêté au moins deux mois avant la conception chez la femme et cinq mois avant la conception chez l'homme [195] [196].

#### **e- La ciclosporine**

La ciclosporine n'est pas tératogène mais elle peut entraîner une néphropathie tubulaire fœtale. Cependant, la prévalence des malformations majeures n'est pas significativement différente de celle rapportée dans la population générale [196].

#### **f- Les anti-TNF $\alpha$**

Le principe de précaution motive un arrêt des anti-TNF $\alpha$  cinq à six mois avant la grossesse. Cependant, les grossesses menées sous anti-TNF $\alpha$  semblent avoir un pronostic identique aux autres grossesses. Mais le recul reste faible [196].

Autorisés	Innocuité moins bien établie	Contre-indiqué
Prednisone-Prednisolone	Budésouide	Méthotrexate
Sulfasalazine	5-ASA $\geq$ 2 g/j	
5-ASA $\leq$ 2 g/j	Azathioprine	Ciprofloxacine
Lopéramide	Ciclosporine	
Métronidazole	Anti-TNF $\alpha$	

Tableau 10 : Traitements médicamenteux de la maladie de Crohn pendant la grossesse

#### **4- Interactions entre la maladie de Crohn et la grossesse**

##### **a- Effets de la maladie de Crohn sur la grossesse**

Les avortements semblent plus fréquents chez la femme enceinte atteinte de la MC, tout particulièrement quand celle-ci est active (jusqu'à 35 % des grossesses) [196]. Le risque de mort fœtale au-delà de la seizième semaine de grossesse est de 2 % en cas de MC sévère au moment de la conception contre 1 % dans la population générale [196].

L'indication de la césarienne est large mais pas systématique. Elle a pour but de protéger la continence fécale, notamment en cas d'antécédents ou de LAP actives ou d'anastomose iléo-anale [196].

##### **b- Effets de la grossesse sur la maladie de Crohn**

Une MC active au moment de la conception augmente le risque d'activité persistante pendant la grossesse. Ainsi, le risque de rechute au cours de la grossesse est d'environ 20 à 25 % si la MC est inactive contre 50 % si elle est active au moment de la conception. Les spécialistes conseillent donc aux femmes de débiter leur grossesse pendant une période de rémission [196].

#### **5- Traitement et allaitement**

Presque tous les médicaments utilisés pour traiter la MC sont retrouvés dans le lait maternel [196].

En pratique, l'allaitement maternel est autorisé en cas d'utilisation de corticoïdes même si certains auteurs recommandent un délai d'au moins quatre heures entre la prise et l'allaitement de l'enfant [196].

L'allaitement artificiel sera préconisé en cas de prise d'aminosalicylés, notamment à fortes doses, et en cas de traitement par IS et anti-TNF $\alpha$ , pour éviter le risque d'immunosuppression chez le nourrisson [196].



## **CONCLUSION**

Malgré les nombreuses recherches effectuées dans le domaine, à l'heure actuelle, on ne connaît pas les causes exactes de la MC et il est donc impossible d'assurer aux malades une guérison complète.

Cependant, les choses ont considérablement évolué ces dernières années. En effet, les progrès thérapeutiques, notamment avec l'utilisation plus large des anti-TNF $\alpha$ , ont permis de mieux maîtriser les poussées, de mieux prévenir les récurrences et de mieux traiter les complications de la MC.

L'objectif final de la prise en charge est donc d'assurer la meilleure qualité de vie possible aux malades.

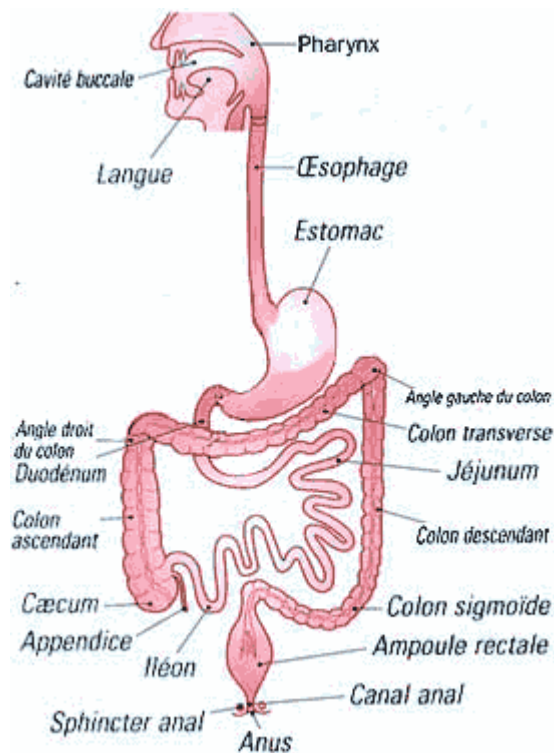
Mais, l'amélioration de ces conditions de vie a souvent un prix. En effet, pour y parvenir, les médecins auront souvent recours à l'utilisation de thérapeutiques lourdes, responsables d'importants effets indésirables, et à des interventions chirurgicales qui pourront aboutir à la réalisation de stomies ou à l'apparition d'un syndrome du grêle court.

Aux côtés des autres professionnels de santé, le pharmacien prend part à la prise en charge de la MC à travers la dispensation, la délivrance des traitements et des appareillages et la gestion des effets indésirables. De plus, pour assurer une prise en charge officinale optimale, celui-ci doit avoir une vision globale de la MC afin de devenir un interlocuteur de choix, auprès des malades, capable de les renseigner et de les soutenir au mieux face à cette pathologie évolutive et destructrice.

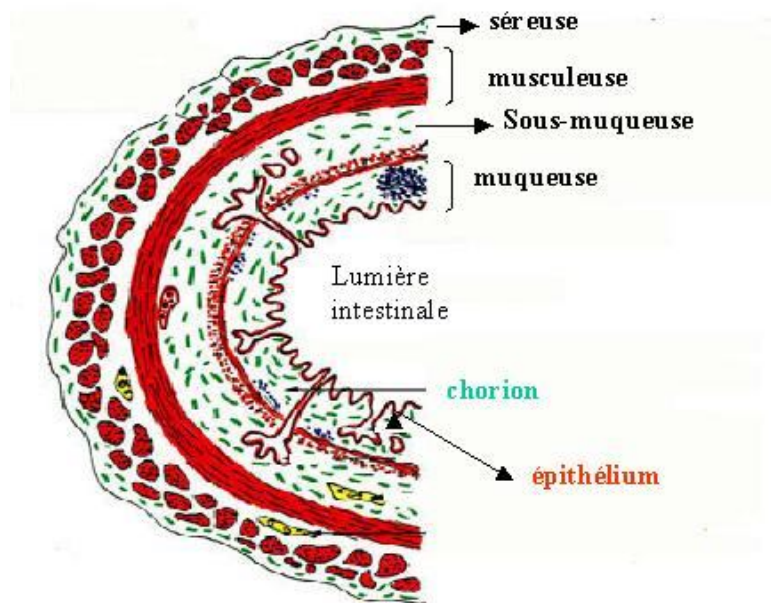
Pour cela, le pharmacien doit se former. En effet, la MC fait partie des pathologies chroniques peu abordées au cours du cursus universitaire, mais auxquelles l'officinal est de plus en plus confronté dans sa pratique quotidienne.

Cette formation peut être personnelle ou bien rentrer dans le cadre du développement professionnel continu (DPC). Le DPC, introduit par un décret de 2009, renforce l'obligation de formation continue pour tous les pharmaciens. Il a pour objectifs d'évaluer les pratiques professionnelles, de perfectionner les connaissances des officinaux et d'améliorer la qualité et la sécurité des soins, en prenant en compte des priorités de santé publique et la maîtrise des dépenses de santé.

## ANNEXE 1 : ANATOMIE ET HISTOLOGIE DU TUBE DIGESTIF

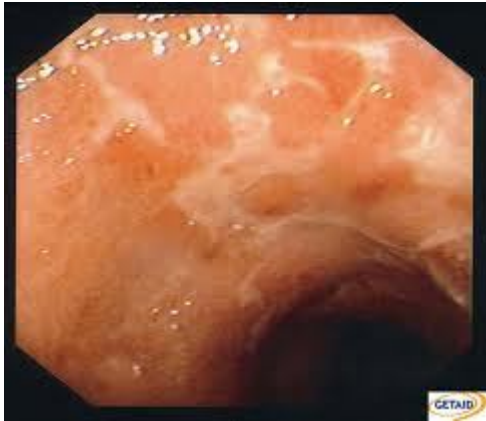


(1) Anatomie du tube digestif

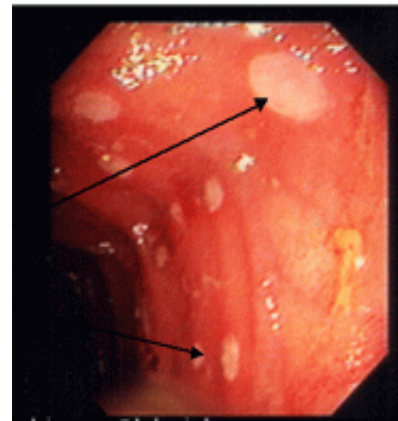


(2) Coupe transversale de la paroi du tube digestif

## ANNEXE 2 : ASPECTS DES LÉSIONS CROHNIENNES



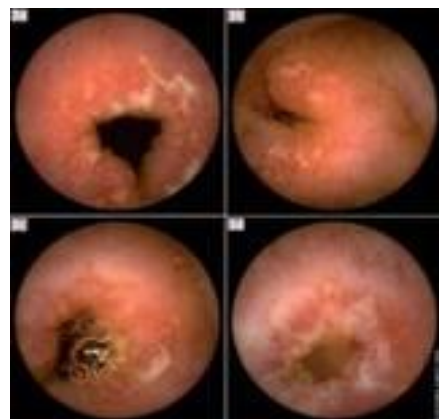
(1) Ulcérations superficielles



(2) Ulcérations aphtoïdes de l'iléon



(3) Ulcérations en carte de géographie

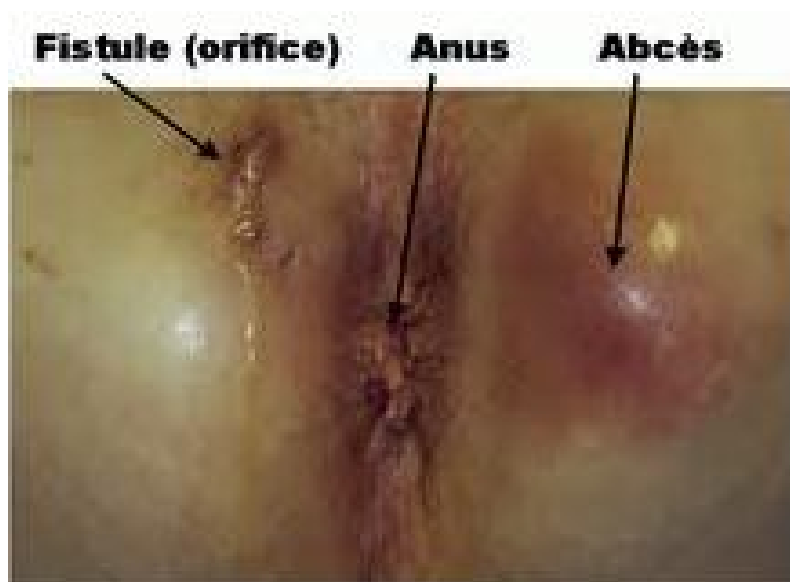


(4) Sténoses de l'intestin grêle

### ANNEXE 3 : LES LÉSIONS ANO-PÉRINÉALES



(1) Ulcération anale avec pseudo-marisque



(2) Lésions ano-périnéales secondaires

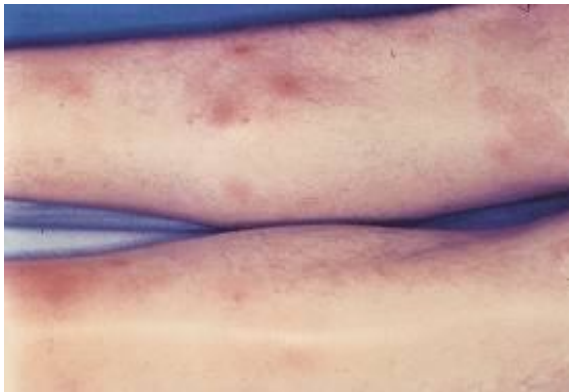
## ANNEXE 4 : LES MANIFESTATIONS CUTANÉO-MUQUEUSES



(1) Aphthose banale



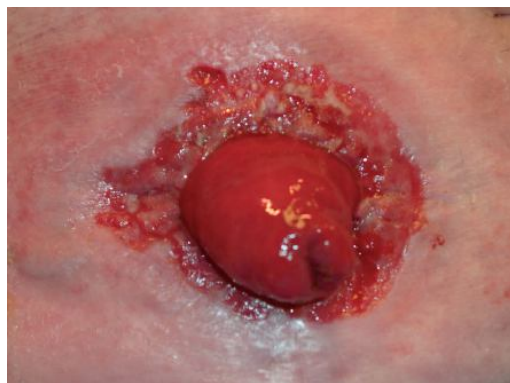
(2) Aphthose miliaire



(3) Erythème noueux



(4) *Pyoderma gangrenosum*



(5) *Pyoderma gangrenosum* sur iléostomie

## ANNEXE 5 : APPAREILLAGES DES STOMIES DIGESTIVES

**SELLES SOLIDES (Colostomies +++)**



**POCHE FERMÉE**



**Remouvellement fréquent ?**

**Espacé**



**SYSTEME 2 PIECES**

**Fréquent**



**SYSTEME 1 PIECE**



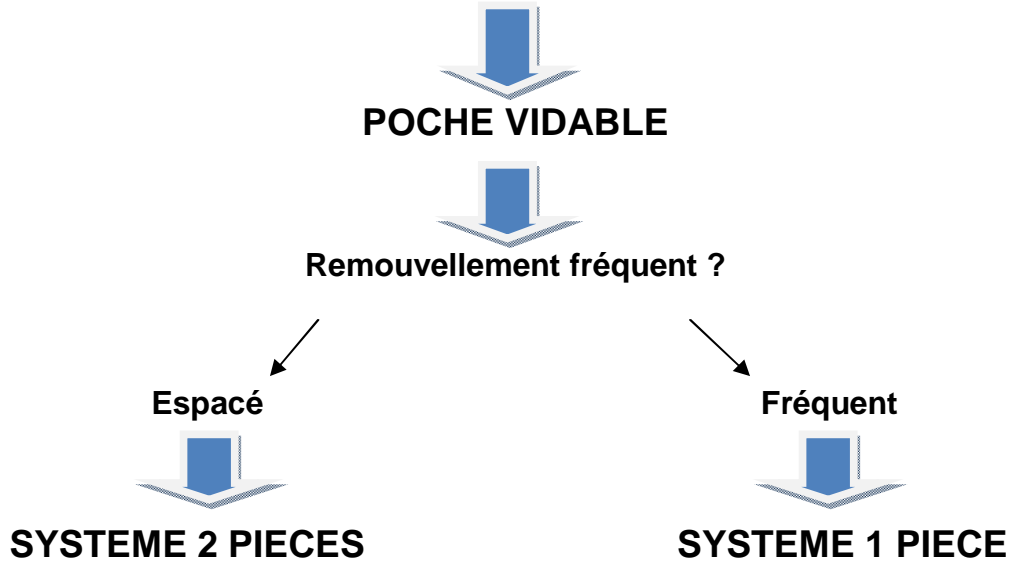
Système 2 pièces à couplage adhésif souple



Système 2 pièces avec bague de fixation

## ANNEXE 5 (SUITE)

### SELLES LIQUIDES ET ABONDANTES (Iléostomies +++)



Systeme 2 pièces à couplage adhésif souple



Systeme 2 pièces avec bague de fixation

## ANNEXE 6 : COMPLICATIONS CHIRURGICALES DES STOMIES

Complications précoces	Présentation clinique	Traitement	Prévention
Hémorragie péristomiale	Hémorragie extériorisée ou interne (hémopneumopéritoine)	Observation, réintervention si persistance de l'hémorragie ou instabilité hémodynamique	Hémostase soigneuse de la tranche de section et du mésentère
Nécrose de la stomie	Muqueuse cyanosée → noire sphacèle au niveau de la suture	Surveillance (poche transparente) Reprise chirurgicale si désinsertion complète	Marquage préopératoire du site de la stomie, éviter traction de l'intestin à travers la paroi abdominale
Rétraction de la stomie	Invagination de la stomie dans la paroi abdominale	Observation, plaque convexe	Éviter la tension de la stomie
Abcès péristomial	Écoulement purulent	Drainage et rinçage	Éviter la contamination de la paroi abdominale par liquide intestinal à travers la paroi abdominale
Fistule péristomiale	Déchirure de l'intestin et drainage spontané à la peau	Superficielle : drainage et rinçage Profonde : reprise chirurgicale	Éviter les points transfixiants de la paroi intestinale
Eviscération parastomiale	Visualisation de l'épiploon ou des anses intestinales	Reprise chirurgicale en urgence	Éviter un orifice aponévrotique trop large
Occlusion grêle	Absence de reprise du transit	Observation, pose d'une sonde naso-gastrique	-
Occlusion colique	Absence de reprise du transit	Observation, pose d'une sonde naso-gastrique	-
Complications tardives	Présentation clinique	Traitement	Prévention
Eventration stomiale	Voissure soulevant la stomie	Correction chirurgicale avec filet non résorbable	Éviter un orifice aponévrotique trop large
Prolapsus	Extériorisation en « trompe d'éléphant »	Correction chirurgicale si étranglement	Anse trop longue, orifice stomial trop large
Sténose	Rétrécissement à la peau de la stomie	Correction chirurgicale si dilatation instrumentale inefficace	Éviter lésions cutanées péristomiales, éviter résection cutanée trop petite
Rétraction	Invagination de la stomie	Correction chirurgicale si lésions cutanées péristomiales	Éviter la tension sur la stomie
Saignements	Hémorragie de la stomie ou plus interne	Endoscopie si suspicion d'hémorragie proximale	-



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] CCFA : Crohn's & Colitis foundation of america. *About Crohn's Disease* [en ligne]. (Consulté le 21 septembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.cdfa.org/info/about/crohns>
- [2] HAS, Haute Autorité de Santé : (2008) *guide ALD 24 « Maladie de Crohn »* [en ligne]. p. 4. (Consulté le 21 septembre 2011).  
Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_671094/ald-n-24-maladie-de-crohn](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_671094/ald-n-24-maladie-de-crohn)
- [3] Modigliani R., Galian A. (2001) Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. In : *Hépatogastro-Entérologie*. 2<sup>nd</sup> ed. Paris : Ellipses, p. 273. ISBN 2-7298-0443-9
- [4] Lerebours E., Michel P. (1995) La maladie de Crohn. In : Bouvenot G., Devulder B., Guillevin L., Queneau P., Schaeffer A. *Pathologie médicale, Gastro-Entérologie, Hépatologie, Hématologie*. Vol.4. Paris : Masson, p. 135.136. ISBN 2-225-84844-0
- [5] AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique. (juin 2008) *Quelle est la cause de la maladie de Crohn?* [en ligne]. (Consulté le 21 septembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/les-mici/maladie-de-crohn>
- [6] AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique. (juin 2008) *Quelles sont les différences avec la recto-colite hémorragique?* [en ligne]. (Consulté le 21 septembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/les-mici/maladie-de-crohn>
- [7] Modigliani R., Galian A. (2001) Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin, Anatomie-pathologique. In : *Hépatogastro-Entérologie*. 2<sup>nd</sup> ed. Paris : Ellipses, p. 274-275. ISBN 2-7298-0443-9
- [8] Gainant A., Sautereau D. (1996) Rectocolite hémorragique. In : *Pathologies digestives et abdominales*. Paris : Ellipses, p. 110. ISBN 2-7298-9632-5
- [9] Gainant A., Sautereau D. (1996) Maladie de Crohn. In : *Pathologies digestives et abdominales*. Paris : Ellipses, p. 109. ISBN 2-7298-9632-5
- [10] Alaoui-Slimani S., Bendahmane A., Ahmadi I., Badre W., Nadir S. (2011) La maladie de Crohn. In : *Espérance Médicale*. Tome 18. N°176. p. 144. [en ligne]. (Consulté le 22 septembre 2011).  
Disponible sur : [http://pharmacies.ma/mail1/EM\\_maladie%20de%20Crohn.pdf](http://pharmacies.ma/mail1/EM_maladie%20de%20Crohn.pdf)
- [11] Bernstein CN., Fried M., Krabshuis JH et al. (2009) Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. In : *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. p. 2. [en ligne]. (Consulté le 22 septembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.worldgastroenterology.org/inflammatory-bowel-disease.html>
- [12] Mennecier D. (2011) Fréquence de la maladie de Crohn. [en ligne]. (Consulté le 22 septembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.hepatoweb.com/Crohn-Frequence.php>
- [13] Piront P., Belaiche J., Louis E. (2003) Revue de l'épidémiologie de la maladie de Crohn en Europe. In : *Acta endoscopica*. Vol. 33. N°2. France : Springer. p. 199-202. [en ligne]. (Consulté le 22 septembre 2011).  
Disponible sur : <http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/7658/actaend>

- [14] snfge : société nationale française de gastroentérologie. (2009) Maladie de Crohn. In : *Item 118 : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique*. p.1. [en ligne] (Consulté le 22 septembre 2011). Disponible sur : <http://www.snfge.org/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU>
- [15] Pariente B., Bouhnik Y. (2011) Maladie de Crohn du grêle. In : *Post'U*. France : Springer. p. 115-124. [en ligne]. (Consulté le 22 septembre 2011). Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2011/maladie-de-crohn-du-.pdf>
- [11] Bernstein CN., Fried M., Krabshuis JH et al. (2009) Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. In : *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. p. 2. [en ligne]. (Consulté le 23 septembre 2011). Disponible sur : <http://www.worldgastroenterology.org/inflammatory-bowel-disease.html>
- [16] Fourmet J. (2003) Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Alpesmed : Site Internet d'Enseignement de la Faculté de Médecine de Grenoble*. [en ligne]. (Consulté le 23 septembre 2011). Disponible sur : <http://www.sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hepgastro/pathddb>
- [17] Abbot France. *Maladie de Crohn*. [en ligne]. (Consulté le 23 septembre 2011) Disponible sur : <http://www.abbott.fr/abbott/Votre-sante/Maladie-de-Crohn.aspx>
- [18] Sartor RB. (2006) Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. In : *Natural Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*. Vol.3.N°7. Nature Publishing Group. p. 393.396. [en ligne]. (Consulté le 24 septembre 2011). Disponible sur : <http://usagiedu.com/articles/ibdmech/ibdmech.pdf>
- [19] INRA Jouy-en-Josas. (2007) *Le microbiote*. [en ligne]. (Consulté le 23 septembre 2011) Disponible sur : [http://www.jouy.inra.fr/ile\\_de\\_france/la\\_sciences\\_et\\_vous/microbiote](http://www.jouy.inra.fr/ile_de_france/la_sciences_et_vous/microbiote)
- [22] Langella P., Seksik P. (2009) Comment le microbiote agit-il sur l'inflammation intestinale? In : *En quoi l'équilibre de notre flore intestinale influe-t-il sur notre santé?* p. 6. [en ligne]. (Consulté le 23 septembre 2011). Disponible sur : <http://www.ifn.asso.fr/presse/petit-dej-ifn-04-09-microbiote-doc-%5Bmode-compatibilite%5D.pdf>
- [21] Laurent C., Duclos B., Reimund JM. (2002) La régulation de l'apoptose : nouvelle cible pharmacologique au cours de la maladie de Crohn. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 26. N°6-7. Paris : Elsevier Masson SAS. p. 652-654. [en ligne] (Consulté le 23 septembre 2011). Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/99174>
- [22] Michetti P. (2004) Mieux comprendre pour mieux traiter la maladie de Crohn. In : *Revue médicale suisse, la revue de formation continue*. Vol. 62. N° 2498. Genève : Médecine et Hygiène. p. 1872-1879. ISSN 0025.6769. [en ligne]. (Consulté le 24 septembre 2011). Disponible sur : <http://revue.medhyg.ch/print.php3?sid=24075>
- [23] Desreumaux P. (2004) Immunologie du tube digestif et maladie de Crohn. In : *Archive de pédiatrie*. Vol. 11. Elsevier, p. 539-541. [en ligne] (Consulté le 23 septembre 2011). Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/Interne/rvps/406apl.m.pdf>
- [24] AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique. (2008) Système immunitaire et MICI. In : *Revue de presse*. N° 27. [en ligne]. (Consulté le 23 septembre 2011). Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/801mcrFo.htm>
- [25] Cortot A. Pineton de Chambrun G., Vernier-Massouille G. (2009) Implication physiopathologique. In : *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement?*

- Paris : Elsevier Masson SAS, p. 688. [en ligne]. (Consulté le 23 septembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399832009002462>
- [26] autoimmun.ch. (2009) *Quel est le rôle du TNFa?* [en ligne]. (Consulté le 24 septembre 2011)  
Disponible sur : <http://www.autoimmun.ch/fr/public/colite-ulcreuse/importance-du-systeme-immunitaire/>
- [27] Louis E., Libioulle C., Reenaers C. et al. (2009) *Génomiques des maladies inflammatoires intestinales*. In : *Revue Médicale de Liège*. N°64 : synthèse 2009. p.24. [en ligne]. (Consulté le 02 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/34840/1/G%C3%A9nomique%20des%20maladies>
- [28] Cordeil S., Gohebel S., Tamoutounour S. *La pathogénèse de la maladie de Crohn décryptée par une démarche génétique*. [en ligne] (Consulté le 02 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p87/Crohn.pdf>
- [29] Mennequier D., (2011) *Approche génétique de la maladie de Crohn*. [en ligne] (Consulté le 02 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.hepatoweb.com/Crohn-physiopathologie.php>
- [30] Cortot A. Pineton de Chambrun G., Vernier-Massouille G. (2009) Implication physiopathologique. In : *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement?* Paris : Elsevier Masson SAS, p. 686. [en ligne]. (Consulté le 23 septembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399832009002462>
- [31] Felley C. (2006) Les apports de NOD2/CARD15 dans la prise en charge de la maladie de Crohn. In : *Hépatogastro*. Vol 13. N°6. p. 429-432. [en ligne]. (Consulté le 02 octobre 2011).  
Disponible sur : [http://www.jle.com/e-docs/00/04/27/16/vers\\_alt/VersionPDF.pdf](http://www.jle.com/e-docs/00/04/27/16/vers_alt/VersionPDF.pdf)
- [32] Sartor RB. (2006) Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. In : *Natural Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*. Vol.3.N°7. Nature Publishing Group. p.391. [en ligne].(Consulté le 24 septembre 2011).  
Disponible sur : <http://usagiedu.com/articles/ibdmech/ibdmech.pdf>
- [33] Chaib S., Kecili L., Kaddache N., et al. (2010) *Maladie de Crohn et gènes de l'immunité innée NOD2/CARD15 et TLR2*. [en ligne]. (Consulté le 02 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://irmici.com/congres/5JMICI/seance1/MICI%20nod2%202010%20Dr%20CHAIB>
- [34] Genetics Home Reference. (2007) *ATG16L1*. [en ligne] (Consulté le 03 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/ATG16L1>
- [35] Genetics Home Reference. (2007) *IRGM*. [en ligne] (Consulté le 03 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/IRGM>
- [36] Codogno P. (2006) Autophagie. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 30. N°5. Paris : Elsevier Masson SAS. p. 708. [en ligne] (Consulté le 03 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/129884>
- [37] DigestScience : Fondation de recherche sur les maladies de l'appareil digestif et la nutrition. (2009) *Des récepteurs cytoplasmiques qui induisent l'autophagie lors d'une infection bactérienne*. [en ligne]. (Consulté le 03 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.digestscience.com/fr/actualites-cliniques/116-des-recepteurs-cytoplasmiques-qui-induisent-lautophagie-lors-dune-infection-bacterienne->
- [38] Peyrin-Biroulet L., Parmentier-Decrucq E., Branche J., Desreumaux P. (2007) L'IL-23R, un nouveau gène de susceptibilité dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestinales. In : *Médecine sciences*. Vol.23. N°3. Sèvres : EDK. p. 250-252. ISSN 0767-0974. [en ligne]. (Consulté le

02 octobre 2011).

Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2007233250>

[39] Malamut G. (2008) IL-17/IL-23 : une nouvelle piste thérapeutique dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 32. Paris : Elsevier Masson. p. 354-356. [en ligne]. (Consulté le 02 octobre 2011).

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/160245/main.pdf>

[40] Barrett J., Hansoul S., Nicolae D., Cho J. et al. (2008) Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. In : *Nature Genetics*. Vol.40. p. 955. [en ligne]. (Consulté le 03 octobre 2011).

Disponible sur : <http://www.nature.com/ng/journal/v40/n8/abs/ng.175.htm>

[41] Jantchou P., Monnet E., Carbonnel F. (2006) Les facteurs environnementaux dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclue). In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 30. Paris : Masson. p. 859-867. [en ligne]. (Consulté le 04 octobre 2011).

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/129935/index.pdf>

[42] Nahon S., Marteau P., Matuchansky C. (1998) Manifestations vasculaires, notamment thrombo-emboliques, au cours de la maladie de Crohn. In *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 22. Paris : Elsevier Masson SAS. [en ligne]. (Consulté le 06 octobre 2011).

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/97928>

[43] Cosnes J. (2000) Tabac et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Hepato Gastro et Oncologie digestive*. Vol. 7. N°1. Montrouge : John Libbey Eurotext LTD. p. 33-38. [en ligne]. (Consulté le 06 octobre 2011).

Disponible sur : <http://www.jle.com/e-docs/00/02/4A/5A/article.phtml>

[44] Cosnes J., Seksik P. (2006) Facteurs environnementaux dans la maladie de Crohn. In : *Acta Endoscopia*. Vol. 36. N°5. France : Springer. p. 679-688. [en ligne] (Consulté le 04 octobre 2011).

Disponible sur : [http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/6980/actaend\\_20065679-688.pdf?sequence=1](http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/6980/actaend_20065679-688.pdf?sequence=1)

[45] Bardou M. (2007) Appendicectomies et maladie de Crohn, la fin d'un mythe ? In : *JIM.fr, journal international de médecine*. [en ligne]. (Consulté le 06 octobre 2011). Disponible sur :

<http://www.afa.asso.fr/ancien-site/Interne/rvps/710JimAp.pdf>

[46] Lerebours E., Michel P. (1995) La maladie de Crohn. In : Bouvenot G., Devulder B., Guillevin L., Queneau P., Schaeffer A. *Pathologie médicale, Gastro-Entérologie, Hépatologie, Hématologie*. Vol.4. Paris : Masson, p. 137. ISBN 2-225-84844-0

[47] Modigliani R., Galian A. (2001) Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. In : *Hépto-Gastro-Entérologie*. 2<sup>nd</sup> ed. Paris : Ellipses, p. 275. ISBN 2-7298-0443-9

[48] Geboes K., Jouret A. (1999) Aspects macroscopiques et microscopiques des maladies inflammatoires chroniques idiopathiques (MICI). In : *Acta Endoscopia*. Vol. 29. N°3. France : Springer. p. 176-177. [en ligne]. (Consulté le 06 octobre 2011).

Disponible sur : [http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/7269/actaend\\_1999\\_3\\_175-188.pdf?sequence=1](http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/7269/actaend_1999_3_175-188.pdf?sequence=1)

[49] Dray X., Marteau P. (2007) Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. In : *La revue du praticien*. Vol. 57. France : Huveaux. p. 2306-2307. [en ligne]. (Consulté le 06 octobre 2011).

Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/Interne/rvps/712egoMICI.pdf>

[50] Geboes K., Desreumaux P., Jouret A. et al. (1999) Diagnostique histopathologique de l'activité des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*.

Vol. 23. Paris : Masson. p. 1062-1064. [en ligne]. (Consulté le 07 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98102/index.pdf>

[51] snfge : société nationale française de gastroentérologie. (2009) Maladie de Crohn. In : Item 118 : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. p.3. [en ligne]. (Consulté le 07 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.snfge.org/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU>

[52] Heresbach D. Heresbach-Le Berre N. Ramée M.P. et al. (1999) Fréquence et valeur pronostique du granulome épithélioïde au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : Gastroentérologie Clinique et Biologique. Vol. 23. Paris : Masson. p. 1376-1387. [en ligne]. (Consulté le 07 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98156/index.pdf>

[53] Modigliani R., Galian A. (2001) Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. In : *Hépatogastro-Entérologie*. 2<sup>nd</sup> ed. Paris : Ellipses, p. 278-279. ISBN 2-7298-0443-9

[54] Barbier J.P., Cellier C., Landi B. (1997) Maladie de Crohn, signes cliniques et examens complémentaires. In : *Maladies de l'appareil digestif*. Paris : Masson. p. 178-179. ISBN 2-225-85495-5

[55] Vahedi K, Pautrat K, Boudiaf M., Poupenev S., et al. (2008) Prise en charge des sténoses au cours de la maladie de Crohn. In : *Hépatogastro et Oncologie Digestive*. Vol. 15. N° spécial. Montrouge : John Libbey Eurotext LTD. p. 32-34. [en ligne] (Consulté le 11 octobre 2011).  
Disponible sur : [http://www.jle.com/e-docs/00/04/3E/18/vers\\_alt/VersionPDF.pdf](http://www.jle.com/e-docs/00/04/3E/18/vers_alt/VersionPDF.pdf)

[56] Boudiaf M., Soyer P.H., Terem C., Pelage J.P., et al. (2000) Complications abdominales de la maladie de Crohn : Aspect TDM. In : *Journal de Radiologie*. Vol.81. Paris : Editions françaises de radiologie. p. 11-18. [en ligne]. (Consulté le 11 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/122805/index.pdf>

[57] Medarhi J., Elounami M., Echarrab M, Amraoui M., et al. (2001) Maladie de Crohn, place de la chirurgie en urgence à propos de 28 cas. In : *Médecine du Maghreb*. N°90. p. 35-39. [en ligne]. (Consulté le 11 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.santetropicale.com/resume/9008.pdf>

[58] Janvier G. (2007) *Les fistules digestives*. [en ligne]. (Consulté le 11 octobre 2011). Disponible sur : [http://www.reanesth.org/spip/IMG/pdf/fistule\\_digestive\\_2007.pdf](http://www.reanesth.org/spip/IMG/pdf/fistule_digestive_2007.pdf)

[59] Bernstein CN., Fried M., Krabshuis JH et al. (2009) Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. In : *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. p. 5. [en ligne]. (Consulté le 23 septembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.worldgastroenterology.org/inflammatory-bowel-disease.html>

[60] Atrenza P. (2005) Maladie de Crohn anopérinéale. In : *Acta Endoscopica*. Vol. 35. N°5. France : Springer. p. 740-741. [en ligne]. (Consulté le 10 octobre 2011).  
Disponible sur : [http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/7941/actaend\\_2005\\_5\\_740-745.pdf?sequence=1](http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/7941/actaend_2005_5_740-745.pdf?sequence=1)

[61] Barthet M., Juhan V., Gasmi M, Grimaud J.C. (2004) Imagerie des lésions anopérinéales de la Maladie de Crohn. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 28. Paris : Masson. p. 52-53. [en ligne]. (Consulté le 10 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.snfge.org/01-Bibliotheque/0J-Seminaire/PDF/2004/2004-mod2-02.pdf>

[62] Benhamou G. Opsahl S. (1996) Les atteintes ano-rectales du Crohn. In : Vilotte J., Sobhani I., Benhamou G. et al. In : *Proctologie*. Paris : Estem. p. 434-443. ISBN 2-909455-54-8.

- [63] Contou J.F. (2002) Lésions ano-périnéales crohniennes : les difficultés thérapeutiques. In : *Crohn-RCH*. N°14. [en ligne] (Consulté le 10 octobre 2011).  
Disponible sur : [http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/22mcr\\_ap.htm](http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/22mcr_ap.htm)
- [64] Autoimmun.ch. (2009) *Généralités sur la maladie de Crohn*. [en ligne]. (Consulté le 12 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.autoimmun.ch/fr/public/maladie-de-crohn/gnralits-sur-la-maladie-de-crohn/>
- [65] Lecomte M. (2009) Altération de l'état général. In : *La maladie de Crohn*. [en ligne]. (Consulté le 12 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.aliv-e.com/fr/education/articles/dige3.asp>
- [66]CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'Hépatogastroentérologie. Les formes de MICI chez l'enfant. [en ligne]. (Consulté le 12 octobre 2011).  
Disponible sur : [http://www.cregg.org/\\_MICI/9.html](http://www.cregg.org/_MICI/9.html)
- [67] Alric L. L'anémie par carence de fer. [en ligne]. (Consulté le 12 octobre 2011).  
Disponible sur : [http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app\\_scom/scom\\_fichier/repertoire/101118103118.p](http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/101118103118.p)
- [68] Gay G., Granel F., Regent D. (1999) Manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). In : *Acta Endoscopica*. Vol. 29. N°3. France : Springer. p. 263-281. [en ligne]. (Consulté le 25 octobre 2011).  
Disponible sur : [http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/7275/actaend\\_1999\\_3\\_263-282.pdf?sequence=1](http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/7275/actaend_1999_3_263-282.pdf?sequence=1)
- [69] Ephgrave K. (2007) Extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. In : *Surgical Clinics of North America*. Vol. 87. p. 673-680. [en ligne]. (Consulté le 25 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560419>
- [70] Mennecier D. (2011) Quels sont les atteintes non digestives associées à la maladie de Crohn. In : *Gros plan sur la maladie de Crohn*. [en ligne]. (Consulté le 25 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.hepatoweb.com/Crohn-Atteintes.php>
- [71] Matuchansky C. (septembre 2005) Manifestations ostéo-articulaires des MICI chez l'adulte. In : *Crohn-RCH*. N° 21. [en ligne]. (Consulté le 25 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/509mcrAr.htm>
- [72] Manass M., Janami S., Mkinsi S. (2007) Manifestations articulaires des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). In : *Revue du Rhumatisme*. Vol. 74. Paris : Elsevier. p. 531-535. [en ligne]. (Consulté le 25 octobre 2011).  
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/60553>
- [73] Ardizzone S., Sarzi Puttini P., Cassinoti A. et al. (2008) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In : *Digestive and Liver Disease*. Vol. 40. Italie : Gastroenterologica italiana. p. 253-259. [en ligne]. (Consulté le 3 novembre 2011).  
Disponible sur : <http://gastro.ucsd.edu/fellowship/materials/Documents/Extraintestinal%20Manifestations%20of%20IBD/DigLivDis%20ExtraIntestinal%20manifestation%20of%20IBD.pdf>
- [74] Delaporte X. (2001) Manifestations cutanéomuqueuses des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Lettre de l'AFA n°18*. [en ligne]. (Consulté le 03 novembre 2011).  
Disponible sur : [http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/13afa\\_cu.htm](http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/13afa_cu.htm)
- [75] Chaoui Z., Bernoussi A., Belmekhi M. et al. (2003) Uvéïtes et maladie inflammatoire chronique de l'intestin : à propos de 3 cas. In : *Journal Français d'Ophtalmologie*. Vol.28. Paris : Masson. p. 854-

856. [en ligne]. (Consulté le 5 novembre 2011).

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/113067/index.pdf>

[76] Rabhi S., Tahiri L., Baybay H. et al. (2011) Manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Esprence Médicale*. Tome 18. N°176. p. 165-170. [en ligne]. (Consulté le 3 Novembre 2011).

Disponible sur : [http://pharmacies.ma/mail1/e\\_m\\_manifestations\\_extra-digestives.pdf](http://pharmacies.ma/mail1/e_m_manifestations_extra-digestives.pdf)

[77] Evans E., Pardi D. (2007) Manifestations extra-intestinales de la MII : manifestations oculaires. In : *Medscape General Medicine*. [en ligne]. (Consulté le 3 novembre 2011).

Disponible sur : [http://www.medscape.com/viewarticle/550723\\_4](http://www.medscape.com/viewarticle/550723_4)

[78] Bouhnik Y. (2011) Manifestations extra-intestinales des MICI (hors complications osteo-articulaires et tendineuses). In : *Crohn-RCH*. N°24. [en ligne]. (Consulté le 6 novembre 2011).

Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/610mcrXI.htm>

[79] Gaujoux S., Couchard A.C, Al Youssef J., Paquet J.C. (2007) Obstruction urétérale et maladie de Crohn. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 28. Paris : Masson. p. 611-613. [en ligne]. (Consulté le 06 novembre 2011).

Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/Interne/rvps/706gcbOU.pdf>

[80] HAS, Haute Autorité de Santé : (2008) *guide ALD 24 « Maladie de Crohn »*. p. 5-6. [en ligne]. (Consulté le 15 novembre 2011).

Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_671094/ald-n-24-maladie-de-crohn](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_671094/ald-n-24-maladie-de-crohn)

[81] Gendre J.P. (2006) Place des examens biologiques dans les MICI. In : *Lettre de l'afa n°26*. [en ligne]. (Consulté le 15 novembre 2011).

Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/601afaEx.htm>

[82] Bernstein CN., Fried M., Krabshuis JH et al. (2009) Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. In : *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. p. 7-8. [en ligne]. (Consulté le 15 novembre 2011).

Disponible sur : <http://www.worldgastroenterology.org/inflammatory-bowel-disease.html>

[83] Benkhadra F., Humbel R.L. (2008) Les marqueurs sérologiques des MICI. In : *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. Vol.23. Paris : Elsevier Masson. p 202-211. [en ligne]. (Consulté le 15 novembre 2011).

Disponible sur : <http://www.llam.lu/fileadmin/media/publications/Mici2008.pdf>

[86] Roblin X. (janvier 2006) Intérêt des marqueurs sérologiques au cours des MICI. In : *Hépatogastro et Oncologie Digestive*. N°1. Montrouge : John Libbey Eurotext LTD. p. 33-37. [en ligne]. (Consulté le 15 Novembre 2011).

Disponible sur : [http://www.jle.com/e-docs/00/04/14/D6/vers\\_alt/VersionPDF.pdf](http://www.jle.com/e-docs/00/04/14/D6/vers_alt/VersionPDF.pdf)

[87] Beau P., Gay G., Arpurt J.P., Boustière C. et al. (2004) Place de l'endoscopie dans le bilan de la maladie de Crohn. In : *Recommandation de la Société Française d'Endoscopie Digestive*. [en ligne]. (Consulté le 17 novembre 2011).

Disponible sur : [http://www.sfed.org/documents\\_sfed/files/recommandations/Endoscopie\\_Crohn.pdf](http://www.sfed.org/documents_sfed/files/recommandations/Endoscopie_Crohn.pdf)

[88] Bernstein CN., Fried M., Krabshuis JH et al. (2009) Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. In : *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. p. 8-9. [en ligne]. (Consulté le 17 novembre 2011).

Disponible sur : <http://www.worldgastroenterology.org/inflammatory-bowel-disease.html>

- [89] HAS, Haute Autorité de Santé : (2008) *guide ALD 24 « Maladie de Crohn »* [en ligne]. p. 7-8. (Consulté le 17 novembre 2011).  
Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_671094/ald-n-24-maladie-de-crohn](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_671094/ald-n-24-maladie-de-crohn)
- [90] Dewit O. (2008) La vidéo capsule endoscopique. In : Louvain Médical. Vol.127. p.43-45. [en ligne]. (Consulté le 17 novembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.md.ucl.ac.be/loumed/Janvier%202008-PDF%20Net/Dewit%20O-%2043-45.pdf>
- [91] Boudiaf M., Soyer P., Ryner R. (2004) Examens morphologiques au cours des MICI. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.28. Paris : Masson. p. 46-51. [en ligne]. (Consulté le 17 novembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.snfge.org/01-Bibliotheque/0J-Seminaire/PDF/2004/2004-mod2-01.pdf>
- [92] Barthet M., Juhan V., Gasmi M., Grimaud J.C. (2004) Imagerie des lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.28. Paris : Masson. [en ligne]. (Consulté le 17 novembre 2011).  
Disponible le : <http://www.snfge.org/01-Bibliotheque/0J-Seminaire/PDF/2004/2004-mod2-02.pdf>
- [93] Frei P., Biedermann L., Rogler G. (2011) Maladie de Crohn et colite ulcéreuse – l'essentiel pour les non gastro-entérologue. In : *Forum Médical Suisse*. Vol. 11. Suisse : Medicorum Helveticorum. p. 718-726. [en ligne]. (Consulté le 18 novembre 2011).  
Disponible sur : [http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf\\_f/2011/2011-41/2011-41-209.PDF](http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2011/2011-41/2011-41-209.PDF)
- [94] Reimund J.M. (2004) Maladie de Crohn 20 ans après... Quel devenir ? Quelles questions ? In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.28. Paris : Masson. p. 1231-1232. [en ligne]. (Consulté le 18 novembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/99833/index.pdf>
- [95] Cosnes J. (2005) MICI : quel pronostic ? In : *La revue du praticien*. N° 698/699. France : Huveaux. p. 818-820. [en ligne]. (Consulté le 18 novembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/Interne/rvps/506RpratPr.pdf>
- [96] Bouvenot G. (2007) Evolution et pronostic de la maladie de Crohn. In : *Maladie de Crohn*. [en ligne]. (Consulté le 18 novembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-hep-crohn6.shtml>
- [97] Peyrin-Biroulet L. (2011) Histoire naturelle de la maladie de Crohn. In : Post'U. France : Springer. p 105-114. [en ligne]. (Consulté le 18 novembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2011/histoire-naturelle-de-la-maladie-de-crohn.pdf>
- [98] HAS, Haute Autorité de Santé : (2008) *guide ALD 24 « Maladie de Crohn »* [en ligne]. p. 9-10. (Consulté le 21 novembre 2011).  
Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_671094/ald-n-24-maladie-de-crohn](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_671094/ald-n-24-maladie-de-crohn)
- [99] Desreumaux P. (2008) Les données fondamentales utiles au clinicien en 2007. In : *Crohn-RCH*. N°27. [en ligne]. (Consulté le 21 novembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/801mcrFo.htm>
- [100] GETAID, Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Fiches médicaments : Les dérivés aminosalicylés*. [en ligne]. (Consulté le 21 novembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.getaid.org/03-fiches/documents/aminosalicyles.pdf>
- [101] Kowo M., Laharie D. (2008) Les salicylés : quoi de neuf en 2008 ? In : *Hépto-Gastro. Mini-revue*. Vol. 15. N°6. France : John Libbey Eurotext. p. 464-468. [en ligne]. (Consulté le 21 novembre 2011).



2011).

Disponible sur : [http://www.jle.com/e-docs/00/04/42/41/vers\\_alt/VersionPDF.pdf](http://www.jle.com/e-docs/00/04/42/41/vers_alt/VersionPDF.pdf)

[102] Beaugerie L. (2010) MICI : Quelle place pour les traitements conventionnels ? In : *Post'U*. France : Springer. p. 25-32. [en ligne]. (Consulté le 21 novembre 2011).

Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/483.pdf>

[103] Bonaz B., Baudrant M. Astier A. (2008) Traitement de la recto-colite ulcère-hémorragique de la maladie de Crohn. In : Calop J., Limat S. Fernandez C. *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. 3<sup>ème</sup> Ed. Paris : Elsevier Masson. p. 253-259. ISBN 978-2-294-0624-6.

[104] Perlemuter G. (2010) Maladie de Crohn. In : *Guide de Thérapeutique*. 6<sup>ème</sup> Ed. Paris : Elsevier Masson. p. 566-576. ISBN : 978-2-294-70821-3.

[105] GETAID, Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Fiches médicaments : Les corticoïdes*. [en ligne]. (Consulté le 22 novembre 2011).

Disponible sur : <http://www.getaid.org/03-fiches/documents/corticoides.pdf>

[106] Teknetzian M. (2011) Pharmacologie des corticoïdes. In : *Le moniteur des pharmacies – Cahier formation- Corticoïdes, 15 cas pratiques*. N°113. France : Wolters Kluwer. p. 8-9. ISSN 0026-9689.

[107] Sibia J. (2003) Corticoïdes et inflammation. In : *La revue du praticien*. N°53. France : Huveaux. p. 495-497. [en ligne]. (Consulté le 22 novembre 2011).

Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/Interne/rvps/302RpratC.pdf>

[108] Dorosz Philippe. (2008) Corticoïdes de synthèse. In : *Dorosz 2007*. 27<sup>ème</sup> Ed. Paris : Maloine. p. 908-913. ISBN 978-2-224-02967-8.

[109] Teknetzian M. (2011) Corticoïdes, ce qu'il faut retenir. In : *Le moniteur des pharmacies – Cahier formation- Corticoïdes, 15 cas pratiques*. N°113. France : Wolters Kluwer. p. 8-9. ISSN 0026-9689

[110] GETAID, Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Fiches médicaments : Le budésotide*. [en ligne]. (Consulté le 29 novembre 2011).

Disponible sur : <http://www.getaid.org/03-fiches/documents/budesonide.pdf>

[111] Astrazeneca Canada. (2007) Monographie de l'Entocort®.

Disponible sur : <http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/ENTOCORT>

[112] Marteau P., Jian R. (2010) Immunosuppresseurs et MICI : quand et comment les débiter ? In : *Post'U*. France : Springer. p. 49-52. [en ligne]. (Consulté le 01 décembre 2011).

Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/349.pdf>

[113] Lemann M. (2004) Imurel® dans la maladie de Crohn : quand ? Seul ou en association avec antiTNF ? Combien de temps ? [en ligne]. (Consulté le 01 décembre 2011).

Disponible sur : <http://hepatoweb.com/congres/mondor2004/gastro/imurel.pdf>

[114] GETAID, Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Fiches médicaments : Le Méthotrexate*. [en ligne]. (Consulté le 02 décembre 2011).

Disponible sur : <http://www.getaid.org/03-fiches/documents/methotrexate.pdf>

[115] Tréton X., Tanassa C., Bouhnik Y. (2007) Immunosuppresseurs et MICI. In : *Hépatogastro, la mini-revue*. Vol.14. N°spécial. France : John Libbey eurotext. p.14-23. [en ligne]. (Consulté le 02 décembre 2011).

Disponible sur : [http://www.jle.com/e-docs/00/04/2A/16/vers\\_alt/VersionPDF.pdf](http://www.jle.com/e-docs/00/04/2A/16/vers_alt/VersionPDF.pdf)

- [116] Dorosz Philippe. (2008) Antifoliques (I) Méthotrexate. In : *Dorosz 2007*. 27<sup>ème</sup> Ed. Paris : Maloine. p. 1622-1623. ISBN 978-2-224-02967-8.
- [117] Lémann M. (2007) Méthotrexate, l'oublié ? In : 24<sup>ème</sup> édition de formation continue du FMC-HGE. [en ligne]. (Consulté le 02 décembre 2011).  
Disponible sur : [www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/403.ppt](http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/403.ppt)
- [118] GETAID, Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Fiches médicaments : La Ciclosporine*. [en ligne]. (Consulté le 06 décembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.getaid.org/03-fiches/documents/ciclosporine.pdf>
- [119] Marteau P. (2003) Ciclosporine. In : *Dialogue ville-hôpital, prise en charge des MICI*. Montrouge : John Libbey Eurotext. p. 36-38. ISBN 2-470-0442-2
- [120] Allez M. (2008) Utilisation pratique des anticorps monoclonaux anti-TNF au cours des MICI. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.32. Paris : Elsevier Masson. p. 467-477. [en ligne]. (Consulté le 17 décembre 2011).  
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/164704/main.pdf>
- [121] Marteau P. (2003) Infiximab. In : *Dialogue ville-hôpital, prise en charge des MICI*. Montrouge : John Libbey Eurotext. p. 36-38. ISBN 2-470-0442-2
- [122] GETAID, Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Fiches médicaments : Infiximab*. [en ligne]. (Consulté le 17 décembre 2011).  
Disponible sur : [http://www.getaid.org/03-fiches/documents/Infiximab\\_2009.pdf](http://www.getaid.org/03-fiches/documents/Infiximab_2009.pdf)
- [123] GETAID, Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Fiches médicaments : Adalimumab*. [en ligne]. (Consulté le 17 décembre 2011).  
Disponible sur : [http://www.getaid.org/03-fiches/documents/Adalimumab\\_2009.pdf](http://www.getaid.org/03-fiches/documents/Adalimumab_2009.pdf)
- [124] Louis E., Belaiche J., Reenaers C. (2010) Nouveautés dans la stratégie thérapeutique des MICI. In : *Post'U*. France : Springer. p. 181-188. [en ligne]. (Consulté le 08 avril 2012).  
Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/579.pdf>
- [125] Manceau G., Panis Y. (2011) Traitements chirurgicaux de la maladie de Crohn. In : *Post'U*. France : Springer. p. 125-131. [en ligne]. (Consulté le 11 avril 2012).  
Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2011/traitement-chirurgical-de-la-maladie-de-crohn.pdf>
- [126] Nion-Larmurier I. (2009) Chirurgie/Stomie. [en ligne]. (Consulté le 11 avril 2012).  
Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/les-mici/chirurgie-stomie.html>
- [127] Faucheron J.L. (2010) Place de la chirurgie dans les cas difficiles des lésions ano-périnéales de la MC. In : *Post'U*. France : Springer. p. 125-131. [en ligne]. (Consulté le 11 avril 2012).  
Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/566.pdf>
- [128] Intestinfo.com. *La stomie et les MICI*. [en ligne]. (Consulté le 16 avril 2012).  
Disponible sur : <http://www.intestinfo.com/Pages/50.PDF>
- [129] AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique. (juin 2008) *Chirurgie.Stomie* [en ligne]. (Consulté le 16 avril 2011).  
Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/les-mici/chirurgie-stomie.html>
- [130] Stomanet.fr. (2009) *Qu'est qu'une iléostomie ?* [en ligne]. (Consulté le 16 avril 2012).  
Disponible sur : [http://www.stomanet.fr/FR\\_ost/ileostomie.htm](http://www.stomanet.fr/FR_ost/ileostomie.htm)

- [131] Chiara K., Fent Y., Müller F. (2011) Vivre avec une stomie. In : *La colostomie, conseils de la ligue contre le cancer*. [en ligne]. (Consulté le 16 avril 2012).  
Disponible sur : <http://assets.krebsliga.ch/downloads/2503.pdf>
- [132] Bouton N. Berger A. (2002) Appareillages des stomies. In : *Post'U*. [en ligne]. (Consulté le 16 avril 2012).  
Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/post%E2%80%99u-2002-%E2%80%93nantes/atelier-3-appareillage-des-stomies/>
- [133] Cosnes J. (2000) Grêle court, grêle opéré. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.24.N°5. Paris : Masson. p. 31-38. [en ligne]. (Consulté le 17 avril 2011).  
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/98499>
- [134] AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique. (juin 2008) *Régime alimentaire*. [en ligne] (Consulté le 23 avril 2012).  
Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/les-mici/regime-alimentaire.html>
- [135] Marteau P. (2003) Alimentation et nutrition au cours des MICI. In : *Dialogue ville-hôpital, prise en charge des MICI*. Montrouge : John Libbey Eurotext. p. 53-59. ISBN 2-470-0442-2.
- [136] Commission MICI du CREGG. (2007) L'alimentation : des conseils au traitement nutritionnel. In : *Livret d'information destiné aux porteurs de MICI*. p. 64-69. [en ligne]. (Consulté le 23 avril 2012).  
Disponible sur : [www.cregg.org/\\_MICI/Livret\\_MICI\\_%20version\\_%202008.pdf](http://www.cregg.org/_MICI/Livret_MICI_%20version_%202008.pdf)
- [137] Berrady R., Bono W. (2010) Comment je préviens les effets secondaires d'une corticothérapie au long cours. In : *Annales de Médecine et de Thérapeutique*. Vol.2.N°1. p. 81-84. [en ligne]. (Consulté le 23 avril 2012).  
Disponible sur : <http://www.fmp-usmba.ac.ma/amether/N2/17%20comment%20je.pdf>
- [138] Service Diététique du CHRU de Montpellier. (2008) *Consignes diététiques aux personnes traitées par corticoïdes*. [en ligne]. (Consulté le 23 avril 2012).  
Disponible sur : [http://www.chu-montpellier.fr/fr/PDF/Infos\\_sante/corticoides.pdf](http://www.chu-montpellier.fr/fr/PDF/Infos_sante/corticoides.pdf)
- [139] Service diététique de l'hôpital Henri Mondor. (2007) *Alimentation et Corticothérapie*. [en ligne]. (Consulté le 23 avril 2012).  
Disponible sur : [http://www.pti-ahai.fr/z\\_4647/images/regime.pdf](http://www.pti-ahai.fr/z_4647/images/regime.pdf)
- [140] Marteau P. (2003) Conseils spécifiques à chaque type de chirurgie. In : *Dialogue ville-hôpital, prise en charge des MICI*. Montrouge : John Libbey Eurotext. p. 64-70. ISBN 2-470-0442-2
- [141] Stomanet.fr. (2009) *Votre alimentation après une stomie digestive*. [en ligne]. (Consulté le 24 avril 2012).  
Disponible sur : <http://www.stomanet.fr/EProfCom/FROST/Public/homepage.nsf/1989cec9be30ee68c12569ff0036969d/c077503726888f26c12572bc0030cbcb?OpenDocument>
- [142] Stomailco.be. *Alimentation et colostomie*. [en ligne]. (Consulté le 24 avril 2012).  
Disponible sur : <http://www.stomie.be/alimentation/colostomie.html>
- [143] Hebuterne X., Al-Jaouni R. (2005) Conséquences nutritionnelles des MICI. In : *Hépto-Gastro, la mini-revue*. Vol.12. N°2. p.123-13. [en ligne]. (Consulté le 01 mai 2012).  
Disponible sur : [http://www.jle.com/e-docs/00/04/0E/0F/vers\\_alt/VersionPDF.pdf](http://www.jle.com/e-docs/00/04/0E/0F/vers_alt/VersionPDF.pdf)
- [144] Cosnes J. (2010) *Aspects nutritionnels de la MC*. [en ligne]. (Consulté le 01 mai 2012).  
Disponible sur : <http://www.institutdanone.org/objectif-nutrition/aspect-nutritionnels-de-la-maladie-de-crohn/dossier-aspects-nutritionnels-de-la-maladie-de-crohn/>

- [145] Layec S., Stefanescu C., Corcos O., et al. (2011) Les vraies indications de la nutrition parentérale. In : *Post'U*. France : Springer. p. 25-30. [en ligne]. (Consulté le 01 mai 2012). Disponible sur : [http://www.jle.com/e-docs/00/04/0E/0F/vers\\_alt/VersionPDF.pdf](http://www.jle.com/e-docs/00/04/0E/0F/vers_alt/VersionPDF.pdf)
- [146] ULB- Hôpital Erasme. (2009) Suppléments nutritionnels oraux. In : *Support nutritionnel*. p.2-4. [en ligne] (Consulté le 02 mai 2012). Disponible sur : [http://iah-diet.info/attachments/390\\_Support%20nutritionnel%20CN%20NE.pdf](http://iah-diet.info/attachments/390_Support%20nutritionnel%20CN%20NE.pdf)
- [147] Rofidal T. (2006) L'alimentation entérale. In : *Les aspects médicaux de l'alimentation chez la personne polyhandicapée*. p. 51-57. [en ligne]. (Consulté le 02 mai 2012). Disponible sur : [http://www.cesap.asso.fr/3\\_formation\\_documentation\\_ressources/Docs%20PDF/Ress/Aspects\\_%20medicaux\\_alimentation\\_personnes\\_polyhandicapees\\_%20Th\\_Rofidal\\_chap7\\_alimentation\\_enterale.pdf](http://www.cesap.asso.fr/3_formation_documentation_ressources/Docs%20PDF/Ress/Aspects_%20medicaux_alimentation_personnes_polyhandicapees_%20Th_Rofidal_chap7_alimentation_enterale.pdf)
- [148] Marteau P. (2003) Traitements nutritionnels spécifiques. In : *Dialogue ville-hôpital, prise en charge des MICI*. Montrouge : John Libbey Eurotext. p. 56-59. ISBN 2-470-0442-2
- [149] Piquet A., Gloro R., Justum A.M., Reimund J.M. (2006) Traitements nutritionnels au cours des MICI, ou en est-on ? In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.30. N°2. Paris : Masson. p. 262-271. DOI : 10.1019/200517737
- [150] Robert M. (2012) *Spécificité pédiatrique de la prise en charge de l'enfant MICI*. [en ligne]. (Consulté le 08 mai 2012). Disponible sur : [http://iah-diet.info/attachments/872\\_R11%20MICI%20en%20p%C3%A9diatrie.pdf](http://iah-diet.info/attachments/872_R11%20MICI%20en%20p%C3%A9diatrie.pdf)
- [151] HAS. (2012). Modulen IBD. In : *Avis de la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé*. [en ligne]. (Consulté le 10 mai 2012). Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/cnedimts-2236-modulenibd.pdf>
- [152] Mongin C. (2004) L'observance, un enjeu majeur du traitement des maladies chroniques. In : *Développement et Santé*. N°172. [en ligne]. (Consulté le 23 septembre 2012). Disponible sur : <http://devsante.org/base-documentaire/education-sanitaire/lobservance-un-enjeu-majeur-du-traitement-des-maladies-chroniq>
- [153] Macrez P. (2010) Favoriser l'observance thérapeutique. [en ligne]. (Consulté le 23 septembre 2012). Disponible sur : <http://www.infirmiers.com/les-grands-dossiers/diabete/favoriser-observance-therapeutique.html>
- [154] Nahon S. (2010) Maladie de Crohn et observance thérapeutique. In : *vousnetespasseul.fr*. [en ligne]. (Consulté le 23 septembre 2012). Disponible sur : <http://www.vousnetespasseul.fr/la-maladie-de-crohn/les-video-d-experts/interview/maladie-de-crohn-et-observance-therapeutique.fr.html>
- [155] Banovic I., Gilibert D., Olivier M., Cosnes J. (2010) L'observance et certains de ses déterminants dans les MICI. In : *Pratiques psychologiques*. N°16. Paris : Masson. p. 157-172.
- [156] Tahri N. (2007) Observance thérapeutique et MICI. In : *La Presse Médicale*. Vol.36. N°9. Paris : Elsevier Masson. p. 1236-1243.
- [157] UTIP formation pharmaceutique continu. (2010) Prise en charge thérapeutique. In : *La maladie de Crohn*.
- [158] Goichot B. (2009) L'interniste iatrogène : l'exemple de la corticothérapie. In : *La revue de médecine interne*. N°30. Paris : Elsevier Masson. p.299-301.

- [159] Abbott Biotechnology Deutschland GmbH. (2012) Notice d'information pour l'utilisation d'Humira® 40mg, solution injectable en seringue pré-remplie. [en ligne]. (Consulté le 06 septembre 2012).  
Disponible sur : [www.abbott.fr/abbott/GetFile.aspx?aliaspath...Humira\\_pdf](http://www.abbott.fr/abbott/GetFile.aspx?aliaspath...Humira_pdf)
- [160] HAS, commission de transparence. (2010) Humira 40mg, solution injectable en seringue pré-remplie. [en ligne]. (Consulté le 06 septembre 2012).  
Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira\\_-\\_ct7304.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_-_ct7304.pdf)
- [161] Martin A. (2010) Que faire en cas de fatigue. In : *MC et alimentation*. [en ligne]. (Consulté le 01 octobre 2012).  
Disponible sur : <http://www.vousnetespasseul.fr/la-maladie-de-crohn/les-video-d-experts/interview/maladie-de-crohn-et-alimentation.fr.html?questionid=210#>
- [162] UTIP formation pharmaceutique continu. (2010) Fréquence de la fatigue au cours de la MC. In : *La maladie de Crohn*.
- [163] Banovic I., Gilibert D., Jebrane A., Cosnes J. (2012) La fatigue des patients atteints d'une MC en remission. In : *Annales médico-psychologiques*. Vol.17.N°3. Paris : Elsevier Masson. p.157-162.
- [164] SFED : Société Française d'Endoscopie Digestive. (2011). Préparation colique pour la coloscopie totale en 2011. In : *Acta endoscopica*. Vol.41.France : Springer. p.145-152. [en ligne]. (Consulté le 03 septembre 2012).  
Disponible sur : [http://www.sfed.org/documents\\_sfed/files/recommandations/Preparation\\_endodig.pdf](http://www.sfed.org/documents_sfed/files/recommandations/Preparation_endodig.pdf)
- [165] Mennequier D. (2010). Informations médicales avant la réalisation d'une coloscopie. [en ligne]. (Consulté le 04 septembre 2012).  
Disponible sur : <http://hepatoweb.com/informationcolo.php>
- [166] Corn E. Le Rhun M. (2008). CHU de Nantes, la coloscopie. [en ligne]. (Consulté le 03 septembre 2012).  
Disponible sur : <http://www.sante.univ-nantes.fr/decas/certif2008/Coloscopie2008/Coloscopie.html>
- [167] Dorosz Philippe. (2008). Préparation colique (I) PEG. In : *Dorosz 2007*. 27<sup>ème</sup> Ed. Paris : Maloine. p. 1622-1623. ISBN 978-2-224-02967-8.
- [168] Mennequier D. (2010). Préparations pour coloscopies. [en ligne]. (Consulté le 03 septembre 2012).  
Disponible sur : [http://hepatoweb.com/information\\_preparation\\_colo.php](http://hepatoweb.com/information_preparation_colo.php)
- [169] Centre d'exploration digestive de l'enfant. Boulogne Billancourt. (2009) Coloscopie. [en ligne]. (Consulté le 03 septembre 2012).  
Disponible sur : <http://www.gastropediatrie.fr/explorations-digestives/endoscopie-digestive/coloscopie>
- [170] Cortot A., Pinneton G., Vernier G. et al. (2009) MICI : maladies génétiques ou de l'environnement In : *Gastroentérologie clinique et biologique*. Vol.33.N°8. Paris : Elsevier Masson. p.689-690.
- [171] Cosnes J. (2009) Arrêter de fumer. In : *MC et tabac*. [en ligne]. (Consulté le 02 octobre 2012).  
Disponible sur : <http://www.vousnetespasseul.fr/la-maladie-de-crohn/les-video-d-experts/interview/maladie-de-crohn-et-tabac.fr.html?questionid=253#253>
- [172] Cosnes J. (2009) Tabac et MICI. In : *Hepato-Gastro*. Vol.7.N°1. [en ligne]. (Consulté le 02 octobre 2012).  
Disponible sur : <http://www.jle.com/e-docs/00/02/4A/5A/article.phtml>

- [173] Pojer-Médeville M. Sauvant-Rochat M. (2010) Intervention du pharmacien d'officine en tabacologie. [en ligne]. (Consulté le 02 octobre 2012).  
Disponible sur : [http://www.iraat.fr/fileadmin/user\\_upload/fichiers\\_pdf/INTERVENTION\\_DU\\_PHARMACIEN\\_D\\_OFFICINE\\_EN\\_TABACO\\_Mode\\_de\\_compatibilit%C3%A9\\_.pdf](http://www.iraat.fr/fileadmin/user_upload/fichiers_pdf/INTERVENTION_DU_PHARMACIEN_D_OFFICINE_EN_TABACO_Mode_de_compatibilit%C3%A9_.pdf)
- [174] Afssaps. (2011) Ventes des médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres clés 2010. [en ligne]. (Consulté le 06 septembre 2012).  
Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/L-Afssaps-met-en-ligne-les-chiffres-clés-2010-des-ventes-de-médicaments-ville-et-hôpitaux>
- [175] Abbott Biotechnology Deutschland GmbH. (2012) Notice d'information pour l'utilisation d'Humira® 40mg, solution injectable en stylo pré-rempli. [en ligne]. (Consulté le 06 septembre 2012).  
Disponible sur : [www.abbott.fr/abbott/GetFile.aspx?aliaspath...HUMIRA-Styleo\\_pdf](http://www.abbott.fr/abbott/GetFile.aspx?aliaspath...HUMIRA-Styleo_pdf)
- [176] Chaumier D. (2010) Particularités des stomies et incidence sur l'appareillage. In : *Les stomies digestives*. [en ligne]. (Consulté le 12 septembre 2012).  
Disponible sur : [http://www.slidefinder.net/l/les\\_stomies\\_digestives\\_dani%C3%A8le\\_chaumier/stomies\\_digestives\\_1/19407588](http://www.slidefinder.net/l/les_stomies_digestives_dani%C3%A8le_chaumier/stomies_digestives_1/19407588)
- [177] Bouton N., Berger A. (2002) Appareillages des stomies. In : *FMC-HGE Post'U 2002*. [en ligne]. (Consulté le 12 septembre 2012).  
Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/post%E2%80%99u-2002-%E2%80%93nantes/atelier-3-appareillage-des-stomies/>
- [178] Intestinfo. (2012) Différents appareillages des stomies. In : *La stomie et les MICI*. [en ligne]. (Consulté le 12 septembre 2012).  
Disponible sur : <http://www.intestinfo.com/Pages/50.PDF>
- [179] Nion-Laumurier I. (2009) Appareillage de stomie. In : *Qu'est qu'une stomie ?* [en ligne]. (Consulté le 12 septembre 2012).  
Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/les-mici/chirurgie-stomie/17-chirurgie-stomie/192-quest-ce-quune-stomie-.html>
- [180] Conseil de la ligue contre le cancer. (2011) La méthode du lavement : l'irrigation colique. In : *La colostomie*. p.21-22. [en ligne]. (Consulté le 17 septembre 2012).  
Disponible sur : <http://assets.krebsliga.ch/downloads/2503.pdf>
- [181] Groupe hospitalier Diaconnesses Croix Saint- Simon. (2007) L'irrigation colique. In : *Conseils pratiques aux stomisés*. [en ligne]. (Consulté le 17 septembre 2012).  
Disponible sur : <http://www.hopital-dcss.org/download/fichesmedchir/conseilsstomises.pdf>
- [182] Sovaria C., Beyeler S., Lataillade L. (2005) Les stomies digestives : indications, complications, prise en charge pré et postopératoire. In : *Revue Médicale Suisse*. N°10. [en ligne]. (Consulté le 17 septembre 2012).  
Disponible sur : <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=30126>
- [183] Marteau P. (2003) Y a-t-il des médicaments à éviter. In : *Dialogue ville-hôpital, prise en charge des MICI*. Montrouge : John Libbey Eurotext. p. 56-59. ISBN 2-470-0442-2
- [184] UTIP formation pharmaceutique continu. (2010) Traitements symptomatiques éventuels. In : *La maladie de Crohn*.

- [185] Matuchausky C. (2005) Traitements des arthropathies associées aux MICI. In : *Crohn-RCH*. N°21. [en ligne]. (Consulté le 17 septembre 2012).  
Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/509mcrAr.htm>
- [186] Denis M.A. (2010) Maladie de Crohn : quelle contraception choisir ? In : *Vivre avec la MC*. [en ligne]. (Consulté le 17 septembre 2012).  
Disponible sur : <http://www.maladie-de-crohn.be/fr/article/au-quotidien-3/grossesse-17/maladie-de-crohn-quelle-contraception-.php>
- [187] Rahier J.F. (2010) Quand et comment se faire vacciner ? In : *Vivre avec la MC*. [en ligne]. (Consulté le 17 septembre 2012).  
Disponible sur : <http://www.maladie-de-crohn.be/fr/article/au-quotidien-3/vacances-21/quand-et-comment-se-faire-vacciner-.php>
- [188] CREG, Club de réflexions des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. (décembre 2007) Apprendre à vivre avec une MICI. In : *MICI : Livret d'information destiné aux patients porteurs*. p.17-19.
- [189] Hébutérine X., Balez E. (2011) Une population jeune. In : *Vivre avec une MC*. [en ligne]. (Consulté le 04 octobre 2012).  
Disponible sur : <http://www.vousnetespasseul.fr/la-maladie-de-crohn/les-video-d-experts/interview/vivre-avec-la-maladie-de-crohn.fr.html?questionid=424#424>
- [190] CREG, Club de réflexions des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. (2007) Vivre avec une MICI les aspects sociaux. In : *MICI : Livret d'information destiné aux patients porteurs*. p.20-27.
- [191] Marteau P. (2003) Modalités de prise en charge des MICI. In : *Dialogue ville-hôpital, prise en charge des MICI*. Montrouge : John Libbey Eurotext. p. 43-52. ISBN 2-470-0442-2
- [192] CREG, Club de réflexions des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. (décembre 2007) Vivre avec une MICI : Voyages et loisirs. In : *MICI : Livret d'information destiné aux patients porteurs*. p.94-98.
- [193] Beaugerie L. (2008) Sport et MICI. In : *Vivre avec la maladie*. [en ligne]. (Consulté le 04 octobre 2012).  
Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/vivre-avec-la-maladie/bouger-avec.html>
- [194] Marteau P. (2003) Voyages. In : *Dialogue ville-hôpital, prise en charge des MICI*. Montrouge : John Libbey Eurotext. p. 71-73. ISBN 2-470-0442-2.
- [195] CREG, Club de réflexions des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. (2007) Vivre avec une MICI : Grossesse. In : *MICI : Livret d'information destiné aux patients porteurs*. p.70-75.
- [196] Marteau P. (2003) Voyages. In : *Dialogue ville-hôpital, prise en charge des MICI*. Montrouge : John Libbey Eurotext. p. 82-90. ISBN 2-470-0442-2.

# TABLE DES MATIÈRES

PLAN.....	6
INTRODUCTION.....	9
<b><u>PARTIE I : GENERALITES SUR LA MALADIE DE CROHN</u></b> .....	10
<b>I- DEFINITION</b> .....	10
<b>II- EPIDEMIOLOGIE</b> .....	11
<b>A- Répartition mondiale de la maladie de Crohn</b> .....	11
<b>B- Incidence et Prévalence de la maladie de Crohn en France</b> .....	12
<b>C- Répartition de la maladie de Crohn en fonction de l'âge, du sexe et des conditions socio-économiques</b> .....	13
1- L'âge.....	13
2- Le sexe.....	13
3- Les conditions socio-économiques .....	13
<b>III- ETIOLOGIE</b> .....	13
<b>A- Le rôle du système immunitaire</b> .....	14
1- Rappel sur le microbiote.....	14
2- Processus responsables de la dysrégulation du système immunitaire.....	14
a- Diminution de la tolérance immunitaire.....	14
b- Activation des voies de transduction .....	15
c- Production des cytokines et des chimiokines.....	16
d- Surexpression des molécules d'adhésion.....	16
e- Inhibition des mécanismes d'apoptose.....	17
3- Le rôle majeur du TNF $\alpha$ dans la maladie de Crohn .....	17
<b>B- Les facteurs génétiques</b> .....	18
1- Gène NOD2/CARD15.....	19
2- Gènes de l'autophagie : ATG16L1 et IRGM.....	20
3- Gène IL-23R.....	21
<b>C- Les facteurs environnementaux</b> .....	23
1- Le tabac.....	23
2- L'appendicectomie.....	24
3- Les habitudes alimentaires.....	24
4- L'amélioration du niveau d'hygiène.....	25
5- Le contact avec certains agents infectieux.....	25



6- Facteur psychologique.....	25
7- La contraception orale.....	25
<b>IV- ANATOMO-PATHOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN.....</b>	<b>26</b>
<b>A- Topographie des lésions.....</b>	<b>26</b>
<b>B- Aspect des lésions.....</b>	<b>27</b>
1- Aspect macroscopique.....	27
2- Aspect microscopique.....	27
<b>V- SYMPTOMATOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN.....</b>	<b>28</b>
<b>A- Les manifestations digestives.....</b>	<b>28</b>
1- La diarrhée.....	29
2- Les douleurs abdominales.....	29
3- Nausées, vomissements et douleurs gastriques.....	30
<b>B- Complications digestives.....</b>	<b>30</b>
1- Sténose, obstruction et occlusion intestinales.....	30
2- Les fistules intestinales.....	31
3- Les abcès intestinaux.....	31
4- Autres complications intestinales.....	32
<b>C- Lésions ano-périnéales.....</b>	<b>32</b>
1- Les lésions ano-périnéales primaires.....	33
2- Les lésions ano-périnéales secondaires.....	34
<b>D- Les manifestations générales.....</b>	<b>35</b>
<b>E- Les manifestations extra-digestives.....</b>	<b>35</b>
1- Manifestations articulaires.....	36
a- Les atteintes articulaires périphériques.....	36
b- Les atteintes articulaires axiales.....	36
2- Manifestations cutanéomuqueuses.....	36
a- L'aphthose.....	37
b- L'érythème noueux.....	37
c- Le pyoderma gangrenosum.....	37
3- Manifestations oculaires.....	38
a- L'uvéïte antérieure.....	38
b- L'épisclérite.....	39
c- La sclérite.....	39
4- Autres manifestations extra-digestives.....	39

a- Manifestations hépato-biliaires.....	39
b- Manifestations pancréatiques .....	39
c- Manifestations thrombo-emboliques.....	40
d- Manifestations urologiques.....	40
e- Localisations extra-intestinales du granulome.....	40
f- Manifestations osseuses.....	40
g- Manifestations pulmonaires.....	41
h- Manifestations neurologiques.....	41
<b>V- DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE CROHN.....</b>	<b>41</b>
<b>A- Examens biologiques.....</b>	<b>42</b>
<b>1- Bilan biologique standard.....</b>	<b>42</b>
<b>2- Bilans complémentaires.....</b>	<b>43</b>
<b>3- Examens bactériologiques et parasitologiques.....</b>	<b>43</b>
<b>4- Recherche de marqueurs sérologiques.....</b>	<b>43</b>
<b>B- L'imagerie médicale.....</b>	<b>44</b>
<b>2- L'endoscopie.....</b>	<b>44</b>
a- L'iléo-coloscopie par voie basse.....	44
b- L'endoscopie par voie haute.....	44
c- L'entéroscopie par voie haute.....	44
<b>2- Examens radiologiques.....</b>	<b>45</b>
a- L'abdomen sans préparation.....	45
b- Le transit du grêle.....	45
c- Le lavement baryté.....	45
<b>3- Vidéocapsule endoscopique.....</b>	<b>46</b>
<b>4- Les autres techniques.....</b>	<b>46</b>
a- L'entéro-scanner.....	46
b- L'imagerie à résonance magnétique (IRM).....	46
c- L'échographie et le Doppler.....	47
<b>VI- EVOLUTION ET PRONOSTIC DE LA MALADIE DE CROHN.....</b>	<b>47</b>
<b>A- Evolution de la maladie de Crohn.....</b>	<b>48</b>
<b>B- Pronostic de la maladie de Crohn.....</b>	<b>48</b>
<b><u>PARTIE II : PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CROHN.....</u></b>	<b>50</b>
<b>I- PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE LA MALADIE DE CROHN.....</b>	<b>50</b>

<b>A- Les anti-inflammatoires</b> .....	50
<b>1- Les dérivés aminosalicylés</b> .....	50
a- Mode d'action et propriétés.....	51
b- Spécialités.....	51
c- Indications.....	53
d- Effets indésirables.....	53
e- Précautions d'emploi.....	54
<b>2- La corticothérapie systémique</b> .....	54
a- Mode d'action et propriétés.....	54
b- Spécialités.....	54
c- Modalités d'utilisation.....	55
d- Indications.....	56
e- Contre-indications et précautions d'emploi.....	56
f- Effets indésirables.....	57
g- Conseils associés et suivi du traitement.....	59
<b>3- Cas particulier du budésonide</b> .....	59
a- Mode d'action et propriétés.....	60
b- Spécialités.....	60
c- Indications.....	60
d- Contre-indications et précaution d'emploi.....	60
e- Effets indésirables.....	61
<b>B- Les immunosuppresseurs (IS)</b> .....	61
<b>1- Analogues des purines ou thiopurines</b> .....	61
a- Mode d'action et propriétés.....	61
b- Indications.....	62
c- Modalités d'utilisation.....	62
d- Précautions d'emploi et contre-indications.....	63
e- Effets indésirables.....	63
<b>2- Le méthotrexate (MTX)</b> .....	64
a- Mode d'action et propriétés.....	64
b- Indications.....	64
c- Modalités d'utilisations.....	65
d- Précautions d'emploi et contre-indications.....	65
e- Effets indésirables.....	65

<b>3- La ciclosporine</b> .....	66
a- Mode d'action et propriétés.....	66
b- Indications.....	66
c- Modalités d'utilisation.....	67
d- Précautions d'emploi et contre-indications.....	67
e- Effets indésirables.....	67
<b>C- Les anti-TNF<math>\alpha</math></b> .....	68
<b>1- Mode d'action et propriétés</b> .....	68
<b>2- Spécialités</b> .....	69
a- L'infliximab (Remicade <sup>®</sup> ).....	69
b- L'adalimumab (Humira <sup>®</sup> ).....	69
c- Le certolizumab pegol (Cimzia <sup>®</sup> ).....	70
<b>3- Effets attendus</b> .....	70
<b>4- Précautions d'emploi et contre-indications</b> .....	71
<b>5- Effets indésirables</b> .....	72
a- Risque infectieux.....	72
b- Phénomène d'immunisation.....	72
c- Autres effets indésirables.....	72
<b>D- Escalade thérapeutique</b> .....	73
<b>II- Prise en charge chirurgicale de la maladie de Crohn</b> .....	75
<b>A- Les indications de la chirurgie</b> .....	76
<b>B- Différentes interventions pratiquées</b> .....	77
<b>1- Interventions sur l'intestin grêle</b> .....	77
a- Dans les formes sténosantes.....	77
b- Dans les formes perforantes.....	77
c- La chirurgie des récidives ou des formes étagées.....	78
<b>2- Intervention sur le côlon et le rectum</b> .....	78
a- La colectomie segmentaire.....	79
b- La colectomie subtotala.....	79
c- La colectomie totale avec anastomose iléo-rectale.....	79
d- La coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale.....	79
e- La coloproctectomie totale avec iléostomie définitive.....	79
<b>3- Traitement chirurgical des lésions ano-périnéales</b> .....	80
a- Traitement des fistules et des abcès.....	80

b- Traitement des sténoses anales et rectales .....	81
c- Place des stomies dans la maladie de Crohn ano-rectale.....	81
<b>C- Conséquences du traitement chirurgical.....</b>	<b>81</b>
<b>1- Conséquences des chirurgies proctologiques des lésions ano-périnéales.....</b>	<b>82</b>
<b>2- Les stomies.....</b>	<b>82</b>
a- L'iléostomie.....	82
b- La Colostomie.....	83
c- Conséquences des stomies.....	84
<b>3- Conséquences des résections étendues de l'intestin grêle.....</b>	<b>85</b>
a- Résections au niveau du jéjunum et du grêle moyen.....	85
b- Résections iléales et iléo-caecales.....	85
c- Résections très étendues du grêle.....	86
<b>III- Prise en charge diététique et nutritionnelle de la maladie de Crohn.....</b>	<b>86</b>
<b>A- Conseil diététique sur l'alimentation usuelle.....</b>	<b>87</b>
<b>1- Pendant les périodes de rémission.....</b>	<b>87</b>
<b>2- Pendant les périodes de poussées.....</b>	<b>87</b>
<b>3- Pendant les corticothérapies.....</b>	<b>88</b>
a- Corticothérapie et rétention hydrosodée.....	88
b- Corticothérapie et prise de poids.....	89
c- Corticothérapie et fonte musculaire.....	89
d- Corticothérapie et déminéralisation osseuse.....	89
e- Corticothérapie et hypokaliémie.....	90
<b>4- Régimes après une chirurgie.....</b>	<b>91</b>
a- Conduite à tenir en cas de diarrhée.....	92
b- Conduite à tenir en cas de résection étendue du grêle.....	92
c- Conduite à tenir en cas de stomie.....	92
<b>B- Prise en charge des carences et de la dénutrition dans la maladie de Crohn.....</b>	<b>93</b>
<b>1- Causes des carences et de la dénutrition dans la maladie de Crohn.....</b>	<b>94</b>
<b>2- Prise en charge des carences en vitamines et micronutriments.....</b>	<b>95</b>
a- Les déficits vitaminiques.....	95
b- Les problèmes osseux.....	96
<b>3- Prise en charge de la dénutrition.....</b>	<b>96</b>
a- Diagnostic de la dénutrition.....	97
b- Les Suppléments Nutritionnels Oraux (SNO).....	97

c- La nutrition entérale (NE).....	98
d- La nutrition parentérale (NP).....	98
<b>4- Traitements nutritionnels spécifiques de la maladie de Crohn.....</b>	<b>99</b>
a- Mécanismes d'action.....	99
b- Indications des traitements nutritionnels spécifiques chez l'adulte.....	100
c- Indications des traitements nutritionnels spécifiques chez l'enfant.....	100
d- Amélioration de l'efficacité et de la tolérance des traitements nutritionnels de la maladie Crohn.....	101
 <b><u>PARTIE III : PRISE EN CHARGE OFFICINALE DE LA MALADIE DE CROHN</u></b> .....	 <b>104</b>
<b>I- PRISE EN CHARGE OFFICINALE : LES NOTIONS CLEFS</b> .....	<b>104</b>
<b>A- L'observance et la maladie de Crohn</b> .....	<b>104</b>
<b>1- Les raisons du manque d'observance dans la maladie de Crohn</b> .....	<b>105</b>
<b>2- L'amélioration de l'observance</b> .....	<b>106</b>
<b>B- Informations et suivi des patients</b> .....	<b>107</b>
<b>1- Dépistage des premiers signes</b> .....	<b>108</b>
<b>2- Gestion des effets indésirables</b> .....	<b>108</b>
a- Les aminosalicylés.....	109
b- Les corticoïdes .....	109
c- Les immunosuppresseurs.....	110
d- Les anti-TNF $\alpha$ .....	111
<b>3- Détection des manifestations générales et extra-digestives</b> .....	<b>112</b>
a- Les manifestations générales.....	112
b- Les manifestations extra-digestives.....	113
 <b>II- PRISE EN CHARGE OFFICINALE : LES POINTS IMPORTANTS</b> .....	 <b>114</b>
<b>A- Préparation aux examens endoscopiques</b> .....	<b>114</b>
<b>1- Préparation colique</b> .....	<b>115</b>
a- Régime sans résidus.....	115
b- Le lavage du côlon.....	118
<b>2- Déroulement de l'examen</b> .....	<b>119</b>
<b>B- L'aide au sevrage tabagique</b> .....	<b>120</b>
<b>1- Mise en œuvre du sevrage tabagique</b> .....	<b>121</b>
<b>2- Rôle du pharmacien dans le sevrage tabagique</b> .....	<b>122</b>
<b>C- Utilisation d'Humira®</b> .....	<b>122</b>
<b>1- Préparation et injection de l' Humira®</b> .....	<b>123</b>

a- Préparation de l'injection.....	123
b- Injection à l'aide de la seringue pré-remplie.....	124
c- Injection à l'aide du stylo pré-rempli.....	125
d- Elimination du matériel.....	126
<b>D- Délivrance des appareillages des stomies digestives.....</b>	<b>126</b>
<b>1- L'appareillage des stomies digestives.....</b>	<b>127</b>
a- Les poches de recueil.....	127
b- Les supports protecteurs.....	128
c- Les accessoires.....	128
<b>2- Soins des stomies digestives.....</b>	<b>129</b>
a- La toilette.....	129
b- L'irrigation colique.....	129
<b>3- Complications éventuelles.....</b>	<b>132</b>
a- Complications chirurgicales.....	132
b- Complications cutanées.....	132
c- Complications métaboliques.....	133
<b>E- Maladie de Crohn, traitements intercurrents et interactions médicamenteuses.....</b>	<b>133</b>
<b>1- Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).....</b>	<b>133</b>
<b>2- Contraception et maladie de Crohn.....</b>	<b>134</b>
<b>3- Maladie de Crohn et vaccination.....</b>	<b>134</b>
<b>III- INFORMATIONS AUX MALADES : VIVRE AU QUOTIDIEN AVEC LA MALADIE DE CROHN.....</b>	<b>136</b>
<b>A- Maladie de Crohn et droits des malades .....</b>	<b>136</b>
<b>1- La couverture des frais médicaux.....</b>	<b>137</b>
a- L'affection de longue durée (ALD).....	137
b- L'hospitalisation à domicile (HAD).....	137
<b>2- Les prestations d'invalidité.....</b>	<b>137</b>
a- La pension d'invalidité .....	137
b- L'allocation d'adulte handicapé.....	138
c- Les mesures spécifiques aux enfants.....	138
<b>3- Maladie de Crohn et vie professionnelle.....</b>	<b>138</b>
a- L'embauche.....	138
b- Les arrêts de travail et les aménagements d'horaires.....	139
<b>4- Maladie de Crohn et emprunts bancaires.....</b>	<b>139</b>

<b>B- Maladie de Crohn et loisirs.....</b>	<b>139</b>
<b>1- Maladie de Crohn et pratiques sportives.....</b>	<b>140</b>
<b>2- Maladie de Crohn et voyages.....</b>	<b>140</b>
<b>C- Maladie de Crohn et grossesse.....</b>	<b>141</b>
<b>1- Maladie de Crohn et fertilité.....</b>	<b>141</b>
<b>2- Maladie de Crohn et risque de transmission à l'enfant.....</b>	<b>142</b>
<b>3- Grossesse et traitements.....</b>	<b>142</b>
a- Les corticostéroïdes.....	142
b- Les aminosalicylés.....	142
c- Les thiopurines.....	142
d- Le méthotrexate.....	143
e- La ciclosporine.....	143
f- Les anti-TNF $\alpha$ .....	143
<b>4- Interactions entre maladie de Crohn et grossesse .....</b>	<b>144</b>
a- Effets de la maladie de Crohn sur la grossesse.....	144
b- Effets de la grossesse sur la malade de Crohn.....	144
<b>5- Traitement et allaitement.....</b>	<b>144</b>
 <b>CONCLUSION.....</b>	 <b>145</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>146</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>153</b>



## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1** : Prévalence des MICI dans le monde (source ONU)

**Figure 2** : Risque relatif d'avoir une maladie de Crohn en France (source EPIMAD)

**Figure 3** : Cascade immuno-inflammatoire dans la maladie de Crohn

**Figure 4** : Descriptions des différentes cascades impliquées dans l'inflammation

**Figure 5** : NOD2/CARD15, mutations associées à la maladie de Crohn

**Figure 6** : Mécanisme d'autophagie

**Figure 7** : Rôle de l'IL-23 dans l'inflammation intestinale

**Figure 8** : Coupe anatomique de l'œil

**Figure 9** : L'iléostomie

**Figure 10** : Colostomie transverse droite, colostomie transverse gauche et colostomie gauche

**Figure 11** : Principaux facteurs étiologiques de la dénutrition au cours de la maladie de Crohn

**Figure 12** : Humira<sup>®</sup> 40 mg, solution injectable, boîte de 2 seringues pré-remplies de 0,8 mL

**Figure 13** : Injection à l'aide d'une seringue pré-remplie d'Humira<sup>®</sup>

**Figure 14** : Humira<sup>®</sup> 40 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

**Figure 15** : Injection d'Humira<sup>®</sup> à l'aide d'un stylo pré-rempli

**Figure 16** : L'irrigation colique en pratique

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1** : Aminosalicylés, les spécialités utilisées dans la maladie de Crohn

**Tableau 2** : Corticoïdes, les spécialités utilisées dans la maladie de Crohn

**Tableau 3** : Effets indésirables de la corticothérapie

**Tableau 4** : Traitement de la maladie de Crohn en phase aiguë

**Tableau 5** : Traitement d'entretien de la maladie de Crohn

**Tableau 6** : Listes des aliments autorisés et déconseillés lors d'une corticothérapie au long court

**Tableau 7** : Interprétation des résultats d'une NFS sous thiopurines et éléments d'alerte

**Tableau 8** : Régime sans résidu, aliments conseillés et aliments à éviter

**Tableau 9** : Vaccins contre-indiqués et vaccins autorisés chez un malade avec un traitement à action immunosuppressive

**Tableau 10** : Traitements médicamenteux de la maladie de Crohn pendant la grossesse

# SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des 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 et 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.



TITRE : Maladie de Crohn : Mieux comprendre la maladie, son diagnostic et ses traitements afin d'en optimiser la prise en charge officinale.

---

## RÉSUMÉ :

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique des intestins qui atteint le plus souvent des jeunes adultes. Pathologie évolutive et destructrice, elle touche environ 60 000 personnes en France.

La prise en charge fait intervenir, en premier lieu, des traitements médicamenteux (aminosalicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs et anti-TNF $\alpha$ ), potentiellement à l'origine d'effets indésirables, mais qui permettent le plus souvent de maintenir une qualité de vie satisfaisante. Néanmoins, le recours à la chirurgie, parfois lourde de conséquences (stomies digestives, syndrome du grêle court), reste nécessaire chez certains malades. En parallèle, la prise en charge diététique et nutritionnelle a pour but d'améliorer les symptômes et de prévenir l'altération de l'état nutritionnel chez les malades et elle constitue parfois une thérapeutique à part entière.

Le pharmacien d'officine prend part à la prise en charge de la maladie de Crohn à travers la dispensation et la délivrance des traitements. Il doit insister sur l'importance fondamentale de l'observance thérapeutique et du sevrage tabagique. Il prévient et détecte les manifestations indésirables liées aux traitements ou à la maladie. Il prépare les malades aux examens endoscopiques et il s'assure de la parfaite compréhension de l'utilisation des thérapeutiques et des appareillages de stomies. Enfin, une appréhension globale de la pathologie, associée à sa disponibilité, lui permet d'être un interlocuteur de choix pour les malades. Il peut les informer et les soutenir face aux épreuves physiques et psychologiques que réserve la maladie de Crohn.

---

DISCIPLINE : Pharmacie

---

## MOTS-CLES :

Maladie de Crohn – Aminosalicylés – Corticothérapie – Thiopurines – Méthotrexate – Anti-TNF $\alpha$  – Stomie digestive – Officine – Observance – Effets indésirables – Iléocoloscopie – Sevrage tabagique- Humira<sup>®</sup> - Vie quotidienne

---

Faculté de Pharmacie : 2, rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES CEDEX



