

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

**Soutenue publiquement le 16 janvier 2015
Par Melle PAULINE VIOLETTE**

Prise en charge actuelle de la maladie de Crohn : du patient à la maladie

Membres du jury :

Président : (Mme Neut Christel maître de conférences en bactériologie et virologie à la faculté de pharmacie Lille2)

Assesseur(s) : (Mme Standaert Annie maître de conférences en mycologie à la faculté de pharmacie Lille2)

Membre(s) extérieur(s) : (Mme Salez Valérie pharmacie titulaire de la pharmacie Martin Martine à Cambrai)



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - Fax : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Patrick PELAYO
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Monique CAPRON
	Professeur Salem KACET
	Madame Stéphanie DAMAREY
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique – Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier une personne de ma famille atteinte de la maladie de Crohn qui se reconnaîtra et qui m'a inspiré le choix de ce sujet.

Je remercie Mme Neut, ma conseillère de thèse et également présidente de mon jury qui m'a suivi tout au long de la rédaction de cette thèse et qui s'est montrée toujours gentille et surtout très disponible.

Je remercie également Mme Salez et tous les employés de la pharmacie Martin Martine pour les 18 mois passés à la pharmacie. Elles m'ont permis de valider ma 6^e année mais surtout elles m'ont appris beaucoup plus comme la rigueur et le goût du travail bien fait.

Je remercie aussi tous les pharmaciens qui m'ont accueillis et embauchés tout au long de mes 6 années d'études et par la suite : Mr Kohnen, Aurélie et Guillaume, Mr Pottier et toute son équipe, Mme Pierron, Mme Willot, Mme Céline Hus et toute son équipe et enfin Mme Loyeux qui m'ont permis d'acquérir une expérience solide.

Je remercie ensuite ma petite sœur qui est toujours là pour moi depuis des années et qui m'a bien aidé dans ma thèse. Je remercie mes parents qui m'ont toujours fait confiance et soutenue dans mes études ainsi que toute ma famille.

Je remercie mes amis sans qui, ces 6 années d'études n'auraient pas été les mêmes et surtout Mathilde pour toutes ces soirées mémorables, ces heures de révisions, et pour tous nos fous rires.

Enfin, je remercie Clément pour l'amour qu'il me porte au quotidien et qui m'accompagne à chaque étape.

Sommaire

Introduction.....	15
Partie 1 : Prise en charge du Patient	16
1. Introduction : qu'est-ce que la maladie de Crohn	16
1.1 MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin.....	16
1.2 Evolution	18
1.2.1 Poussées.....	18
1.2.2 Périodes de rémissions.....	18
1.2.3 Evolution : absence de guérison	19
1.3 Manifestations cliniques	19
1.3.1 Signes digestifs.....	19
1.3.2 Signes généraux.....	19
1.3.3 Signes extra-digestifs.....	20
1.3.3.1 Manifestations cutané-muqueuses	20
1.3.3.2 Manifestations oculaires	20
1.3.3.3 Manifestations articulaires	20
1.3.3.4 Manifestations hépatobiliaires.....	21
1.3.3.5 Sueurs nocturnes	21
1.3.3.6 Rares.....	21
1.4 Causes	21
1.4.1 La cause génétique :.....	22
1.4.1.1 1er gène de susceptibilité: le gène NOD2/CARD15	22
1.4.1.2 Les autres gènes de susceptibilité.....	24
1.4.2 Bactériologique	25
1.4.2.1 Introduction.....	25
1.4.2.2 Arguments en faveur de l'implication de la flore intestinale	25
1.4.2.3 Anomalies du microbiote intestinale : Dysbiose	26
1.4.2.4 Micro-organisme candidate : AIEC	27
1.4.3 Environnementales	28
1.4.3.1 2 Facteurs à rôle établi :.....	28
1.4.3.2 Facteurs en cours d'étude.....	29
1.4.3.3 Hypothèses prouvant l'implication des facteurs environnementaux.....	31
2 Diagnostic : bilan initial	32
2.1 Examen clinique	32
2.2 Confusions possibles.....	32
2.3 Objectifs	32

3	Confirmation diagnostic : examens complémentaires	33
3.1	Examens biologiques.....	33
3.1.1	Analyse de sang	33
3.1.2	Carences vitaminiques.....	33
3.1.3	Examen sérologique	34
3.1.4	Examen parasitologique des selles.....	35
3.2	Examens histologiques.....	35
3.2.1	Coloscopie.....	36
3.2.1.1	Rôles	36
3.2.1.2	Principe	36
3.2.1.3	Résultats observés.....	37
3.2.1.4	Avantages et inconvénients	37
3.2.2	Fibroscopie	37
3.2.2.1	Rôles	37
3.2.2.2	Principe	37
3.2.2.3	Résultats observés.....	38
3.2.2.4	Avantages et inconvénients	38
3.2.3	Cas difficiles.....	38
3.3	Radiologie.....	39
3.3.1	Echographie.....	39
3.3.1.1	Rôles.....	39
3.3.1.2	Principe.....	39
3.3.1.3	Résultats	39
3.3.1.4	Avantages et inconvénients	39
3.3.2	Entéro-IRM	40
3.3.2.1	Rôles.....	40
3.3.2.2	Principe.....	40
3.3.2.3	Résultats observés	40
3.3.2.4	Avantages et inconvénients	40
3.3.3	Entéroscanner	41
3.3.3.1	Rôles.....	41
3.3.3.2	Principe.....	41
3.3.3.3	Résultats observés	41
3.3.3.4	Avantages et inconvénients	41
3.4	Autres examens.....	42
3.5	Résumé.....	42

4	Prise en charge médicale : professionnels impliqués	42
4.1	Pharmacien	42
4.1.1	Education thérapeutique	43
4.1.1.1	Connaissance de la maladie.....	43
4.1.1.2	Connaissance des traitements	43
4.1.2	Observance	44
4.1.2.1	Définition.....	44
4.1.2.2	Causes de non observance	44
4.1.2.3	Conséquences de non observance	45
4.1.2.4	Rôles du pharmacien dans l'observance.....	45
4.2	Médecin généraliste	45
4.3	Hépto gastro entérologue	45
4.4	Infirmier	46
4.5	Anatomopathologiste	46
4.6	Spécialistes : Radiologue, rhumatologue	46
4.7	Kinésithérapeute.....	46
4.8	Nutritionniste et diététicien.....	46
4.9	Tabacologue.....	47
4.10	Psychologue ; psychiatre	47
4.11	Assistante sociale.....	47
4.12	Associations	47
4.12.1	Association François Au petit (AFA).....	48
4.12.2	Digestscience	49
4.12.3	Intestinfo	49
4.12.4	European Federation of Crohn's and Ulcération Colitis Associations (EFCCA).....	49
5	Alimentation.....	50
5.1	Introduction.....	50
5.2	En cas de crise	50
5.3	Pendant les périodes de rémission	50
5.4	Aliments à conseiller ou à éviter	51

6 Suivi psychologique	51
6.1 Acceptation de la maladie	51
6.2 Conservation d'une vie professionnelle	52
6.2.1 Dans les lycées.....	52
6.2.1.1 Modifications engendrées	52
6.2.1.2 Information de l'équipe éducative	52
6.2.1.3 Absentéisme.....	53
6.2.1.4 Restauration.....	53
6.2.2 Dans le monde du travail	54
6.3 Rapports familiaux, désir de grossesse.....	54
6.3.1 L'entourage proche	54
6.3.2 Les amis	55
6.3.3 La grossesse	55
6.4 Aspects sociaux.....	56
6.4.1 La pratique sportive	56
6.4.2 Les moyens de transport.....	56
 Partie 2 : Prise en charge de la maladie	 57
1 Evaluation de l'activité des maladies de Crohn.....	57
1.1 Mesure de l'activité clinique.....	57
1.1.1 CDAI ou Indice de Best.....	57
1.1.2 Index de Harvey-Bradshaw.....	58
1.1.3 Graduation de l'activité de la maladie de Crohn	59
1.1.4 Indice de Van Hees.....	59
1.2 Mesures des facteurs de risque d'évolution péjorative	61
1.3 Evaluation des lésions.....	62
1.3.1 Score de Lémann	62
1.3.2 Classification de Montréal	63
1.3.2.1 Age au moment du diagnostic (A).....	63
1.3.2.2 Topographie des lésions (L)	63
1.3.2.3 Phénotype de la maladie (B et p).....	63
1.4 Complications.....	64
1.4.1 Obstruction intestinale	64
1.4.2 Sténose du grêle.....	64
1.4.3 Fistules intestinales.....	64
1.4.4 Abscès intra-abdominaux	64
1.4.5 Cancers	65

2 Moyens thérapeutiques	65
2.1 Stratégie thérapeutique	65
2.1.1 Maladie de Crohn non compliquée.....	66
2.1.1.1 Traitement des poussées.....	66
2.1.1.2 Traitement d'entretien.....	67
2.1.2 Maladie de Crohn compliquée	68
2.1.2.1 Traitement des sténoses du grêle.....	68
2.1.2.2 Traitement des fistules intestinales.....	68
2.1.2.3 Traitements des abcès intra-abdominaux.....	69
2.2 Traitements médicamenteux	71
2.2.1 Les Anti-inflammatoires	71
2.2.1.1 Corticoïdes	71
2.2.1.2 Anti-inflammatoire aminosalicylés.....	72
2.2.2 Les Immunosuppresseurs.....	73
2.2.3 Biothérapie : les anti-TNF-alpha.....	74
2.2.4 Les antibiotiques.....	75
2.2.5 Les anti-diarrhéiques	76
2.2.6 Contre indication.....	76
2.3 Chirurgie	77
2.3.1 Maladie de Crohn du grêle.....	79
2.3.1.1 Résection intestinale	79
2.3.1.2 Stricturoplasties.....	79
2.3.2 Maladie de Crohn colorectale	81
2.3.2.1 Colectomie segmentaire.....	81
2.3.2.2 Colectomie totale.....	81
2.3.2.3 Coloprotectomie totale.....	82
2.3.3 Cas des lésions anopérinéales	82
2.3.4 Situations d'urgence	83
2.3.4.1 Abcès intra-abdominaux.....	83
2.3.4.2 Péritonites.....	84
2.3.4.3 Hémorragies intestinales graves	84
2.3.5 Facteurs de risques de récives postopératoires et conséquences de la chirurgie sur la qualité de vie.....	85
2.3.5.1 Facteurs de risques de récives postopératoires.....	85
2.3.5.2 Conséquences de la chirurgie sur la qualité de vie du patient	85

2.4	Substitution Nutritionnelle	86
2.4.1	Introduction	86
2.4.2	Causes de la dénutrition	86
2.4.2.1	Diminution des apports caloriques.....	86
2.4.2.2	Malabsorption intestinale.....	87
2.4.2.3	Augmentation des pertes intestinales	87
2.4.2.4	Modifications du métabolisme énergétique	87
2.4.2.5	Interactions médicamenteuses.....	88
2.4.3	Prise en charge nutritionnelle	88
2.4.3.1	Voie orale.....	89
2.4.3.2	Nutrition entérale	89
2.4.3.3	Nutrition parentérale.....	90
2.4.4	Perspectives nutritionnelles	91
2.4.4.1	Acides gras polyinsaturés n-3	91
2.4.4.2	Glutamine	91
2.4.4.3	Vitamines anti-oxydantes	92
2.4.4.4	Produit riche en TGFB-2 : Modulen IBD®	92
2.4.4.5	Probiotiques	93
	Bibliographie.....	95

Introduction

Comme disait Hippocrate « Je ne soigne pas la maladie, je soigne le malade ». Il en est de même pour la maladie de Crohn.

La maladie de Crohn, est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin dont l'incidence augmente depuis plusieurs années dans les pays développés, et notamment en France où actuellement entre 80 000 et 100 000 personnes sont touchées par cette maladie.

La maladie de Crohn suscite de nombreuses questions car elle n'est pas encore totalement élucidée. Les traitements médicaux et chirurgicaux ont beaucoup progressé mais pour l'instant on ne peut pas encore guérir de cette maladie. La prise en charge du malade est donc très importante car, si on ne peut pas guérir le malade, on peut améliorer son quotidien.

La prise en charge du patient atteint de la maladie de crohn débute par l'élaboration précise des symptômes présents. On détermine ensuite la cause de ces symptômes puis on effectue différents examens afin de poser un diagnostic. La prise en charge est donc pluridisciplinaire et se poursuit par l'information du patient sur les modifications engendrées sur son mode de vie et par un suivi psychologique.

La prise en charge de la maladie intervient par la suite pour évaluer l'activité de la maladie, l'état des lésions, et la présence éventuelle de complications. Elle permet de déterminer la prise en charge thérapeutique adaptée voire la mise en place de la chirurgie ou de la substitution nutritionnelle si nécessaire.

Je me suis intéressée tout particulièrement à ce sujet car la maladie de Crohn est une pathologie d'une part très intéressante, mais aussi actuelle, et que le pharmacien rencontre à l'officine. Et justement, le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité auprès de qui, les patients cherchent une oreille attentive qui permet de les écouter, de les rassurer mais surtout de leurs donner les conseils adaptés. Ce pourquoi la connaissance plus approfondie sur le sujet permet de répondre au mieux aux éventuelles questions des patients.

Partie 1 : Prise en charge du Patient

1. Introduction : qu'est-ce que la maladie de Crohn

1.1 MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique du système digestif, Cette maladie fait alterner des phases d'activité d'intensité variable avec des phases de rémission plus ou moins longues selon les cas. Elle se caractérise principalement par des crises de douleurs abdominales et de diarrhées, de la fatigue, une perte de poids et même une dénutrition qui peut survenir si aucun traitement n'est entrepris. (1) Dans certains cas, des symptômes non digestifs tels que des signes cutanés, articulaires ou oculaires peuvent être associés à la maladie.

En cas de maladie de Crohn, l'inflammation peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche à l'anus. Mais le plus souvent, elle s'installe à la jonction de l'intestin grêle et du côlon (gros intestin) pouvant entraîner des lésions plus ou moins sévères. Elle peut toucher également la partie terminale de l'intestin grêle ou iléon et même dans certains cas atteindre simultanément le côlon et l'iléon. (2)

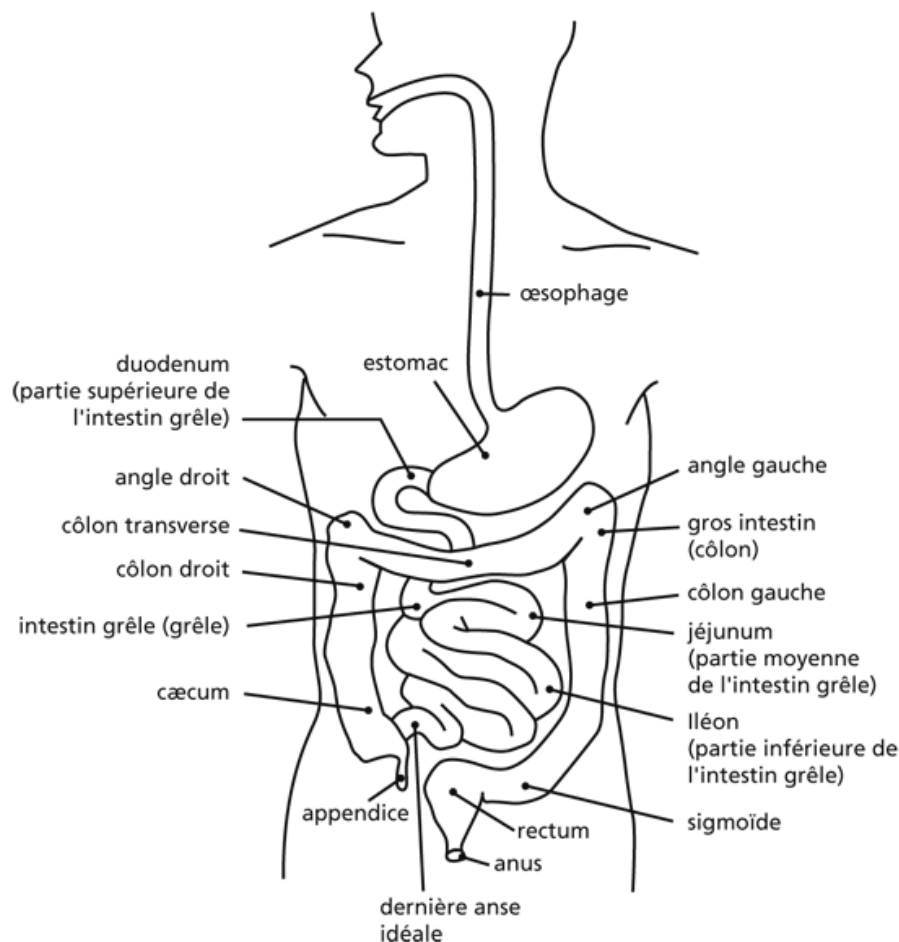


Figure 1 : http://français.altervista.org/vocabulaire_corps_humain.htm

La maladie de Crohn est une maladie auto-immune, ce qui signifie qu'elle est due à une hyperactivité du système immunitaire dirigée contre des substances ou des tissus normalement présents dans l'organisme.

La maladie de Crohn est responsable d'une inflammation chronique de la paroi intestinale qui conduit progressivement à une perte du fonctionnement physiologique de l'intestin. Plus précisément, elle se caractérise par une perte de tolérance vis-à-vis des antigènes de la flore commensale, ainsi qu'une activation anormale de l'immunité cellulaire au niveau de l'intestin. On a donc une perte de homéostasie immunitaire intestinale (= perte d'équilibre) qui entraîne plusieurs phénomènes comme une libération excessive de cytokines pro-inflammatoires, une modification de la composition de la flore intestinale, une inactivation de cellules T régulatrice ou encore une perte de la fonction de barrière épithéliale.

En France, la maladie de Crohn, touche une personne sur mille. (3) Cette maladie est non contagieuse, et non héréditaire Le risque de la transmettre à ses enfants est très faible, et simplement un peu plus élevé lorsque les deux parents en sont atteints. La maladie de Crohn frappe à égalité les hommes et les femmes et se déclare le plus souvent chez les adolescents ou les jeunes adultes entre 16 et 30 ans. Des formes pédiatriques existent également. (4)

Cette maladie pose un réel problème de santé publique du fait de sa fréquence, de sa chronicité et de sa sévérité potentielle. Elle fait partie des affections longues durée prises en charge à 100% par l'assurance maladie. Elle expose peu à un risque vital, mais altère parfois la qualité de vie et peut occasionner des difficultés au quotidien. (5)

1.2 Evolution

1.2.1 Poussées

La maladie de Crohn est une maladie chronique qui évolue par des phases d'activité appelées poussées (ou crises) entrecoupées de périodes de rémissions. Les crises se succèdent de façon assez imprévisible et sont d'intensité variable.

L'intensité des poussées est mesurée à l'aide d'un index appelé Crohn Disease Activity Index (Indice d'activité de la maladie de Crohn). Un score est calculé en fonction des critères suivants : nombre de selles liquides ou très molles ; intensité des douleurs abdominales ; niveau de bien-être général ; présence ou non de signes articulaires ou oculaires présence ou non de fièvre : prise ou non d'anti-diarrhéiques ; présence ou non d'une masse abdominale ; perte de poids.

Lorsque le score est inférieur à 50 la maladie est considérée comme inactive. Lorsqu'il est compris entre 150 et 250 la maladie est active. Un score supérieur à 250 correspond quant à lui, à un caractère sévère de la maladie.

Il peut arriver que les symptômes soient tellement intenses (diarrhée, hémorragie, incapacité de s'alimenter) qu'une hospitalisation s'avère nécessaire.

En moyenne, le taux de rechute est de 40%, il augmente en cas de poussées successives, et en cas de tabagisme associé. La durée entre deux crises successives est également variable. Pour certains malades les poussées sont espacées de plusieurs mois parfois même années alors que d'autres souffrent de poussées rapprochées et de longue durée. (2)

Des études ont montré que plus la maladie survient tard dans la vie du patient, plus la fréquence des poussées est rare, à condition que la maladie soit en rapport avec le colon et qu'elle laisse intact le rectum. (2)

1.2.2 Périodes de rémissions

A la suite des poussées se succèdent des périodes de rémissions pendant lesquelles on observe une nette amélioration de l'état des patients. Ces périodes de rémissions peuvent durer plusieurs semaines voire plusieurs mois.

Dans 10 à 20% des cas une rémission durable est même observée après la première poussée de la maladie. Une étude américaine a récemment montré l'apparition d'une durée de rémission survenant rapidement après la prise d'un placebo ce qui est assez encourageant. (2) De plus, plus les rémissions surviennent tôt, plus le pronostic sera meilleur.

1.2.3 Evolution : absence de guérison

Malgré les progrès thérapeutiques, actuellement aucun traitement n'est en mesure de permettre une guérison définitive de la maladie de Crohn. En revanche, le traitement médicamenteux permet de réduire la fréquence et la durée des poussées ainsi que de soulager les symptômes.

De plus, l'ablation d'un segment d'intestin, du rectum et/ou du colon est parfois nécessaire lorsque le traitement médicamenteux n'est pas ou plus efficace. Malgré la chirurgie la guérison n'est pas définitive et les récurrences sont encore possibles. (5)

1.3 Manifestations cliniques

Les signes cliniques sont d'intensité variable et dépendent du type et de la localisation des lésions. Parmi les plus fréquents on retrouve :

1.3.1 Signes digestifs

- douleurs abdominales
- diarrhées chroniques
- nausées
- vomissements
- méléna (sang dans les selles) (1)

1.3.2 Signes généraux

- fièvre
- asthénie (fatigue)
- malaise général
- pâleur, dyspnée (anémie)
- diminution de l'appétit
- perte de poids, anorexie (3; 5; 6)

1.3.3 Signes extra-digestifs

40 % des patients verront se développer au cours de leur maladie une ou plusieurs manifestations extra-intestinales, c'est-à-dire dont l'origine n'est pas directement liée au système digestif. C'est souvent - mais pas toujours - lors de poussées sévères que se développent ces symptômes. (7)

Elles doivent en tout cas amener à consulter son spécialiste afin de déterminer l'origine de ces manifestations et s'assurer qu'elles n'annoncent pas une nouvelle poussée.

Ces signes extra-digestifs sont :

1.3.3.1 Manifestations cutané-muqueuses

- erythème noueux : inflammation aigue de l'hypoderme qui provoque des nodules sous cutanés douloureux recouverts d'une peau rosée ou rougeâtre se localisant généralement sur la face interne des jambes
- aphtes buccaux : lésion superficielle de la muqueuse buccale.
- pyoderma gangrenosum : ulcérations cutanées plus ou moins douloureuses au niveau des membres. (2)

1.3.3.2 Manifestations oculaires

- épisclérite : inflammation du blanc de l'œil parfois accompagnée d'une sensation de brûlure ou de larmoiement
- uvéite : inflammation de l'iris autour de la pupille ou de l'uvée s'accompagnant d'une vive douleur oculaire, d'une vision trouble et d'une photophobie (5)

1.3.3.3 Manifestations articulaires

- arthrites périphériques : inflammation des articulations
- sacro-iliite isolée : arthrite de l'articulation sacro-iliaque qui est située entre le sacrum et le bassin qui se traduit par des douleurs dans le bas du dos
- spondylarthrite ankylosante : inflammation des vertèbres qui atteint progressivement la colonne vertébrale
- ostéopénie : diminution de densité de l'os
- ostéonécrose : décomposition et mort des tissus osseux (5)

1.3.3.4 Manifestations hépatobiliaires

- lithiase biliaire : formation de calculs dans la vésicule biliaire qui est l'organe de stockage de la bile sécrétée par le foie. Les calculs sont généralement composés de cholestérol.
- cholangite sclérosante primitive : maladie du foie dans laquelle le diamètre des canaux biliaires (canaux transportant la bile du foie à la vésicule biliaire et aux intestins) diminue progressivement en raison d'inflammation et de formation de tissus cicatriciels. Il s'ensuit que la bile, qui, normalement, s'écoule du foie, s'accumule dans cet organe et altère les cellules hépatiques. (5)

1.3.3.5 Sueurs nocturnes

Les sueurs nocturnes sont le plus souvent d'origine hormonale. Elle provoque une hypersécrétion des glandes sébacées. (5)

1.3.3.6 Rares

- thrombose veineuse : formation d'un caillot dans une veine.
- embolie pulmonaire : obstruction des voies pulmonaires par un caillot de sang. (5)

1.4 Causes

A l'heure actuelle, l'origine de la maladie de Crohn n'a pas encore été clairement établie. On sait que les lésions intestinales sont la conséquence d'une réponse immunitaire anormale dirigée contre sa propre flore intestinale survenant chez un malade génétiquement prédisposé.

Cette maladie résulterait d'une interaction entre des facteurs de risque génétiques et environnementaux dont la plupart restent encore indéterminés. Des chercheurs ont élaboré quelques pistes allant dans ce sens, afin de comprendre l'apparition de cette maladie (8)

1.4.1 La cause génétique :

1.4.1.1 1er gène de susceptibilité: le gène NOD2/CARD15

➤ Introduction

En 2001, grâce à la collaboration de cliniciens et de chercheurs, basée sur les nombreux cas familiaux dans le Nord de la France un premier gène de susceptibilité pouvant être responsable de la maladie de Crohn a été déterminé. Il s'agit du gène CARD15 (Caspase Recruitment Domain 15) codant pour la protéine NOD2 (Nucleotide-binding Organization Domain 2).

Ce gène se trouve au niveau du locus IBD1 (Inflammatory Bowel Disease 1) qui est une zone du génome impliquée dans les maladies inflammatoires du tube digestif. Plus précisément sur le chromosome 16 (16q12) qui est composé de 12 exons codants. (9)

➤ Rôle du gène CARD15

Le gène CARD15 est impliqué dans la reconnaissance intracellulaire des motifs muramyl dipeptide des parois bactériennes. Les motifs muramyl dipeptide sont des motifs structuraux des peptidoglycanes, composant habituel de la paroi des bactéries Gram positifs et négatifs. (10)

De ce fait, le gène CARD15 pourrait intervenir dans la régulation de l'inflammation induite par les bactéries invasives.

➤ Mutations du gène CARD15 et conséquences

Le gène CARD15 peut subir chez les patients atteints de la maladie de Crohn trois mutations principales, portant sur l'exon 4, l'exon 8 et l'exon 11, ainsi qu'une trentaine de mutations mineures.

De nombreuses cellules secrètent la protéine CARD15 notamment les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, ainsi que les cellules épithéliales intestinales et plus particulièrement les cellules de Paneth de l'intestin grêle. Les cellules de Paneth sont présentes en grand nombre dans l'iléon. Or, les études génétiques ont montré une corrélation entre l'atteinte iléale et les mutations du gène CARD15 dans la maladie de Crohn. (10)

Les cellules de Paneth jouent un rôle important dans la défense antimicrobienne car elles secrètent des agents anti-infectieux appelées défensines portant une fonction antibactérienne non spécifique majeure. (10)

De ce fait, les patients porteurs d'une mutation du gène CARD15 présentent un déficit de sécrétion des défensines pouvant être à l'origine de la maladie de Crohn.

Le déficit en alpha défensines, provoque une défaillance de la barrière anti-bactérienne et par conséquent une dérégulation de la flore intestinale. (9)

De plus, ces mutations permettent de définir un sous-groupe de malades qui développent une maladie plus précoce, qui débute vers l'âge de 17ans, localisée plus fréquemment dans l'iléon et d'évolution plus volontiers sténosante.

En outre, des études in vitro ont montré que les mutations du gène CARD15 entraineraient une diminution de l'activation du facteur NFκB. Ces observations sont en contradiction avec les études in vivo qui montrent que la maladie de Crohn est associée à une augmentation de l'activation du facteur NFκB entraînant une diminution de la synthèse de cytokines et donc une altération de la régulation immunitaire. (11) Ce paradoxe n'est toujours pas résolu à l'heure actuelle malgré les nombreux modèles expérimentaux utilisés.

De manière générale, il semble clair que les mutations du gène CARD15 modifient les signaux de la réponse immunitaire innée ce qui provoque une mauvaise élimination des bactéries de la lumière intestinale et par conséquence une inflammation chronique. (12)

➤ Intérêt diagnostique et pharmacogénétique

Les outils de biologie moléculaire permettent facilement de mettre en évidence les trois principales mutations du gène CARD15. De nombreuses méthodes ont été décrites comme le séquençage direct, ou la PCR en temps réel.

Cependant, ces mutations ne touchent que 15% des malades atteints de la maladie de Crohn. La sensibilité de cette analyse génétique est faible et donc ne présente que peu d'intérêt car ne permet pas d'établir un diagnostic. (12) De ce fait, elle n'est pas utilisée en routine.

Actuellement, la recherche de ces mutations fait partie du domaine de la recherche appliquée. Par contre, le gène CARD15 pourrait apporter un intérêt pharmacogénétique c'est-à-dire la possibilité de prévoir à partir du génotype d'un malade la réponse et la tolérance aux traitements de la maladie de Crohn comme les immunosuppresseurs ou les nouvelles biothérapies. (13) Ce domaine d'application est en étude. (14)

1.4.1.2 Les autres gènes de susceptibilité

➤ Introduction

En mai 2004, deux autres gènes de susceptibilité appelés OCTN et DLG5 ont été identifiés. Le gène OCTN est présent au niveau du locus IBD5, plus précisément sur le chromosome 5 (5q31-33) qui est une région du génome associée à la maladie de Crohn à début précoce (moins de 16ans). (10)

Le gène DLG5 quand à lui est présent sur le chromosome 10.

➤ Rôles

Le gène OCTN est exprimé dans les lymphocytes T, les macrophages et les cellules épithéliales. Ce gène joue un rôle de transporteur de cations organiques et notamment de carnitine qui est impliquée dans le transport des acides gras longs jusqu'à la mitochondrie permettant la bêtaoxydation. Les variants alléliques de ce gène entraîne une susceptibilité à la maladie de Crohn.

Le gène DLG5 code pour une protéine de la famille des guanylate kinases exprimée dans de nombreux tissus. Il permet le maintien de l'intégrité épithéliale et la transmission des signaux cellulaires. L'étude haplotypique de ce gène a permis d'identifier quatre haplotypes dont l'haplotype « D » décrit comme associé à la maladie de Crohn. (10)

Actuellement beaucoup plus de gènes de susceptibilité ont été décrits. Les plus intéressants sont ceux codant pour la molécule ATG16L1 et le récepteur IL23. Le gène ATG16L1 (Autophagy Related 16-Like 1) est impliqué dans le processus d'autophagie cellulaire, donc la possibilité d'éliminer des corps étrangers. (15) Cela est séduisant aussi dans l'hypothèse de l'implication d'une bactérie dans la maladie de Crohn.

En effet, lors d'une infection bactérienne, les récepteurs Nod2 induisent un phénomène d'autophagie en interagissant avec le gène ATG16L1 au niveau du site d'entrée des bactéries. (16) Sous l'action de Nod2 les bactéries seraient séquestrées dans les autophagosomes. Lorsque le gène Nod2 est muté, la formation des autophagosomes dirigées contre les bactéries intracellulaires est diminuée. (17)

Cette dérégulation de l'axe Nod2/ATG16L pourrait être à l'origine d'un développement de la maladie de Crohn. (18) Par conséquent, l'activation de l'autophagie induite par les bactéries pourrait s'avérer être une approche thérapeutique intéressante chez les patients atteints de la maladie de Crohn. (19)

1.4.2 Bactériologique

1.4.2.1 Introduction

Des recherches ont également été effectuées quant à l'origine infectieuse de la maladie de Crohn. En effet, certaines bactéries ou micro-organismes pourraient être à l'origine des symptômes de la maladie de Crohn. On implique des bactéries d'origine exogène comme *Mycobacterium avium*. (20) Mais l'hypothèse la plus séduisante est une implication de la flore intestinale. (21)

1.4.2.2 Arguments en faveur de l'implication de la flore intestinale

Plusieurs observations soutiennent l'hypothèse de l'implication de la flore intestinale dans la genèse de la maladie de Crohn.

➤ Efficacité d'un traitement antibiotique lors des poussées

Les bactéries possèdent un rôle dans le développement de la maladie de Crohn. De ce fait, des études ont été menées pour analyser l'efficacité des antibiotiques sur cette maladie. (22) Dans différentes situations cliniques telles que les poussées de la maladie de Crohn, la prévention de la récurrence après chirurgie et les manifestations ano-périnéales il a été montré que le métronidazole et les anti-mycobactériens améliorent significativement les symptômes. (23)

➤ Absence de récurrence post-opératoire

D'après certaines études, 70% des malades ayant subi une résection de l'iléon terminal récidivent dans les six mois après le rétablissement de la continuité digestive ce qui n'est pas le cas lorsque le colon a été isolé du tractus digestif supérieur. (21)

➤ Modèle animal germ free

Des modèles expérimentaux réalisés sur des animaux confortent également l'implication de la flore intestinale dans le développement de la maladie de Crohn. Des travaux réalisés sur des souris montrent que la présence de la flore intestinale est indispensable au déclenchement de colites. En effet, les modèles murins de colite expérimentale réalisés sur des animaux germ free (dont le système digestif est dépourvu de bactérie) montrent que la colite ne se développe pas en l'absence de bactéries. (21)

➤ Présence d'anticorps

L'analyse de sérum chez les patients atteints de la maladie de Crohn a permis de mettre en évidence la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes de bactéries commensales, témoins de la perte de tolérance responsable de l'inflammation chronique.

Parmi ces anticorps, deux sont associés à des formes sévères de maladie de Crohn. Il s'agit de l'anticorps Omp (protéine de la membrane externe d'*E.coli*), et ASCA (dirigé contre *Saccharomyces cerevisiae*). (12) Ces éléments, confortent également le rôle de la flore intestinale dans la physiogénie de la maladie de Crohn.

1.4.2.3 Anomalies du microbiote intestinale : Dysbiose

Le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des bactéries qui colonisent notre tube digestif. (20) Il participe à la maturation du système immunitaire et joue un véritable rôle de barrière protectrice de l'épithélium intestinal contre les infections par des micro-organismes pathogènes.

Le développement des méthodes de description moléculaire appliquées aux bactéries a permis la mise en évidence de l'implication du microbiote intestinal dans la maladie de Crohn. En effet, on observe chez les patients atteints de maladie de Crohn plusieurs anomalies de ce microbiote intestinal comme notamment une forte instabilité du microbiote au cours du temps (qui normalement est stable à l'âge adulte).

On observe également, la présence d'environ 30% de bactéries inhabituelles, une restriction de la biodiversité associée à une diminution du groupe des Firmicutes et une surexpression des Enterobactéries ainsi qu'une augmentation de la concentration bactérienne muqueuse. (20) Ce déséquilibre de composition du microbiote intestinal porte le nom de « Dysbiose » et se caractérise par un déficit en certaines bactéries bénéfiques telles que *Faecalibacterium prausnitzii* (du groupe *Clostridium leptum*), *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* mais aussi par une augmentation de certains pathogènes tels que *Escherichia coli Adhérent et Invasif* (AIEC) ou *Mycobactérium avium paratuberculosis*. On a donc une diminution des bactéries protectrices anti-inflammatoire (bénéfiques) au profit de bactéries pro-inflammatoires (délétères). (5)

La dysbiose possède un impact sur la structure de l'épithélium intestinal par modulation ou biotransformation des molécules présentes dans la lumière intestinale comme par exemple : les peptides antimicrobiens, les acides biliaires ou les molécules impliquées dans la communication bactérienne. (19)

Par conséquent, la dysbiose peut causer une augmentation de la perméabilité intestinale en dégradant les protéines des jonctions serrées et permettent une pénétration en profondeur des fragments bactériens ou des bactéries.

De ce fait, la dysbiose pourrait participer à l'activation chronique et inappropriée du système immunitaire intestinal et conduire au phénomène inflammatoire. L'ensemble de ces éléments place le microbiote intestinal au centre de la pathogénie de la maladie de Crohn.

De plus, une étude microbiologique a permis de mettre en évidence la dysbiose associée à la maladie de Crohn comme facteur prédictif de récurrence clinique. En effet, la maladie de Crohn est entrecoupée de périodes de poussées et de périodes de rémission, or ces travaux ont montré une dysbiose plus marquée chez les futurs rechuteurs avec un taux de bactéries anti-inflammatoires plus bas. (22) Ainsi, l'analyse bactériologique des selles pourrait permettre de discriminer les patients qui resteront en rémission des futurs rechuteurs ce qui peut en faire un outil pronostic potentiel.

En outre, le bon fonctionnement du microbiote est primordial car il permet le maintien de l'homéostasie intestinale, la fonction de barrière de l'épithélium mais aussi l'équilibre entre réponses pro et anti-inflammatoires. De ce fait, la correction de la dysbiose peut s'avérer une piste thérapeutique intéressante dans le but de restaurer une normobiose. (22)

1.4.2.4 Micro-organisme candidate : AIEC

Une autre hypothèse dit que des éléments spécifiques de la flore sont impliqués. Ici le meilleur candidat est un pathovar d'*Escherichia coli* nommé AIEC pour *E. coli* adhérent et invasif. Ce pathovar invasif (donc intracellulaire) est retrouvé chez près de la moitié des patients atteints de la maladie de Crohn, principalement au niveau iléal.

Ce pathovar possède des propriétés particulières d'adhésion et d'invasion de la muqueuse intestinale.

De plus, il est capable de survivre et de se multiplier fortement à l'intérieur des macrophages sans induire de mort cellulaire. La souche AIEC de référence appelée LF82 est capable d'adhérer à la bordure en brosse des entérocytes iléaux des patients atteints grâce à la reconnaissance d'un récepteur de l'hôte nommé CEACAM6. (19) Ce récepteur est surexprimé au niveau de l'iléon des patients atteints de la maladie de Crohn ce pourquoi AIEC colonise plus facilement l'iléon.

Cette hypothèse est attractive par le lien avec la mutation NOD2 et des gènes d'autophagie (donc mauvaise élimination d'éléments intracellulaires à cause de la susceptibilité génétique). (5)

En outre, la souche LF82 entraîne une altération des protéines présentes au niveau des jonctions serrées ce qui a pour conséquence une rupture de la barrière épithéliale et une augmentation de la perméabilité intestinale. De ce fait, les bactéries AIEC franchissent la barrière intestinale, sont phagocytées et se multiplient dans les macrophages.

Ce pathovar possédant des propriétés pro-inflammatoires, va induire la synthèse de cytokines comme le TNF-alpha ou l'IFN-gamma. La synthèse de ces cytokines provoque une augmentation de l'expression des récepteurs CEACAM6 et entretient l'inflammation de la muqueuse intestinale par un mécanisme d'emballement du système immunitaire.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les bactéries AIEC favorisent donc une « boucle colonisation-inflammation » induisant des lésions chroniques. (19)

1.4.3 Environnementales

Plusieurs facteurs environnementaux semblent jouer un rôle important d'un développement de la maladie de Crohn. En effet, on observe une augmentation de la prévalence de la maladie dans les pays industrialisés.

1.4.3.1 2 Facteurs à rôle établi :

➤ Le tabac

Depuis plusieurs années, on sait que le tabac est associé à la maladie de Crohn. En effet, plusieurs études ont montré un lien entre le tabagisme et l'arrivée de symptômes de la maladie.

Quel que soit le sexe et l'âge du patient, le fait de fumer multiplie par deux le risque de développer la maladie. Pour les patients atteints, quels que soient l'ancienneté de la maladie ou le type de lésion, le tabac augmente le nombre et l'intensité des poussées et rend nécessaire la mise sous cortisone ou sous immunosuppresseurs et parfois le recours à la chirurgie. (24)

L'arrêt du tabac fait disparaître le sur-risque de développer une maladie de Crohn et confère une évolution plus favorable aux patients atteints de la maladie après quelques années de sevrage. (2)

De plus, le tabagisme passif lors de l'enfance augmente également le risque de développer la maladie.

➤ L'appendicectomie

Selon les études, les effets de l'appendicectomie dépendent de l'âge du patient et de la présence éventuelle de complication suite à l'opération.

En effet, les patients avec un antécédent d'appendicite perforée ont un pronostic de Maladie de Crohn moins bon avec une colite plus agressive et un recours à la chirurgie plus fréquent. A l'inverse, les patients opérés avant l'âge de 10 ans ont un risque moins important de déclarer une maladie de Crohn. (24)

1.4.3.2 Facteurs en cours d'étude

- Mode de vie :
- Localisation géographique

D'après de nombreuses études, on observe que l'incidence de la maladie de Crohn suit un gradient Nord-Sud. (8) En effet, la maladie de Crohn suit une augmentation rapide dans les pays industrialisés comme l'Europe ou les Etats-Unis, alors que les populations plus pauvres (asiatique, africaine, afro-américaine-arabe par exemples) sont beaucoup moins touchées. (10)

En France, l'incidence de la maladie de Crohn est élevée. Les régions du Nord-Est (Nord Pas De Calais, Picardie, Champagne Ardenne et Lorraine) sont les plus affectées tandis que les régions du Sud et de l'Ouest ont une incidence plus faible. (24)

Certes, ce phénomène est dû à une meilleure reconnaissance de la maladie par les médecins et les malades mais, il semble aussi lié au mode de vie. On ne peut exclure que les individus génétiquement à risque de maladie de Crohn résident plus fréquemment dans le nord de l'Europe, de la France et de l'Ecosse ainsi qu'au USA. (25)

Cependant, l'implication de facteurs environnementaux comme une meilleure hygiène dans les pays occidentaux est souvent évoquée afin d'expliquer ce gradient.

- Cas des jumeaux

Dans ce domaine, l'étude de référence est une étude Suédoise comportant un croisement des registres de jumeaux et de maladie de Crohn dans une population géographiquement définie. Cette étude a montré que chez les jumeaux monozygotes, le taux de concordance n'est que de 50%. (24) Ces résultats sont en faveur d'une composante génétique forte mais non exclusive (car le taux n'est pas de 100%) dans laquelle les facteurs environnementaux communs à la fratrie sont impliqués. (12)

- Formes conjugales et familiales

Pour des raisons encore inconnues, des formes conjugales de la maladie de Crohn apparaissent de plus en plus. L'un des deux conjoints étant indemne lors du mariage devient atteint de la maladie de Crohn après plusieurs années de vie commune. Ces formes conjugales suggèrent que le partage de facteurs environnementaux au sein du foyer familial peut être à l'origine d'un développement de la maladie de Crohn. De plus, selon les études, la fréquence des formes familiales de maladie de Crohn varie entre 8 et 40%. Ce qui implique, que le fait d'avoir des antécédents familiaux de maladie de Crohn est un facteur de risque de développer la maladie. (24)

➤ Facteurs alimentaires :

- Aliments concernés

De nombreux spécialistes, se sont penchés sur le rôle de l'alimentation dans le développement de la maladie de Crohn. Un lien avec le régime alimentaire a été établi. Les sucres rapides consommés en trop grande quantité ont tout d'abord été mis en cause.

De plus, d'autres facteurs alimentaires comme les protéines, graisses, margarines, fruits et légumes, produits laitiers, café, coca-cola, « fast food » ont été étudiés.

Cependant, ce type d'enquête est assez difficile à réaliser car pour être précis, il faudrait que les patients avant d'être atteint de la maladie de Crohn puissent noter chaque habitude de leur régime alimentaire, ce qui n'est pas réalisable. Pour des raisons méthodologiques, aucun aliment particulier n'est donc pour l'instant incriminé. (24)

- Facteurs de risque

Récemment des nouvelles études ont mis en évidence des facteurs de risque favorisant la maladie de Crohn comme l'existence d'une parodontite, la consommation de porc cru, de laitages non pasteurisés, ou d'eau de puits. Ces éléments sont en faveur de la présence d'un agent infectieux qui développerait la maladie.

A l'inverse, d'après ces études les antécédents d'oreillons, la consommation de son, de seigle, d'eau du robinet et un contact domestique avec un oiseau, un chien ou un chat seraient protecteurs vis-à-vis de la maladie de Crohn. (24)

➤ Contraception orale

A l'âge adulte, la maladie de Crohn touche plus les femmes que les hommes. Ce pourquoi, des chercheurs se sont intéressés au rôle de la contraception orale dans la maladie de Crohn. D'autant plus qu'il s'agit d'un facteur typique au mode de vie occidental.

Les études entreprises montrent que l'utilisation d'un contraceptif oral augmente le risque de développement de la maladie de Crohn. Cela s'explique par la formation de micro thrombi et d'infarctus focaux au niveau de la microvascularisation intestinale. (24)

L'accumulation de facteurs de risque peut entraîner l'apparition de phlébites surtout en cas de tabagisme associé. Cependant, une fois que la maladie est déclarée la prise d'un contraceptif oral ne modifie pas son évolution.

➤ Rôle du stress

Le rôle du stress a souvent été cité dans le déclenchement et la rechute de la maladie de Crohn. Les données à ce sujet sont encore contradictoires. La principale difficulté des recherches à ce sujet résulte du fait que chaque individu perçoit différemment les événements de la vie. (décès, divorce, maladie...). (24)

L'entourage familial, amical ainsi que les capacités d'adaptation ont une place très importante. Cependant, des études réalisées sur des souris montrent que le stress influe sur la stabilité et la composition de la flore intestinale, et augmente l'expression des cytokines inflammatoires. Ces résultats n'ont pour l'instant pas été confirmés chez l'homme.

1.4.3.3 Hypothèses prouvant l'implication des facteurs environnementaux

➤ Hypothèse d'une meilleure hygiène

L'hypothèse d'une meilleure hygiène de vie est souvent mise en cause pour expliquer le gradient Nord-Sud de la maladie de Crohn. En effet, depuis la fin de la deuxième guerre mondiale, (période correspondant au début de l'augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn), l'hygiène a fait baisser la mortalité et la morbidité d'origine infectieuse ce qui a entraîné une modification de la flore fécale. (24) Les micro-organismes intestinaux jouant un rôle régulateur fondamental dans le système immunitaire intestinal tels que les mycobactéries atypiques de l'eau, les *Lactobacillus* des produits laitiers, ou les helminthes ont été diminués. (10) Par conséquent, une augmentation des maladies allergiques et des MICI est apparue.

➤ Hypothèse infectieuse

Il s'agit d'une théorie ancienne. Les arguments en faveur de cette hypothèse sont la plus grande fréquence des formes conjugales de maladie de Crohn, l'augmentation de la fréquence des infections respiratoires, intestinales ou périnatales chez les patients atteints de cette maladie, ou encore l'apparition d'un agent infectieux via la consommation de porc cru, de lait cru, ou d'eau de puit. (10) Des études montrent, que les patients ayant présenté des infections périnatales, gastroentérites et diarrhées infectieuses durant l'enfance ont quatre fois plus de chance de développer une maladie de Crohn dans les années qui suivent. (24)

➤ Hypothèse de la chaîne du froid

Cette hypothèse réunit à la fois la piste d'une meilleure hygiène et la piste infectieuse. En effet, au XIVe siècle une épidémie de peste est apparue en Europe, cette période correspond également à l'apparition de la mutation du gène CARD15. Or cette mutation, confère une résistance accrue à la peste. De plus, l'avènement du réfrigérateur au début des années 1940 aux Etats-Unis coïncide avec l'augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn. (26) Certaines bactéries dites psychotropes comme *Yersinia* survivent dans les réfrigérateurs. La bactérie *Yersinia* possède une protéine appelée Yop qui, chez les malades dont le gène CARD15 est muté entraîne une inflammation au niveau intestinal. (24)

2 Diagnostic : bilan initial

2.1 Examen clinique

Le diagnostic de la maladie de Crohn est assez difficile à réaliser du fait du manque d'éléments concrets tant sur le plan biologique que radiologique.

De ce fait, le diagnostic ne repose pas sur un test spécifique mais plutôt sur la combinaison de données cliniques, biologiques, histologiques et d'imagerie. Un bilan initial reposant principalement sur l'étude des signes cliniques et paracliniques est réalisé en période de poussées. (2)

Les manifestations cliniques peuvent être variables car elles dépendent de la localisation de la maladie et du type de lésions.

2.2 Confusions possibles

Les confusions avec d'autres maladies digestives peuvent être nombreuses notamment avec la recto-colite-hémorragique qui possèdent plusieurs points commun avec la maladie de Crohn, (2)

Dans la majorité des cas, les premières manifestations de la maladie sont mal interprétées. Les diarrhées peuvent être prises pour une gastroentérite ou une manifestation de stress ; les maux de ventre comme les prémices de l'arrivée de règles chez les adolescentes ; l'amaigrissement et la perte d'appétit comme de l'anorexie mentale ou une volonté de ces jeunes de contrôler leur poids.

Le diagnostic réel de « Maladie de Crohn » est parfois posé plusieurs mois voire une année après l'expression des premiers symptômes.

2.3 Objectifs

Les objectifs principaux sont de confirmer le diagnostic de la maladie de Crohn, d'évaluer la sévérité de l'atteinte et éventuellement la présence de complications, de planifier le suivi au long cours de la maladie et enfin, d'évaluer le retentissement psychologique ainsi que les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles. (4)

3 Confirmation diagnostic : examens complémentaires

3.1 Examens biologiques

Le bilan initial lors d'une suspicion de maladie de Crohn repose sur différents examens biologiques. Il vise à évaluer les carences en fonction de l'état nutritionnel du patient.

3.1.1 Analyse de sang

Une anémie par carence martiale (carence en fer) est tout d'abord recherchée par différentes prises de sang mesurant :

La NFS (Numération de Formule Sanguine) permet d'évaluer les différents constituants du sang : globules rouges, globules blancs et plaquettes

La CRP (protéine C réactive) qui est un marqueur de l'inflammation aigue

La ferritinémie (mesure de la ferritine) qui est une protéine de stockage du fer.

La créatinémie (mesure de la créatine) qui permet d'apprécier un éventuel dysfonctionnement rénal

Les ALAT et ASAT (protéines hépatiques) dont l'élévation peut refléter des lésions au niveau hépatique essentiellement mais aussi rénal ou musculaire.

La Gamma GT (gamma glutamyl –transférase) ou encore les phosphatases, qui sont des protéines évaluant l'état des reins, du foie ou du pancréas. (3; 10)

3.1.2 Carences vitaminiques

Lors d'une suspicion de maladie de Crohn, des carences vitaminiques sont recherchées par différentes mesures comme celle de la vitamine B12 appelée également cobalamine. Pour cela on réalise un Test de Schilling. Ce test consiste à faire absorber une petite dose de vitamine B12 radioactive, puis à injecter par voie intramusculaire une forte dose de vitamine B12 non radioactive. Le taux de vitamine B12 radioactive retrouvé dans les urines reflète le degré d'absorption par l'ingestion de la vitamine B12 ingérée. Chez un patient sain, le taux de vitamine B12 retrouvée dans les urines doit être supérieur à 10% de vitamine B12 radioactive absorbée. Si le taux retrouvé est inférieur à cette valeur seuil cela signifie qu'il y a une malabsorption intestinale et donc une anomalie au niveau de l'iléon distal. (27)

De plus, on peut réaliser un dosage de la vitamine B9 (folates). La vitamine B9 est indispensable au maintien de l'hématopoïèse qui est le processus de création et de renouvellement des cellules sanguines. Une carence en vitamine B9 peut être responsable de troubles digestifs ainsi que d'une anémie et peut donc témoigner d'une malabsorption suite à un dysfonctionnement au niveau intestinal.

Un dosage de l'albumine peut aussi être effectué. L'albumine est une protéine qui sert au transport de nombreuses substances dans le sang et qui permet le maintien de la pression oncotique. Son dosage permet de détecter une perte de liquide comme une déshydratation ou une malnutrition. Les valeurs normales de l'albumine étant de 35 à 50g/L. (27)

3.1.3 Examen sérologique

On peut effectuer également un examen sérologique. Cet examen consiste en la mise en évidence d'auto-anticorps anti-*Saccharomyces* : ASCA et d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles appelés pANCA.

Pour cela, on utilise une technique d'immunofluorescence indirecte. Cette technique consiste à déposer le sérum du patient sur une lame contenant des polynucléaires humains de sujets sains de groupe O. Pour faciliter la lecture on utilise un fixateur comme l'éthanol, le formol ou encore le méthanol. De plus, le sérum est dilué à l'aide de tampon phosphate alcalin afin de déterminer ultérieurement le titre (quantité d'anticorps présents). (28)

Le sérum du patient est ensuite mis en contact avec un antisérum à base d'anticorps anti-immunoglobulines humaines conjugué à un fluochrome. (28) Ce dernier servant à révéler la présence d'anticorps par fluorescence. Enfin, la lecture est effectuée à l'aide d'un microscope à fluorescence. Le seuil de positivité étant un titre supérieur ou égal au 1/20e.

Cette méthode permet de quantifier le titre d'anticorps et de permettre l'identification de l'antigène en cause.

Les cibles antigéniques majeures reconnues par un ANCA sont la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO). (29)

Devant un tableau clinique évocateur, la présence d'ANCA avec une spécificité anti-MPO ou anti-PR3 confirme le diagnostic de maladie de Crohn.

Cet examen présente un second intérêt car il permet la différenciation entre maladie de Crohn et Recto colite hémorragique. En effet, des ASCA positifs combinés à des pANCA négatifs ont une haute spécificité pour la maladie de Crohn alors que des ASCA négatifs avec des pANCA positifs ont une haute spécificité pour la Recto colite hémorragique. (30)

3.1.4 Examen parasitologique des selles

De plus, un examen parasitologique des selles peut être effectué via un dosage fécal de la calprotectine. La calprotectine est une protéine de l'inflammation contenue dans le cytosol des polynucléaires neutrophiles.

Elle constitue un marqueur non invasif de l'inflammation de la muqueuse du tube digestif. En effet, le dosage de cette protéine permet d'évaluer de manière objective la cicatrisation muqueuse, ce pourquoi son utilisation est désormais systématique au cours des protocoles évaluant les nouveaux traitements au cours d'une maladie de Crohn. Cette méthode constitue donc une alternative aux tests invasifs. (31)

Des résultats montrent que le taux de cette protéine est significativement plus élevé chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Le seuil de positivité est de 50µg/g de selles chez l'adulte et l'enfant de plus de 4ans. Chez les enfants plus jeunes, le taux de calprotectine est physiologiquement plus élevé.

Au niveau de l'interprétation de ce test, lorsque le taux de calprotectine est compris entre 50 et 200µg/g de selles l'inflammation est considérée comme de faible intensité. (32)

Dans ce cas, il est recommandé de répéter la mesure et de réaliser des tests complémentaires. Par contre, lorsque l'on obtient des valeurs de calprotectine supérieures à 200µg/g de selles le diagnostic de maladie de Crohn est fortement suspecté et doit être confirmé par une endoscopie.

3.2 Examens histologiques

En présence de signes évocateurs, comme la présence de sang dans les selles, ou d'une anémie non justifiée par exemple, des examens histologiques sont réalisés. (10)

L'histologie étant l'étude des tissus biologiques à un niveau microscopique réalisée afin de comprendre leurs fonctionnements normaux ou pathologiques et leurs effets. L'histologie se base sur des biopsies qui sont des prélèvements de très petite taille d'un tissu.

Dans le cadre d'une suspicion de maladie de Crohn on peut être amené à réaliser une entéroscopie basse que l'on appelle coloscopie (passage par l'anus) et/ou une entéroscopie haute appelée fibroscopie (passage par la bouche).

3.2.1 Coloscopie

3.2.1.1 Rôles

La coloscopie est un examen de première importance dans le dépistage et le diagnostic de la maladie de Crohn. C'est l'examen de référence pour explorer le côlon car il donne des informations très précises sur son état. Dans le cas d'une recherche de maladie de Crohn on réalise une iléo coloscopie avec des biopsies. Cet examen a pour but d'évaluer l'intensité des poussées et l'étendue des lésions et de donc de confirmer le diagnostic de maladie de Crohn. (2)

3.2.1.2 Principe

Le principe de la coloscopie consiste à explorer la partie interne que l'on appelle la muqueuse, du côlon et de la partie terminale de l'intestin grêle. L'appareil appelé coloscope se compose d'un câble souple d'un centimètre de diamètre et d'un mètre cinquante de long, muni d'une fibre optique que l'on introduit par l'anus. (33) Il possède une source lumineuse à l'une de ses extrémités. Les plus performants utilisent une mini caméra et sont connectés à un écran vidéo.

Ils peuvent également être équipés de pinces afin de réaliser des prélèvements pour une analyse en laboratoire. Un système de commande permet à l'extrémité du coloscope de pivoter pour aider à la progression selon les courbures de l'intestin.

Il s'agit d'un examen réalisé généralement sous anesthésie générale. Il est non douloureux. Cependant, il ne reste pas pour autant agréable et nécessite une préparation particulière indispensable au bon déroulement de l'examen. Dix jours avant l'examen le patient devra éviter tout médicaments favorisant les saignements type aspirine ou anti-inflammatoire.

Une semaine avant, une prise de sang est effectuée pour contrôler la bonne coagulation du sang. Ensuite, les trois derniers jours avant l'examen, un régime strict sans fibres alimentaires doit être tenu afin de limiter la quantité des matières fécales.

De plus, la veille de l'examen, le patient reçoit un traitement laxatif dans le but d'éliminer toutes les matières fécales. Le jour de l'examen le patient doit se présenter à jeun.

3.2.1.3 Résultats observés

Chez un patient atteint de la maladie de Crohn, la biopsie montre une inflammation chronique focale associée à une irrégularité des cryptes et un épaissement de la paroi. On peut éventuellement mettre en évidence un granulome à cellules géantes multinuclées, non caséifié. On parle de granulome épithéloïde et géantocellulaire. (34)

La présence de granulome sur la biopsie est un élément diagnostique de certitude. Il est présent dans environ 30% des cas. De ce fait, en l'absence de granulome le diagnostic sera affirmé sur un ensemble de données concordantes basées sur les signes cliniques, biologiques ainsi que sur l'imagerie.

3.2.1.4 Avantages et inconvénients

La coloscopie est un examen intéressant car elle permet de visualiser une ulcération de la muqueuse jusqu'à la musculuse.

Par contre, elle présente un risque de perforation de la muqueuse intestinale. (10)

3.2.2 Fibroscopie

3.2.2.1 Rôles

Une fibroscopie ou endoscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsies étagées est effectuée dans le but de rechercher une localisation haute de la maladie de Crohn. (2)

3.2.2.2 Principe

La fibroscopie est une exploration permettant de visualiser la paroi interne de la partie haute du tube digestif : œsophage, estomac et la première partie du duodénum. Elle permet également de réaliser des biopsies pour analyser la muqueuse ou les lésions. Elle s'effectue au moyen d'un endoscope : tube souple muni d'une lumière et d'une caméra introduit par la bouche. Un gel anesthésique placé au fond de la gorge facilite la déglutition.

Cet examen est réalisé par un gastro-entérologue, généralement sous anesthésie locale ou générale. La fibroscopie dure environ une demi-heure et suit les mêmes règles de préparation que la coloscopie. Après l'examen, le patient peut manger et boire normalement. (34)

3.2.2.3 Résultats observés

L'endoscopie oeso-gastro-duodénale permet de mettre en évidence des lésions de la muqueuse digestive même peu importantes. Les anomalies principalement visibles sont des ulcérations de la muqueuse aphthoïde, linéaires ou en carte de géographie, des fissures plus profondes, voire des fistules et des pseudopolypes. (34)

3.2.2.4 Avantages et inconvénients

Cet examen présente de nombreux avantages il permet une exploration facile des lésions digestives.

Cependant, il possède aussi des inconvénients comme un risque de perforation. De plus il est limité à l'analyse de la muqueuse et ne permet pas une analyse murale, ni extramurale. (34)

3.2.3 Cas difficiles

Pour les cas difficiles on utilise un examen par vidéocapsule ou capsule endoscopique. En particulier, lorsque les autres examens ne sont pas positifs de confirmer le diagnostic de maladie de Crohn dont le siège est situé sur l'intestin grêle. Avec une taille voisine d'une gélule, la vidéocapsule est un appareil photo miniature destiné à produire des images de l'appareil digestif. Il comprend un appareil photo, une source de lumière et un émetteur. Les images sont enregistrées par un appareil porté par le patient. Cette méthode est très performante pour détecter des lésions muqueuses. (2)

3.3 Radiologie

L'imagerie moderne joue un rôle essentiel en complément de l'endoscopie pour évaluer l'atteinte transmurale et rechercher ses complications. Elle permet de déterminer la cartographie des lésions (c'est-à-dire la siège et l'étendue des lésions digestives) ; ainsi que d'évaluer l'activité inflammatoire de la maladie et de diagnostiquer les complications éventuelles. (14)

3.3.1 Echographie

3.3.1.1 Rôles

L'échographie abdomino-pelvienne possède une place prépondérante dans le diagnostic et la surveillance des patients atteints de la maladie de Crohn. C'est un bon examen de routine, plus particulièrement lorsque l'on recherche d'un abcès ou que l'on veut évaluer l'inflammation. (34) Elle est très utilisée par les gastro-entérologues lors des consultations en complément de l'examen clinique.

3.3.1.2 Principe

L'échographie comprend une évaluation globale du tube digestif à l'aide d'une première sonde appelée sonde sectorielle, puis une étude des régions d'intérêt avec une deuxième sonde à haute résolution appelée sonde linéaire. Cette méthode permet une analyse longitudinale et transversale de chaque segment du tube digestif. Un doppler couleur permet l'analyse de la vascularisation. (35) De plus, pour réaliser cet examen le patient doit être à jeun depuis au moins 3 ou 4 heures.

3.3.1.3 Résultats

Les anomalies détectables lors d'une échographie abdomino-pelvienne sont : un épaississement pariétal, des ulcérations, des fistules, des anomalies de la graisse péri-digestive, des ganglions de taille variable, ainsi que des abcès. (5)

3.3.1.4 Avantages et inconvénients

L'échographie est une méthode rapide, facilement disponible, et adaptée à l'usage pédiatrique. Elle possède une absence totale d'irradiation. Néanmoins, elle nécessite un opérateur entraîné et ne permet pas de faire une cartographie complète des lésions. L'évaluation de l'étendue de la maladie et plus particulièrement de l'atteinte du jéjunum est difficile par cette méthode. (35)

3.3.2 Entéro-IRM

3.3.2.1 Rôles

D'après les dernières recommandations de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) l'entéro-IRM est un examen de première intention dans l'exploration de la maladie de Crohn. Elle est considérée comme méthode de choix dans l'exploration des anomalies extra-digestives. (36) De plus, elle permet la mise en évidence des fistules et des éventuelles complications. Mais aussi la réalisation d'un bilan précis de la longueur et de la localisation des atteintes de l'intestin grêle et ainsi qu'une évaluation fiable de l'activité de la maladie.

3.3.2.2 Principe

Cette technique nécessite un remplissage digestif à l'aide d'un agent de contraste. Le remplissage est réalisé par entérocluse (injection par une sonde nasojejunale) ou par voie orale. La voie orale étant plus souvent utilisée car mieux acceptée par les patients, non irradiante, non agressive et plus adaptée à l'usage pédiatrique. L'examen permet la visualisation de séquences de pondération appelées T1 et T2 ainsi que des séquences de diffusion qui améliorent la sensibilité de l'examen. Ces séquences sont acquises généralement dans le plan coronal. (35)

3.3.2.3 Résultats observés

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, l'entéro-IRM met en évidence la localisation du ou des segments atteints, évalue la longueur de ces segments, détecte les complications et surtout détermine le degré d'inflammation et donc le niveau d'activité de la maladie. (35)

3.3.2.4 Avantages et inconvénients

L'entéro-IRM est un examen qui s'est beaucoup développé ces dernières années grâce à ces nombreux avantages. Il permet une analyse globale de l'intestin grêle et plus particulièrement une vision du plan coronal ce qui est très intéressant. L'apparition des séquences obtenues est très rapide et permet d'obtenir une étude dynamique en temps réel des anses digestives. De plus, il possède excellent contraste tissulaire et surtout il permet l'absence d'irradiation. Grâce à ses avantages l'entéro-IRM a rapidement trouvé sa place dans l'exploration de la maladie de Crohn. (33)

Cependant, comme tout examen l'entéro-IRM possède des inconvénients. Comparé au scanner sa résolution spatiale et temporelle est médiocre. En outre, le nombre d'IRM en France est limité ce qui implique une durée beaucoup plus longue avant d'effectuer cet examen. L'entéro-IRM est contre-indiquée comme pour les autres IRM en cas de port d'un stimulateur cardiaque ou de matériel métallique ce qui réduit également son utilisation. (35)

3.3.3 Entéroscanner

3.3.3.1 Rôles

L'entéroscanner est un scanner de l'intestin grêle qui permet la mise en évidence des lésions de ce segment du tube digestif. Actuellement c'est l'examen de référence pour explorer l'intestin grêle car c'est le plus performant dans l'étude des différentes anomalies de sa paroi. Il s'agit d'un examen réservé à l'urgence pour rechercher une complication aiguë telle qu'un abcès, une occlusion voire une perforation car l'IRM est peu accessible dans l'urgence. En dehors de l'urgence, cet examen peut être réalisé en lorsque l'IRM n'est pas disponible ou contre indiquée. (2)

3.3.3.2 Principe

Cet examen ne nécessite aucune préparation digestive. Le patient doit juste être à jeun depuis au minimum 12 heures. De plus, afin de permettre une étude la plus précise possible l'intestin grêle doit être distendu. Pour cela, on réalise un remplissage soit à l'eau par une sonde d'entérocyse, soit par absorption orale de PEG (Polyéthylène Glycol) ou de mannitol. Une acquisition est réalisée après injection de produits de contraste iodé. Cette acquisition est ensuite lue dans différents plans afin de définir un diagnostic. (35)

3.3.3.3 Résultats observés

L'entéroscanner permet essentiellement de poser un diagnostic de complication : abcès, occlusion sur une atteinte sténosante, voire plus rarement de perforation sur distension présténosique. (35)

De plus, comme l'entéro-IRM, l'entéroscanner permet le diagnostic du ou des segments atteints en visualisant l'épaississement et le rehaussement de la paroi, l'aspect en cocarde traduisant un œdème sous muqueuse, les anomalies de calibre telles que la sténose et la distension en amont ainsi que les manifestations extra-digestives.

3.3.3.4 Avantages et inconvénients

Les avantages de l'entéroscanner sont la résolution spatiale et temporelle. Il possède également une très bonne sensibilité de l'ordre de 90 à 100% ainsi qu'une spécificité de 95%.

Son principal inconvénient est son caractère irradiant ce qui limite le nombre d'examens. (35)

3.4 Autres examens

Le transit baryté du grêle ainsi que le lavement baryté sont des examens longs et irradiants. De plus, ils ne permettent pas l'analyse de la paroi digestive ni des espaces péridigestifs. Ils n'ont donc actuellement plus leurs places dans l'exploration de la maladie de Crohn. (35)

3.5 Résumé

L'endoscopie est l'examen de première intention devant une suspicion de lésions de la muqueuse digestive.

L'entéro-IRM est très utile face à la présence d'anomalies extra-digestives. C'est l'examen de référence dans l'exploration de la maladie de Crohn de l'intestin grêle. Elle est particulièrement performante pour analyser le nombre, la longueur et la localisation des segments atteints ainsi que l'activité de la maladie. De plus cet examen est indispensable pour la recherche de complications.

Le scanner est l'examen de référence dans l'urgence.

L'échographie est indispensable dans le suivi d'une maladie de Crohn connue et déjà explorée en particulier dans le prolongement de l'examen clinique.

4 Prise en charge médicale : professionnels impliqués

La maladie de Crohn est une maladie dont le diagnostic, l'évaluation initiale ainsi que la prise en charge est pluridisciplinaire. Elle nécessite donc la collaboration de nombreux professionnels de santé comme le pharmacien, le médecin généraliste, l'hépatogastroentérologue, les infirmiers, anatomopathologiste, radiologues, rhumatologues, kinésithérapeutes, diététicien, voire même des tabacologues, psychologues, assistantes sociales et des associations.

4.1 Pharmacien

Le pharmacien est le premier professionnel de santé vers qui, les patients atteints de la maladie de Crohn vont se tourner. Il possède essentiellement un rôle d'écoute et de conseils. Il doit prendre en compte les différents signes cliniques et orienter le patient vers un médecin généraliste. Lorsque le diagnostic est posé, le pharmacien joue un rôle clé dans l'éducation thérapeutique du patient. Il doit veiller au bon déroulement de la prise en charge thérapeutique ainsi qu'à l'observance des traitements. Le pharmacien aide à la coopération du patient dans sa propre prise en charge.

4.1.1 Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique joue un rôle important chez les patients atteints de la maladie de Crohn car elle permet d'avoir une meilleure connaissance de sa maladie et de son traitement. Instaurée par le pharmacien d'officine en coordination avec d'autres professionnels de santé, comme le médecin traitant, l'éducation thérapeutique permet au patient de mieux vivre avec sa maladie et lui donne les moyens de participer activement à sa propre prise en charge. Un patient étant informé sera d'autant plus capable de faire face aux poussées lorsqu'elles surviennent et pourra mieux gérer l'organisation de la vie quotidienne. (4)

4.1.1.1 Connaissance de la maladie

La maladie de Crohn évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémissions, ce pourquoi il est parfois difficile pour le médecin d'évaluer l'efficacité des traitements entrepris.

Pour mieux juger de l'efficacité d'un traitement, le pharmacien peut conseiller de tenir un journal dans lequel le patient va noter quotidiennement : (37)

- le nombre de selles
- l'état des selles (liquides ou solides)
- la fréquence, la durée et l'intensité (sur une échelle de 1 à 10, par exemple) des douleurs abdominales ou des crampes d'estomac
- la qualité de l'appétit
- les aliments aggravant les symptômes
- les moments de la journée où les symptômes sont le plus présents
- le poids (chaque semaine).

4.1.1.2 Connaissance des traitements

Actuellement, il n'existe pas de traitement permettant de guérir définitivement de la maladie de Crohn. Le pharmacien peut cependant rassurer le patient en lui expliquant que son traitement n'est pas pour autant inutile. Le traitement va permettre au patient de contrôler l'inflammation, de corriger les insuffisances alimentaires et de soulager la douleur, la diarrhée ainsi que les autres symptômes, afin d'améliorer sa qualité de vie. (37)

Pendant les périodes de rémission, le patient peut suivre un traitement d'entretien pour diminuer la fréquence des rechutes et limiter la progression des lésions.

Le pharmacien peut souligner également que dans la majorité des cas les traitements actuels permettent de bien contrôler la maladie. Par contre, il se doit de rappeler que certains médicaments sont contre-indiqués comme les anti-inflammatoires car ils peuvent déclencher une crise ou aggraver les symptômes.

4.1.2 Observance

4.1.2.1 Définition

L'observance est le respect par le patient de la prescription établie par le médecin. Elle correspond à l'adhésion du patient à son traitement.

Dans le cadre de la maladie de Crohn, une bonne observance du traitement permet de réduire la fréquence des crises et de prévenir l'aggravation des lésions ce qui n'est pas négligeable. (38)

4.1.2.2 Causes de non observance

L'adhésion du patient à son traitement n'est pas toujours facile pour plusieurs raisons comme: la complexité du traitement, la durée trop longue du traitement, les échecs préalables, les modifications fréquentes du schéma thérapeutique, l'absence immédiate d'amélioration clinique ou encore la survenue d'effets indésirables.

De plus, plusieurs facteurs sont mis en cause :

- Facteurs liés au patient :
 - Age : l'adolescence par exemple est une période difficile
 - Dénier de la maladie
 - Mauvaise compréhension de la nécessité des traitements (pourquoi prendre le traitement même en dehors des crises)
 - Manque de confiance en son médecin
 - Absence d'amélioration visible à court terme
 - Croyance et représentation de la maladie : fatalité, injustice

- Facteurs liés à la maladie :
 - Diminution de l'observance avec le temps
 - En dehors des crises le patient va bien donc il ne prend pas son traitement

- Facteurs liés au traitement :
 - Peur des effets secondaires
 - Complexité du traitement : prises multiples journalières
 - Régimes complexes
 - Lassitude/ routine du traitement

- Facteurs liés au médecin :
 - Mauvaise communication entre le médecin et le patient
 - Durée trop courte de la consultation (par manque de temps)

4.1.2.3 Conséquences de non observance

Lorsque le patient est non observant plusieurs conséquences peuvent en découler .On peut citer par exemple : une altération de l'état général, une recrudescence du nombre ou de la durée des crises, une augmentation des dépenses médicales (nouvelle consultation ou prise de médicaments supplémentaires pour pallier les symptômes). Dans le pire dans cas, l'apparition de complications de la maladie de Crohn peuvent entraîner une hospitalisation du patient. (38)

4.1.2.4 Rôles du pharmacien dans l'observance

Afin de promouvoir une bonne observance, le pharmacien d'officine doit analyser les difficultés du patient afin de lui donner des conseils clairs, faciles à comprendre et individualisés. Il doit insister sur l'intérêt et le rôle des médicaments prescrits, sur les posologies, ainsi que la durée de traitement. Il peut élaborer avec le patient un plan de prise afin de simplifier le traitement. (38) De plus, il doit rappeler les règles hygiéno-diététiques et prévenir l'apparition éventuelle d'effets indésirables. Tous ces éléments sont essentiels à l'observance car si le patient comprend à quoi sert son traitement il s'appliquera davantage dans sa prise en charge.

4.2 Médecin généraliste

Le médecin généraliste permet d'évaluer les premiers signes cliniques, et éventuellement de poser le diagnostic. Il est chargé de prescrire, de renouveler ainsi que de surveiller le traitement. Au besoin il peut modifier le schéma thérapeutique. (3; 4)De plus, il doit s'assurer de l'absence éventuelle de complications. Il coordonne également les consultations avec les différents spécialistes comme le hépato-gastro-entérologue, l'ophtalmologue, le dermatologue, ou encore le rhumatologue. Ce pourquoi il possède un rôle très important.

4.3 Hépatogastroentérologue

Lorsqu'une de maladie de Crohn est suspectée, un avis spécialisé par un hépatogastroentérologue peut s'avérer nécessaire pour l'élaboration du diagnostic. En effet, ce professionnel de santé s'occupe de la réalisation des examens endoscopiques et radiologiques. (3; 4)

En général, il effectue une endoscopie avec des biopsies en zones malades et saines pour mettre en évidence une inflammation des zones lésées. Son avis spécialisé est indispensable car il peut permettre un diagnostic différentiel entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Enfin, il peut prescrire le traitement initial.

4.4 Infirmier

L'infirmier possède un rôle important dans l'éducation des patients atteints de la maladie de Crohn. En effet, il participe aux différents soins et examens du patient. (soins des stomies par exemple). Il prépare psychologiquement le patient en l'informant et en le rassurant. Il veille au bon déroulement des examens. Il s'assure que le dossier médical du patient soit complet et qu'en particulier figurent sur celui-ci le groupe sanguin du patient et son bilan de coagulation. (3)

4.5 Anatomopathologiste

L'anatomopathologiste étudie « les altérations organiques des cellules et des tissus provoquées par la maladie ». Définition Larousse

Dans le cadre de la maladie de Crohn, il est chargé d'analyser les tissus prélevés lors des différentes biopsies et pièces opératoires. Il apporte une aide précieuse dans le diagnostic de la maladie de Crohn mais aussi dans le suivi des dysplasies engendrées. De plus, il intervient également lorsqu'une chirurgie s'avère nécessaire.

4.6 Spécialistes : Radiologue, rhumatologue

Dans le cadre d'un diagnostic ou en fonction des comorbidités et des effets indésirables du traitement le patient peut être amené à consulter un ou plusieurs spécialistes comme un radiologue ou un rhumatologue.

4.7 Kinésithérapeute

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn la consultation d'un kinésithérapeute est utile en cas atteinte articulaire ou en post opératoire.

4.8 Nutritionniste et diététicien

Lorsqu'un contrôle de l'alimentation est nécessaire les patients peuvent être amenés à être suivi par un diététicien ou un nutritionniste. Dans certaines formes de la maladie de crohn, des carences plus ou moins sévères ou des problèmes de malabsorption peuvent apparaître ce pourquoi, un diététicien peut être sollicité pour s'assurer de la bonne couverture des besoins nutritionnels. Le suivi nutritionnel est essentiel pour limiter les intolérances alimentaires et palier à une malnutrition.

4.9 Tabacologue

Le tabac est un facteur de risque important dans le développement mais aussi dans les récives de la maladie de Crohn ce pourquoi l'arrêt du tabac constitue un élément majeur dans la prise en charge du patient. Le suivi par un tabacologue permet d'aider le patient dans son sevrage tabagique, particulièrement en cas d'échec du sevrage par le patient seul.

4.10 Psychologue ; psychiatre

La maladie de Crohn peut être difficile à accepter sur le plan psychologique. Les patients atteints réagissent différemment selon leur âge, leur personnalité, leurs ressources, leurs fragilités ou encore le contexte environnemental. Certains patients peuvent être amenés à consulter un psychologue ou un psychiatre.

En effet, la maladie de Crohn et les contraintes qu'elle entraîne ont des répercussions sur le développement psychoaffectif des patients. Des moments de déstabilisation peuvent survenir lors de la découverte du diagnostic mais aussi bien plus tard. Les effets psychologiques de la maladie et du traitement se font parfois sentir longtemps après la fin de la prise en charge médicale car après s'est concentré uniquement sur la maladie et le traitement, le patient réintègre la dimension du social et se retrouve confronté au monde qui l'entoure.

4.11 Assistante sociale

Une assistante sociale peut être consultée si la maladie occasionne des difficultés quotidiennes.

4.12 Associations

Afin de soutenir les patients atteints de la maladie de Crohn, des associations de discussion entre les patients ont été créés.

4.12.1 Association François Au petit (AFA)

L'association François Aupetit (AFA) créée en 1982 est une association exclusivement dédiée au service des malades atteints de MICI et de leurs proches et à la recherche.

Cette association mène différentes actions afin d'aider au quotidien les patients atteints de la maladie de Crohn. Par exemple, l'association François Aupetit a mis au point une carte, appelée la carte "Urgence Toilettes" :

"Mise en circulation lors du Rallye Culturel Montmartre de la 1^{re} journée européenne des MICI et avec le soutien actif de l'Union des métiers et industries de l'hôtellerie, la carte "URGENCE - TOILETTES" devrait permettre à ceux qui le désirent de solliciter plus facilement l'accès aux toilettes des cafetiers-restaurateurs ou de faire face à une affluence inopinée bloquant l'accès de toilettes publiques ou de grands magasins."
(39)

Cette carte est disponible directement sur le site de l'association François Aupetit.

La carte urgence toilette



4.12.2 Digestscience

Digestscience est une fondation de recherche sur les maladies de l'appareil digestif et la nutrition.

Cette fondation permet de développer la recherche afin de découvrir des nouveaux traitements, de former les soignants en organisant des concertations pluridisciplinaires, mais aussi de faire connaître et reconnaître la maladie de Crohn et les patients qui en sont atteints en organisant des événements sportifs et culturels.

Elle accompagne également les malades et les aidants à comprendre leur maladie, à organiser leur quotidien, en améliorant leur qualité par le biais d'ateliers d'éducation thérapeutique. (40)

La fondation Digestscience travaille en collaboration avec l'association François Aupetit (AFA) et l'association française des intolérants au gluten (AFDIAG).

4.12.3 Intestinfo

Intestinfo est un réseau de santé des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans la région Nord Pas de Calais qui permet aux patients de dialoguer et d'échanger des informations sur la maladie de Crohn. (41)

4.12.4 European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA)

L'EFCCA moins connue en France, est une association européenne basée à Bruxelles qui vise à travailler pour améliorer la vie des personnes souffrant de maladie de Crohn et leur donner une voix plus forte et une plus grande visibilité à travers l'Europe. (42) Ses missions sont par exemple : échanger des informations pour promouvoir des activités transfrontalières, sensibiliser le public sur la maladie de Crohn ou encore encourager les scientifiques dans leurs recherches sur les causes, le diagnostic et le traitement de la maladie de Crohn.

5 Alimentation

5.1 Introduction

Le rôle de l'alimentation a souvent été mis en cause dans le déclenchement des crises de la maladie de Crohn. Cependant, les études réalisées jusqu'à présent réfutent cette hypothèse.

Aucun aliment n'accentue ni ne guérit la maladie de Crohn. En effet, l'alimentation ne déclenche pas l'inflammation de l'intestin, ni ne l'aggrave. Aucun régime ne peut donc prévenir d'une éventuelle rechute de la maladie. Certains aliments peuvent juste transitoirement en accentuer les symptômes. (4)

5.2 En cas de crise

En cas de crise un régime d'épargne intestinale peut être prescrit par un gastro-entérologue. Le but étant de ralentir le transit et d'éviter d'agresser la muqueuse intestinale afin de limiter les symptômes digestifs comme la diarrhée, la douleur abdominale et les ballonnements. (3)

De ce fait, certains aliments tels que les fruits, les légumes, les épices ainsi que les céréales complètes seront à limiter. Cependant dans le cas où l'affection est limitée au rectum et à l'anus les fruits et légumes peuvent être consommés afin d'éviter une constipation.

De plus, il est conseillé d'utiliser des modes de cuisson simples moins riches en matières grasses. Le lait est également déconseillé car dans la plupart des cas car il peut être responsable d'une aggravation de la diarrhée via un phénomène d'intolérance au lactose. En revanche, en dehors des cas d'intolérance avérée, les produits laitiers tels que les yaourts ou fromages doivent être consommés pour éviter les carences.

Enfin, une bonne hydratation est nécessaire pour compenser les pertes en eau dues à la diarrhée.

5.3 Pendant les périodes de rémission

En cas de rémission, certains patients n'osent plus manger, par crainte de voir apparaître les symptômes. Pourtant aucun régime particulier n'est indiqué. Il est même recommandé de retrouver une alimentation la plus diversifiée et équilibrée possible afin d'éviter les carences en vitamines ou en fer par exemple.

Le suivi par une diététicienne peut s'avérer bénéfique pour guider le patient vers une alimentation adaptée à sa situation et à ses goûts. Elle peut également conseiller le patient en cas de perte de poids trop importante. (43) Si nécessaire, le patient peut remplacer les trois gros repas traditionnels quotidiens par des repas plus fréquents mais moins abondants qui seront donc plus faciles à digérer.

5.4 Aliments à conseiller ou à éviter

- Aliments qui constipent : lait bouilli, fromage à pâte dure, chocolat, céréales et fruits oléagineux (amandes, noisettes...), céleri, raisin, noix de coco, vin rouge
- Aliments laxatifs : lait frais, fruits et légumes frais, épinards, haricots verts, pruneaux, figues, épices forte, bière
- Aliments irritants : plats épicés, jus d'agrumes
- Aliments qui donnent des gaz : boissons gazeuses, oignons, levure fraîche, pain au levain, choux, bière, concombres, champignons, haricots
- Aliments qui réduisent les gaz : yaourts, jus de canneberge (cranberry)
- Aliments odorants : œufs, poisson, asperges, champignons, oignons, ail, fromage, choux
- Aliments qui réduisent les odeurs : épinards, laitue, persil, jus de canneberge
- Aliments qui colorent les selles : boudins, épinards, betteraves, aliments riches en fer

6 Suivi psychologique

6.1 Acceptation de la maladie

La maladie de Crohn est actuellement une pathologie pour laquelle on ne peut pas guérir ce pourquoi le diagnostic peut être difficile à accepter psychologiquement. La phase de diagnostic est souvent longue et peut susciter espoirs et incertitudes.

Les réactions des patients sont différentes mais en général, ils sont soulagés d'avoir trouvé un diagnostic après parfois des mois d'attente. Certains sont même rassurés de ne pas avoir un cancer ou une maladie mortelle.

Un suivi psychologique est nécessaire pour différentes raisons. Le patient doit accepter sa maladie, prendre de la distance par rapport à la maladie afin qu'elle ne tourne pas à l'obsession. Il doit aussi retrouver confiance en soi, accepter de ne pas pouvoir tout contrôler, écouter son corps, ne pas vouloir faire les mêmes choses que les autres car il sera désormais plus limité, ne pas essayer de se surpasser, de dépasser ses limites, ni d'épuiser ses ressources car la maladie entraîne une asthénie marquée à l'effort. (6) Il devra prendre soin de lui et se mettre sur la touche quand ça ne va pas.

De plus, au niveau relationnel, il est important que le patient ne s'isole pas, qu'il ne s'enferme pas dans sa maladie mais qu'au contraire il se tourne de nouveau vers les autres et qu'il fasse accepter sa maladie à son entourage.

6.2 Conservation d'une vie professionnelle

6.2.1 Dans les lycées

6.2.1.1 Modifications engendrées

Quelque soit l'âge du jeune concerné, l'annonce de la maladie va bouleverser aussi bien le quotidien que les projections vers l'avenir. Lorsque la maladie se déclare à l'adolescence la construction des projets de formation ou des projets professionnels peuvent être perturbée. (44)

Le plus souvent, la maladie de Crohn touche des lycéens, ce qui peut perturber leur parcours scolaire à cause des différents symptômes : douleurs abdominales, abonnements aux toilettes, absences répétées et surtout une fatigue très marquée. Même si la maladie ne s'avère être réellement invalidante que pour une minorité de patients, le lycéen entre brutalement dans le monde de la maladie chronique (séjours à l'hôpital répétés lors des poussées ou lors des examens de contrôle, installation de nouveaux traitements...).

Face à la maladie la plupart d'entre eux s'investissent deux fois plus dans leurs études car ils veulent réussir à tout prix. Pour d'autres, l'arrêt momentané des études est nécessaire pendant les périodes de poussées. Lors des périodes de rémission la scolarité peut se poursuivre de manière normale.

6.2.1.2 Information de l'équipe éducative

Il est important que l'équipe éducative soit informée des incidences potentielles de la maladie de Crohn sur la scolarité. Elle doit prendre en compte la fatigue et l'anxiété que peut ressentir le malade et leurs influences sur le comportement scolaire de l'élève ainsi que sur ses capacités d'apprentissage. A cet égard, il est indispensable pour les professeurs de faire preuve de discrétion et de délicatesse en laissant par exemple à l'élève un libre accès aux toilettes lors des cours ou des sorties scolaires ou en aménageant un emploi du temps plus adapté.

De plus, de par le caractère imprévisible des poussées, l'état physique et psychologique du malade peuvent être instables. Ce pourquoi les enseignants doivent être vigilants et signaler tout changement de comportement de l'élève auprès des parents. (45)

6.2.1.3 Absentéisme

L'apparition de poussées imprévisibles, de complications ou encore les examens réguliers que subissent les patients sont à l'origine d'absences répétées. Ce pourquoi, il est important dans la mesure du possible d'anticiper ces absences et de prévoir avec l'équipe éducative les modalités de suivi et de rattrapages des enseignements. Cela permet d'éviter une rupture des apprentissages mais surtout des liens avec l'école et les camarades qui peuvent être perturbant pour les patients. Le but étant d'éviter une désinsertion scolaire et de favoriser la continuité de la scolarité des patients atteints de la maladie de Crohn. (44)

Pour cela, des mesures peuvent être prises comme :

Le maintien d'un lien constant entre les enseignants, la famille, les dispositifs pédagogiques et l'élève.

Des aménagements de la scolarité au retour de l'élève en privilégiant une logique pédagogique adaptée.

Une intégration de l'élève par l'enseignant dans des projets motivants.

La sensibilisation des camarades au respect de l'élève et de ses besoins.

La préservation d'un lien privilégié entre l'élève et ses camarades (correspondance par téléphone ou email, transmission des cours, visites régulières).

L'observation continue pour favoriser les adaptations du projet scolaire et l'orientation professionnelle future de l'élève.

6.2.1.4 Restauration

Au niveau de la restauration, le malade peut prendre normalement ses repas au sein de la cantine scolaire. Les régimes stricts ne sont que très rares. Toutefois, certains élèves peuvent bénéficier d'une assistance alimentaire par sonde ou par voie intraveineuse via une pompe portable lorsque cela est nécessaire. (44)

6.2.2 Dans le monde du travail

Généralement, les patients atteints de maladie de Crohn ne parlent pas de leur maladie lors d'un entretien d'embauche par peur d'être recalés. La loi punit la discrimination à l'embauche, mais certaines professions notamment celles de la fonction publique sont incompatibles avec leur maladie car elles ne tolèrent pas les absences à répétition.

Sur demande auprès du ministère du travail, des relations sociales et de la solidarité, le patient atteint de la maladie de Crohn peut bénéficier de dispositifs tenant compte de son état de santé. Ces dispositifs contiennent par exemple des autorisations d'absence, des aménagements de postes et des mi-temps thérapeutiques, une protection contre le licenciement ou encore une prise en charge totale par la sécurité sociale. (46)

Un statut de travailleur handicapé peut être demandé par le patient pour faciliter sa vie dans l'entreprise lorsque la maladie devient trop invalidante. Pour cela, il peut s'adresser aux Maisons Départementales pour les Personnes Handicapées (MDPH).

Cependant, certains malades préfèrent ne pas le demander pour ne pas être considéré comme un salarié à part.

6.3 Rapports familiaux, désir de grossesse

6.3.1 L'entourage proche

Les manifestations de la maladie de Crohn, l'annonce du diagnostic, mais aussi les contraintes durables qu'elle impose transforment les relations avec les parents, la fratrie et les camarades.

La maladie de Crohn peut entraîner autour d'elle du tabou, de l'angoisse ou de la honte. Plus les personnes de l'entourage du malade sont angoissées, plus l'angoisse se répercute sur le malade ce pourquoi il est important de rester fort afin de reconforter et d'aider le malade à surmonter la maladie. (2)

6.3.2 Les amis

La plupart des jeunes atteints de la maladie de Crohn veulent continuer d'avoir une vie normale et de suivre le rythme de leurs amis. Cependant au moment des poussées, l'asthénie est fréquente avec un besoin de sommeil accru. Le patient peut ressentir le besoin de faire des siestes ce qui entrave la réalisation des activités habituelles.

En outre, les troubles du transit peuvent apparaître sans prévenir, ce qui pousse le malade à vivre dans l'inquiétude de ne pas pouvoir pallier au plus vite les éventuels désagréments d'une douleur abdominale ou d'une diarrhée.

L'estime de soi est souvent au plus bas avec les MICI

La maladie de Crohn peut avoir chez l'enfant ainsi que sur l'adolescent une incidence sur la croissance staturo-pondérale et sur l'apparition de la puberté. En général on observe un retard d'environ 2ans. C'est pourquoi, dans certains cas, les séquelles physiques apparentes des traitements, la petite taille, ou encore le gonflement du visage modifient l'image du corps de l'enfant ou de l'adolescent et le regard porté sur lui. Dans ces situations, un suivi psychologique peut s'avérer nécessaire pour éviter l'isolement ou le renfermement sur lui-même de l'enfant ou de l'adolescent. (2)

6.3.3 La grossesse

La grossesse est tout à fait envisageable pour les patientes atteintes de la maladie de Crohn. En effet, chez ces patientes, la fertilité reste normale. La conception doit se faire de préférence sur avis médical et lorsque la maladie est stabilisée pour éviter le risque de fausse couche. (47)

La surveillance sera plus étroite, toutefois la grossesse se déroule le plus souvent normalement. De plus, les traitements sont compatibles avec la grossesse. En cas de poussées, les corticoïdes peuvent être utilisés. Pour les patientes traitées par l'azathioprine, malgré la recommandation d'arrêt par l'AMM, le traitement peut être poursuivi pendant la grossesse en l'absence de risque connu dans l'espèce humaine pour la femme et le fœtus. Concernant les anti-TNF, ils peuvent être poursuivis pendant les deux premiers trimestres de la grossesse.

Le mode d'accouchement, doit être discuté entre l'obstétricien et le gastroentérologue.

En cas de lésions anopérinéales sévères, l'accouchement se fait par césarienne.

6.4 Aspects sociaux

Pour les malades atteints de la maladie de Crohn, le souhait de devenir indépendant ou de pouvoir s'assumer seul fait parti des priorités. Malheureusement, certaines choses de la vie courante comme la demande de prêt pour un logement ne leurs sont pas toujours accordées pour cause de maladie chronique.

6.4.1 La pratique sportive

La pratique d'une activité sportive chez les patients atteints de la maladie de Crohn est autorisée. Aucun sport n'est même interdit. Le patient doit juste se ménager en période de poussée car si la maladie est active, un besoin pressant d'aller aux toilettes ou une fatigue intense peuvent survenir à tout moment. (2)

En dehors de ces périodes, la pratique régulière d'un sport permet au contraire au patient de se sentir mieux. Il est conseillé au patient de commencer par des activités douces comme la marche, la natation ou encore le vélo. S'il le patient se sent en forme il pourra par la suite se tourner vers des sports plus endurants.

Pour les patients porteurs d'une stomie, la pratique d'une activité sportive est possible à condition d'éviter les sports dangereux et les sports de combats tels que la boxe, le karaté ou encore le rugby. Lorsque l'appareillage est bien adapté le patient peut même s'initier à des sports aquatiques.

Dans tous les cas, le patient devra bien s'hydrater régulièrement pour compenser les pertes d'eau.

Il est recommandé pour les patients atteints de la maladie de Crohn de pratiquer une activité sportive d'une durée 20 à 30 minutes deux à trois fois par semaine. (39) En effet, chez ces patients, le sport permet de reconstituer la masse musculaire suite à une période d'amaigrissement ou d'alitement (séjour au lit) prolongé. Le sport permet également de détendre le dos et d'induire une fatigue saine.

6.4.2 Les moyens de transport

Tous les moyens de transports peuvent être utilisés, la mobilité ne doit pas être une cause de stress. (2)

Les moyens technologiques actuels permettent de mieux organiser les voyages : toilettes des lieux publics répertoriés sur Internet ; installation de toilettes sur les aires d'autoroute sans avoir besoin de consommer. (39)

Partie 2 : Prise en charge de la maladie

1 Evaluation de l'activité des maladies de Crohn

1.1 Mesure de l'activité clinique

Afin d'évaluer l'activité de la maladie de Crohn sur le plan clinique et biologique trois grands indices basés chacun sur plusieurs paramètres ont été instaurés. Il s'agit de l'indice de Best, de l'index de Harvey Bradshaw et de l'indice de Van Hees.

1.1.1 CDAI ou Indice de Best

Le CDAI (Crohn Disease Activity Index) appelé également Indice de Best permet d'évaluer l'activité de la maladie de Crohn selon 8 paramètres cliniques évalués sur 1 semaine. (48)

Ces 8 paramètres sont :

- Nombre de selles liquides ou molles
- Douleurs abdominales (Absentes=0 ; Légères= 1 ; Moyennes= 2 ; Intenses=3)
- Bien être général (Bon=0 ; Moyen= 2 ; Médiocre=3 ; Mauvais=4 ; Très mauvais=5)
- Autres manifestations (arthrites ou arthralgies ; iritis ou uvéite ; érythème noueux, pyoderma ou aphtes buccaux ; fissures, fistules, abcès anal ou périrectal ; autres fistule intestinale ; fièvre)
- Traitement antidiarrhéique (non=0 ; oui=1)
- Masse abdominale (Absente= 0 ; Douteuse=1 ; Certaine=5)
- Hématocrite (Homme 47- hématocrite ; Femme 42- hématocrite)
- Poids : $100 \times (1 - \text{poids actuel} / \text{poids théorique})$

Critères	Score	Facteur multiplicateur
Nombre de selles liquides ou très molles (sur 7j)	1 pour chaque	X2
Douleurs abdominales	0= aucune 1= légères 2= moyenne 3= intenses	X6
Bien être général	0= bon 1= moyen 2= médiocre 3= mauvais 4= très mauvais	X6
Autres éléments : -arthrite, arthralgie -Iritis, uvéite -érythème noueux, pyoderma, aphtes - fissure, fistule ou abcès anal ou périrectal -autre fistule -fièvre > 38°C	1 pour chaque	X30

Prise d'antibiotiques	0= non 1= oui	X4
Masse abdominale	0= absente 2=douteuse 5= présente	X10
Hématocrite (Hte)	Homme : 47-Hte Femme : 42-Hte	X6
Poids	1-(poids actuel/poids théorique)	X100

Source : Marteau P, Allez M, Jian R. *Maladie de Crohn. EMC Traité de médecine Akos. 2013 ; 8(2) :1-8[Article 4-0505]*

Résultats :

- Maladie de Crohn inactive : CDAI < 150
- Maladie de Crohn active : 150 < CDAI < 450
- Maladie de Crohn sévère : CDAI > 450

Le CDAI est le score le plus utilisé dans les essais cliniques cependant, son calcul reste compliqué en pratique quotidienne. Ce pourquoi d'autres indices ont été mis en place.

1.1.2 Index de Harvey-Bradshaw

L'index de Harvey-Bradshaw prend en compte 5 des 8 paramètres du CDAI mesurés en 1 seule journée. (49)

Paramètres

- Bien être général (Bon=0 ; Moyen=1 ; Médiocre=2, Mauvais=3 ; Très mauvais=4)
- Douleurs abdominales (Absentes=0 ; Faibles=1 ; Moyennes=2 ; Intenses=3)
- Selles liquides (nombre/ jour)
- Masse abdominale (Absente=0 ; Douteuse=1 ; Certaine=2)
- Signes extra-digestifs, fistules, fissure anale (1point par item présent)

Résultats :

- Maladie de Crohn inactive : score < 4
- Maladie de Crohn active minime : 4 < score < 8
- Maladie de Crohn active modérée : 8 < score < 12
- Maladie de Crohn active sévère : score > 12

1.1.3 Graduation de l'activité de la maladie de Crohn

➤ **Activité minimale** (CDAI compris entre 150 et 120 ; HB compris entre 4 et 8)
Patient en ambulatoire, sans gêne alimentaire, avec une perte de poids < 10%
Absence de signe d'occlusion, d'hyperthermie, de déshydratation de masse abdominale ou de sensibilité à la palpation
CRP (protéine de l'inflammation) en général augmentée au dessus de la limite supérieure à la normal

➤ **Activité modérée** CDAI compris entre 220 et 450 ; HB compris entre 8 et 12)
Vomissements intermittents ou perte de poids >10%
Traitements des poussées minimales inefficaces ou masse sensible
Absence de signe évident d'occlusion
CRP augmentée au dessus de la limite supérieure à la normale

➤ **Activité sévère** (CDAI > 450 ; HB >12)
Cachexie (IMC > 18kg/m²) ou occlusion évidente ou abcès
Symptômes persistants malgré un traitement intensif
CRP augmentée (50)

1.1.4 Indice de Van Hees

A la différence du CDAI qui utilise des variables subjectives comme le bien-être général ou le niveau de douleur, l'indice de Van Hees prend en compte la notion de résection intestinale et fonction de 9 paramètres. (51)

Ces paramètres sont :

- Mesure de l'Albumine (en g/L) avec un coefficient multiplicateur CM=5,48
- Mesure de la Vitesse de Sédimentation (VS) à la 1ère heure : CM=0,29
- Indice de Quetelet : (poids en kg x 10) / (taille)² : CM= -0,22
- Masse abdominale (absente=1 ; douteuse=2 ; de moins de 6cm ; de 6 à 12cm ; de plus de 12cm) : CM= 7,83
- Sexe (masculin=1 ; féminin=2) : CM= - 12, 3
- Température : CM=16,4
- Consistance des selles (moulées=1 ; molles=2 ; liquides=3) : CM= 8,46
- Résection intestinale (oui=1 ; non=2) : CM= -9,17
- Lésions extra intestinales (non=0 ; oui=1) : CM= 10,4

Paramètres	Score	Coefficient multiplicateur
Albumine en g/l	Valeur	5,48
VS à la 1 ^{ère} heure	Valeur	0,29
Indice de Quetelet (poids en kg x10/ (taile) 2	Valeur	-0,22
Masse abdominale	Absente=1 Douteuse=2 De moins de 6cm De 6 à 12cm De plus de 12cm	7,83
Sexe	Masculin=1 Féminin=2	-12,3
Température	Valeur	16,4
Consistance des selles	Moulées=1 Molles=2 Liquides=3	8,46
Résection intestinale antérieures	Oui=1 Non=2	-9,17

Source: Van Hees PAM, Van Elteren PH et al : An Index of Inflammatory activity in patients with Crohn's disease, Gut 1980 ;2 :279-286

Interprétation des résultats :

- Score < 100 : maladie de Crohn inactive
- 100 < score < 150 : maladie de Crohn avec activité inflammatoire faible
- 150 < score < 210 : maladie de Crohn avec activité inflammatoire modérée
- Score > 210 : maladie de Crohn avec activité inflammatoire sévère ou très sévère

1.2 Mesures des facteurs de risque d'évolution péjorative

Jusqu'à il n'y a pas très longtemps on parlait uniquement de stratégie thérapeutique de type « STEP UP » c'est-à-dire une mise en place progressive des traitements basée essentiellement sur la mesure de l'activité clinique.

Actuellement, on vise plutôt une stratégie thérapeutique de type « TOP DOWN » qui à l'inverse commence par des traitements plus agressifs avec une cascade dégressive. Cette stratégie a pour objectif une rémission profonde associant une rémission clinique et une cicatrisation muqueuse endoscopique. Elle permet ainsi un ralentissement de l'évolution ainsi qu'un meilleur pronostic de la maladie de Crohn.

La détermination des facteurs de risque d'évolution péjorative vers une maladie de Crohn invalidante est donc cruciale afin de limiter les traitements majeurs (immunosuppresseurs ou anti-TNF précoces) sur une population de patients ciblée. On évite donc de sur-traiter certains patients.

Plus concrètement, des études montrent que si au moment du diagnostic un patient utilise des corticoïdes dans les 6 premiers mois ou présente une atteinte périnéale dans les 6 premiers mois et/ou ce patient est âgé de moins de 40 ans il aura 8 chances sur 10 de développer une maladie de Crohn invalidante dans les 5ans suivant son diagnostic.

De même, la présence de lésions sévères comme des ulcérations profondes ou un décollement muqueux lors de la coloscopie est un facteur prédictif de recours à la chirurgie. Le risque de colectomie est multiplié par 5. Dans ce cas, une thérapeutique plus intensive est justifiée. (50)

Les facteurs prédictifs de réponses à une biothérapie sont :

- Maladie récente
- Maladie colique isolée
- Absence de chirurgie abdominale
 - Patient jeune et non fumeur
- Lésions ulcérées iléo-coliques à l'endoscopie
- Absence de sténose
- CRP élevée
- Traitement continu
- Concentration sanguine d'Infliximab élevée

1.3 Evaluation des lésions

1.3.1 Score de Lémann

Lors du congrès de l'European Crohn and Colitis Organisation (ECCO) un nouveau score permettant d'évaluer les lésions de la maladie de Crohn baptisé score de Lémann en hommage à son principal concepteur récemment disparu a été présenté par Benjamin Pariente le 28 novembre 2010.

Ce score permet, chez un patient atteint de la maladie de Crohn de mesurer la localisation, l'étendue, la sévérité la progression ainsi que la réversibilité de la destruction digestive cumulée sur l'ensemble de l'appareil digestif avec à la clé le contrôle de la maladie. (52)

Ces objectifs sont :

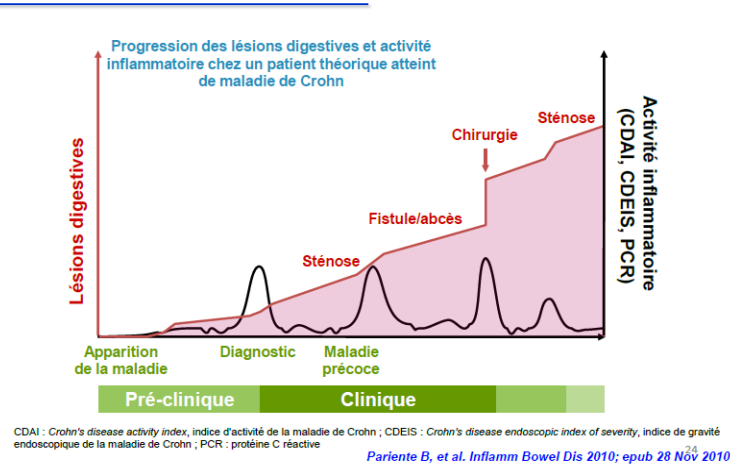
- Identifier les lésions digestives irréversibles à un temps donné de l'histoire de la maladie de Crohn
- Evaluer la progression des lésions de destruction intestinale dans le temps
- Identifier les patients ayant un risque de progression rapide de la maladie de Crohn
- Evaluer l'impact d'un traitement sur la destruction intestinale

Une étude transversale a été réalisée sur 240 patients venant de 15 pays différents tous atteints de la maladie de Crohn. Cette étude appliquée au sens large, c'est-à-dire aussi bien chez des patients au stade précoce ou avancé de la maladie, opérés ou non, et présentant des lésions limitées ou étendues a permis la mise en place du score de Lémann. (53)

Ce score est exprimé sous forme d'un graphique avec sur l'axe des x : « le temps » et sur l'axe des y : « la gravité les lésions intestinales ». La pente obtenue en reliant les données permet de mesurer la progression de la maladie

Le score de Lémann permet donc d'évaluer les effets des divers traitements médicaux sur la progression des lésions intestinales des patients atteints de la maladie de Crohn. Il est même en cours de validation comme critère de jugement dans des études de stratégie thérapeutique au cours de la maladie de Crohn.

Score de Lémann



1.3.2 Classification de Montréal

La classification de Montréal permet de différencier les différentes formes de maladie de Crohn selon 3 critères : l'âge du patient au moment du diagnostic, la topographie des lésions et le phénotype de la maladie. (54; 55)

Pour chacun des 3 critères la gravité est notée sur une échelle ordinale allant de 1 à 3.

1.3.2.1 Age au moment du diagnostic (A)

- A1 < 16 ans
- A2 : 17 à 40 ans
- A3 ≥ 40 ans

1.3.2.2 Topographie des lésions (L)

- L1 : (29%) topographie iléale
- L2 : (19%) topographie colique
- L3 : (50%) topographie iléocolique
- L4 : lésions au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur isolé (L4 peut être ajouré à L1-L3 et n'est pas exclusif)

1.3.2.3 Phénotype de la maladie (B et p)

- B1 : non sténosant, non pénétrant
- B2 : sténosant
- B3 : pénétrant
- P : atteinte ano-périnéale (« P » peut être ajouté à B1-B3 quand une atteinte périnéale est présente)

1.4 Complications

1.4.1 Obstruction intestinale

L'inflammation chronique peut entraîner un épaississement de la paroi du tube digestif, pouvant conduire à un blocage partiel ou total du tube digestif. (56) Cela peut entraîner des ballonnements, de la constipation voire des vomissements de matières fécales. Une hospitalisation d'urgence peut être nécessaire pour éviter une perforation de l'intestin. (57)

1.4.2 Sténose du grêle

La forme sténosante dans le cadre d'une maladie de Crohn iléale est observée dans 15% des cas au moment du diagnostic et dans 43% des cas dans les 10 ans qui suivent. Cette forme sténosante est caractérisée sur le plan clinique par un syndrome de Konig c'est-à-dire par un blocage intestinal. Le patient ressent une douleur postprandiale associée à une sensation de blocage des gaz, le tout cédant dans une débâcle gazeuse ou fécale. A l'inverse, dans certains cas la sténose peut être totalement asymptomatique. (56; 57)

1.4.3 Fistules intestinales

D'après de nombreuses études, le risque de développer une fistule intestinale est plus élevée chez les patients porteurs d'une atteinte iléale que lorsque l'atteinte est uniquement colique. De même il a été prouvé que dans 90% des cas les fistules intestinales sont la complication d'une sténose. (56)

1.4.4 Abcès intra-abdominaux

10 à 30% des patients atteints de la maladie de Crohn présentent des abcès intra-abdominaux ou pelviens. Ces abcès sont consécutifs à une inflammation transmurale de la paroi intestinale qui provoque une perforation avec suppuration intrapéritonéale. (57) Ce pourquoi, lorsqu'un malade présente une douleur abdominale aiguë inhabituelle associée à des signes généraux ainsi que de la fièvre, une suppuration intrapéritonéale doit être suspectée. Ce diagnostic peut être obtenu grâce à une échographie abdominale ou mieux à l'aide d'une tomodensitométrie identifiant la collection abcédée au contact d'une anse du grêle.

1.4.5 Cancers

Au cours de la maladie de Crohn colique étendue l'atteinte colique dépasse le sigmoïde. Dans ce cas, il existe un sur-risque de transformation néoplasique. Un cancer peut apparaître dans les 7 à 10 ans après le diagnostic de la maladie de Crohn.

De plus, dans les atteintes très anciennes de l'intestin grêle, il existe un sur-risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle développé au sein des lésions inflammatoires. Les patients atteints de cholangite sclérosante ont un risque accru de cholangiocarcinome.

2 Moyens thérapeutiques

Les objectifs thérapeutiques sont non seulement la rémission clinique, mais aussi l'amélioration lésionnelle et la réduction de l'apparition progressive de lésions irréversibles, sources de handicap définitif. (5)

Le traitement de la maladie de Crohn est avant tout symptomatique. Il permet de réduire les symptômes, de prévenir les poussées, d'induire une période de rémission et prévenir des complications éventuelles. Deux stratégies sont possible : le traitement médical qui est utilisé en première intention et le traitement chirurgical, plutôt réservé aux complications ou lorsque la réponse au traitement médical est insuffisante.

2.1 Stratégie thérapeutique

Dans le cadre de la maladie de Crohn il n'existe pas de traitement médical curatif. Les différents traitements médicamenteux permettent un contrôle durable de la maladie et améliore la qualité de vie des patients.

Les principaux traitements médicamenteux visent à: réduire l'inflammation locale, traiter les manifestations associées comme la déshydratation ou la douleur par exemple et enfin, traiter les conséquences de la chronicité comme les carences ou encore les manifestations extra-digestives.

L'objectif futur n'est plus de diagnostiquer et de traiter les complications de la maladie lorsqu'elles sont déjà présentes mais d'identifier au plus tôt les patients à risque de progression rapide de la maladie afin de proposer, le cas échéant, un traitement précoce et majeur. On parle alors de stratégie « Top Down ».

2.1.1 Maladie de Crohn non compliquée

2.1.1.1 Traitement des poussées

Le traitement des poussées en cas de maladie de Crohn non compliquée dépend de l'activité, de l'étendue, de la sévérité de la maladie, de l'extension des lésions (extension à l'intestin grêle, localisation haute de la maladie, lésions de la région anopérinéale), des facteurs de récurrence (fréquence des poussées, mauvaise réponse aux traitements antérieurs...) mais aussi du terrain et de la compréhension du traitement par le patient. (52)

➤ Formes localisées

Activité modérée

Chez les patients atteints d'une maladie de Crohn iléale ou iléocolique d'activité modérée, le traitement de 1^{ère} intention est le Budésônide. Si les symptômes sont très légers une abstention thérapeutique est possible. En cas d'échec du Budésônide : absence de réponse favorable après 4 à 8 semaines on propose alors une corticothérapie systémique par voie orale ou intraveineuse à la dose de 1mg/kg/jour. Chez les patients ne répondant pas à ce deuxième traitement ou en cas d'intolérance au traitement, on préconise alors l'utilisation des anti-TNF.

Activité sévère

Chez les patients atteints d'une maladie de Crohn iléale ou colique d'activité sévère la corticothérapie systémique par voie orale ou intraveineuse est conseillée d'emblée. De plus, chez les patients ne répondant pas à la corticothérapie l'utilisation d'anti-TNF est considérée comme la meilleure option thérapeutique.

➤ Formes étendues

Pour les formes étendues de maladie de Crohn c'est-à-dire touchant plus d'un mètre de l'intestin grêle le Budésônide est préconisé en cas d'activité modérée et la corticothérapie systémique par voie orale ou intraveineuse associée à l'introduction précoce d'un traitement immunosuppresseur comme l'azathioprine à la posologie de 1,5mg/kg/jour en cas d'activité sévère. En cas d'échec ou d'intolérance au traitement un anti-TNF doit être prescrit. (52)

Chez les patients présentant un risque d'évolution péjorative. C'est-à-dire les patients jeunes, qui nécessitent une corticothérapie ou présentant des lésions ano-périnéales dès le diagnostic la mise en place précoce des anti-TNF est conseillée. D'autant plus que la plupart des études montrent une efficacité plus importante des anti-TNF plus ils sont introduits tôt dans l'histoire de la maladie.

D'après de récentes études incluant 508 patients atteints de maladies de Crohn modérées à sévères et n'ayant jamais reçu de traitement immunosuppresseur ou de biothérapie le taux de rémissions cliniques (sans corticothérapie) et de cicatrisation muqueuse endoscopique à 6mois serait meilleur sous traitement combiné associant l'infliximab et l'azathioprine.

2.1.1.2 Traitement d'entretien

Afin de maintenir la rémission chez les patients atteints de maladie de crohn l'arrêt du tabac est fortement conseillé. En effet, des études tendent à montrer que la poursuite du tabac augmente le nombre de récurrences de la maladie de crohn et qu'à l'inverse l'arrêt du tabac améliore de façon significative l'histoire de la maladie.

Certains traitements médicaux comme la corticothérapie par le Budésonide se sont montrés inefficaces dans le maintien de la rémission des patients à moyen et à long terme. Il en est de même pour les 5-ASA qui ont montré des résultats inconstants lors des méta-analyses sauf en situation de prévention postopératoire.

D'autres traitements, à l'inverse montrent une très bonne efficacité dans le maintien de la rémission c'est le cas par exemple de l'azathioprine à raison de 2 à 2,5mg/kg/jour ou de la 6-mercaptopurine à la posologie de 1 à 1,5mg/kg/jour. Le methotrexate utilisé par voie intramusculaire ou sous cutanée à la posologie de 15 à 25mg/semaine ou encore les anti-TNF : infliximab et adalimumab permettent également d'obtenir de bons résultats. (52)

Le choix du traitement d'entretien dépend de plusieurs facteurs comme l'étendue de la maladie, le profil évolutif et la réponse au traitement.

➤ Rémission sans corticoïdes

En cas de rémission sans corticoïdes : si la maladie est localisée on surveille uniquement le patient et s'il rechute on le place sous azathioprine ou methotrexate. Si la maladie est étendue on place directement le patient sous azathioprine ou methotrexate. En cas d'inefficacité on remplace le traitement par un anti-TNF ou utilise le recours à la chirurgie.

➤ Cortico-dépendance ou cortico-résistance

En cas de cortico-dépendance ou de cortico-résistance on initie le patient le patient à un traitement par azathioprine ou méthotrexate seul ou associé aux anti-TNF. Si le patient rechute on augmente la posologie du traitement ou on introduit un nouveau anti-TNF jusqu'à obtenir une rémission.

➤ Rémission sous anti-TNF

Chez les patients en rémission sous anti-TNF on recommande de continuer par anti-TNF seul ou en association à un immunosuppresseur.

Concernant la durée des traitements de rémissions le sujet est encore discuté.

Chaque traitement est réalisé au cas par cas, selon l'état du patient. Chez les patients en situation de « rémission profonde » (ne présentant aucun signe clinique, biologique, endoscopique ni biochimique d'activité) traités par anti-TNF associé à un immunosuppresseur l'arrêt de l'anti-TNF est discutable.

2.1.2 Maladie de Crohn compliquée

2.1.2.1 Traitement des sténoses du grêle

Le traitement des sténoses inflammatoire du grêle est le même que celui des formes non compliquées. Soit la mise en place de budésonide puis de corticothérapie systémique par voie orale ou intraveineuse en cas d'échec. La place des anti-TNF dans le traitement des sténoses reste encore débattue.

Malgré les progrès des thérapeutiques actuelles, lorsque la sténose est réfractaire aux corticoïdes le traitement de choix reste la chirurgie.

2.1.2.2 Traitement des fistules intestinales

Lorsque la fistule est asymptomatique il n'est pas nécessaire de la traiter. A l'inverse, lorsque le patient souffre de diarrhée et/ou de malabsorption due au court circuit causé par la fistule un traitement devient nécessaire. Actuellement 95% des fistules intestinales sont traitées par chirurgie.

Pour les fistules iléo-vésicales ou iléo-gynécologique, la résection du segment intestinal pathologique est la meilleure option thérapeutique mais elle présente un risque de grêle court ou de stomie définitive. (52)

Pour les fistules entérocutanées, on procède généralement à une chirurgie. Cependant, des études réalisées en 2010 par le GETAID (Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections du Tube Digestif) envisagent un traitement par anti-TNF en cas de fistule entérocutanée. En effet, un traitement par anti-TNF a été réalisé chez 51 patients atteints de maladie de Crohn porteurs d'une fistule entérocutanée. Après 36mois de suivi médical on observe une fermeture complète de la fistule chez un tiers de ces patients avec une réponse soutenue visible chez la moitié d'entre eux.

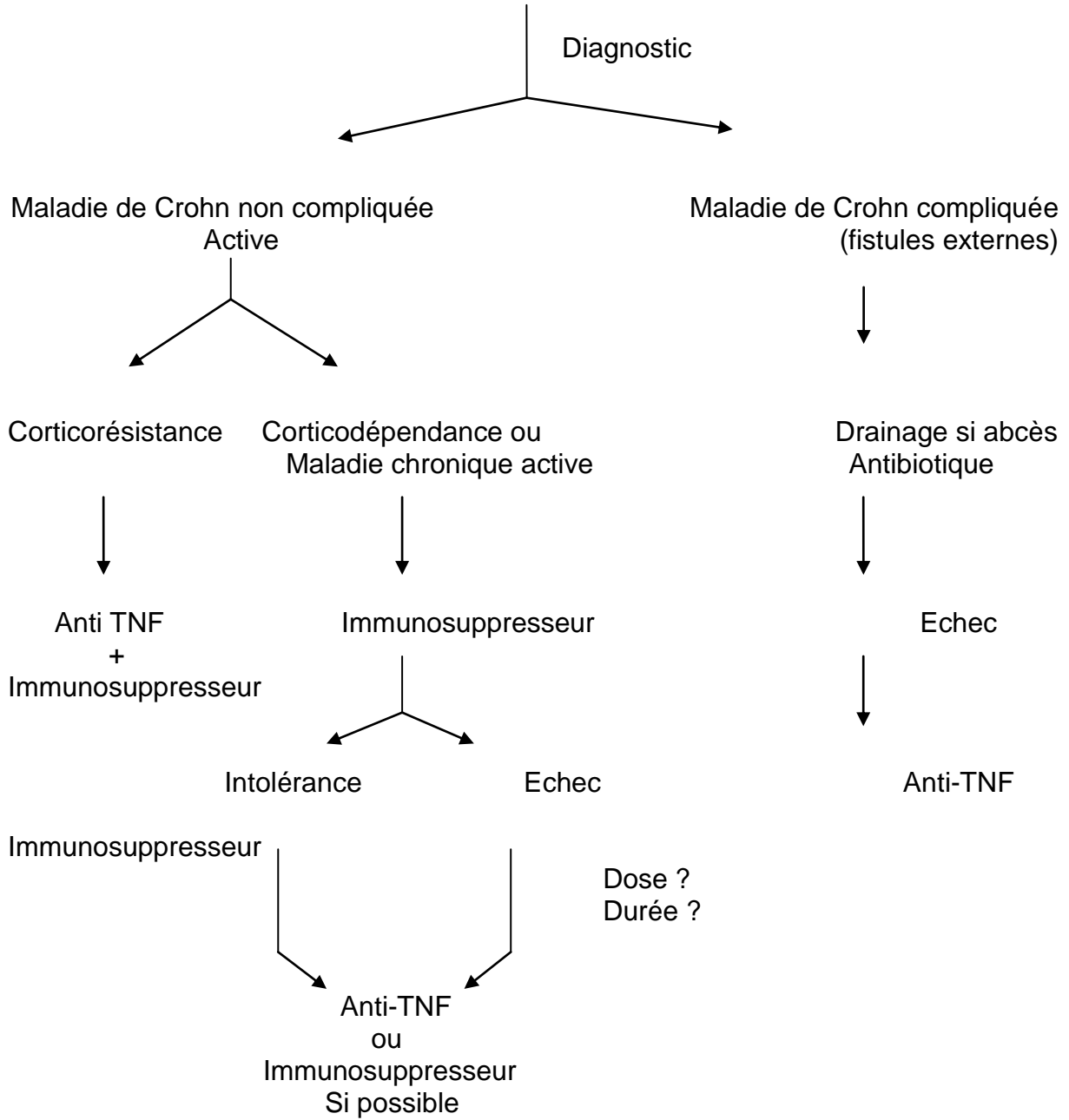
2.1.2.3 Traitements des abcès intra-abdominaux

Les abcès intra-abdominaux sont traités initialement par des antibiotiques à large spectre par voie intraveineuse et un drainage de la collection abcédée. On utilise en général une céphalosporine de 3^e génération comme le ceftriaxone ou le cefotaxime associée au métronidazole. Ce traitement est préconisé pour une durée de 2 semaines si l'abcès est correctement drainé ou de 3 semaines en absence de drainage.

Par la suite, on peut avoir recours à une résection chirurgicale de l'intestin si nécessaire.

De même que pour les fistules, des études sont réalisées par le GETAID pour évaluer l'efficacité des anti-TNF sur les abcès intra-abdominaux.

Maladie de Crohn



2.2 Traitements médicamenteux

2.2.1 Les Anti-inflammatoires

2.2.1.1 Corticoïdes

- Entocort® : Budésouide

L'Entocort® est un corticostéroïde à action locale qui cible l'inflammation. Il possède une absorption faible et donc peu d'effets secondaires. Le traitement par ce médicament est initié par une posologie de 9mg /jour puis on diminue les doses de façon dégressives. (58)L'entocort® est généralement utilisé pour les formes iléo-coliques droites de la maladie de Crohn.

- Cortancyl®, Solupred®, Médrol®

Ces trois corticoïdes utilisés par voie orale sont indiqués dans le traitement des poussées d'intensité moyenne à sévère de la maladie de Crohn. Ils sont efficaces sur toutes les localisations de la maladie et peuvent également être utilisés par voie intraveineuse dans les formes sévères ou en cas d'échec de la voie orale.

Ils permettent une diminution des symptômes et une amélioration de l'état général. Ils sont utilisés pour une durée de quelques semaines jusqu'à obtention de la rémission puis arrêt progressif. On recommande une diminution de la posologie quotidienne par palier de 7jours.

Ces médicaments ne sont pas utilisés à long terme en raison de leurs nombreux effets indésirables (prise de poids, acné, troubles de l'humeur, insomnie, ostéoporose)

Après l'arrêt d'une corticothérapie prolongé, un test au Synacthène peut être effectué pour vérifier l'absence d'insuffisance surrénale.

- Présentation d'un nouveau médicament : le Mikicort®

Le Mikicort® dont la dénomination commune internationale est le Budésouide est un glucocorticostéroïde à usage local doté d'un effet anti-inflammatoire local puissant Il remplace un autre médicament appelé le Rafton® depuis septembre 2013.Ce médicament est présenté sous forme de gélules gastro-résistantes vendues par boite de 50.C'est un médicament de liste 1 donc uniquement sur ordonnance, remboursé à 65% par la sécurité sociale. (59)

Le Mikicort® est indiqué dans le traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et/ou le colon ascendant, ainsi que dans le traitement symptomatique de la diarrhée chronique de la colite collagène.

Il s'agit d'un médicament par voie orale réservé à l'adulte dont la posologie est de 1 gélule 3fois par jour (matin, midi et soir) à prendre environ une demi-heure avant les repas pendant 8 semaines au maximum. (60)

Il est conseillé de prendre ce médicament avant les repas. Les gélules sont à avaler entières avec une grande quantité de liquide sans les croquer. De plus, le traitement par Mikicort® ne doit pas être interrompu brusquement, mais les doses doivent être diminuées progressivement.

Comme tous les médicaments, le Mikicort® possède d'éventuels effets indésirables comme l'apparition d'un œdème des jambes, un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, de la constipation, des douleurs diffuses, une faiblesse musculaire, de l'ostéoporose ou encore de la fatigue, voir des malaises.

Le Mikicort® peut posséder des interactions médicamenteuses avec les glycosides cardiaques, salidiurétiques, les inhibiteurs, inducteurs ou substrats du cytochrome 3A4 ainsi qu'avec les composés liant les stéroïdes (résines synthétiques, cholestyramine, antiacides).

2.2.1.2 Anti-inflammatoire aminosalicylés

➤ 5-ASA® : Mésalazine

Le 5-ASA est un anti-inflammatoire aminosalicylé d'action locale permettant de calmer l'inflammation en cas de crise de la maladie de Crohn. Il est prescrit à la posologie de 4 à 6g/ jour en traitement d'attaque puis de 2g/j en traitement d'entretien. (58)

Ce médicament possède une indication dans le traitement des poussées et de prévention des rechutes d'intensité faible à modérée. Son efficacité est généralement moindre que celle des corticoïdes. Il est donc utilisé en deuxième intention. (2)

➤ Pentasa®

Le 5-ASA® est un médicament instable en milieu acide et par conséquent il ne possède pas d'action sur l'iléon et sur le colon. C'est pourquoi de nouveaux dérivés sont apparus sur le marché. C'est le cas du Pentasa® qui est composé de microgranules de 5-ASA enrobées d'éthylcellulose. Ce médicament est indiqué dans la maladie de Crohn à la posologie de 2 à 4g/j par voie orale. (58)Le Pentasa® peut aussi être utilisé par voie rectale : 1 lavement au coucher ou 1 suppositoire au coucher.

➤ Rovasa®

Le Rovasa® est un aminosalicylate administré par voie orale, rectale ou par lavements. Il est utilisé pour calmer les poussées de la maladie de Crohn et maintenir les périodes de rémission. (58) Il possède de légers effets secondaires comme des nausées, des vomissements, ou encore des céphalées.

2.2.2 Les Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont des médicaments utilisés en traitement d'entretien pour calmer les réactions inflammatoires. Ils peuvent également être prescrits en traitement d'attaque ou en traitement de fond des formes sévères et fistulisées de maladie de Crohn abcès exclus ou en cas de résistance aux autres traitements.

En cas de corticodépendance il est impératif de prescrire un immunosuppresseur.

Les immunosuppresseurs sont aussi indiqués en cas de rechute précoce c'est-à-dire quand le patient rechute moins de 3 mois après la fin d'une période de rémission. Afin de réduire l'exposition aux corticoïdes et le risque de rechute ultérieure.

Ils agissent de manière très ciblée sur certaines composantes du système immunitaire afin de moduler leurs activités. Ils ont une action d'inhibition du système immunitaire ainsi qu'une action anti-inflammatoire (2)

➤ Imurel® (azathioprine)

L'Imurel® est l'immunosuppresseur le plus utilisé. Sa posologie est de 2 à 2,5mg/kg /j à prendre au cours des repas. Il possède une longue efficacité ce pourquoi si l'arrêt pour échec est réalisé seulement après 12 mois de traitement. Le traitement par l'Imurel nécessite une surveillance étroite avec un hémogramme régulier et il est contre-indiqué en association avec l'allopurinol. (58)

➤ Purinethol® (6-mercaptopurine)

Le Purinethol® est un métabolite actif de l'azathioprine utilisé par voie orale dans la maladie de Crohn active c'est-à-dire chez les patients intolérants ou réfractaires aux corticoïdes ou corticodépendants. Sa posologie est de 1 à 1,5mg/kg/j. (58)

➤ Novatrex® (methotrexate)

Le Novatrex est un immunosuppresseur d'action rapide. Il est utilisé à plus faible dose à raison de 15 à 25mg en prise hebdomadaire. (58) Malgré sa bonne efficacité, il possède quelques éventuels effets indésirables comme une alopécie, des troubles digestifs, une leucopénie (diminution des globules blancs), une pneumonie ou une fibrose hépatique.

- Sandimmun®, Néoral® (Ciclosporine)

Le Sandimmun® et le Néoral® sont deux immunosuppresseurs à effet rapide. Ils possèdent une action d'inhibition sur l'interleukine 2 et sur les lymphocytes T permettant de diminuer le syndrome inflammatoire de la maladie de Crohn. Ils sont utilisés à la posologie de 10 à 15mg/kg/j. (58) Leurs effets indésirables sont sérieux : gingivite, hirsutisme, paresthésie, hypertension artérielle et néphrotoxicité. De plus, le traitement nécessite une surveillance biologique de la créatinine.

2.2.3 Biothérapie : les anti-TNF-alpha

Le TNF-alpha est une molécule de l'inflammation impliquée dans les maladies inflammatoires chroniques.

Les anti-TNF-alpha sont indiqués en cas de corticorésistance ou de corticodépendance non contrôlée par l'azathioprine.

Avant la mise en place d'un traitement par anti-TNF alpha un bilan pré-thérapeutique est nécessaire. Il permet de vérifier l'absence de contre indications absolues (insuffisance cardiaque congestive ou infection sévère évolutive) ou de contre indications relatives (grossesse évolutive, foyer infectieux). Ce bilan permet également de vérifier la numération de formule sanguine, l'état hépatique et l'absence de sérologie positive aux virus de l'hépatite B et C ainsi qu'un virus du Sida. Enfin, ce bilan contrôle la mise à jour des différentes vaccinations.

Les molécules utilisées sont :

- Rémicade® :infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 anti-TNF à action anti-inflammatoire. Il est indiqué en cas de maladie de Crohn réfractaire. Son administration est réalisée par voie intraveineuse par perfusion de 2 heures selon le schéma suivant : une perfusion de 5mg/kg semaine 2, une perfusion semaine 6 puis toutes les 8 semaines. C'est le seul anti-TNF possédant une indication pédiatrique. Lors du traitement des effets indésirables peuvent survenir : risques infectieux, cardiaque ou encore de lymphome. Ce médicament est disponible uniquement à l'hôpital.

- Humira®: Adalimumab :

L'Adalimumab est un anticorps monoclonal IgG1 anti-TNF 100% humain. Il permet une rémission chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn active, sévère ou résistante au Rémicade®. De plus il est utilisé par voie sous cutanée à la posologie de 80mg lors de la première injection puis 40mg deux semaines plus tard (ou 160mg en première injection puis 80mg la seconde fois) suivi dans tous les cas d'une injection de 40mg toutes les 2 semaines. Les patients traités par Humira® reçoivent une carte spéciale de surveillance. Ce médicament est disponible en pharmacie de ville sur présentation d'une ordonnance d'exception.

- Cimza® :Certolizumab pégylé :

Le Certolizumab est un fragment Fab pégylé anti-TNF complètement humanisé. C'est le premier médicament biologique par injection sous-cutanée utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn. Il possède une affinité élevée avec le TNF humain et neutralise sélectivement les effets physiopathologiques du TNF. Dans le cadre de la maladie de Crohn, (58) Il possède une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis, cependant dans l'Union Européenne il n'a pour l'instant qu'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. Sa posologie est de 3 injections de 400mg semaines 0, 2 et 4 puis une injection de 400mg toutes les 4 semaines. (1)

2.2.4 Les antibiotiques

Les antibiotiques ne sont pas indiqués dans la maladie de Crohn non compliquée. Ce sont plutôt des médicaments prescrits en cas d'aggravation brutale des symptômes ou lors d'une infection intestinale. En général il s'agit d'un traitement antibiotique « présomptif » par une quinolone pendant 3 à 5 jours instauré suite à un prélèvement pour coproculture. (58)

Les antibiotiques peuvent également être prescrits pour traiter les abcès et les plaies de la région anale et ano-périnéales. Dans ce cas, on utilise une antibiothérapie prolongée.

Dans le cadre de la maladie de Crohn on a recours à des antibiotiques à large spectre, actifs sur la flore Gram négative et fonctionnant sur les bactéries anaérobies du tube digestif.

Exemples de molécules :

- Flagyl® (Métronidazole)

Le Flagyl® est un antibiotique de la famille des imidazolés utilisé à la posologie de 10 à 20mg/kg/j dans la maladie de Crohn. Le Flagyl® possède des propriétés immunosuppressives. Il est indiqué essentiellement dans les manifestations anopérinéales de la maladie de Crohn. Cependant, l'utilisation de cet antibiotique n'est pas possible sur le long terme car il entraîne une toxicité neurologique marquée par des paresthésies.

- Ciflox® (Ciprofloxacine)

Le Ciflox est un antibiotique de la famille des quinolones. Il est indiqué dans les formes anopérinéales à la posologie de 1 à 1,5g/j par voie orale. L'utilisation de cet antibiotique est à surveiller car il entraîne un risque de tendinopathie ainsi qu'une photosensibilisation.

➤ Autres antibiotiques utilisés

- Tiberall® (ornidazole)
- Tarivid® (ofloxacine)
- Augmentin® (Amoxicilline + Acide clavulanique)

2.2.5 Les anti-diarrhéiques

Les anti-diarrhéiques sont des médicaments permettant de réduire la diarrhée, mais dont l'utilisation peut irriter le tube digestif et causer des complications graves ce pourquoi il est préférable pour les patients atteints de maladie de Crohn de consulter un médecin avant d'utiliser ce type de produits. On peut citer par exemple l'Imodium®= Lopéramide.

2.2.6 Contre indication

L'utilisation des AINS (Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens) est une contre-indication absolue dans la maladie de Crohn car elle entraîne une recrudescence des poussées de la maladie.

2.3 Chirurgie

La chirurgie constitue le dernier recours lorsque les autres moyens thérapeutiques ont échoués. Elle est réservée aux formes compliquées de maladie de Crohn ainsi qu'aux situations d'urgences. Cependant, le caractère chronique et récidivant de la maladie fait que plus de 60% des patients sont opérés au moins une fois dans leur vie.

La chirurgie permet essentiellement de retirer les zones intestinales atteintes en cas d'absence de réponse au traitement médical. Le but étant de blanchir les lésions. Pour son bon déroulement, elle doit toujours être encadrée par un traitement médicamenteux.

Les 3 objectifs du traitement chirurgical sont :

- ✓ Traiter les symptômes
- ✓ Limiter l'étendue de la résection intestinale pour minimiser le risque de grêle court
- ✓ Retarder la nécessité d'une iléostomie définitive afin de préserver le schéma corporel et la qualité de vie du patient. (61)

Malgré les bons résultats obtenus, la chirurgie ne met pas le patient à l'abri des récurrences. Dans 70% des cas des lésions réapparaissent et 10% des patients récidivent après avoir recours à la chirurgie. Dans certains cas, lorsque l'étendue des lésions est trop importante l'opération est impossible.

Avant toute opération, l'analyse de la condition du patient et un bilan des lésions intestinales sont indispensables. Ils permettent de vérifier l'état nutritionnel du patient et d'établir une cartographie la plus précise possible des lésions visibles et palpables. Cet examen permet de déterminer la localisation précise de la maladie, de mettre en évidence une éventuelle complication et de choisir le geste chirurgical le plus adapté au patient.

En dehors de la situation d'urgence, l'opération est minutieusement préparée afin que celle-ci se passe dans les meilleures conditions. Les traitements de fond sont poursuivis. Si possible le patient est hospitalisé pour suivre un régime sans résidu. Une antibiothérapie par Métronidazole ou Ciprofloxacine est débutée avant l'opération pour limiter les risques infectieux. Si les douleurs et lésions le permettent un lavement évacuateur au Normacol® est réalisé afin faciliter le travail du chirurgien. Un rasage non obligatoire est effectué pour permettre une exploration soignée du périnée. De plus, les opérations se déroulent sous anesthésie générale et un traitement anti-thrombotique de 4 semaines est instauré après l'opération pour éviter un risque hémorragique. (62)

Enfin, un compte rendu opératoire est rédigé afin de préciser si l'intervention a permis de retirer l'intégralité des lésions macroscopiques et la longueur de grêle restant après l'opération mesurée à l'aide d'un fil le long du bord mésentérique.

Selon le type et la localisation des lésions plusieurs interventions chirurgicales sont possibles.

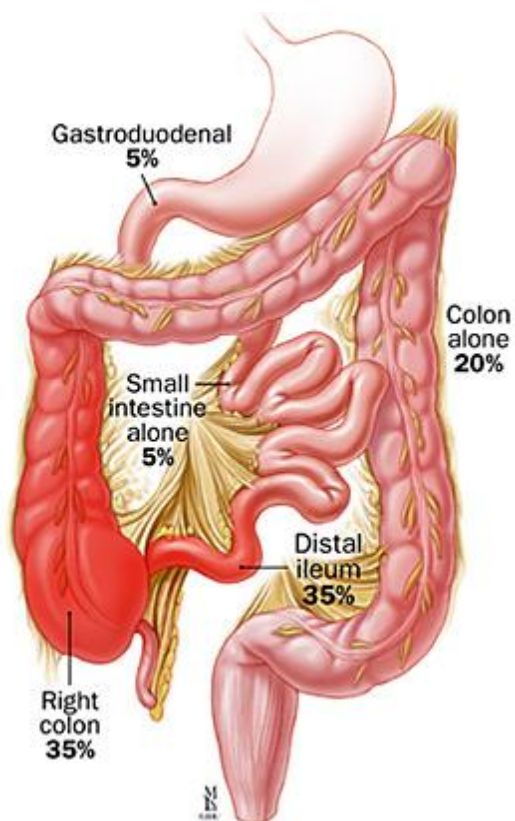


Figure 2 : Localisation des lésions dans la maladie de Crohn.
D'après «The Johns Hopkins Medical Institutions. Gastroenterology &Hepatology Resource Center ».

2.3.1 Maladie de Crohn du grêle

Les lésions localisées au niveau du grêle touchent 70% des patients atteints de la maladie de Crohn. Ces lésions peuvent être soignées de manière chirurgicale par une résection intestinale ou par une ou plusieurs stricturoplasties.

2.3.1.1 Résection intestinale

- Indications

La résection intestinale est réservée aux formes sténosantes de la maladie de Crohn. C'est-à-dire si présence de sténose, masse inflammatoire ou fistule dans tous les cas symptomatiques et après échec du traitement médical. (61)

- Principe

L'opération consiste en une résection intestinale segmentaire c'est-à-dire l'ablation du segment atteint. La plus courante est la résection iléocœcale. Après avoir fait l'inventaire précis des lésions, on effectue une section du mésentère à proximité de l'intestin. L'opération est réalisée par une courte laparotomie et peut être coelioassistée. (62) Selon l'étendue des lésions, la résection sera de longueur différente. Dans tous les cas, la résection doit être minimale avec une marge de sécurité de part et d'autre des lésions de l'ordre de 2cm. Cette marge de sécurité est appelée par les chirurgiens « marge de résection en zone macroscopiquement saine ». En général, la continuité digestive est rétablie dans le même temps que la résection grâce à la réalisation d'une anastomose iléocolique (connexion entre l'iléon et le colon) droite terminotermine ou terminolatérale à l'aide d'un fil résorbable.

- Résultats

La résection intestinale est l'opération bien supportée par les patients. La mortalité suite à cette opération est quasi-nulle. (62) On peut juste craindre une récurrence ou dans 5,7% des cas l'apparition d'une fistule anatomique nécessitant une ré-intervention voire la mise en place d'une stomie.

2.3.1.2 Stricturoplasties

- Indications

Les stricturoplasties sont indiquées dans les atteintes diffuses jéjuno-iléales avec des sténoses étagées, ainsi qu'en cas d'échec des résections intestinales. Elles sont une « alternative sûre aux résections des sténoses de moins de 10cm afin de réduire le risque de grêle court ». (61)

Par contre, elles sont contre indiquées en cas d'abcès, de fistules majeurs, d'hypoprotidémie et de risque hémorragique.

- Principe

La stricturoplastie est une opération permettant de lever les sténoses en évitant la résection intestinale via la réalisation d'une plastie d'élargissement des sténoses. Selon la taille des sténoses différentes techniques sont utilisées.

Pour les sténoses de moins de 10cm on utilise la stricturoplastie de Heineke-Mikulicz qui est une incision longitudinale réalisée sur le bord antimésentérique de la sténose à l'aide d'un bistouri électrique. On ferme ensuite l'incision de façon transversale selon le principe d'une pyloroplastie c'est-à-dire en un plan par des points séparés ou un surjet de fil lentement résorbable 4.0.

Lorsque les sténoses mesurent entre 10 et 20cm on utilise la stricturoplastie de Finney qui réalise un diverticule latéral du grêle. Enfin, lorsque les sténoses font plus de 20cm on a recours à la stricturoplastie de Michelassi qui est une technique de plastie longue et latérolatérale. (62)

- Résultats

La stricturoplastie est une opération intéressante car elle montre une mortalité postopératoire nulle, et un taux de rechute de 13%. Les facteurs de risques de complications postopératoires sont le jeune âge et la perte de poids préopératoire. (62)

La stricturoplasie a pour avantage de conserver le tube digestif mais elle laisse le segment atteint en place et d'impose une suture en milieu inflammatoire.

La durée moyenne d'hospitalisation suite à l'intervention est de 8 jours.

2.3.2 Maladie de Crohn colorectale

30% des patients atteints de la maladie de Crohn sont porteurs d'une atteinte colique.

Chez ces patients, le traitement chirurgical est indiqué lorsque l'inflammation est réfractaire au traitement médical, ou face aux formes sténosantes symptomatiques, perforantes compliquées ou en cas de cancer.

2.3.2.1 Colectomie segmentaire

La colectomie segmentaire est une opération chirurgicale qui permet l'ablation d'un ou plusieurs segments atteints provenant du côlon appelé également gros intestin, généralement par laparoscopie. (61)

Elle est indiquée en cas de diarrhée rebelle au traitement médical, en cas de récurrence de fistule anale ou rectale ou en cas de fistule recto-vaginale. Cette intervention est réalisable chez les patients atteints maladie de Crohn colorectale uniquement lorsque l'atteinte est limitée à moins d'un tiers du colon.

Suivant le ou les segments de côlon atteints on peut effectuer une colectomie droite ou gauche avec une résection segmentaire. Si les deux extrémités du côlon sont touchées on peut également effectuer une colectomie segmentaire droite et gauche avec cette fois, deux résections segmentaires.

La colectomie segmentaire est suivie d'une anastomose iléocolique ou colocolique. Dans 50% des cas, l'anus et le rectum sont indemnes. On peut alors procéder à une anastomose iléo-rectale, c'est-à-dire qu'on établit une connexion entre l'iléon et le rectum. (62)

Cette opération permet une épargne digestive car elle ne modifie pas ou que peu la fonction intestinale. De plus, elle préserve les résultats fonctionnels ainsi qu'une bonne qualité de vie avec moins de six selles par jour et une continence anale normale. Cependant, la colectomie segmentaire possède un risque de récurrence et de ré-intervention chez 40% des patients opérés.

2.3.2.2 Colectomie totale

Lorsque les lésions sont trop diffuses, une colectomie totale (c'est-à-dire une ablation de la totalité du colon) peut être effectuée. A la suite de cette opération on réalise une anastomose. Selon les lésions présentes l'anastomose est située entre l'iléon terminal et le bas sigmoïde, quelques centimètres au-dessus de la charnière rectosigmoïdienne ou au niveau du haut rectum. (61)

Si le rectum est en bon état et en l'absence de lésions périnéales ou de lésions du grêle associées le choix de référence est l'anastomose iléorectale. A l'inverse, si le rectum est en mauvais état ou en présence d'un microrectum ou de lésions anopérinéales majeurs l'anastomose iléorectale est contre-indiquée car le risque de complication notamment de fistule anastomotique est trop important. (62)

L'anastomose iléoanale peut être alors proposée aux patients dont le rectum n'est pas conservable à conditions qu'ils ne présentent pas de lésions anales ni iléales.

2.3.2.3 Coloprotectomie totale

La coloprotectomie totale correspond à une ablation complète du côlon et du rectum.

Elle est indiquée chez les patients dont le rectum n'est pas conservable, en cas de lésions de colite résistantes au traitement médical, en cas de lésions rectales incompatibles avec une anastomose iléorectale ou encore en cas de lésions périnéales majeures qui compromettent la fonction sphinctérienne. (62)

L'opération consiste en une dissection rectale le long du tube digestif qui se prolonge dans le plan intersphinctérien au niveau de l'anus. En général, on retire complètement l'appareil sphinctérien et l'anus et on referme le périnée mais si le cas le permet on peut également retirer que le sphincter interne et conserver le sphincter externe ainsi que l'orifice anal. Cette deuxième option est moins mutilante psychologiquement pour le patient mais peut entraîner des retards de cicatrisation ou la nécessité d'une ré-opération. (63)

A ce stade, la continuité digestive ne peut plus être rétablie et il n'y a plus d'autres possibilités que l'iléostomie définitive.

2.3.3 Cas des lésions anopérinéales

Les lésions anopérinéales posent un problème thérapeutique difficile. La chirurgie est envisageable que lorsque ces lésions sont symptomatiques ou infectées. La plus grande difficulté de la prise en charge de ces lésions anopérinéales résulte à la détermination de l'heure de la chirurgie et du geste à entreprendre afin d'éviter les récurrences ou les techniques trop agressives pouvant altérer la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Crohn. (64)

Trois grands types de lésions anopérinéales sont observées. Elles possèdent des degrés de gravités différents et donc des modes de prise en charge différents.

- Les lésions primaires :

Elles sont représentées par des ulcérations, fissures et marisques (nodule situé sur le pourtour de l'anus). Ce sont des lésions non infectées qui surviennent lors des poussées de la maladie de Crohn. Le traitement de choix pour ces lésions primaires est le traitement médical.

- Les lésions secondaires :

Les lésions secondaires sont représentées par des abcès ou des fistules. Ce sont des lésions infectées survenant également lors des poussées de la maladie de Crohn. A la différence des lésions primaires, elles nécessitent un traitement chirurgical.

- Les lésions cicatricielles :

Les lésions cicatricielles apparaissent sous forme de sténoses. A l'inverse des deux autres types de lésions elles persistent à distance des poussées de la maladie de Crohn.

2.3.4 Situations d'urgence

Dans 20 à 30% des cas la maladie de Crohn est diagnostiquée au cours d'une intervention en urgence. Les trois principales situations d'urgence sont les abcès intra-abdominaux, les péritonites et les hémorragies intestinales graves.

2.3.4.1 Abcès intra-abdominaux

En situation d'abcès intra-abdominal le patient présente des douleurs pelvipérinéales, de la fièvre plus ou moins élevée accompagnée parfois de frissons et sueurs mais surtout une douleur provoquée lors de l'examen clinique de la marge anale ou lors du toucher rectal. On peut avoir également un écoulement purulent.

Le patient peut présenter d'autres symptômes comme une inflammation rouge et suintante périanale très intense avec des pseudomarisques inflammatoires, des fissures du siège ou des ulcérations anorectales.

La prise en charge des abcès se déroule en 4 étapes :

- Définir précisément les lésions

Selon le type de lésions présentes, on définit plusieurs types de suppuration aiguë. On parle d'abcès de la marge anale en regard d'une tuméfaction chaude, rouge et douloureuse avec présence de pus au niveau de la marge anale. Lorsque la marge anale est saine avec une douleur fébrile au niveau périnéal ou sus anal avec émission de pus par l'anus il s'agit d'un abcès intramural du rectum. (64) Enfin, lorsque l'on a les signes cliniques d'un abcès de la marge anale avec une douleur moindre et un écoulement de pus par un orifice secondaire on parle de fistule anopérinéale ou rectopérinéale.

- Evacuer l'abcès

Pour évacuer l'abcès on pratique sous anesthésie générale une incision radiée soit au niveau périanale, soit en passant par le ou les orifice(s) primaire ou secondaires. (64) La cavité qui contenait le pus est ensuite vidée et curetée.

- Effectuer un prélèvement

Le pus que l'on vient de retirer est prélevé à des fins d'analyses bactériologiques.

- Drainer la suppuration

Le drainage de l'abcès doit être méthodique car il faut veiller à ne pas léser la fonction sphinctérienne ce qui entraînerait de lourdes conséquences pour le patient. 3 modes de drainage sont utilisés : la fistulotomie pour les trajets fistuleux sous-cutanés ; le drainage en séton (écoulement du pus par capillarité vers l'extérieur grâce à l'orifice secondaire) pour les trajets fistuleux concernant une grande partie de l'appareil sphinctérien ; et le drainage tubulaire (évacuation du pus par l'orifice primaire puis mise d'un drain tubulaire en Silastic®) en cas d'abcès profond intramural. (64)

2.3.4.2 Péritonites

La péritonite est inflammation du péritoine qui est la membrane enveloppant les organes de la cavité abdominale. Elle est entraînée par une perforation de l'intestin grêle et constitue une urgence chirurgicale. L'opération consiste à une résection du segment perforé par laparotomie suivi d'un double stomie en « canon de fusil » soit dans le même orifice, soit dans deux orifices proches. (64) En général, la continuité digestive est rétablie 3 à 4 mois après l'intervention.

2.3.4.3 Hémorragies intestinales graves

L'hémorragie intestinale est également une situation d'urgence chirurgicale. En effet, elle nécessite souvent une transfusion de 4 à 5 culots sanguins par 24 heures. L'hémorragie intestinale est causée par une voire plusieurs lésions au niveau de l'intestin grêle. (64) Le plus difficile étant de localiser ces lésions au plus vite afin de limiter le saignement. Pour cela, les chirurgiens utilisent une « arthrographie sélective mésentérique supérieure ». Une fois localisé, le saignement est traité par une injection intra-artérielle de vasopressine.

2.3.5 Facteurs de risques de récurrences postopératoires et conséquences de la chirurgie sur la qualité de vie

2.3.5.1 Facteurs de risques de récurrences postopératoires

Certains facteurs augmentent le risque de rechute de la maladie de Crohn après une intervention chirurgicale. C'est le cas par exemple de la localisation iléocolique de la maladie avec des lésions anopérinéales associées ou de la présence d'une fistule interne avec lésions intestinales perforantes. De même, plus la longueur des segments de l'intestin atteints est importante, plus le risque de récurrence augmente. (63) Enfin, l'intoxication par le tabac, les transfusions sanguines ainsi que la présence de granulomes sont également des facteurs de récurrences de la maladie.

A l'inverse, l'association à la résection chirurgicale d'un traitement médical par Metronidazole, Salazopyrine et Mésalazine à fortes doses 2 semaines après l'intervention protège des récurrences.

2.3.5.2 Conséquences de la chirurgie sur la qualité de vie du patient

D'après une récente étude, réalisée auprès de patients atteints de la maladie de Crohn et ayant subi une ou plusieurs opérations chirurgicales, la chirurgie améliore la qualité de vie et diminue même l'inquiétude de patients face à leur maladie. (63) En effet, 80% d'entre eux observent un réel bénéfice de la chirurgie sur leurs relations professionnelles et personnelles, ainsi que sur leur image corporelle et leur sexualité. Malgré le caractère chronique et récidivant de la maladie, la multiplicité des moyens médicochirurgicaux actuels permet désormais aux patients d'atteindre une vie le plus souvent normale.

2.4 Substitution Nutritionnelle

2.4.1 Introduction

La dénutrition est une complication fréquente chez les patients atteints de maladie de Crohn. Chez les adultes elle est marquée par un amaigrissement dans 80 à 90% des cas et chez les enfants elle peut entraîner un retard staturo-pondéral ou pubertaire ainsi qu'un retard de la maturation osseuse dans environ 35% des cas.

Les patients atteints présentent des carences en micronutriments, mais aussi en fer, calcium et en zinc. Ces carences sont d'autant plus marquée lorsque la maladie est évolutive et que l'atteinte digestive est étendue.

2.4.2 Causes de la dénutrition

Les anomalies nutritionnelles observés chez les patients atteints de maladie de Crohn on plusieurs origines.

2.4.2.1 Diminution des apports caloriques

En période de poussée de la maladie ou d'inflammation chronique l'élément majeur de la dénutrition est la diminution des apports caloriques. En effets, les douleurs abdominales, les nausées et vomissements et la crainte des diarrhées sont redoutés par les patients ce qui entraine une restriction alimentaire volontaire. Les patients peuvent développer un syndrome dépressif par peur de s'alimenter.

De plus, l'inflammation chronique entraine la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF, l'IL-1, l'IL-6 ou l'IFN γ qui possèdent un pouvoir anorexigène. Ce qui amplifie le phénomène. (65)

Les apports caloriques peuvent également être diminués par la prise de médicaments, par les hospitalisations ou les interventions chirurgicales fréquentes chez les patients atteints.

Enfin, la carence en zinc quasi constante dans la maladie de Crohn, entraine une dysgueusie (modification du goût des aliments) qui accentue l'anorexie et les retards de croissance. (66)

2.4.2.2 Malabsorption intestinale

Le phénomène de malabsorption intestinale dépend de l'atteinte de l'intestin grêle. Lorsque la partie proximale du grêle est atteinte on observe une diminution de la surface d'absorption des aliments. (65) Lorsque c'est la partie distale du grêle qui est touchée on observe une altération du entéro-hépatique ce qui a pour conséquence un déficit en sels biliaires et donc une malabsorption des lipides et des vitamines liposolubles. (66)

La présence d'une pullulation microbienne intraluminaire en cas de sténose du grêle favorise également la malabsorption intestinale par déconjugaison des sels biliaires.

2.4.2.3 Augmentation des pertes intestinales

L'augmentation des pertes intestinales est proportionnelle au degré d'inflammation de la muqueuse digestive. Lorsque l'inflammation de la muqueuse digestive est très étendue elle peut engendrer une entéropathie exsudative. Il s'agit d'une fuite de protéines à travers le tractus gastro-intestinal aboutissant à une diminution des taux sériques de protéine et surtout à une hypoalbuminémie. (65)

Les diarrhées sécrétoires entraînent des pertes importantes d'électrolytes, de minéraux et d'oligoéléments. (66)

De plus les saignements digestifs observés lors d'hémorragies occultes ou macroscopiques sont également à l'origine de l'augmentation des pertes intestinales.

2.4.2.4 Modifications du métabolisme énergétique

Au cours de la maladie de Crohn, la synthèse de protéines pro-inflammatoires et l'action catabolique obtenue par la sécrétion de cytokines entraînent une augmentation des dépenses énergétiques.

Le renouvellement cellulaire intestinal ainsi que la fièvre, l'infection, la douleur, et a croissance de rattrapage chez les enfants augmentent également les besoins énergétiques.

D'après certaines études et selon l'intensité des poussées, les patients atteints de maladie de Crohn ont une DER (Dépense Énergétique de Repos) augmentée de 5 à 20% par rapport à la normale. (65)

2.4.2.5 Interactions médicamenteuses

Les médicaments utilisés au cours de la maladie de Crohn favorisent également la dénutrition. En effet, les corticoïdes agissent sur les métabolismes protéique et calcique en inhibant l'absorption intestinale du calcium et en stimulant l'excrétion urinaire du magnésium. De ce fait, ils entraînent des retards de croissance et des amyotrophies. (65)

Le Méthotrexate® et la Salazopurine® inhibent le métabolisme des folates et donc entraînent des carences en acide folique.

Le Questran® quand à lui provoque la malabsorption des lipides et des vitamines liposolubles.

2.4.3 Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle au cours de la maladie de Crohn possède 2 objectifs :

- Prévenir ou si nécessaire, corriger le déficit énergétique ainsi que les carences nutritionnelles spécifiques afin de préserver une croissance staturo-pondérale et un développement pubertaire normaux chez les enfants et les adolescents.
- Contrôler les poussées de la maladie en cas de résistance ou de dépendance aux traitements médicamenteux comme la corticothérapie.

La prise en charge nutritionnelle utilise 2 modes d'action : La première consiste à avoir un « effet nutritionnel » c'est-à-dire à stimuler le renouvellement cellulaire digestif, les processus de cicatrisations, et l'immunité cellulaire via une adaptation intestinale. Le second mode d'action privilégie un « effet de mise au repos du tube digestif » c'est-à-dire qu'on supprime les apports par voie orale afin de favoriser la cicatrisation des lésions intestinales. (65)

Trois types de supports nutritionnels sont utilisés : la nutrition orale, la nutrition entérale et enfin la nutrition parentérale.

Le choix du type d'alimentation artificielle dépend de l'âge du patient, de la localisation de la maladie, la sévérité de l'atteinte (ancienneté, évolution, présence de complication) mais surtout des résultats de l'évaluation nutritionnelle. (66)

L'évaluation nutritionnelle des patients est basée sur la recherche d'anomalies de croissance, sur l'évaluation du développement pubertaire et de l'âge osseux, sur la recherche d'un déficit calorique ainsi que sur la présence de carences nutritionnelles. Elle permet de déterminer la prise en charge nutritionnelle la plus adaptée à chaque patient.

2.4.3.1 Voie orale

- Indication

La nutrition par voie orale est indiquée en cas de poussée de maladie de Crohn peu étendue avec absence de retentissement nutritionnel.

- Principes

La nutrition orale est basée sur une alimentation fractionnée associée à un traitement médicamenteux anti-inflammatoire. Des conseils alimentaires sont également donnés au patient. En cas de diarrhée, celui-ci doit suivre un régime pauvre en lactose (diminution de la consommation de lait) et en fibres.

A l'inverse, les laitages fermentés comme les fromages et yaourts sont à préserver afin couvrir les apports calciques essentiellement chez l'enfant.

En cas de traitement par corticothérapie le patient doit privilégier les glucides à index glycémique faible, et limiter les apports en sodium et en sucres simples.

Une supplémentation en calcium, vitamine D, zinc et protéines est également utilisée pour éviter les carences.

2.4.3.2 Nutrition entérale

- Indications

La nutrition entérale est utilisée dans la forme aiguë de la maladie de Crohn avec dénutrition importante, dans le traitement du retard staturo-pondéral ou pubertaire au cours de la maladie de Crohn, ainsi que dans les formes cortico-dépendances ou résistantes.

- Principes

La nutrition entérale est réalisée à l'aide d'une sonde nasogastrique ou nasojejunale (en cas de reflux gastro-oesophagien). Ce sont des sondes en polyuréthane ou en silicone de petit diamètre. Une nutripompe est utilisée afin d'administrer les solutés avec un débit constant, ce qui permet une nutrition entérale cyclique. On parle alors d'AEDC (Alimentation Entérale à Débit Continu).

L'AEDC est réalisée quotidiennement au domicile du patient et exclusivement la nuit, ce qui permet au patient de conserver une alimentation orale la journée.

L'alimentation entérale élémentaire nocturne est administrée de façon intermittente : un mois tous les quatre mois sur une durée totale d'un an.

- Avantages et inconvénients

L'alimentation entérale a démontré des résultats satisfaisants surtout au cours des premières poussées de la maladie de Crohn. (65) En cas de dénutrition, elle représente une bonne alternative à la corticothérapie dans le traitement des poussées aiguës de la maladie de Crohn.

Cependant, la mise en place de la sonde nasogastrique n'est pas toujours bien acceptée sur le plan psychologique par les patients.

2.4.3.3 Nutrition parentérale

- Indications

La nutrition parentérale est réservée aux formes suraiguës, résistantes aux traitements médicamenteux ou à la nutrition parentérale, aux formes occlusives ou fistulisées, à la prise en charge nutritionnelle péri opératoire ou aux résections intestinales étendues.

- Principes

L'alimentation parentérale permet chez les patients atteints de la maladie de Crohn de retarder l'intervention chirurgicale en diminuant l'état inflammatoire et en améliorant l'état nutritionnel des patients.

Elle consiste à une mise au repos complet du tube digestif pendant une durée de trois semaines minimum. Elle est réalisée à l'aide d'un cathéter veineux central sous clavier. La nutrition parentérale peut être réalisée de façon cyclique et nocturne grâce au choix d'un cathéter héparinable ce qui permet au patient d'être autonome la journée.

Son utilisation exclusive sur une durée de trois à six semaines montre une efficacité identique à l'utilisation de la corticothérapie ou de l'AEDC plus particulièrement lors de la première poussée de la maladie.

- Avantages et inconvénients

L'alimentation parentérale a l'avantage de pouvoir être réalisée au domicile du patient sous la responsabilité d'un centre agréé. Ce qui permet au patient une réinsertion aussi bien familiale que scolaire ou professionnelle dans un meilleur contexte psychologique. (67)

Cependant, elle possède des risques infectieux, thromboemboliques mais aussi métaboliques. De plus, ce type de substitution nutritionnelle est complexe et possède un coût élevé ce pourquoi elle est réservée aux formes graves c'est-à-dire imposant une exclusion digestive stricte ou réfractaires à la nutrition entérale.

2.4.4 Perspectives nutritionnelles

Des nouvelles études montrent qu'*in vitro*, ou *in vivo* chez l'animal, des nutriments spécifiques sont en mesure de moduler la réponse inflammatoire chez les patients atteints de la maladie de Crohn ce qui est très encourageant. Ces nutriments spécifiques sont intégrés dans des préparations pharmaceutiques ou des solutions nutritives utilisées par voie orale, entérale et parentérale. C'est le cas par exemple des acides gras polyinsaturés de la série n-3, de la glutamine, des vitamines anti-oxydantes, du Modulen® ou encore des probiotiques.

2.4.4.1 Acides gras polyinsaturés n-3

Les patients porteurs de la maladie de Crohn présentent une carence plus ou moins marquée en acides gras essentiels. Ce pourquoi des chercheurs se sont penchés sur les effets d'apports nutritifs en acides gras et en particulier sur les acides gras polyinsaturés de la série n-3. Les acides gras n-3 provoquent une diminution de la synthèse des eicosanoïdes pro-inflammatoires ainsi que des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF. Ces acides gras permettent donc de diminuer la réponse inflammatoire et immunitaire chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

La supplémentation en acide gras n-3 est réalisable par voie entérale. Pour cela, on utilise des solutés nutritifs appelés Impact®. Pour la voie parentérale, un autre produit est également disponible : l'Omegaven®. Il s'agit d'une émulsion lipidique élaborée à partir d'huile de poisson. (67)

2.4.4.2 Glutamine

La glutamine est un acide aminé physiologiquement présent dans l'organisme en quantité suffisante. C'est un précurseur de la synthèse protéique intervenant dans de nombreuses voies métaboliques. Cet acide aminé permet essentiellement à l'organisme de se défendre en situation de stress métabolique. (67) Dans le cas des patients atteints de la maladie de Crohn, on observe une augmentation de l'utilisation métabolique de la glutamine. Par conséquent, l'apport nutritionnel standard devient insuffisant pour couvrir les besoins de l'organisme en glutamine.

La supplémentation en glutamine est possible par voie entérale sous forme pure, ainsi que par voie parentérale sous forme de dipeptide à base de glutamine et d'alanine pour des raisons de stabilité de la solution nutritive.

2.4.4.3 Vitamines anti-oxydantes

Une étude sur les effets antioxydants d'une supplémentation en vitamine E et C par voie orale a été réalisée auprès d'un groupe de patients atteints de la maladie de Crohn. Lors de cette étude on s'est aperçu que tous les malades présentaient un niveau élevé de stress oxydatif mis en évidence par des tests respiratoires. (66) Après 4 semaines d'apports en vitamines E et C à raison de respectivement 800UI/jour et 1000mg/j les indices de stress oxydants étaient considérablement diminués chez les personnes traitées par la supplémentation vitaminique.

2.4.4.4 Produit riche en TGFB-2 : Modulen IBD®

Le TGFB-2 est une cytokine présente de façon naturelle dans le lait possédant des propriétés anti-inflammatoires, de cicatrisation, mais aussi immuno-régulatrices et de régulation sur la croissance cellulaire.

Chez les patients touchés par la maladie de Crohn, la concentration en TGFB-2 est diminuée entraînant l'entretien de l'inflammation digestive. Par conséquent, l'apport en TGFB-2 constitue un outil thérapeutique dans la prise en charge de la maladie de Crohn.

Une solution de nutrition entérale appelée Modulen® IBD a été mise au point par Nestlé pour les personnes en phase aiguë de maladie de Crohn ou en complément nutritionnel pour les patients en phase de rémission. Il s'agit d'un mélange polymérique contenant des quantités jugées significatives de TGFB-2 (soit 0,8 à 2,0ng/mg de protéine).

Le traitement par Modulen® est généralement bien toléré et bien accepté par les patients car c'est un traitement facile à utiliser et exclusivement par voie orale. Il est proposé aux patients lors des poussées pendant une période de 2 mois suivis d'un mois de retour à la normale. (67)

Une étude a été réalisée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn. Elle a permis d'observer 79% de rémission après 8 semaines de traitement par le Modulen®. (68) De plus, cette étude a également mis en évidence une diminution des critères biologiques d'inflammation dont notamment de la CRP (Protéine C réactive), et une diminution de la sévérité des lésions endoscopiques.

Une autre étude menée sur des adultes atteints d'un Crohn résistant et/ou intolérant aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs et à l'infliximab a montré une bonne efficacité du traitement par le Modulen® surtout chez les patients présentant des poussées sévères.

2.4.4.5 Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants, le plus souvent bactériens qui exercent une action bénéfique sur la santé ou la physiologie de l'hôte qui les ingèrent. (68) Pour être définis comme probiotiques, ces micro-organismes doivent être non pathogène et non digestibles, c'est-à-dire résistants aux sécrétions digestives afin de pouvoir exercer leurs actions au niveau du colon ou de l'intestin grêle.

Leurs mécanismes d'action ne sont pas encore totalement élucidés mais on sait qu'ils stimulent de manière sélective la multiplication ou l'activité d'un groupe bactérien afin d'améliorer l'équilibre de la flore intestinale. Ils jouent un rôle de barrière fonctionnelle et mécanique contre des bactéries pathogènes et modulent la réponse immunitaire intestinale.

Des études sur l'efficacité des probiotiques dans la maladie de Crohn ont été menées. Il en ressort une diminution de la fréquence des poussées de la maladie chez les patients ayant reçu une administration quotidienne de probiotiques.

Une étude de prévention de la rechute de la maladie de crohn par un probiotique particulier : la levure *Saccharomyces boulardii* a été menée par Guslandi et al. (67) Cette étude a été réalisée auprès de 32 patients sur une période de 6 mois après une poussée de la maladie de Crohn. Sur les 32 patients, 16 ont été traités par 3g/j de Mésalazine (groupe A) et 16 ont été traités par 2g/j de Mésalazine+ 1g/j de *Saccharomyces boulardii* (groupe B). Les résultats montrent 6 rechutes sur 16 pour le groupe A contre 1 rechute sur 16 pour le groupe B démontrant ainsi l'efficacité de l'utilisation des probiotiques.

CONCLUSION

La maladie de Crohn est une maladie complexe qui n'est pas encore totalement élucidée. A l'heure actuelle on sait qu'il s'agit d'une maladie chronique évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémissions dont la guérison définitive n'est pas encore possible.

Du côté du malade, la prise en charge pluridisciplinaire s'est développée. Grâce aux avancées scientifiques, le diagnostic de la maladie de Crohn, se précise et permet au malade de mettre un nom et une explication sur ses signes cliniques. Le patient est mieux informé sur sa maladie et ses traitements. Il est devenu acteur de sa propre prise en charge et peut désormais psychologiquement et physiquement affronter le quotidien avec plus de sérénité.

Du côté de la maladie, l'évaluation de l'activité, du type de lésions et des éventuelles complications se précisent également. Ce qui permet d'élaborer la stratégie thérapeutique la plus adaptée à chaque patient. La multiplicité des nouveaux traitements et des techniques chirurgicales ou de substitutions nutritionnelles permettent d'améliorer les symptômes et de réduire les périodes de crises.

De nouvelles perspectives de traitements sont en cours de recherche. C'est le cas d'un vaccin anti *mycobacterium avium paratuberculosis* qui vient d'être mis au point par un laboratoire anglais à Londres. Pour l'instant, ce vaccin n'a été testé uniquement que sur des animaux mais ces résultats semblent prometteurs. S'il fonctionne réellement sur l'homme il pourrait être utilisé en curatif pour atténuer ou guérir les symptômes inflammatoires chez les patients atteints de la maladie de Crohn ; ou en préventif chez les personnes à risque élevé de développer une maladie de Crohn. Ce vaccin non commercialisable pour le moment est néanmoins porteur d'espoir pour les patients atteints de la maladie de Crohn. (69)

Bibliographie

1. **Belin.N, Bontemps.F.** Les Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin. *le moniteur des pharmacies.* 2009, Vol. 2, 2797.
2. site internet <http://maladiedecrohn.com> (consulté en janvier 2013).
- 3 documentation de la HAS: Guide de l'affection de longue durée: la maladie de crohn. mai 2008.
- 4.documentation de la HAS: la prise en charge de votre maladie de crohn. octobre 2008.
5. **Marteau P, Allez M, Jian R.** *Maladie de crohn akos.* s.l. : traité de medecine, 2013.Vol 8.2:1-8.
6. **Barnovic I, Pedinielli JL, Gilibert D, Jebrane A, Cosnes J.** *La fatigue des patients atteints d'une maladie de crohn en remission.* s.l. : annales medico psychologiques, 2012.Vol 71: 157-162..
7. **Juillerat P, Mollet C, froehlich.** *Extraintestinal manifestations of crohn's disease.* s.l. : Digestion, 2005. Vol. 71.
8. **Colombel JF et al.** *Epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease.* NAtl Med. s.l. : Bull Acad, 2007; Vol. 191. 6: 1105-1118.
9. **Hugot JP.** *Rôle du gène NOD2 dans la maladie de crohn.* s.l. : Gastroenterologie clinique biologique, 2002;Vol 26: 13-15.
10. **Lamoril J et al.** *Maladie de crohn en génétique: connaissances actuelles.* 2007;Vol 22:137-150.
11. **Hugot Jp, Chamailard M, Zooali H, lesage S, Cezard JP, Belaiche J et al.** *Association of NOD2 leucin-rich repeat variants with susceptibility to crohn's disease.* s.l. : Nature, 2001;Vol 411: 599-603.
12. **Desrumaux.** *NOD2/CARD15 et maladie de crohn.* s.l. : Gastroenterol Clin Biol, 2005;29: 696-70.
13. **Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbing D, Bonacci BB, Decker B et al.** *Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole extome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease.* s.l. : Genet Med, 2011;Vol 13 (3): 255-262.
14. **Barret Jc et al.** 2008: 40:955.
15. **F, Ruemmele.** *Maladie de crohn de l'enfant origine et traitement.* 2009;37: 277-283.
16. **Muzes G, Tulassay Z, Sipos F.** *Interplay of autophagy and innate immunity in crohn disease: a key immunobiologic feature.* World Journal of Gastroenterology.2013; 19(28): 447-454.

17. **Travassos LH et al.** *Nod 1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry.* s.l. : Nat Immunol, 2009.
18. **Cologno P.** *Autophagie.* s.l. : Gastroenterologie Clinique et Biologique, 2006;Vol 30.5: 708.
19. **Seksik P.** *Gut microbia and IBD.* s.l. : Gastroenterologie Clinique et Biologique, 2010. 34:544-551.
20. **Quievrain E, Scksik P.** *Microbiote intestinal: de la diarrhée post antibiotiques aux maladies inflammatoires intestinales.* s.l. : La presse médicale, 2013. Tome 42> n°1.
21. **Joly F, Coffin B, Messing B.** *Rôle de la flore dans les pathologies digestives.* s.l. : Nutrition Clinique et Métabolisme. volume 21 (2): 89-94.
22. **Seksik P.** *Microbiote et maladies inflammatoires chroniques intestinales.* s.l. : Revue du rhumatisme, 2011. 78S: A31-A32.
23. **Louis E, Drion V, Belaiche J.** *Utilisation des antibiotiques dans la maladie de crohn: de la théorie à la pratique.* 1996. vol 54,N°2127:1463-1488.
24. **Jantchou P, Monnet E, Carbonnel F.** *les facteurs d'environnement dans la maladie de crohn et la rectocolite hémorragique.* s.l. : Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2006. 30:859-867.
25. **Nerich V, Mourret E, Etienne A, Louafi S, Raurce C, Ricau S et al.** *Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study bases on national health insurance data.* s.l. : Inflammatory Bowel Disease, 2006. 12:218-226.
26. **Hugot JP, Alberti C, berrebi D, Bingen E, Cezard JP.** *Crohn's disease: the cold chain hypothesis.* s.l. : Lancet, 2003. 362:2012-2015.
27. **Tielman G, Allah-Kouadio E, Guillemot F.** *Carence en vitamine B12 révélatrice d'une maladie de crohn iléale asymptomatique.* s.l. : Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2007. Vol 31;N°2:195-197.
28. **Allard L, Ginies JL, Champion A, Chevailler A, Subra JF.** *Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in children: clinical features.* s.l. : ARCPED, 2012. 1-9.
29. **A, Chevailler.** *Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles: principales cibles antigéniques et méthodes de détection.* s.l. : Rev fr lab, 2002. 341:28-34.
30. **Beauvillain C, Jeannin P, Deleste Y et al.** *Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA): cibles antigéniques, méthodes diagnostiques.* s.l. : Biol Med, 2012. 7 [90-30-0005].
31. **Schoepfer A, Beglinger C, Staumann A, Trummler M, Vavricka S, Bruegger E, Seibold F.** *Fecal calprotectin correlate more closely with the simple endoscopic score for crohn's diseases (SES-CD) than CRP, Blood leucocytes and the CDAI.* s.l. : AM J Gasstroenterol, 2010. 105: 162-169.

32. **Roblin X, Cavaille A, Clavel L, Paul S.** *Intérêt des biomarqueurs dans la prise en charge des MICI.* s.l. : La Presse Médicale, 2014. Vol 43; n°1:66-73.
33. **Zappa M, Stefanescu C, Cazales-Hatem D.** *Wich magnetic resonance imaging finding accuratel evaluate inflammation in small bowel crohn's disease? A retrospective comparaison with surgical pathologies analytis.* s.l. : Inflamm Bowel Dis, 2011. 17:984-993.
34. **Aufort S, Altwegg R, Veyrac M.** *Explorations radiologiques et endoscopiques de l'intestin grêle.* s.l. : Hepatogastro Oncol Dig, 2010. 17:214-220.
35. **Zappa M, Bertin C.** *Imagerie moderne de la maladie de crohn.* s.l. : EMC-Radiologie et imagerie médicale-abdominale-digestive, 2012. 7(1):1-11[article33-340G-10].
- 36 *Site internet de l'European crohn's and colitis organisation* <http://www.ecco-idb.eu> (consulté en janvier 2014).
37. **Tahri N.** *Treatement adherance and chronic inflammatory bowel disease.* s.l. : La Presse Medicale, 2007. Vol36;n°9;C2:1236-1243.
38. site internet pilbox . <http://www.pilbox.com/observance>. (consulté en janvier 2014)
39. site internet de l'Association François Au Petit. <http://afa.asso.fr>. (consulté en novembre 2013).
40. site internet de la fondation digestscience. <http://www.digestscience.com>. (consulté en novembre 2013).
41. site internet de l'association de patients intestinfo. <http://www.santemagazine.fr/intestinfo-association.4>. (consulté en novembre 2013).
42. site internet de l'European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Association. <http://www.efcca.org>. (consulté en novembre 2013).
43. *Brochure de l'AFA: questions réponses...sur les régimes alimentaires au cours des MICI.*
44. site internet integrascol. <http://www.integrascol.fr/fichepedago.php?id=20>. (consulté en novembre 2013).
45. *Brochure de l'AFA: questions réponse..aux professeurs d'enfants atteints de MICI.*
46. **Mouda F, Riquois C, Savoye G, Lerebours E, BlotJ, Laurel M.** *Occupational exhaustion and job satisfaction among inflammatory bowel disease(IBD) patients.* s.l. : PTO. vol15-n°4-spécial santé au travail:1-19.
47. *Brochure de l'AFA: questions réponses...aux femmes enceintes atteintes de MICI.*

48. **Best WR, Beckel JM, Singleton JW et al.** *Development of a crohn's disease activity index.* s.l. : Gastroenterology, 1976. 70:439-444.
49. **Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P.** *Correlation between the crohn's disease activity and Harveybradshaw indice in accessing crohn's disease severity.* s.l. : Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2010. vol 8; issue 4:357-363.
50. **Bonnaud M .** *Evaluation de l'activité des maladies de crohn.* s.l. : Brochure du club de réflexion des cabinets et groupes d'hépto gastroenterologie, 2011. 8:1-4.
51. **Van Hees PAM, Van Elteren PH et al.** *An index of inflammatoy activity in patients with crohn's disease.* s.l. : Gut, 1980. 21:279-286.
52. **Pairente B, Bouhnik Y.** *Maladie de crohn du grêle.* s.l. : Post' U, 2011. 115-124.
53. **Pariente B et al.** *Inflammatory Bowel Disease.* s.l. : epub, 210.
54. **Satsangi J, Silveberg MS, Colombel JF.** *The Montreal classification of inflammatory bowel disease; controversies, consensus and implications.* s.l. : Gut, 2006. 55 (6): 749-753.
55. **Documentation du laboratoire luxembourgeois d'immunopathologie.** *"critères de la classification de Montreal.* 2006.
56. **De Saussur P, BOuhnik Y.** *Maladie de crohn de l'adulte.* 2007. 9-057.G-10.
57. **Boudiaf M, Soyer PH, Terem C, Pelage JP, Kardache M, Dufresne AC, Rymer R.** *Complications abdominales de la maladie de crohn: Aspects TDM.* s.l. : Journall de Radiologie, 2000. Vol 81, n°1:11-18.
58. **Cours du professeur Dine.** Les Maladies Inflammatoire Chroniques de l'Intestin.
59. **Spindler, Brochure du laboratoire Mayoly.** MIKICORT . août 2013.
60. **Inpex.** Mikicort. septembre 2013.
61. **Maggiore L, Bretagnol F, Ferron M, Bouhnnik Y, Panis Y.** *Chirurgie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.* s.l. : EMC-Gastro-enterologie;vol 7;n°2: avril 2012:S1155-1968.
62. **Tiret E, Karoui M.** *Traitement chriurgical de la maladie de Crohn: principes de tactique et de techniques opératoires.* s.l. : Techniques chirurgicales-Appareil digestif; 2006:40-667.
63. **Le BLanc-Louvry I, Michot F.** *Traitement chirurgical de la maladie de Crohn.* s.l. : Journal de chirurgie; 1998; 135:254-260.
64. **Faucheron JL, Poncet G, Voirin D, Riboud R.** *Chrirugie des complications anorectales de la maladie de Crohn.* s.l. : EMC-Techniques chirurgicales-Appareil digestif; 2009:40-693.
65. **Seguy D.** *Prise en charge nutritionnelle des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.* s.l. : Cath. Nutr.Diet,36,5,2001:355-360.

66. **Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie.** *Prise en charge nutritionnelle de la maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent: bases physiopathologiques en mise en pratique.* s.l. : archives de pédiatrie 12;2005:1255-1266.

67. **Piquet MA, Gloro R, Justum AM, Reimund JM.** *Traitements nutritionnels au cours des MICI: où en est-on?* s.l. : Gastroenterol Clin Bio:2006;30:262-271.

68. **Dray X, Marteau P.** *Oral and enteral therapeutic nutrition in the management of Crohn's disease in adults: optimised products and strategies.* s.l. : Nutrition clinique et métabolisme 20; 2006:17-25.

69. site internet anglais <http://crohnsmapvaccine.com> (consulté en octobre 2014).

70. *Brochure de l'AFA: le tabac dans la maladie de crohn.*



DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : VIOLETTE PAQUINE

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 16 01 2015 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Cure
jour mois année

Avis du conseiller de thèse:

Nom : NEUF

Prénom : CHRISTEL

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 11/12/2014

Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : NEUF

Prénom : CHRISTEL

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 11/12/2014

Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable

Le Doyen

L. DUBREUIL



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/SF 2012

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2014/2015

Nom : VIOLLETTE
Prénom : PAULINE

Titre de la thèse : PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE LA MALADIE DE CROHN : DU
PATIENT A LA MALADIE

Mots-clés : Crohn, patient, nutrition, examen, chirurgie

Résumé :

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin dont la prise en charge actuelle aussi bien médicale que chirurgicale ne permet pas encore la guérison complète du malade. Cependant, tous les moyens sont mis en œuvre pour faciliter le quotidien des personnes atteintes par cette maladie et leurs apporter le soutien nécessaire pour accepter cette maladie et pouvoir vivre avec de façon optimale.

La maladie de Crohn n'est pas facile à accepter sur le plan psychologique. L'apparition de symptômes invalidants, le diagnostic tardif, la mise en place de traitements médicaux successifs et enfin les complications entraînant le recours à la chirurgie ou à la substitution nutritionnelle avec les conséquences qu'elles entraînent sont sources d'angoisse permanente pour le patient. Ce pourquoi une prise en charge pluridisciplinaire et surtout adaptée à chaque patient est essentielle.

Membres du jury :

Président : (Mme Neut Christel maître de conférences en bactériologie et virologie à la faculté de pharmacie Lille2)

Assesseur(s) : (Mme Standaert Annie maître de conférences en mycologie à la faculté de pharmacie Lille2)

Membre(s) extérieur(s) : (Mme Salez Valérie pharmacien titulaire de la pharmacie Martin Martin à Cambrai)