

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

Soutenue publiquement le 14 juin 2017

Par Mlle Sophie DELETTE

**Maladie de Crohn :
Prise en charge thérapeutique et
Enquête qualitative menée auprès de spécialistes.**

Membres du jury :

Président : M. DINE Thierry, Professeur de Pharmacie clinique et Praticien Hospitalier – Faculté de Pharmacie – Lille 2

Assesseur : M. GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie et Praticien Hospitalier – Faculté de Pharmacie – Lille 2

Membre extérieur : Mme NACHURY Maria, Docteur de Gastro-entérologie hépatologue et Praticien Hospitalière – CHRU Lille



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**

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



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
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 Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
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
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
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
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
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.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie

Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	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
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	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

Mes plus sincères remerciements

A Monsieur Le Professeur DINE Thierry, président de jury, pour avoir accepté de présider ma thèse. Je vous remercie pour tous vos enseignements de qualité qui valorisent le métier de pharmacien d'officine et qui m'ont permis de choisir définitivement ma voie professionnelle. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

A Monsieur Le Professeur GRESSIER Bernard, directeur de thèse, un grand merci pour avoir bien voulu encadrer ce projet. Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité, vos conseils, vos encouragements et votre aide qui ont permis son aboutissement. Je vous remercie sincèrement pour votre gentillesse et votre implication dans la réalisation de ma thèse. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

A Madame Maria NACHURY, Praticien Hospitalier, pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Vous avez accepté, avec un grand intérêt, de juger ce travail. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

A mes parents, merci pour votre soutien, votre présence durant toutes ces années qui ont été plus ou moins faciles. Pour avoir toujours cru en moi. Pour m'avoir encouragée sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour.

Liste des abréviations

ECCO :	European Crohn's and Colitis Organisation
MC :	Maladie de Crohn
MICI :	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
RH :	Rectocolite hémorragique

Table des matières

Table des matières	9
Index des illustrations	11
Index des Tableaux	13
Introduction	14
Partie A	15
Présentation de la maladie de	15
Crohn	15
I.Présentation générale de la maladie de Crohn	16
1) Histoire de la maladie	16
2) Epidémiologie	17
3) Signes cliniques	22
4) Complications intestinales.....	25
5) Localisations	27
6) Indices d'évaluation de l'évolutivité	29
Indice CDAI	30
Indice IBDQ.....	32
Indice CDEIS.....	33
Autres échelles d'évaluation	35
7) Critères cliniques	38
8) Critères biologiques	41
9) Critères morphologiques.....	43
10) Diagnostics différentiels	50
11) Classement des différentes formes	55
II.Physiopathologie	57
1) Facteurs génétiques.....	57
2) Facteurs environnementaux.....	63
Facteurs non infectieux	63
Facteurs infectieux.....	65
Mécanismes inflammatoires	69
Partie B	72
Prise en charge thérapeutique	72
I.Médicaments	76
1) Dérivés salicylés intestinaux	76
2) Corticoïdes.....	82

3)	Immunomodulateurs.....	89
	Immunosuppresseurs.....	90
	Anti-TNF.....	98
4)	Antibiotiques.....	112
5)	Autres médicaments.....	114

II.Schémas thérapeutiques..... 118

1)	Stratégies thérapeutiques.....	118
2)	Traitement d'entretien de la maladie de Crohn.....	120
3)	Traitement chirurgical.....	123
4)	Score endoscopique de Rutgeerts.....	126
5)	Suivi des patients sous traitement.....	127
6)	Les règles hygiéno-diététiques.....	128

III.Autres approches thérapeutiques 131

Partie C 135

Enquête qualitative menée auprès 135

de spécialistes 135

I.Parcours thérapeutique des patients 137

II.Graphiques..... 161

1)	Notre échantillon.....	161
2)	Ratio Femmes/Hommes.....	162
3)	Âge du diagnostic.....	164
4)	Type de maladie de Crohn.....	165
5)	Les différents types.....	167
6)	Stratégie thérapeutique.....	168
7)	Objectif.....	169

Conclusion 171

Bibliographie..... 172

Index des illustrations

Figure 1 : Prévalence des MICI dans le monde (Source ONU) (4)	17
Figure 2 : Gradient Nord / Sud de la maladie de Crohn en France (Source EPIMAD) (4)	18
Figure 3 : Les complications de la maladie de Crohn. (10)	25
Figure 4 : Aspect en IRM du canal anal d'une fistule ano-urétrale. (8).....	26
Figure 5 : Descriptif du tube digestif. (11).....	27
Figure 6 : Localisation de la maladie de Crohn.	28
Figure 7 : Maladie de Crohn (14).....	38
Figure 8 : Pièce de résection iléale (14)	39
Figure 9 : Pièce de résection iléo-caecale (14).....	40
Figure 10 : Ulcération en carte de géographie (flèche). (15)	43
Figure 11 : Maladie de Crohn colique avec ulcères superficiels. (12).....	44
Figure 12 : Aspect radiologique (entéro-IRM) de l'iléon terminal. (15)	45
Figure 13 : Aspect échographique d'une iléite dans la maladie de Crohn. (8).....	45
Figure 14 : Ulcère jéjunale visualisé en vidéocapsule grêle. (8)	46
Figure 15 : Aspect histologique de maladie de Crohn. (8).....	47
Figure 16 : Muqueuse colique avec un infiltrat inflammatoire (amas lymphoïde) et un granulome épithélioïde sans nécrose (flèche). (15).....	48
Figure 17 : Maladie de Crohn et Colite ulcéreuse.(20)	53
Figure 18 : Représentation schématique de la protéine Card15/Nod2. (28)	59
Figure 19 : Fonction proposée de CARD15 dans la régulation de l'inflammation par l'intermédiaire de l'activation de la voie NF-kB en réponse à différents composants bactériens (30)	61
Figure 20 : Représentation schématique du gène et de la protéine Card15/Nod2	62
Figure 21 : Un déséquilibre de la flore ou dysbiose. (37)	65
Figure 22 : Représentation schématique de la physiopathologie des MICI. (38)	69
Figure 23 : Sulfasalazine	76
Figure 24 : La structure chimique de la sulfasalazine (avec la liaison azoïque) et mésalazine. (41)	78
Figure 25 : Mésalazine (42)	79
Figure 26 : Mécanisme d'action de la Mésalazine.(44)	80
Figure 27 : Le mécanisme d'action de la mésalazine dans le côlon.(41).....	80
Figure 28 : Les corticoïdes (48)	82
Figure 29 : Mécanisme d'action des Corticoïdes	84
Figure 30 : Pourcentage de rechute clinique de la maladie de Crohn (après six mois de rémission clinique sous azathioprine). (53).....	91
Figure 31 : Pourcentage de rechute clinique de la maladie de Crohn à 1 an (après 2 ans de rémission clinique). (53).....	92
Figure 32 : Pourcentage de patients en rechute à un an sous placebo ou azathioprine (AZA), en fonction de la durée minimum de rémission clinique sous AZA avant la randomisation. (53).....	93

Figure 33 : Méthotrexate	95
Figure 34 : Schéma de l'action du Méthotrexate. (55).....	95
Figure 35 : Evolution structurale des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique.(58).....	99
Figure 36 : Représentation Rémicade®	100
Figure 37 : Etude d'efficacité de l'infliximab : ACCENT I (65)	102
Figure 38 : Structure de Humira®.....	104
Figure 39 : Présentation de Humira®.....	105
Figure 40 : Mécanisme d'action de Humira®.....	105
Figure 41 : Mécanisme d'action de l'Entyvio®.....	107
Figure 42 : Etude d'efficacité de l'Entyvio®.....	108
Figure 43 : Algorithme de prise en charge thérapeutique en fonction de l'appréciation des risques de rechute.(77)	123
Figure 44 : Algorithme d'adaptation thérapeutique en fonction de l'évaluation endoscopique postopératoire.(77)	124
Figure 45 : Indice de Rutgeerts i,2. (8)	126
Figure 46 : Gros intestin.....	140

Index des Tableaux

Tableau 1 : Classement des symptômes selon leur gravité.....	24
Tableau 2 : Donnée du Registre Epimad des signes cliniques dans la maladie de Crohn (1988-2006) en population générale. G1 < 17 ans ; G2 17-39 ans ; G3 40-59 ans et G4 > 60 ans. (8).....	24
Tableau 3 : Indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI).....	31
Tableau 4 : La surface occupée par les lésions et les ulcérations en pourcentage. (8).....	33
Tableau 5 : Calcule du CDEIS (8).....	34
Tableau 6 : L'indice d'Harvey-Bradshaw.....	35
Tableau 7 : L'indice PDAI.....	36
Tableau 8 : Comparaison des données socio-démographiques et cliniques selon l'âge au diagnostic dans la maladie de Crohn. G1 < 17 ans ; G2 17-39 ans ; G3 40-59 ans et G4 > 60 ans. (8).....	46
Tableau 9 : Critères morphologiques de la maladie de Crohn.....	49
Tableau 10 : Distinction entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique.	51
Tableau 11 : Les éléments endoscopiques et histologiques entre la maladie de Crohn et RCH. (15).....	52
Tableau 12 : Classification de Montréal et de Paris pour la maladie de Crohn. (22).....	56
Tableau 13 : Comparaison des données socio-démographiques et cliniques selon l'âge au diagnostic dans la maladie de Crohn. G1 < 17 ans ; G2 17-39 ans ; G3 40-59 ans et G4 > 60 ans. (8).....	56
Tableau 14: Les différents bactéries de la dysbiose chez les patients atteints de la maladie de Crohn. (33).....	66
Tableau 15 : Les espèces bactériennes individuelles comme un seul agent causal impliqué dans la pathogenèse de la maladie de Crohn.(33).....	67
Tableau 16 : Algorithme approuvé pour le traitement de la maladie de Crohn légère active (72).....	116
Tableau 17 : Arbre décisionnel (73).....	117

Introduction

La maladie de Crohn (MC) fait partie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), au même titre que la rectocolite hémorragique (RH) et les colites indéterminées. (1) La maladie de Crohn, d'origine inconnue, est une maladie chronique et imprévisible. Atteignant de façon transmurale divers segments du tube digestif, elle s'accompagne de localisations extra-digestives qui vont de la bouche à l'anus, et comprend l'estomac et les intestins. Elle affecte plus couramment la fin de l'iléon et le colon. (2)

Elle évolue par poussées, alternées avec des phases de rémission (spontanées ou obtenues par traitement). Il existe des formes chroniques actives à évolution lente. (3)

La France présente une incidence élevée de la maladie de Crohn, de l'ordre de 5,7 pour 100 000 habitants par an, avec une incidence plus élevée pour le tiers Nord de la France.

L'origine des MICI est encore mal définie : intervention de facteurs environnementaux, génétiques, dérèglement du système immunitaire. Les symptômes varient en fonction de la lésion et peuvent être semblables à d'autres troubles gastro-intestinaux d'où le retard et la difficulté du diagnostic et d'une évolution au long cours qui peut être handicapante. L'objectif du traitement médical et/ou chirurgical est d'assurer la meilleure qualité de vie et de diminuer la fréquence et la gravité des poussées.

Tout ceci sera corroboré, dans la troisième partie, lors d'une enquête qualitative menée auprès de médecins spécialistes, basée sur le parcours thérapeutique de patients atteints de cette maladie.

Tout d'abord, une présentation de la maladie sera faite ainsi que la physiologie de la maladie. Puis, nous aborderons la prise en charge thérapeutique à travers les différents médicaments, les schémas thérapeutiques et les autres approches thérapeutiques pouvant être utilisées.

Dans un troisième temps, nous illustrerons la maladie de Crohn à travers une enquête qualitative menée auprès de spécialistes.

Partie A

Présentation de la maladie de

Crohn

I. Présentation générale de la maladie de Crohn

1) Histoire de la maladie

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales sont très anciennes. La première explication de cette maladie a été exprimée par le médecin italien Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) en 1769, alors qu'il a diagnostiqué cliniquement un jeune homme ayant une diarrhée chronique et maladie invalidante.

Des cas similaires ont été décrits en 1898 par John Berg et un chirurgien polonais Antoni Lesniowski 1904. En 1913, un médecin écossais T. Kennedy Dalziel, lors de la réunion de l'Association médicale de la Colombie, publia le résultat d'autopsie de treize patients souffrant d'obstruction intestinale. Tous ses patients présentaient une inflammation intestinale transmurale, caractéristique de la maladie de Crohn.

Un examen attentif de l'inflammation intestinale, l'inflammation transmurale, caractéristique de la maladie, était clairement évidente. Crampes abdominales, fièvre, diarrhée et perte de poids ont été observées chez la plupart des patients, en particulier les jeunes adultes, dans les années 1920 et 1930.



En 1923, Les chirurgiens de l'Hôpital Mt Sinai à New York identifient 12 patients présentant des symptômes similaires. Dr. Burrill B. Crohn, en 1930, souligne des résultats similaires chez deux patients. (2)

Au cours de l'année 1932, à l'âge de 48 ans, Crohn et ses confrères new-yorkais Dr. Ginzburg et Dr. Oppenheimer publient un article dans « Journal of the American Medical Association », décrivant les symptômes de la maladie, nommée à l'époque « entérite » ou « iléite régionale ». Plus tard, la maladie portera le nom de l'un de ces observateurs pour devenir

ainsi la maladie de Crohn.

2) Epidémiologie

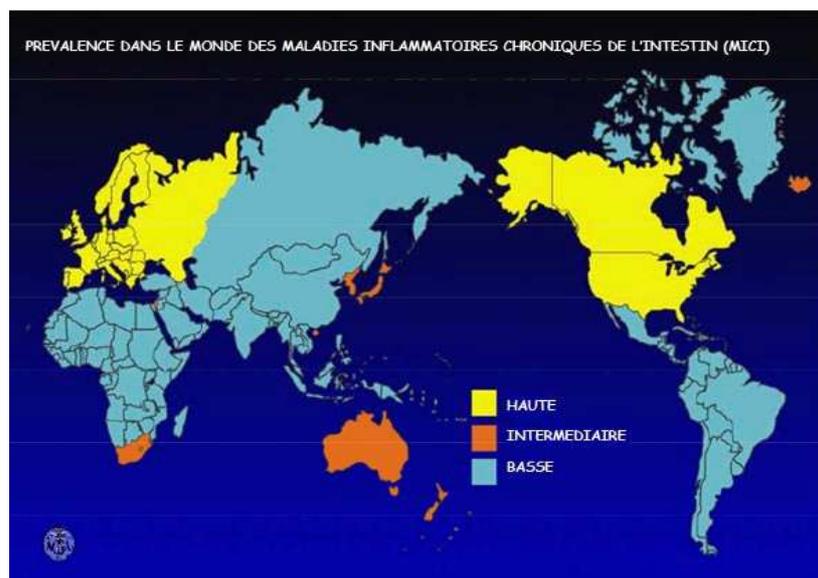


Figure 1 : Prévalence des MICI dans le monde (Source ONU) (4)

La prévalence de la maladie de Crohn a pu être mise en relation avec l'incidence de la maladie.

Les incidences varient de 3,9 à 15,6 pour 100 000 habitants par extrapolation 9 000 à 44 000 nouveaux cas de maladie de Crohn par an en Amérique du Nord. La prévalence de maladie de Crohn oriente vers un nombre de 600 000 personnes atteintes. Le gradient Nord-Sud est aussi retrouvé avec des incidences plus élevées dans les états au Nord de l'Amérique du Nord et dans le centre du Canada.(5)

La maladie émergeant dans les pays en voie de développement peut suggérer que l'évolution épidémiologique est liée à l'occidentalisation du mode de vie et de l'industrialisation.

La fréquence de la maladie de Crohn est en hausse dans de nombreuses régions, mais l'incidence s'est stabilisée dans de nombreuses régions de haute incidence.

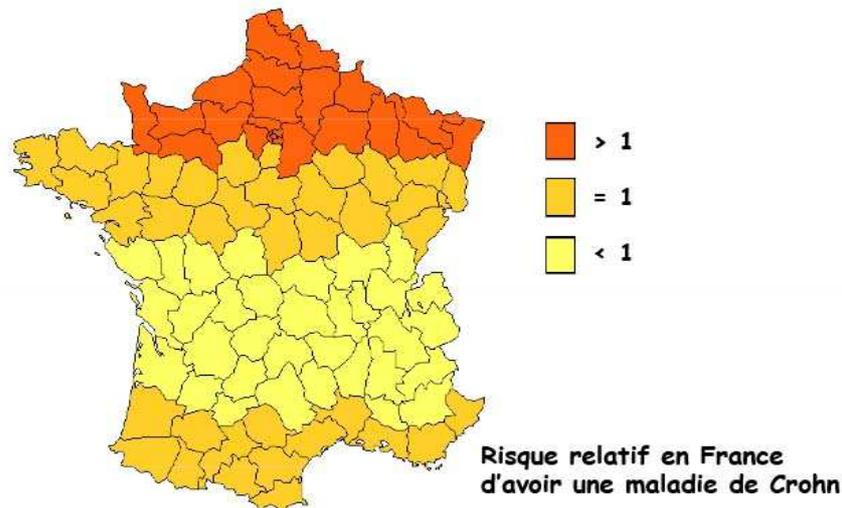


Figure 2 : Gradient Nord / Sud de la maladie de Crohn en France (Source EPIMAD) (4)

La France, par rapport aux autres pays européens, présente une incidence élevée de la maladie de Crohn, qui est de l'ordre de 5,7 pour 100 000 habitants par an. Un gradient Nord-Sud persiste, avec une incidence plus élevée dans le tiers nord. Cette carte montre le Risque Relatif (RR), c'est à dire le risque d'avoir une maladie de Crohn par rapport à la localisation géographique. Ce risque est supérieur à 1 dans le nord de la France. La variation géographique des maladies inflammatoires de l'intestin fournit des indices afin d'étudier les possibles facteurs étiologiques environnementaux.

D'après les dernières estimations, la maladie de Crohn touche 60 000 à 100 000 de personnes en France. On estime à 3600 nouveaux cas diagnostiqués par an. La maladie de Crohn peut survenir à tout âge, il existe notamment des cas pédiatriques, elle est le plus souvent diagnostiquée chez des jeunes adultes avec une incidence maximale à 20 à 30 ans. (2) Dans 45% des cas, le diagnostic est effectué entre 16 et 25 ans. Il existe une prédominance féminine, le ratio femme/homme étant de 1,3.(6,7)

Une étude prospective (Registre EPIMAD) d'incidence a débuté le 1er janvier 1988, seuls les patients résidents dans le Nord, le Pas-de-Calais, la Somme et la Seine Maritime (au total 5,5 millions d'habitants) étaient inclus. Cette étude a été réalisée grâce à la participation de l'ensemble des gastro-entérologues de ces 4 départements. L'étude avait d'abord pour but de connaître les incidences, c'est à dire le nombre de nouveaux cas par an et pour 100 000

habitants, de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique dans ces 4 départements. Puis à partir de l'enquête épidémiologique descriptive, de bâtir des études analytiques à partir d'hypothèses étio-pathogéniques de ces maladies.

Le recueil des données est effectué par des médecins et infirmiers-enquêteurs du registre au cabinet de chaque gastro-entérologue, à partir d'un questionnaire d'incidence regroupant les informations cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques ayant conduit au diagnostic de MICI.

Entre 1988 et 1995, 3080 cas de MICI ont été rapportés. Il y avait 1689 (54,8%) maladies de Crohn (MC), 1154 (37%) rectocolites hémorragiques (RCH) incluant 397 proctites ulcérées (PU) (34,4% des rectocolites hémorragiques) et 237 (7,7%) colites chroniques inclassables. Nous avons pu établir sur une période de 21 ans que l'incidence globale des MICI était de 6,4/105 habitants pour la MC. Pendant cette période (1988 à 2008) l'incidence de la MC a augmenté de 30%. Le délai diagnostique médian était de 3 mois dans la maladie de Crohn. Le pourcentage de patients ayant un diagnostic posé plus de 9 mois après l'apparition des symptômes a diminué avec le temps. (8)

Près de 9% des patients recensés par EPIMAD ont un parent au 1er degré atteint de MICI. Le recensement de ces familles a permis d'abord une étude clinique mettant en évidence une atteinte plus précoce chez les enfants et une similitude de la localisation digestive de la maladie chez les patients d'une même famille. (7)

L'évolution épidémiologique de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin montre que les facteurs environnementaux jouent un rôle majeur dans la modification de l'expression de la maladie. Les plus fortes associations environnementales identifiées sont le tabagisme et l'appendicectomie, et à eux seuls cela explique la variation de l'incidence des maladies inflammatoires de l'intestin dans le monde. Urbanisation des sociétés, changement dans le régime alimentaire, utilisation d'antibiotiques, hygiène, expositions microbiennes et pollution ont été impliqués en tant que facteurs de risque environnementaux potentiels.

D'autres facteurs de risque comme l'environnement individuel, familial, communautaire, fondé sur l'origine régionale par pays peuvent contribuer aussi à la pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. (9)

- Cas particulier les enfants

L'incidence pédiatrique est de 6 à 7 cas pour 100 000 enfants et parents, 15 à 20% surviennent à l'âge pédiatrique, rarement avant 10 ans.

La plus grande différence en ce qui concerne la maladie de Crohn entre l'enfant et l'adulte est le retentissement sur la croissance et sur la cassure de la courbe staturopondérale qui peuvent être ralenties ou stoppées. Le retard de croissance est parfois le seul signe de la maladie.

Pour cette raison, les pédiatres et les chirurgiens attachent beaucoup d'importance aux choix des traitements chez l'enfant. L'enfant mange souvent moins qu'il ne le faudrait pour ses besoins. Comme la maladie se manifeste par des troubles extra-digestifs : maux de ventre, nausées ou diarrhées. L'enfant n'absorbe pas assez de calories et en perd par les selles. Le traitement permet à ces enfants de rattraper leur retard de croissance et nécessite une prise en charge nutritionnelle précoce. Raison pour laquelle un dépistage et une prise en charge précoce de ces enfants sont essentiels.

En dehors des poussées évolutives de la maladie, l'alimentation ne doit pas changer et doit être identique à celle des autres enfants du même âge en limitant toutefois la consommation de certains aliments. Pendant les poussées de la maladie, il est utile de soumettre l'enfant à un régime pauvre en fibres avec une ration énergétique suffisante. Si l'enfant ne parvient pas à se nourrir, ou si l'apport calorique est insuffisant, il est nécessaire de recourir à une alimentation par sonde ou en perfusion.

En cas de traitement par corticoïde, l'association à un immunosuppresseur est indiquée. L'infliximab est prescrit en cas d'atteinte extensive de l'intestin grêle. L'adalimumab dispose d'une AMM à partir de 6 ans dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Depuis juin 2015, la thalidomide peut être utilisé dans le cadre d'une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) en cas de maladie de Crohn active, sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

- *Cas particulier de la grossesse*

En cas de poussée, les corticoïdes peuvent être utilisés. En cas de traitement par azathioprine, bien que l'AMM recommande une suspension de traitement, les experts estiment qu'il est possible de le poursuivre pendant la grossesse, en l'absence de risque connu dans l'espèce humaine pour la femme et pour le fœtus. Les anti-TNF sont souvent poursuivis pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse, voire pendant toute la grossesse en cas de risque élevé de poussée.

3) Signes cliniques

Dans sa forme typique, le début est lent et insidieux. La symptomatologie peut durer des mois ou des années avant que la maladie de Crohn soit découverte.

Lorsque la maladie est bien installée, le symptôme principal est une diarrhée d'intensité moyenne, parfois grasse et rarement sanglante. D'autres symptômes y sont associés. Les signes varient selon la topographie des lésions.(2)

Chaque type de la maladie de Crohn a son propre ensemble spécifique de symptômes.

Les symptômes de la maladie de Crohn se manifestent par poussées alternant avec des phases de rémission. Le principal symptôme lors des poussées est une douleur abdominale, s'accroissant après les repas.

Douleur abdominale (spasmes, syndrome d'obstruction intestinale)

Les douleurs abdominales sont parfois fortes, similaires à celles causées par l'appendicite. Cela peut être la cause de nausées et vomissements. Les douleurs abdominales sont de deux types : obstructives ou inflammatoires.

Diarrhée

La diarrhée est un autre symptôme universel de la maladie de Crohn mais n'est pas comparable à celle que l'on peut trouver chez d'autres patients qui souffrent de pathologies plus simples.

La diarrhée n'est pas uniquement caractérisée par le fait d'émettre des selles liquides, c'est aussi une affaire de quantité de matières fécales émises chaque jour.

Elle se distingue dans le cadre de Crohn, avec l'existence dans les selles de sang, de pus ou de glaires, très caractéristiques, qui témoignent alors de l'existence de lésions bien particulières au niveau des intestins grêle et/ou du colon.

Rectorragie

La présence de sang dans les selles est un symptôme peu agréable. Cela permet ainsi de réaliser un premier diagnostic pour comprendre l'origine du problème. Le sang peut en effet soit être noir soit être rouge. Il peut parfois également être « occulte » ou « invisible ». Le

sang rouge est appelé « rectorragie », il est le symptôme d'une hémorragie au niveau de la partie inférieure du tube digestif.

Atteinte ano-périnéale

Les lésions anales ou plutôt ano-périnéales englobent la zone du périnée située entre l'anus et les organes génitaux externes. Elles sont fréquentes, touchent un malade sur deux.

Elles sont surtout très gênantes par la proximité des voies génitales et la gêne fonctionnelle qu'elle entraîne au niveau de la qualité de vie.

Les lésions ano-périnéales sont chroniques, récidivantes pouvant poser des problèmes de prise en charge difficile au niveau du traitement. Elles se répartissent en lésions primaires (fissures, ulcérations) et secondaires (sténoses, abcès et fistules).

Altération de l'état général

La maladie de Crohn peut être la cause de fatigue, amaigrissement, anorexie, fièvre, pâleur...

Ainsi que d'autres manifestations extradiigestives, rarement au premier plan, parfois révélatrices de la maladie

D'autres symptômes peuvent être révélatrices de la maladie de Crohn :

- Les articulations avec les arthrites, d'évolution corrélée à la poussée, ou rhumatismes axiaux de type sacro-ilite ou spondylarthrite ankylosante, d'évolution chronique
- La peau avec les aphtes buccaux, érythème noueux, pyoderma gangrenosum
- Les yeux avec uvéite antérieure, plus rarement épi-sclérite
- Le foie avec les stéatoses, rares cholangites sclérosantes
- Le sang avec l'anémie, le plus souvent par carence (parfois associées, fer, folates, vitamine B12), ou inflammatoire, accompagnée d'une thrombocytose

D'autres atteintes sont plus exceptionnelles : pancréatique, rénale, pulmonaire, thrombose artérielle ou veineuse profonde...

On peut classer les symptômes selon leur gravité : légère à modérée, modérée à grave et très sévère.

Tableau 1 : Classement des symptômes selon leur gravité

<u>Légère à modérée</u>	<u>Modérée à grave</u>	<u>Très sévère</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée fréquente • Douleur abdominale <p>Aucun signe de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déshydratation • Forte fièvre • Douleurs abdominales • Obstruction intestinale • Perte de plus de 10% en poids 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée fréquente • Douleur ou sensibilité abdominale • Fièvre • Perte de poids significative • Anémie 	<ul style="list-style-type: none"> • Forte fièvre • Vomissements persistants • Preuve de l'obstruction intestinale ou un abcès (infection ou pus localisé) • perte de poids plus sévère

Tableau 2 : Donnée du Registre Epimad des signes cliniques dans la maladie de Crohn (1988-2006) en population générale. G1 < 17 ans ; G2 17-39 ans ; G3 40-59 ans et G4 > 60 ans. (8)

Au diagnostic de MC	G1 (N=689)	G2 (N=4678)	G3 (N=1175)	G4 (N=367)
Diarrhée (%)	70	79	69	60
Rectorragies (%)	30	32	34	44
Fistule anale (%)	5	3	4	7
Douleurs abdominales (%)	83	82	73	59
Signes extra digestifs (%)	20	12	13	7
Perte de poids (%)	64	59	42	45
Fièvre (%)	34	25	22	18

4) Complications intestinales

La maladie évolue par poussées d'intensité variable avec des rémissions parfois incomplètes et souvent spontanément régressives. La complication la plus courante de la maladie de Crohn est une occlusion intestinale causée par un épaississement de la paroi intestinale à cause du gonflement provoqué et des tissus cicatriciels.

Mais cependant les complications de l'inflammation sont cependant fréquentes comme la dénutrition (la zone malade de l'intestin n'absorbe pas les nutriments de manière efficace, ce qui entraîne des carences en protéines, en calories et en vitamines), les anémies inflammatoires et/ou carencielles, le retard de croissance chez l'enfant. Les enfants atteints de la maladie de Crohn peuvent ne pas se développer normalement et avoir une taille insuffisante pour leur âge.

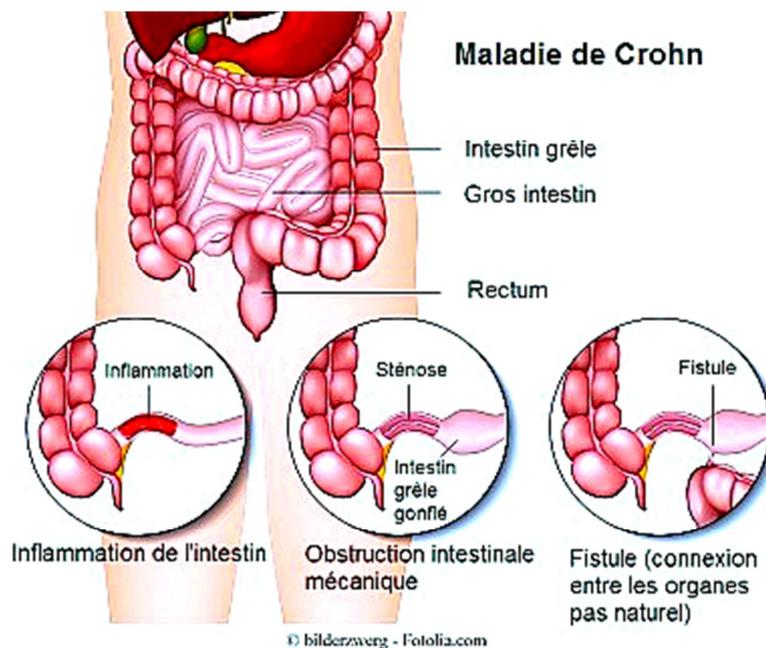


Figure 3 : Les complications de la maladie de Crohn. (10)

Certaines complications peuvent nécessiter de multiples interventions chirurgicales comme l'occlusion intestinale, fistules intestinales, perforations intestinales, fistules (ouvertures) à la peau ou aux organes intra-abdominaux, complications ano-rectales (fissurations, abcès). Les formes perforantes ou fistulisantes sont à l'origine de péritonites localisées ou généralisées, d'abcès intra-abdominaux, anopérinéaux, de fistules anopérinéales, entéro-entérales, entérovésicales, entérocutanées.



Figure 4 : Aspect en IRM du canal anal d'une fistule ano-urétrale. (8)

D'autres complications peuvent également survenir, telles que l'arthrite, des problèmes de peau, une inflammation des yeux ou de la bouche, des calculs rénaux, des calculs biliaires, ou de maladies liées à la fonction hépatique. Chaque complication doit être traitée au cas par cas en fonction de la lésion et de la catégorie de la gravité.

En cas d'atteinte colique étendue évoluant depuis plus de 8 ans, les patients ont un risque augmenté de cancer colorectal. (12) La récurrence après intervention chirurgicale est la complication majeure. Elle peut survenir de nombreuses années après l'intervention. Elle oblige parfois à des résections étendues.

En cas de poussée aiguë, une hospitalisation peut être nécessaire pour ajuster le traitement dans les meilleures conditions.

5) Localisations

En fonction du site de l'inflammation, trois grandes classes de MC, de prévalence différente, sont décrites : l'iléite de Crohn uniquement localisée au niveau de l'iléon, la MC iléo-colique qui atteint à la fois l'iléon terminal et le gros intestin, et la colite de Crohn qui ne concerne que le gros intestin.

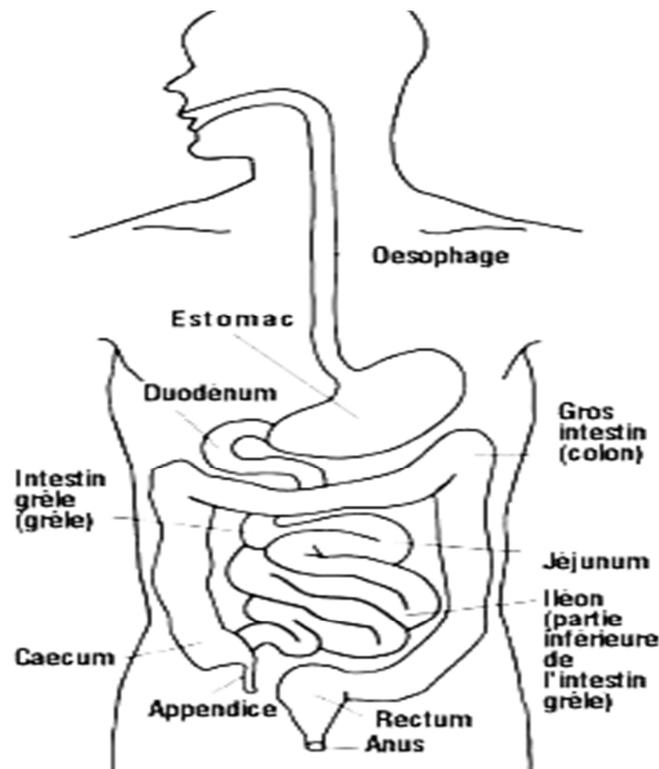


Figure 5 : Descriptif du tube digestif. (11)

La maladie peut intéresser simultanément ou successivement un ou plusieurs segments du tube digestif. Cependant elle siège le plus souvent sur le gros intestin ou côlon (il s'agit alors d'une colite : le suffixe « -ite » désignant une inflammation), sur la partie terminale de l'intestin grêle ou iléon (iléite) ou sur les 2 segments (iléocolite).

Trois localisations de la maladie sont particulièrement fréquentes:

- Dans 25 % des cas, la maladie atteint isolément le grêle terminal (iléon)
- Dans 25 % des cas, l'iléon et le cæcum
- Dans 35% des cas, l'ensemble du côlon droit et une partie du côlon transverse.

Il peut y avoir quelques rares localisations des lésions sur l'estomac et le duodénum.

Dans certains cas, il existe également des lésions ano-périnéales, c'est à dire des lésions de la partie interne de l'anus et de la partie basse du rectum. (9)

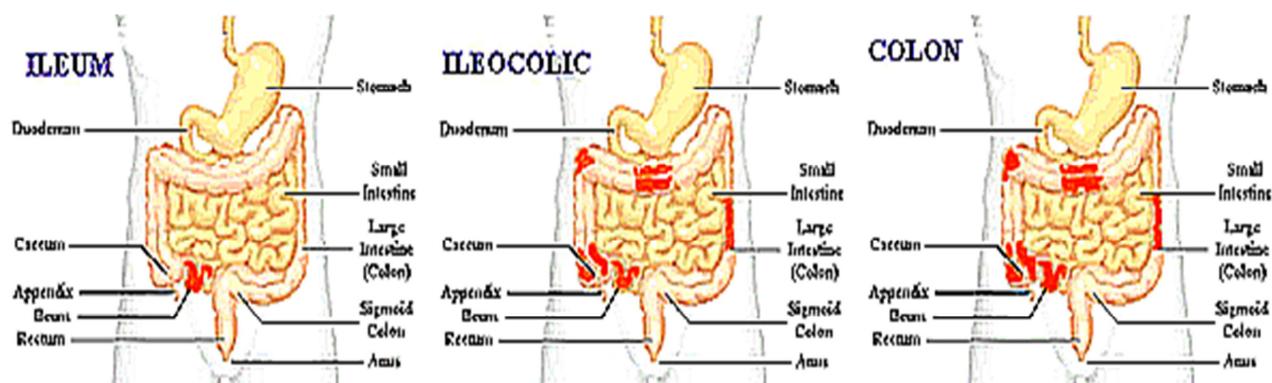


Figure 6 : Localisation de la maladie de Crohn.

D'après l'étude d'EPIMAD, on a pu constater que l'intestin grêle était atteint chez 2/3 des patients : 22% des patients avaient une atteinte isolée de l'intestin grêle ; 69% une atteinte isolée du colon et une atteinte grêlo-colique et 9% des patients avaient des lésions périnéales. Quatre pour cent des patients présentaient des lésions fistulisantes et/ou abcès anaux au moment du diagnostic.

Les patients ayant une atteinte isolée ou non de l'intestin grêle étaient des patients plus jeunes que ceux ayant une atteinte colique pure. (12)

6) Indices d'évaluation de l'évolutivité (13)

Les indices d'évaluation ont été développés dans le but de comparer un niveau d'activité inflammatoire objective et quantitative pour les patients atteints de la maladie de Crohn.

A partir d'examens cliniques (l'albumine sérique, ESR, le poids corporel lié à la longueur, la masse abdominale, le sexe, la température, la consistance des selles, une résection intestinale et des symptômes extra-intestinaux) et de variables prédictives, des médecins ont donné une évaluation globale de la gravité de l'activité inflammatoire. Cette combinaison de variables est très utile pour l'évaluation de l'activité de la maladie et de l'effet du traitement.

Un indice est couramment utilisé pour l'évaluer : l'indice CDAI. Deux autres indices ont été également développés : l'indice IBDQ et l'indice CDEIS.

Indice CDAI

Le score CDAI (Crohn Disease Activity Index) ou le score de Best est le plus utilisé dans les essais cliniques et donne un aperçu général de l'intensité d'une poussée. Mais son calcul reste compliqué en pratique quotidienne.

L'indice CDAI repose sur huit facteurs multipliés par un facteur de pondération puis additionnés. Il associe des signes cliniques comme le nombre de selles, les douleurs abdominales et le bien-être général, aux possibles manifestations extra-digestives, aux signes anaux, à la présence d'une masse abdominale, à l'institution d'un traitement anti-diarrhéique et à la valeur de l'hématocrite.

Une valeur liminale de 150 distingue les formes actives des formes inactives. L'activité de la maladie est inactive pour des valeurs de CDAI inférieures à 150.

Activité minimale : CDAI entre 150 et 220. HBI 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 en général augmentée au-dessus de limite supérieure à la normale

Activité modérée : CDAI entre 220 et 450. HBI entre 8 et 12

- Vomissements intermittents ou perte de poids > 10 %
- Traitement 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. HBI > 12

- Cachexie (IMC < 18 kg/m²) ou occlusion évidente ou abcès
- Symptômes persistants malgré un traitement intensif
- CRP augmentée

Tableau 3 : Indice d'activité de la maladie de Crohn (CAI)

Nombre de selles non moulées au cours des 7 derniers jours	x 2
Douleurs ventrales au cours des 7 derniers jours (0= aucune, 1= légères, 2= moyennes, 3= fortes)	x 5
État général au cours des 7 derniers jours (0= bon, 1= moyen, 2= mauvais, 3= très mauvais, 4= insupportable)	x 7
Complications (1 point par complication) <ul style="list-style-type: none"> • Douleur articulaire • Inflammations oculaires (irite, uvéite) • Lésion dermique (érythème noueux, pyoderme gangreneux, aphtes buccaux) • Infection péri-anale (fissure anale, fistule péri-anale ou abcès péri-anal) • Autres fistules • Élévation de la température corporelle sur 7 jours (plus de 37,7 °C) 	x 20
Traitement symptomatique de la diarrhée	x 30
Résistance abdominale (0= non, 2= douteuse, 5= sûre)	x 10
Déviations de l'hématocrite de 47% chez les hommes et de 42% chez les femmes	x 6
Déviations du poids standard en pourcentage	x 1

On considère qu'il y a rémission lorsque l'indice d'activité de la maladie de Crohn est inférieur à 150. Une réponse à une thérapeutique est significative quand le CDAI baisse d'au moins 100 points.

Par contre, la réapparition des symptômes chez un patient en rémission clinique, avec de préférence confirmation biologique (CRP) ou par imagerie radiologique ou endoscopique indique une rechute.

Les rechutes sont qualifiées de précoces si elles surviennent moins de 3 mois après la rémission et de fréquentes s'il y en a au moins 2 par an.

Malgré une corticothérapie systémique de 0,75 mg/kg par jour pendant 4 semaines, le CDAI est toujours supérieur à 150 et la maladie est nommée « corticorésistante ».

Indice IBDQ

L'indice IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, est un questionnaire de la qualité de vie, comprenant 32 items.

Il comprend 32 items dans quatre domaines : symptômes digestifs (10 items), symptômes systémiques (5 items), troubles émotionnels (12 items), fonction sociale (5 items).

Chaque item est mesuré selon la technique de Likert. L'enquêteur présente, pour chaque item un ensemble de 7 affirmations décrivant une attitude. A chaque degré d'accord, on annexe une valeur numérique de 1 (gêne très sévère) à 7 (absence de gêne).

De la sorte, on peut calculer, en additionnant les notes individuelles, une valeur numérique totale. Le score total s'établissant de 32 à 224, plus le score est élevé meilleure est la qualité de vie. Cet indice a été validé et est corrélé aux différents scores d'activité de la maladie.

Indice CDEIS

L'indice Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) est utilisé par les endoscopistes.

Il évalue 5 segments intestinaux : rectum, sigmoïde et côlon gauche, côlon transverse, côlon droit et iléon. Neuf types de lésions muqueuses sont évaluées. Pour chaque segment sont calculés sur une échelle visuelle analogique mesurant 10 cm, la surface de muqueuse atteinte (absence d'atteinte = 10 %, atteinte complète = 100 %) et le pourcentage de surface ne comportant que des ulcérations.

Il a connu un regain d'intérêt avec l'apparition de traitements (azathioprine, infliximab) qui ont une action nette sur les lésions anatomiques.

Le tableau estime la surface occupée par les lésions et les ulcérations en pourcentage pour chaque segment exploré.

Tableau 4 : La surface occupée par les lésions et les ulcérations en pourcentage. (8)

		0%	50%	100%
Iléon	Lésions ulcérations			
Cæcum et côlon droit	Lésions ulcérations			
Transverse	Lésions ulcérations			
Sigmoïde et côlon gauche	Lésions ulcérations			
Rectum	Lésions ulcérations			

Mesurer à l'aide d'un centimètre chacun des segments de droite, reporter les chiffres au niveau des colonnes 4 et 5 du tableau suivant et remplir les colonnes 1 et 2 pour calculer le CDEIS.

Tableau 5 : Calcule du CDEIS (8)

	Ulcérations creusantes Noter 12 si présentes	Ulcérations superficielles Noter 6 si présentes	Surface des ulcérations (0-10 cm)	Surface les lésions (0-10 cm)	Somme
Iléon					
Côlon droit					
Transverse					
Côlon gauche					
Rectum					
TOTAL (somme de toutes les cases)				=	[_ _]
TOTAL/nombre de segments explorés				=	[_ _]
+ 3 si sténose ulcérée				=	[_ _]
Et + 3 si sténose non ulcérée				=	[_ _]
CDEIS				:	[_ _]

Autres échelles d'évaluation

L'indice HBI

L'indice de Harvey-Bradshaw (HBI) est étroitement corrélé au CDAI et son utilisation plus facile que le CDAI en pratique quotidienne. Il se traduit par un nombre de points sur une journée en fonction de douleur abdominale, bien-être, nombre de selles liquides par jour, masse abdominale, complications.

Tableau 6 : L'indice d'Harvey-Bradshaw

État général	bon = 0 moyen = 1 mauvais = 2 très mauvais = 3 insupportable = 4
Douleurs ventrales	aucune = 0 légères = 1 moyennes = 2 fortes = 3
Nombre de selles non moulées par jour	1 point par selle
Résistance abdominale	non = 0 douteuse = 1 sûre = 2 sûre et douloureuse = 3
Complications: arthralgie, uvéite, irite, érythème noueux, pyoderme gangréneux, aphtes buccaux, fissure anale, nouvelles fistules, abcès	

L'indice PDAI

Le Perineal Disease Activity Index (PDAI) permet grâce à 5 paramètres d'examiner et de quantifier la sévérité de la maladie. Il évalue la présence d'une fistule, la présence d'une douleur et de son retentissement sur l'activité, type de lésions péri-anales, le retentissement sur l'activité sexuelle.

Le score obtenu est compris entre 0 et 20. Un score élevé indique une atteinte plus importante. Chaque fistule doit être distinguée.

Tableau 7 : L'indice PDAI

	Score
Présence d'un écoulement fistuleux	
<ul style="list-style-type: none">• Pas d'écoulement	0
<ul style="list-style-type: none">• Écoulement muqueux minime	1
<ul style="list-style-type: none">• Écoulement muqueux modéré ou purulent	2
<ul style="list-style-type: none">• Écoulement important	3
<ul style="list-style-type: none">• Écoulement stercoral	4
Douleur et retentissement sur l'activité	
<ul style="list-style-type: none">• Pas d'inconfort et pas de retentissement	0
<ul style="list-style-type: none">• Inconfort léger	1
<ul style="list-style-type: none">• Inconfort moyen quelques limitations	2
<ul style="list-style-type: none">• Inconfort et limitation des activités	3
<ul style="list-style-type: none">• Douleur sévère et limitation sévère des activités	4

Limitation de l'activité sexuelle	
• Pas de limitation	0
• Limitation légère	1
• Limitation modérée	2
• Limitation marquée	3
• Incapacité totale	4
Caractéristiques de la LAP	
• Pas de maladie périnéale ou d'ulcération	0
• Fissure ou ulcération	1
• Moins de 3 fistules	2
• Au moins 3 fistules	3
• Ulcération creusante	4
Degré d'induration	
• Pas d'induration	0
• Induration minimale	1
• Induration modérée	2
• Induration marquée	3
• Abscesses	4

7) Critères cliniques

L'étape clinique est fondée sur l'interrogatoire et sur l'examen clinique du patient.

- Antécédents

L'interrogatoire vise à rechercher des antécédents personnels du patients chez les parents du premier et second degré. Ce serait le cas pour 10 à 25 % des personnes atteintes.

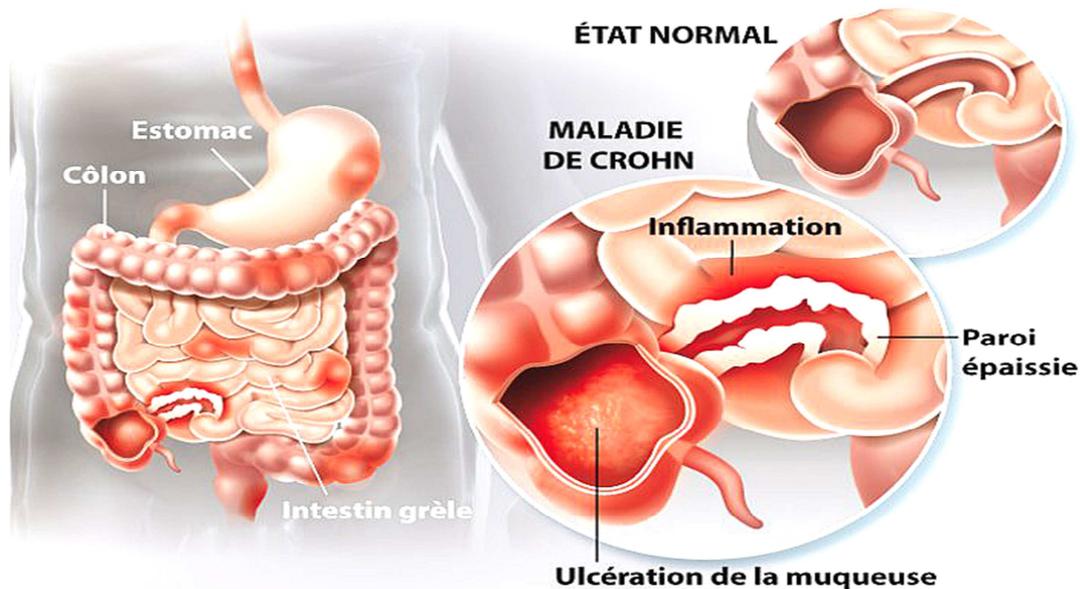


Figure 7 : Maladie de Crohn (14)

- Examen clinique

Lorsque la maladie est bien installée, le symptôme principal est une diarrhée d'intensité moyenne, parfois grasse et rarement sanglante. D'autres symptômes y sont associés. Les signes varient selon la topographie des lésions.

Diagnostic :

Le pathologiste ne peut affirmer une maladie de Crohn qu'en présence de la triade histologique :

- Hyperplasie lymphoïde transmurale,
- Granulomes épithéloïdes distant des cryptes rompues,
- Ulcérations fissuraires avec intervalles sains.

La triade est présente dans 60 % des maladies de Crohn.

En l'absence de cette triade, le diagnostic définitif de la maladie de Crohn est le plus souvent porté sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et évolutifs.

La maladie de Crohn est multifocale et segmentaire, avec une atteinte transmurale et discontinue, des ulcérations fissuraires séparées d'intervalles saines sans déplétion de mucus, des granulomes épithélioïdes dans 60 % des cas, 30 % sur biopsies, et une hyperplasie lymphoïde profonde avec lymphangiectasies visibles dans la musculuse et la sous séreuse.

- **Critères de diagnostic topographiques**

Peut toucher un segment digestif autre que le côlon et le rectum (anus, grêle, estomac, etc.) d'où une atteinte possible de l'ensemble du tube digestif. Les lésions ano-périnéales sont quasi spécifiques de la maladie de Crohn.

- **Critères de diagnostic macroscopiques**

La maladie de Crohn est segmentaire, avec des intervalles de muqueuse saine. Les critères macroscopiques sont visibles à l'œil, mais aussi en imagerie (IRM) pour les lésions de la paroi, et en endoscopie pour les lésions muqueuses.

Il existe différents types de lésions dont l'ulcération aphtoïde et d'ulcération en rail, qui sont très évocateurs de la maladie.

Sténose (double flèche) avec épaissement de la paroi en regard et ulcération muqueuse en rail (flèche).

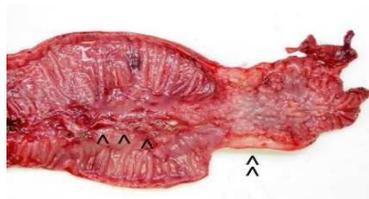


Figure 8 : Pièce de résection iléale (14)

Pièce de résection iléo-cæcale. Sténose de l'iléon terminal et fistule

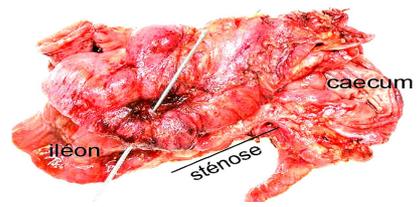


Figure 9 : Pièce de résection iléo-caecale (14)

8) Critères biologiques (2)

Un bilan initial permet :

- De poser le diagnostic de la maladie de Crohn mais en aucun cas il n'existe de paramètre biologique spécifique de la maladie de Crohn.
 - D'évaluer la sévérité de la poussée initiale de la maladie, afin d'établir un état initial des lésions le plus complet et précis possible ;
 - De permettre d'éliminer une diarrhée infectieuse ou parasitaire ;
 - De rechercher des complications éventuelles ;
 - De rechercher d'autres maladies complémentaires et tenir compte de leurs prises en charge vis à vis du traitement de la maladie de Crohn ;
 - De planifier, avec le patient, le suivi au long cours de la maladie. Qui consiste en une ou plusieurs consultations médicales des suivis biologiques, endoscopies, des examens complémentaires...etc.
-
- *Bilan Hématologique*

Le plus souvent, la maladie de Crohn est détectée lors d'une poussée. Le médecin traitant commence par examiner le patient et l'interroge sur ses symptômes. Pour confirmer le diagnostic, il effectue un bilan initial.

Celui-ci commence par un bilan sanguin :

- Anémie, par carence martiale pure ou associée à une composante inflammatoire (vitaminoprive, ferriprive, inflammatoire).
- Marqueurs de l'inflammation : CRP, augmentation du VS, du fibrinogène ou de l' α 2-globuline.
- Perturbation hydroélectrolytiques, en cas de diarrhée.
- Créatininémie (à la recherche d'une néphropathie).
- ALAT, gamma-GT (pour une fonction hépatique initiale), avec les phosphatases alcalines (suspicion d'une cholangite sclérosante).
- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

L'état nutritionnel et recherche de carences en vitamines et micronutriments permettent de rechercher une dénutrition précoce : pré-albumine, vitamine B12 et folates sériques.

- **Bilan parasitologie et bactériologique**

Si la diarrhée persiste, une coproculture et un examen parasitologie des selles seront recherchés pour ainsi écarter la piste de la parasitose ou de la diarrhée infectieuse (amibiase, giardiase...).

9) Critères morphologiques

- Examens endoscopiques

Les examens endoscopiques ont une place primordiale pour le diagnostic positif et différentiel des MICI : pour évaluer l'étendue et l'intensité des lésions, pour le pronostic, l'évaluation de la réponse au traitement et la surveillance de la dysplasie.

La coloscopie doit explorer tout le colon et la dernière anse iléale. Elle permet d'évoquer le diagnostic devant une atteinte colique segmentaire avec des intervalles de muqueuse saine ou en cas d'atteinte de la dernière anse iléale. Dans les formes sévères les ulcérations sont profondes et fissuraires. (13)

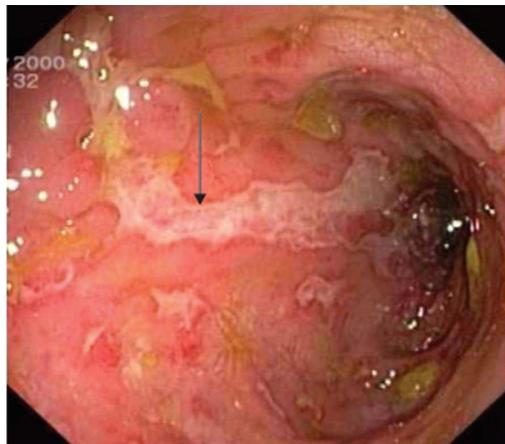


Figure 10 : Ulcération en carte de géographie (flèche). (15)

L'iléo-coloscopie permet également la réalisation de biopsies en zone saine et en zone pathologique (recherche histologique de granulomes géognoto cellulaires sans nécrose caséuse caractéristiques mais souvent absents). Elle permet d'évaluer l'intensité de la poussée ainsi que l'étendue des lésions. Elle permet en dehors des poussées de dépister les lésions précancéreuses ou cancéreuses à long terme.

De même, une fibroscopie œso-gastro-duodénale n'est pas systématique dans le bilan initial de la maladie de Crohn, peut être réalisée pour rechercher une localisation haute de la maladie.(16)

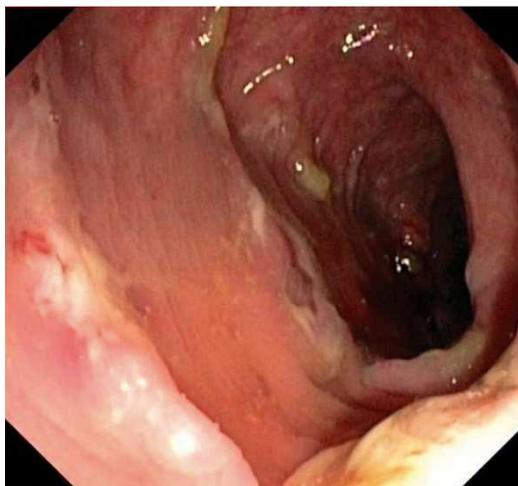


Figure 11 : Maladie de Crohn colique avec ulcères superficiels. (12)

- Autres examens paracliniques (8,17)

L'exploration de l'intestin grêle peut faire appel à un transit baryté de l'intestin grêle, un trochantérienne ou une entéro-IRM et dans certains cas difficiles, un examen par vidéo-capsule.

Le transit baryté de l'intestin grêle met en évidence, au niveau des zones atteintes une disparition des plis, des images d'addition traduisant les ulcérations, de soustraction correspondant à l'œdème et à l'épaississement pariétal. Cet examen pourra également retrouver des sténoses de degré et de longueur variables, siégeant le plus souvent au niveau de la jonction iléo-cæcale, ou d'éventuel trajet fistuleux.

L'exploration des éventuelles lésions (abcès ou fistules) de la région ano-périnéale se fait par IRM, permettant un bilan plus précis. L'entéro-IRM est l'examen de référence dans le bilan initial de la MC pour la détection de l'extension des lésions, la recherche de sténose, et l'atteinte pénétrante avec la recherche de fistules et d'abcès. Cet examen non irradiant est utile dans l'évaluation de la réponse aux traitements et peut être utilisé pour le diagnostic de la récurrence endoscopique en postopératoire. Il a montré son importance en préopératoire en diminuant le taux de récurrence de fistules par l'amélioration du drainage chirurgical.

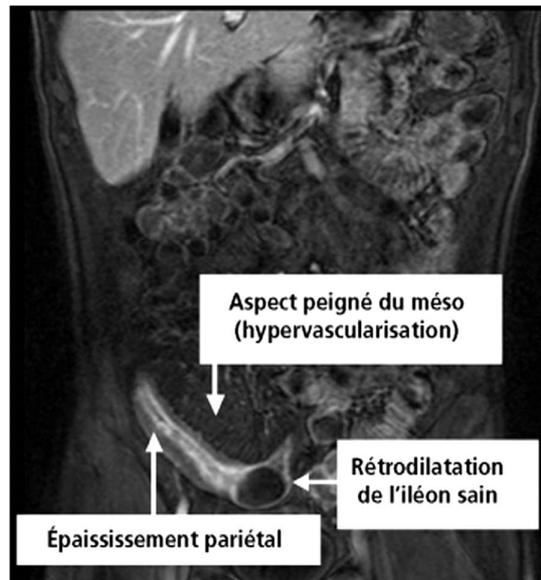


Figure 12 : Aspect radiologique (entéro-IRM) de l'iléon terminal. (15)

L'échographie digestive est un examen fiable, non irradiant, sensible pour l'examen de la région iléocœcale, du côlon droit, du côlon gauche et du sigmoïde. L'échographie endoanale peut être une alternative à l'IRM, avec également une très bonne sensibilité pour les fistules, mais une moins bonne détection des abcès. Ces deux examens sont indispensables pour l'évaluation de la réponse des fistules sous traitement.

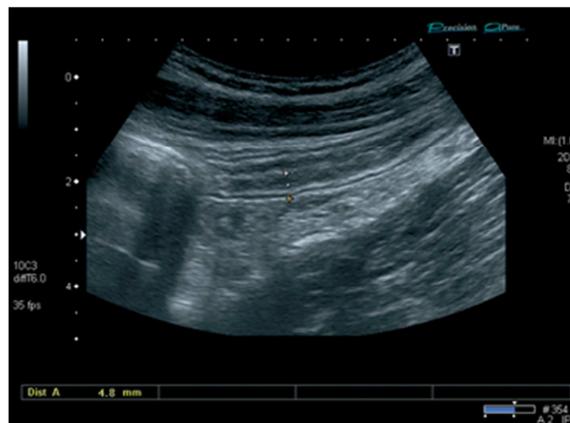


Figure 13 : Aspect échographique d'une iléite dans la maladie de Crohn. (8)

La vidéocapsule est recommandée en cas de suspicion diagnostique après une fibroscopie normale. Sa sensibilité est supérieure aux examens en coupe (entéro-IRM et entéroscanner), notamment pour les lésions muqueuses.



Figure 14 : Ulcère jéjunal visualisé en vidéocapsule grêle. (8)

L'entéroscanner est un examen très sensible mais l'irradiation doit limiter son utilisation. Le seul avantage de l'entéroscanner par rapport à l'IRM est la détection d'une perforation digestive.

Selon l'étude EPIMAD, le délai de diagnostic de la maladie de Crohn est long, il est posé dans 42% avant le 3ème mois suivant l'apparition des symptômes et dans 27,5% après la première année. On a pu constater que près de 80% des maladies de Crohn étaient diagnostiquées par les gastro-entérologues libéraux, 13% par les gastroentérologues des hôpitaux généraux et 7% par les gastroentérologues universitaires.

Tableau 8 : Comparaison des données socio-démographiques et cliniques selon l'âge au diagnostic dans la maladie de Crohn. G1 < 17 ans ; G2 17-39 ans ; G3 40-59 ans et G4 > 60 ans. (8)

Au diagnostic de MC	G1 (N=689)	G2 (N=4678)	G3 (N=1175)	G4 (N=367)
Diarrhée (%)	70	79	69	60
Rectorragies (%)	30 5	32 3	34 4	44 7
Fistule anale (%)	83	82	73	59 7
Douleurs abdominales (%)	20	12	13	45
Signes extra digestifs (%)	64	59	42	18
Perte de poids (%) Fièvre (%)	34	25	22	
Localisation iléale (L1) %	14	17	17	10
Localisation colique (L2) %	20	25	40	65
Localisation Iléo-colique (L3) %	66	58	43	25

- Examens histologiques

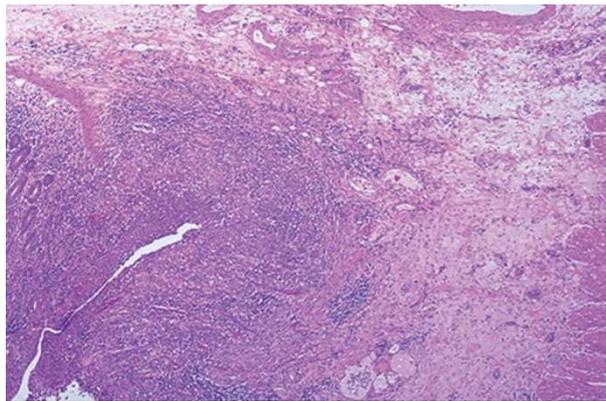


Figure 15 : Aspect histologique de maladie de Crohn. (8)

L'examen des prélèvements biopsiques réalisés au cours des examens endoscopiques, ou chirurgicaux permet de faire des diagnostics différentiels, de porter le diagnostic de la MC et ainsi de préciser l'étendue des lésions. Pour cela un diagnostic microscopique est nécessaire.

Les recommandations européennes de l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) préconisent de réaliser pour le diagnostic au moins deux biopsies sur chacun des six segments (iléon terminal, côlon droit, transverse, côlon gauche, sigmoïde et rectum), au niveau des zones inflammatoires mais également au niveau des zones saines. (17)

A la biopsie, au niveau de la muqueuse, on observe une atteinte discontinue qui est variable d'un fragement à un autre dans la même partie du tube digestif, présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose centrale de type caséux. Les granulomes sont des groupements de cellules contenant en proportions variables des cellules épithélioïdes des cellules géantes et des lymphocytes.

Ces granulomes sont très évocateurs de maladie de Crohn, mais ne sont retrouvés que dans environ 30 % des cas.

Il n'a de valeur diagnostique discriminante entre la CU et la MC que s'il comporte plus de cinq cellules épithélioïdes (avec ou sans cellule géante), situées à distance de cryptes rompues, volontiers à la base de la muqueuse ou dans des nodules lymphoïdes. La présence d'une cellule géante isolée, profonde, et distante des zones ulcérées a la même valeur.

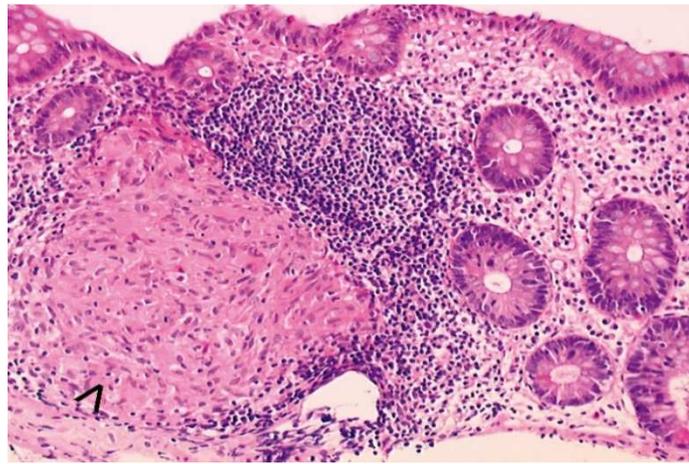


Figure 16 : Muqueuse colique avec un infiltrat inflammatoire (amas lymphoïde) et un granulome épithélioïde sans nécrose (flèche). (15)

Ces granulomes peuvent être observés dans toutes les couches de la paroi. Au niveau de la paroi, on étudie une inflammation transmurale qui atteint toutes les couches pariétales, de la muqueuse à la sous séreuse avec hyperplasie lymphoïde, c'est-à-dire qu'on observe des follicules lymphoïdes dans toute l'épaisseur de la paroi, une ulcérations profonde, fissuraire, parfois fistules faisant communiquer le segment digestif atteint avec un autre segment du tube digestif ou un autre organe.

Le granulome est plus fréquent chez les patients jeunes et dans les atteintes intestinales basses. Ces granulomes ne sont pas spécifiques de la maladie et peuvent se voir dans d'autres pathologies plus rares et avec un contexte clinique différent (tuberculose intestinale, sarcoïdose, yersiniose...).(18)

Dans la maladie de Crohn

- L'atteinte est segmentaire ou plurisegmentaire, avec intervalles de côlon sain, épargnant éventuellement le rectum.
- Les lésions endoscopiques sont plus profondes.
- Toute la paroi est atteinte, principalement la sous-muqueuse.
- Il y a association fréquente d'une atteinte du grêle.
- Il y a de façon inconstante mais spécifique des granulomes à l'examen anatomopathologique.

Tableau 9 : Critères morphologiques de la maladie de Crohn.

Critères	Cliniques	Radiologiques	Endoscopiques	Biopsies	Pièces de résection
Lésions discontinues ou segmentaires		+	+		+
Aspect en pave ou ulcères longitudinaux		+	+		+
Inflammation transmurale	+	+		+	+
Granulomes non caséeux				+	+
Fissures et fistules	+	+			+
Lésions péri-anales	+				

10) Diagnostiques différentiels

- Difficultés diagnostiques au stade initial de la maladie

Au stade initial de la maladie, le diagnostic différentiel le plus important des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est la colite infectieuse.

La colite infectieuse peut mimer des aspects tant que sur le plan macroscopique que microscopique. Les stades précoces ne présentent que peu ou pas de critères diagnostiques. On note la présence d'une plasmocytose basale.

- Distinction entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

L'interrogation n'est pas évidente face aux différences entre maladies de Crohn et la rectocolite hémorragique en termes d'exposition environnementale. L'apparition de la recto-colite hémorragique survient 10 à 15 ans avant celle de maladie de Crohn dans les pays en voie de développement.

Ceci peut suggérer :

- Des facteurs de risque différents pour les deux maladies
- Un seul facteur de risque pour les deux maladies mais avec une latence très grande d'apparition de la maladie de Crohn
- Un facteur de risque partagé entre les deux maladies et un deuxième facteur supplémentaire pour la maladie de Crohn.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Toutes deux se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif. Dans la maladie de Crohn, cette inflammation peut être localisée à l'ensemble du système digestif de la bouche à l'anus, même si c'est au niveau de l'iléon et du côlon qu'on la retrouve le plus souvent. Dans la rectocolite hémorragique, elle est localisée au niveau du rectum et du côlon.

Pour progresser dans le diagnostic, on peut s'aider d'arguments épidémiologiques, sérologiques et morphologiques.

D'un point de vue épidémiologique, la rectocolite hémorragique est le plus souvent une maladie de l'adulte non-fumeur (ou ex-fumeur), non appendicectomie.

D'un point de vue sérologique, les anticorps Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA) sont plutôt positifs dans la rectocolite hémorragique et les anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) plutôt positifs dans la maladie de Crohn. Malheureusement, la moitié des malades environ ayant une MICI in-classée ont un statut ANCA-/ASCA-.

D'un point de vue morphologique, la découverte de lésions en amont de la valvule de Bauhin (point de jonction entre iléon et le cæcum) aide à porter le diagnostic de maladie de Crohn.

Il peut s'agir de la découverte de lésions inflammatoires endoscopiques et/ou radiologiques œso-gastro-duodénales et/ou de l'intestin grêle (notamment par vidéo-capsule), de granulomes en muqueuse saine ou malade, enfin de lésions histologiques d'un type particulier de gastrite focale. La distinction entre ces deux types de MICI est importante lorsqu'une chirurgie d'exérèse est envisagée, sinon la trame thérapeutique est comparable.(19)

Tableau 10 : Distinction entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique.

	Caractéristiques typiques de la RCH	Caractéristiques typiques de la MC
Cliniques	Diarrhées fréquentes de petit volume, avec besoins impérieux En général, diarrhées sanglantes	Diarrhées accompagnées de douleurs abdominales et de malnutrition Stomatite Masse abdominale Lésions péri-anales
Endoscopiques et radiologiques	Inflammation colique superficielle diffuse Atteinte du rectum mais peut être inégale Erosions et ulcères superficiels Saignement spontané	Lésions asymétriques transmursales Principalement atteinte de l'iléon et du côlon droit Aspect pavimenteux Ulcères longitudinaux Fissures profondes
Histopathologiques	Inflammation diffuse de la muqueuse ou de la sous-muqueuse Déformation de l'architecture des cryptes	Inflammation granulomateuse Fissures ou ulcères aphtoïdes présents ; inflammation transmurale fréquente
Marqueurs sérologiques	Anticorps anticytoplasme des polynucléaires	Anticorps anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>

Tableau 11 : Les éléments endoscopiques et histologiques entre la maladie de Crohn et RCH. (15)

	Maladie de Crohn	RCH
<i>Présence de lésions inflammatoires de l'œsophage à l'iléon terminal</i>	Des lésions inflammatoires nettes ¹ (surtout ulcérées et/ou comportant des granulomes), sont spécifiques de maladie de Crohn (sauf iléite terminale modérée sur quelques cm)	Iléite terminale modérée sur quelques cm, dite iléite de reflux, seule possible
<i>Lésions ano-périnéales</i>	Ulcérations canalaires anales, pseudomariques ulcérées, fissures multiples, abcès/fistules complexes, quasi-spécifiques de maladie de Crohn	Fissures postérieures et abcès/fistules simples seules admises
<i>Topographie et distribution des lésions coliques</i>	Lésions typiquement : – segmentaires et multifocales – discontinues, c'est-à-dire ménageant des plages muqueuses macroscopiques ou microscopiques saines	Lésions typiquement homogènes et continues depuis le haut du canal anal jusqu'à la limite d'amont des lésions, souvent abrupte Possible foyer lésionnel péri-appendiculaire en cas de RCH gauche
<i>Type des lésions macroscopiques</i>	Ulcérations aphtoïdes plutôt observées au cours de la maladie de Crohn Rails longitudinaux évocateurs de maladie de Crohn	Aspect inflammatoire continu de la muqueuse, parsemé d'ulcérations de profondeur variée en cas d'atteinte plus sévère
<i>Type des lésions microscopiques</i>	Mucosécrétion en général conservée, au moins en certains endroits des territoires lésés Fissures en zigzag évocatrices de maladie de Crohn Granulomes épithélioïdes complets ² (sauf granulomes à corps étrangers) spécifiques de maladie de Crohn	Forte déplétion en mucus Diminution de la densité des cryptes Surface muqueuse villeuse

¹ Sauf lésions attribuables à une autre cause (exemple : gastrites et ulcérations gastro-duodénales compliquant une infection à *Helicobacter pylori*).

² En un point quelconque du tube digestif (y compris en territoire macroscopiquement sain et dans la région ano-périnéale).

- **Distinction entre Maladie de Crohn et colite indéterminée**

Dans 10 à 20 % des premières poussées de Maladie inflammatoire chronique de l'intestin-colique pure (jusqu'à 50 % en cas de colite grave inaugurale), il n'est pas possible de trancher entre les diagnostics de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique : on parle alors de MICI in-classée.

Le problème ne se pose que face à une colite sans intervalle de muqueuse saine. Une atteinte du grêle ou de l'anus ou intervalles sains sont (habituellement) le témoin d'une maladie de Crohn, excepté la gastrite focale et Iléite terminale de reflux. On parle alors de colite indéterminée.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin regroupent : la maladie de Crohn et la recto-colite ulcéro-hémorragique. Une troisième entité peut être ajoutée, la « colite indéterminée ». Les lésions atteignent principalement la région iléo-colique mais peuvent toucher tout le tube digestif, de la bouche à l'anus.

Ces colites indéterminées sont difficiles à classer car la plupart aboutissent à un diagnostic définitif de colites ulcéreuses (80 % à 60 % des cas) ou de maladie de Crohn (20 à 40 % des cas).

- **Colite ulcéreuse**

La colite ulcéreuse est une maladie granulomateuse non inflammatoire chronique impliquant au moins le rectum qui peut se propager de façon continue tout au long du côlon. Le diagnostic repose sur des critères cliniques, endoscopiques et histologiques.

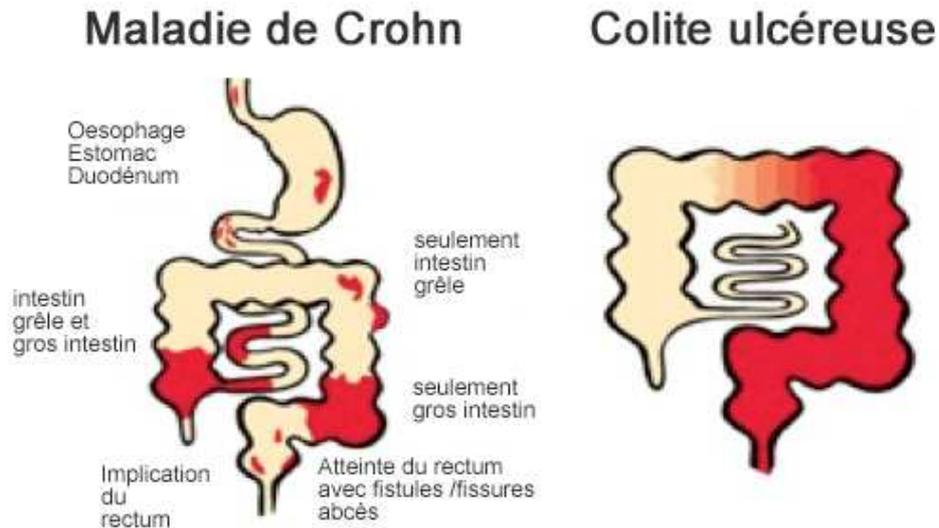


Figure 17 : Maladie de Crohn et Colite ulcéreuse.(20)

Les difficultés du pathologiste à distinguer la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn sont rencontrées dans des situations cliniques bien précise :

- Effets de traitements antérieurs
- Maladie quiescente peu active
- Colite fulminante/ iléite de reflux
- Atteintes bifocales (appendiculaire + gauche)
- Association à une colite infectieuse/ ischémique...

- **Colite médicamenteuse**

Il faut savoir qu'une première poussée concomitante à une prise récente d'AINS est possible ; elle ne sera affirmée que sur l'évolution au long cours de la maladie après retrait du médicament. L'implication d'une colite à une prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien ne relève pas de l'histologie, mais de la clinique. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion.

- **Colite aiguë grave**

Une maladie de Crohn extensive peut se présenter sous la forme clinique d'une colite aiguë grave (définie par les critères de Truelove et Witts tenant compte du nombre de selles sanglantes, de la température, du pouls, de l'hémoglobémie et de la CRP). C'est une complication classique des MICI, plus particulièrement de la rectocolite hémorragique, chez 10 à 15% des malades. Elle peut être observée dans la maladie de Crohn et certaines colites infectieuses comme la colite à clostridium difficile qui peut compliquer également une MICI.

- **Fistules ano-périnéales**

Elles sont souvent complexes et doivent être évaluées lors d'un examen par un opérateur expérimenté et une IRM pelvienne. Le traitement fait appel au drainage des abcès et à l'efficacité des TNF alpha. Les fistules recto-vaginales ne nécessitent pas de traitement local si elles sont basses et si la maladie intestinale est bien contrôlée. Les fistules hautes sont traitées par lambeau d'avancement ou interposition musculaire.

- **Manifestations extra-intestinales**

Rhumatologiques : les arthropathies périphériques évoluent parallèlement aux poussées intestinales, en dehors des arthrites poly articulaires des doigts qui peuvent évoluer isolément. La spondylarthrite ankylosante évolue de façon indépendante des poussées.

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est suspectée sur des données biologiques (cholestase anictérique) et son diagnostic repose sur la cholangio-IRM. L'existence d'une CSP augmente le risque de cholangiocarcinome et de cancer colorectal (coloscopies régulières de dépistage dès le diagnostic).

11) Classement des différentes formes

La classification de Vienne résulte de l'âge de début de la maladie de Crohn (A), de l'emplacement de la maladie (L), et du comportement de la maladie (B) comme les éléments phénotypiques prédominants.

Bien que la classification de Vienne ne soit pas toujours utilisée dans la pratique clinique, la révision de la classification de Vienne-Montréal n'a pas changé les trois paramètres prédominants : l'âge au moment du diagnostic, l'emplacement et le comportement, mais des modifications au sein de chacune de ces catégories ont été faites.

La classification de Montréal permet de classer l'apparition de la maladie selon l'âge d'apparition : A1 pour l'âge du diagnostic de 16 ans ou moins, alors que A2 et A3 pour l'âge du diagnostic à 17- 40 ans et > 40 ans. Ces résultats peuvent refléter la présence de biomarqueurs spécifiques mais aussi peuvent illustrer l'importance de cette cohorte dans l'identification de marqueurs génétiques et sérologiques nouveaux. La modification de cette classification avait pour but de permettre l'enquête et l'étude des maladies d'apparition pédiatrique. (21)

La classification phénotypique de Montréal est fréquemment utilisée pour caractériser les différentes présentations de la maladie, importantes pour évaluer le risque évolutif.

Cette classification distingue les formes :

- Localisation : L1= iléon terminal, L2=côlon, L3=iléon-côlon, L4=localisation digestive haute
- Trois présentations cliniques : B1= non sténosante, non perforante, B2 = sténosante, B3= perforante
- Lettre p est ajoutée en cas d'abcès ou de fistule péri-anale.

Chez un même patient, la localisation reste généralement stable avec le temps. Tandis que la présentation clinique change, passant le plus souvent d'une forme inflammatoire (non sténosante, non perforante) à une forme sténosante ou fistulisante. (2)

Tableau 12 : Classification de Montréal et de Paris pour la maladie de Crohn. (22)

	Montréal	Paris
Âge au diagnostic	A1 : < 17 ans	A1a : < 10 ans
	A2 : 17-40 ans	A1b : 10-17 ans
	A3 : > 40 ans	A2 : 17-40 ans
		A3 : > 40 ans
Localisation	L1 : iléon +/- cœcum	L1 : 1/3 distal de l'iléon +/- cœcum
	L2 : côlon seul	L2 : côlon seul
	L3 : iléon et côlon	L3 : iléon et côlon
	L4 : tube digestif haut*	L4a : tube digestif au-dessus du Treitz* L4b : jéjunum et/ou 2/3 proximal de l'iléon*
Évolution	B1 : inflammatoire	B1 : inflammatoire
	B2 : sténosante	B2 : sténosante
	B3 : fistulisante	B3 : fistulisante
	P : maladie périnéale	B2B3 : sténosante ET fistulisant, en un ou plusieurs sites et au cours de la maladie P : maladie périnéale
Croissance	-	G0 : pas de retard de croissance G1 : retard de croissance

* Les classifications L4 peuvent coexister avec les classifications L1, L2 ou L3

Tableau 13 : Comparaison des données socio-démographiques et cliniques selon l'âge au diagnostic dans la maladie de Crohn. G1 < 17 ans ; G2 17-39 ans ; G3 40-59 ans et G4 > 60 ans. (8)

Au diagnostic de MC	G1 (N=689)	G2 (N=4678)	G3 (N=1175)	G4 (N=367)
Localisation iléale (L1) %	14	17	17	10
Localisation colique (L2) %	20	25	40	65
Localisation Iléo-colique (L3) %	66	58	43	25
Type inflammatoire B1	72	66	69	78
Type sténosant B2	24	30	23	17
Type pénétrant B3	4	4	8	5

II. Physiopathologie

La cause de la maladie de Crohn reste inconnue, il s'agit d'une maladie cryptogénétique. C'est à dire qui s'oriente vers l'existence de facteurs environnementaux (tabac, alimentation) et favorisants (infections, flores) qui, sur un terrain génétiquement prédisposé, vont entraîner une cascade de réactions qui va aboutir à l'apparition de la maladie.

Même si la cause de la maladie de Crohn n'est pas entièrement comprise, cela peut être dû à une combinaison de facteurs.

1) Facteurs génétiques

Formes familiales



La fréquence des formes familiales de MC varie de 8 à 40 % selon les études. Le risque de développer une maladie de Crohn est quatre à six fois plus important lorsque l'un des parents en est atteint. Le risque d'avoir la maladie de Crohn est dix fois plus important si les descendants sont touchés. (23)

Les études ultérieures ont confirmé que la prédisposition aux MICI était en partie génétique, ce qui explique la présence d'agrégations familiales de ces maladies et la concordance entre jumeaux monozygotes.

En outre, l'âge d'apparition de la maladie de Crohn est généralement plus tôt chez l'enfant que chez le parent : ce phénomène est connu sous le nom « d'anticipation génétique ». On croit que l'anticipation génétique est présente dans les formes familiales de la maladie de Crohn.

Dans les études parent-enfant, le parent initialement atteint est souvent plus âgé que l'enfant au moment de la pose du diagnostic. De plus, la maladie semble gagner en gravité à chaque génération : des lésions iléales et périanales plus fréquentes.

Ce qui étaye l'hypothèse selon laquelle la maladie de Crohn se manifeste chez des personnes qui sont d'abord prédisposées génétiquement, puis exposées à un facteur environnemental courant, encore inconnu.(24)

Facteurs exogènes environnementaux

La maladie de Crohn est fréquente dans les pays développés et plus rare dans les pays en voie de développement. Les disparités d'incidence observées entre populations peuvent être expliquées par l'adoption du mode de vie occidental moderne.

Au début de l'épidémie, la maladie affecte les populations aisées et urbaines puis elle se généralise avec le temps à toute la population. Mais l'adoption du mode de vie occidental moderne modifie drastiquement tous les aspects de la vie : loisirs, vêtements, voyages, alimentation, transports, médicaments, polluants, etc.

Tous ces changements sont liés entre eux et il est donc difficile de savoir lequel est le plus important. On ne connaît donc pas les facteurs de risque environnementaux ayant un rôle étiologique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Il est de ce fait conseillé aux malades de mener une vie la plus normale possible.

Données génétiques (25–27)

Sur cette base plusieurs équipes ont initié une démarche d'identification des gènes de susceptibilité à la maladie de Crohn. Les chercheurs ont ainsi pu localiser un gène de susceptibilité à la maladie en 1996, dans la région péri-centrométrique du chromosome 16, IBD1. La poursuite de cette approche de clonage positionné nous a permis d'identifier un gène à l'époque inconnu et dont plusieurs mutations étaient associées avec la maladie.

Ce nouveau gène portant initialement le symbole IBD1 du fait de son rôle dans les maladies inflammatoires de l'intestin, mais le gène spécifique n'a pas été identifié.(28)

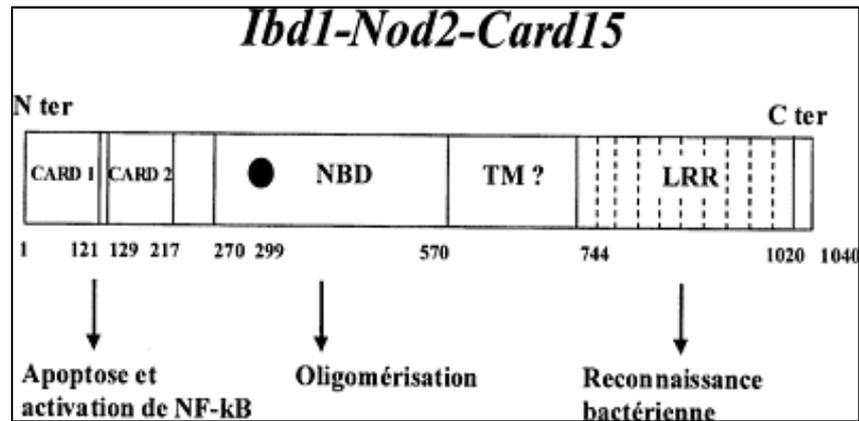


Figure 18 : Représentation schématique de la protéine Card15/Nod2. (28)

Un nouveau gène a été identifié : le gène NOD2. Il est situé en position 16q12 du chromosome 16. Une mutation du cadre de lecture est associée à la maladie de Crohn provoquant une insertion de la cytosine, 3020insC, devrait coder une protéine de NOD2 tronquée. Des études cliniques ont identifié la production défectueuse de l'interleukine 10 (IL-10) chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui portent la 3020insC mutation, ce qui suggère que 3020insC peut être une perte de fonction mutation.(29)

La protéine NOD2 active le facteur nucléaire NF-KB, ce qui rend sensible aux lipopolysaccharides bactériens et serait responsable de 15% des cas. Ces résultats impliquent NOD2 dans la susceptibilité à la maladie de Crohn et suggèrent un lien entre une réponse immunitaire innée à des composants et le développement des maladies bactériennes.

Les mutations de NOD2 sont bien identifiées et elles restent, les facteurs de risque les plus forts et les plus spécifiques de la MC. Trois allèles de risque pour la maladie de Crohn (Arg702Trp (C / T) Gly908Arg (G / C) et 980fs981 (- / C), ont récemment été identifiés dans le CARD15 / gène NOD2 sur le chromosome 16.

L'un des gènes de susceptibilité dans la maladie de Crohn est CARD15. Le gène *CARD15* code une protéine intra-cytoplasmique relativement ubiquitaire, exprimée dans les monocytes/macrophages mais également dans les cellules épithéliales, les cellules dendritiques et les lymphocytes T. Cette protéine contient deux domaines de recrutement et d'activation des caspases situés en N-terminal (CARD, *caspase-recruitment domain*), un domaine de liaison aux nucléotides (NBD, *nucleotide-binding domain*) dans la partie médiane et un domaine C-terminal composé de motifs répétés, riches en leucines (LRRs, *leucin-rich repeats*).

Les principales mutations impliquées dans la maladie de Crohn sont situées dans le dernier domaine, LRR. Les mutations ont été trouvées associées à la clairance des bactéries invasives défectueuse, l'accumulation de la flore gastro-luminale et des muqueuses. Une réponse immunitaire exagérée à cause de sur activation de NF- κ B.

La reconnaissance des composants bactériens déclenche une cascade d'événements dans le cytoplasme de la cellule aboutissant à l'activation de la voie de transduction du signal NF- κ B avec la migration de NF- κ B dans le noyau cellulaire et la transcription de nombreux gènes dont ceux codant des cytokines inflammatoires, de chimiokines, responsables de l'inflammation. La protéine CARD15 pourrait donc intervenir dans la régulation de l'inflammation induite par les bactéries, c'est-à-dire, dans la protection de l'hôte contre les pathogènes.

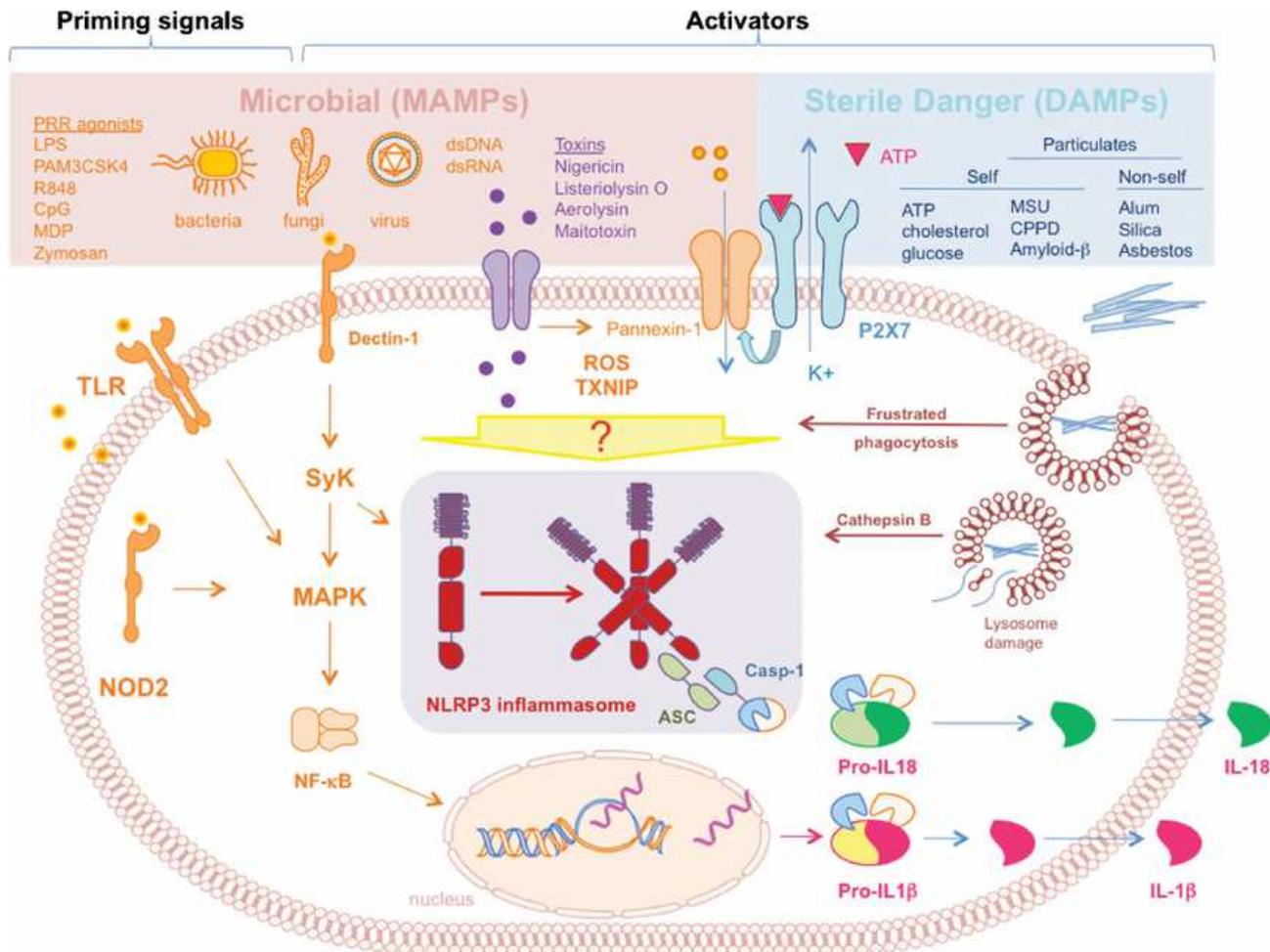


Figure 19 : Fonction proposée de CARD15 dans la régulation de l'inflammation par l'intermédiaire de l'activation de la voie NF-κB en réponse à différents composants bactériens (30)

Une étude a été menée sur une soixantaine de patients atteints de la maladie de Crohn et une trentaine de volontaires en bonne santé. On a pu observer que l'expression du gène CARD15 dans les cellules mononucléaires du sang périphérique chez les patients atteints de la maladie de Crohn était significativement plus élevée que dans le groupe témoin et aussi chez les patients atteints de la maladie d'une durée comprise entre douze et soixante mois. La durée de la maladie et l'âge des patients semblent être les facteurs les plus importants qui influent sur l'expression de CARD1.

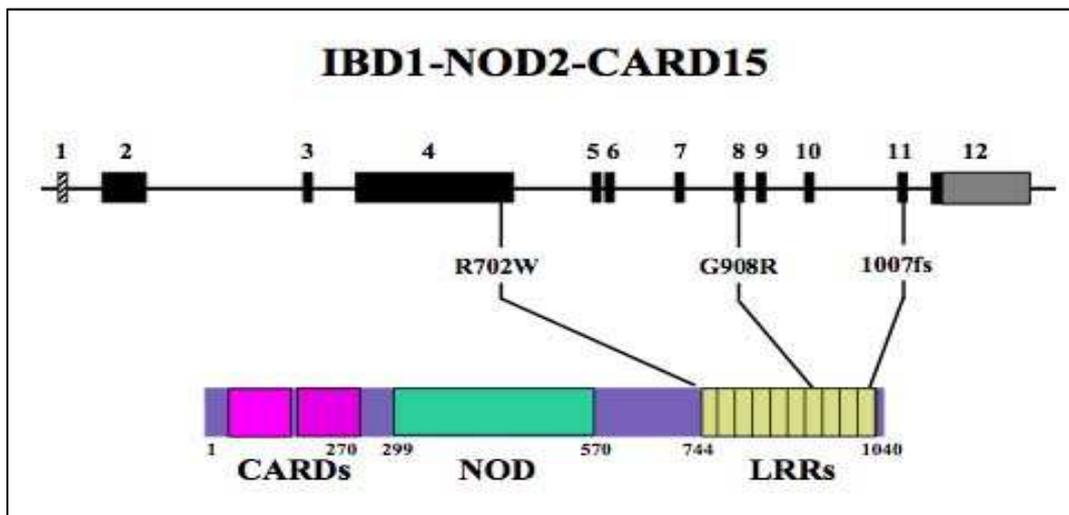


Figure 20 : Représentation schématique du gène et de la protéine Card15/Nod2 et les 3 mutations les plus fréquentes.(31)

Les mutants CARD15 ont été trouvés à des taux plus élevés dans les familles affectées et sont associés à une augmentation du risque relatif 2-4 fois chez les individus hétérozygotes et augmentation du risque relatif de 20-40 fois dans les individus homozygotes.

Certaines associations permettant d'évoquer des mécanismes comme les mutations du gène NOD2 sont associées à la fois à la maladie de Crohn, à la surinfection du liquide d'ascite chez le cirrhotique, à la mortalité liée au choc septique, aux complications des greffes de moelle osseuse, au risque de greffe intestinale en cas de syndrome du grêle court et au rejet de greffe intestinale.

Le dénominateur commun de cette liste semble être un excès de perméabilité intestinale qui est effectivement altérée en cas de déficit de NOD2. (32,33)

2) Facteurs environnementaux

Facteurs non infectieux

Le tabac

Le tabac favorise le développement de la maladie de Crohn. Au moment du diagnostic, la proportion de fumeurs actifs dépasse 50% en cas de maladie de Crohn. Le fait de fumer multiplie par deux le risque de développer la maladie. Les patients fumeurs ont des poussées plus rapprochées, des récurrences post-chirurgicales plus rapides et la nécessité plus fréquente d'un traitement immunosuppresseur que les non-fumeurs. L'évolution de la maladie est beaucoup plus sévère, en termes de poussées, de recours aux traitements corticoïdes, immunosuppresseurs, aux interventions chirurgicales, les récurrences post opératoires étant plus fréquentes. Le tabac est en effet le seul facteur de risque exogène universellement reconnu pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.(34)

Inversement, l'arrêt du tabac a un effet très favorable : un an après le sevrage, l'évolutivité de la maladie et les recours thérapeutiques diminuent, comme si les patients n'avaient jamais fumé, et ce résultat favorable perdure des années. Le sevrage tabagique est donc devenu une partie intégrante de la prise en charge de sa maladie de Crohn. (35)

Les conditions d'hygiène

L'hypothèse de l'hygiène, comme une explication possible, vient d'observations sur l'augmentation de l'incidence des maladies inflammatoires de l'intestin, tant dans les pays développés et en développement. Ceci a coïncidé avec l'amélioration de l'hygiène au cours de la 20^{ème} siècle. Cela comprend l'accès à l'eau potable, un robinet d'eau chaude, une taille de la famille plus petite et donc moins de surpeuplement, la nourriture non contaminée et les produits d'hygiène.

Néanmoins, Strachan (1989) fut le premier à lier l'hypothèse de l'hygiène à l'augmentation des maladies allergiques. Il fait état d'une relation inverse entre la taille de la famille et le développement de maladies atopiques. L'amélioration du niveau de vie dans les pays industrialisés pourrait en réduisant l'exposition aux agents infectieux dans l'enfance induire une fragilité immunitaire chez l'adulte et favoriser la survenue de maladies allergiques, auto-immunes telles la maladie de Crohn. Si l'enfant vient alors en contact avec un agent pathogène infectieux plus tard dans la vie (exposition retardée), une réponse immunitaire inappropriée

est déclenchée qui pourrait conduire à l'élaboration d'un processus inflammatoire anormale ou inefficace.

L'alimentation

Le rôle de l'alimentation est soutenu par la fréquence plus élevée des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en Europe et Amérique du Nord où la consommation de sucres raffinés, saccharose (sucre, boissons sucrées, sucreries...) est plus importante et la consommation de fibres moindre. Mais aucune certitude n'a pu être établie. La localisation intestinale de l'inflammation suggère que l'alimentation peut jouer un rôle.

Certains aliments peuvent aggraver les symptômes chez certaines personnes. Il n'y a pas de régime alimentaire particulier que les patients atteints de la maladie devraient suivre (même s'il est toujours conseillé de manger une alimentation équilibrée).(36)

Facteurs infectieux

Agent infectieux intestinaux spécifiques

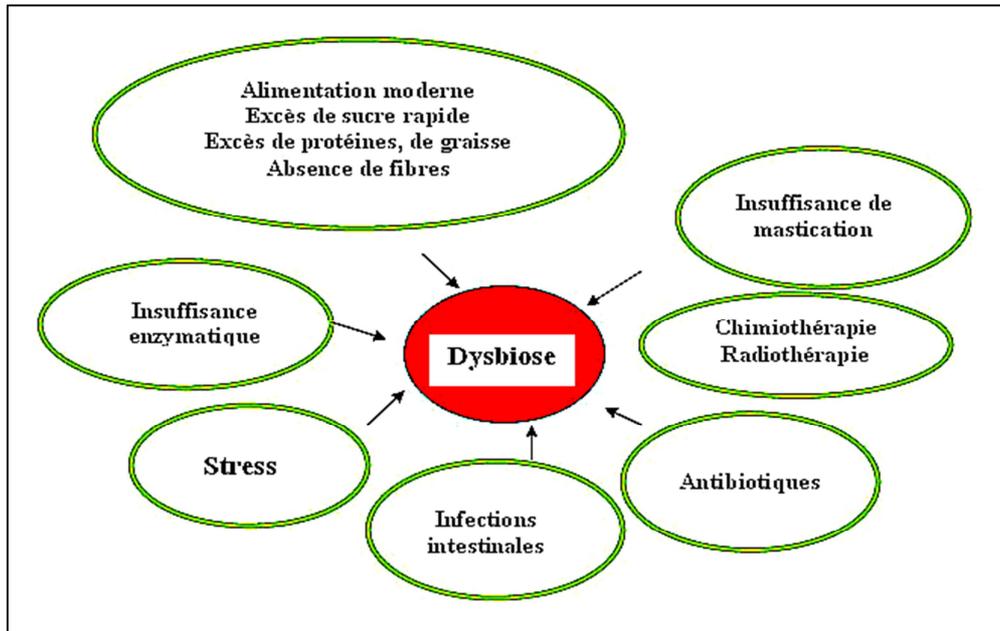


Figure 21 : Un déséquilibre de la flore ou dysbiose. (37)

Les MICI sont associées à un déséquilibre du microbiote intestinal connu sous le nom de dysbiose. C'est un déséquilibre du microbiote associé à des conséquences néfastes pour l'hôte. En particulier, la maladie de Crohn est associée à un excès des protéobactéries (*Escherichia coli* et *Bacteroides*) et un déficit de bactéries du phylum des *Firmicutes* (des bactéries gram +). Parmi les *Firmicutes*, une réduction de l'abondance du commensal *prausnitzii* de *Faecalibacterium* chez les patients a été bien illustré. *F. prausnitzii* vit dans la muqueuse intestinale et médie les activités anti-inflammatoires par la production d'une protéine ayant des propriétés immunomodulatrices.

D'autres rapports indiquent également une réduction des *Dialister* invisus, *Clostridium* grappes, lactobacilles et des bifidobactéries fécales chez les patients. *Clostridia*, notamment IV et XIV, sont les principales bactéries butyrate productrices dans l'intestin. Butyrate est une source de combustible importante pour les cellules épithéliales du côlon et exerce une activité anti-inflammatoire par la suppression des NFkB de signalisation.

Tableau 14: Les différents bactéries de la dysbiose chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

(33)

Les bactéries	Commentaire
<i>Firmicutes (F. prausnitzii)</i>	Diminution
<i>Bifidobacterium (Bifidobacterium adolescentis)</i>	Diminution
<i>Clostridium</i> grappes (IV et IXV)	Diminution
<i>D. invisus</i>	Diminution
Lactobacilles	Diminution
<i>Entérobactéries (E. Coli)</i>	Augmentation
<i>R. gnavus</i>	Augmentation
<i>Pseudomonas</i>	Augmentation
<i>Bacteroidetes</i>	Augmentation

En plus de l'épuisement du microbiote bénéfique, une augmentation relative de l'abondance des espèces potentiellement pathogènes dans la maladie de Crohn a également été documentée. Bien que le rôle de ces espèces dans la pathogenèse de la maladie n'ait pas été confirmée. *Bacteroidetes*, *Entérobactéries*, *Ruminococcus gnavus* et *Pseudomonas* ont été observés plus fréquemment chez ces patients.

Ce changement dans la composition du microbiote est potentiellement dangereux et peut entraîner une rupture de l'hôte-microbien, qui mène à favoriser des changements dans la composition du microbiote et ainsi de provoquer une réponse inflammatoire.

L'origine de la dysbiose des MICI est mal connue. Elle peut être la conséquence d'une inflammation clinique ou infra-clinique.(33)

D'autres espèces mycobactériennes semblent être plus présentes dans le tube digestif chez les patients ayant une maladie de Crohn comme le *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis (MAP)* et la *listeria monocytogene*. Chez les souris immunodéficientes, il a été montré que le MAP organismes sont capables d'envahir l'épithélium intestinal et provoquer des dommages aux tissus.

Un rôle pour *Helicobacter* espèces a également été indiqué, indiquant que l'organisme pourrait avoir un effet protecteur contre le développement de la maladie de Crohn.

Des bactéries (*E. coli* et non *jejuni Campylobacter*) ont également été associées aux MICI pathogènes. Elles ont été identifiées dans la muqueuse intestinale des patients atteints, en particulier associé à la muqueuse iléale. La positivité anticorps à *Escherichia Coli* adhérent-invasifs (AIEC) est plus fréquente chez les patients atteints de la MC. Elles sont associées à la gravité de la maladie, la progression rapide de la maladie et la rapidité accrue d'une intervention chirurgicale.

Staphylococcus, *Streptococcus*, *Pseudomonas maltophilia*, *Klebsiella* et *Salmonella* ont également été impliqués dans la pathogenèse de la maladie et/ou de rechute. Toutefois, ces organismes ne sont pas spécifiques aux MICI et peuvent être isolés dans d'autres conditions. Mais les arguments en faveur de l'intervention d'un agent infectieux spécifique à l'origine de la maladie de Crohn sont actuellement non confirmés.

Tableau 15 : Les espèces bactériennes individuelles comme un seul agent causal impliqué dans la pathogenèse de la maladie de Crohn.(33)

Les bactéries	Commentaire
<i>Espèces mycobactériennes (M AP)</i>	DéTECTÉ plus fréquemment chez les patients MC avec possible stimulus inflammatoire
<i>Helicobacter espèces (H. pylori)</i>	Rôle de protection contre le développement de MC
<i>Proteobacteria (E. coli et non jejuni Campylobacter)</i>	Impliquée dans les maladies iléon de MC en violant la barrière intestinale et en augmentant la perméabilité
<i>Staphylococcus, Streptococcus, P. maltophilia, Klebsiella, Salmonella</i>	Les agents étiologiques jouent un rôle dans la pathogenèse et la rechute des MC, bien qu'ils soient souvent détectés dans d'autres conditions

L'impact de la flore intestinale

Les constituants microbiens de la flore intestinale sont à l'évidence impliqués. Des chercheurs viennent de montrer le rôle central d'un déséquilibre de la flore intestinale dans le développement de la maladie de Crohn.

Ils ont pour cela utilisé un modèle de souris prédisposée à la pathologie (présentant une mutation sur le gène NOD2) et ils ont transplanté la flore intestinale, mise en relation chez des rongeurs sains.

Ils ont constaté une inflammation de l'intestin chez ces derniers, et une prolifération cellulaire accrue, pouvant aboutir à la formation de tumeurs.

A l'inverse, l'implantation de la flore intestinale de souris normales chez des souris prédisposées a permis de réduire leur risque de développer la maladie.

Les bactéries mises en jeu et les nouvelles souches probiotiques anti-inflammatoires capables de restaurer l'équilibre de la flore intestinale n'ont pas été encore identifiées, chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Mécanismes inflammatoires

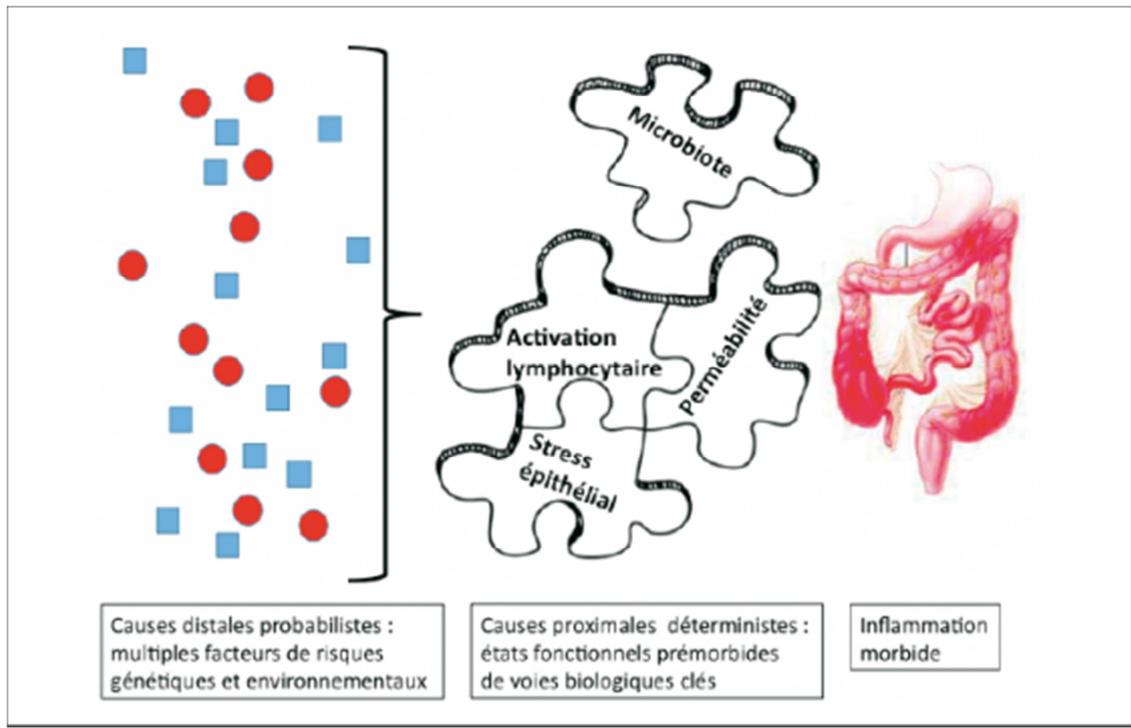


Figure 22 : Représentation schématique de la physiopathologie des MICI. (38)

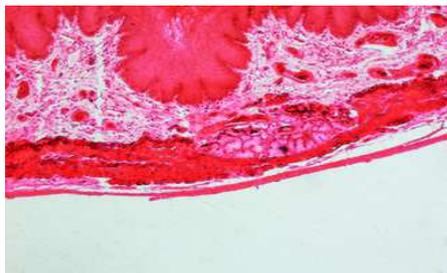
De multiples facteurs génétiques (cercles) et environnementaux (carrés) contribuent au risque de développer la maladie. Aucun d'eux n'est ni nécessaire ni suffisant. L'ensemble des facteurs présents chez un individu donné définit sa propension à organiser ses fonctions biologiques dans un état ou un autre. Les fonctions biologiques clés (ici seulement quatre sont représentées) pour les MICI prennent alors des états pré-morbides compatibles avec l'apparition de la maladie. Si toutes les fonctions biologiques clés sont dans un tel état, le phénotype morbide apparaît.(38)

Un système immunitaire inadapté

Les chercheurs ont montré l'implication d'anomalies génétiques responsables d'une défense immunitaire inadaptée à l'encontre des bactéries habituelles de la flore intestinale.

Les réponses immunitaires, dans le tractus gastro-intestinal, peuvent être dues à une exposition à des substances étrangères à l'environnement. Cette faiblesse du système immunitaire engendre la prolifération de certains germes intestinaux ainsi que le développement progressif de lésions inflammatoires vers des lésions cancéreuses.

Cellules épithéliales



Les MICI sont caractérisées par des anomalies épithéliales. La cellule épithéliale est la cellule clé dans la maladie de Crohn. Elle a été argumentée par l'observation d'un déficit de production de défensines dans la maladie de Crohn, d'une expression spécifique de NOD2 dans les cellules épithéliales et d'une association entre certains variants génétiques des défensines. Même ceci ne montre pas un lien de cause à effet.

Plusieurs études ont été réalisées chez des souris déficitaires pour les gènes ATG16L1 et XBP1 (associés à la MC), qui montrent des anomalies



morphologiques et fonctionnelles des cellules de Paneth. Par ailleurs, les cellules épithéliales humaines ont des anomalies comparables, appelées crinophagie et caractérisées par une autophagie des granules de sécrétion. L'autophagie est un processus cellulaire de formation de vacuoles intra-cytoplasmiques qui aboutit à la séquestration puis la dégradation d'organites ou de complexes protéiques dégradés.

Les découvertes génétiques ont identifié plusieurs gènes impliqués dans l'autophagie, spécifiquement associés à la maladie de Crohn : ATG16L1, IRGM, LRRK2, NOD2. Les mutations des gènes de l'autophagie associées à la MC sont caractérisées par une perte de fonction, suggérant qu'un défaut de clairance des bactéries intracellulaires est un facteur de risque de la maladie.

L'ensemble de ces résultats indique que des anomalies des cellules épithéliales peuvent accompagner une inflammation iléale chez l'homme comme chez l'animal. Cette hypothèse renvoie à celle du rôle de bactéries potentiellement pathogènes dans la maladie de Crohn.

Hyperperméabilité intestinale, système immunitaire de la muqueuse et le rôle des agents infectieux

Une augmentation de la perméabilité épithéliale est fréquente dans la maladie de Crohn. Elle peut persister entre les poussées et cela peut aboutir à une rechute. Elle a été associée aux mutations du gène NOD2 et à certaines bactéries commensales.

Les lésions de la maladie de Crohn sont caractérisées par la présence de follicules lymphoïdes, qui permet l'intégration des interactions cellulaires complexes intervenant dans les réponses immunes.

Les follicules lymphoïdes sont le lieu de la mise en place de la réponse immunitaire muqueuse et il a été montré que celle-ci est exacerbée dans la maladie de Crohn. En particulier par la présence d'allo-anticorps de type IgA qui sont dirigés contre de nombreux produits microbiens. Les ulcérations aphtoides sont au cœur des follicules isolés dans le colon ou groupées en amas dans les plaques de Peyer.

Des études ont été réalisées sur des souris invalidées (ayant le gène NOD2), mais n'ayant pas d'inflammation intestinale spontanée. Par contre, les lésions de la maladie de Crohn se situent essentiellement au niveau des zones riches en tissus lymphoïde au niveau de l'iléon (plaques de Peyer) qui sont aussi atteintes lors des affections intestinales virales (rotavirus, astrovirus) ou bactériennes (salmonella, shigella).

Parmi les cellules immunitaires présentes dans la muqueuse, on observe un excès de lymphocytes T-CD4+ activés, sécrétant du TNF α et de l'IFN γ . Ces deux cytokines sont connues pour augmenter la perméabilité intestinale. En conclusion, il existe un lien direct entre l'activation du système immunitaire de la muqueuse et l'augmentation de la perméabilité intestinale.

Réponse inflammatoire

Les MICI sont caractérisées par une réponse inflammatoire faisant intervenir de multiples cellules immunitaires : cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires.

Les cellules dendritiques sont des cellules du système immunitaire qui font partie du système réticulo-histiocytaire, c'est à dire les cellules présentatrices d'antigènes. Les cellules dendritiques ont deux fonctions principales : le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative, dont les acteurs principaux sont les lymphocytes T et les lymphocytes B, dirigée contre des antigènes du « non-soi » et le maintien de la tolérance centrale au « soi » dans le thymus.

Partie B

Prise en charge thérapeutique

- **Objectifs du traitement**

Les thérapeutiques actuelles permettent en premier lieu : de traiter les poussées de la maladie (douleurs abdominales, diarrhée, etc.) cela constitue le traitement d'attaque. Puis de prévenir les rechutes, les complications avec un traitement d'entretien (à prendre de façon régulière) et surtout ainsi d'éviter le délabrement intestinal.

Les objectifs sont, tout d'abord de traiter les poussées et prévenir les rechutes. Ainsi la prévention, la détection et le traitement précoce contribuent à une meilleure compréhension des complications de la maladie.

Cela permet d'assurer la prise en charge psychologique du patient, de veiller à maintenir un état nutritionnel correct et, chez l'enfant, permettre une croissance satisfaisante, contribuer à l'éducation du patient et le cas échéant de ses proches, d'améliorer ainsi la qualité de vie, en aidant le patient à prendre conscience des bénéfices de son traitement et de son bon déroulement. (2)

- **Les professionnels impliqués**

Le médecin traitant coordonne le bilan initial avec un médecin hépato-gastroentérologue. Le médecin traitant assure le suivi de la maladie et convient avec le patient du rythme des consultations, en fonction de la tolérance et de l'efficacité du traitement.

La consultation chez l'hépatogastro-entérologue est recommandée deux fois par an quand la maladie est en rémission, ou plus fréquemment si elle n'est pas stabilisée ou en cas de réapparition des poussées. Le suivi des patients permet de dépister des signes évocateurs de poussée, de complications de la maladie de Crohn, de manifestations extradiigestives ou de signes généraux.

La prise en charge globale de la maladie de Crohn peut faire intervenir divers soignants, notamment médecins, médecin scolaire, médecin du travail, pharmaciens, infirmiers, diététiciens, psychologue, psychiatre etc. Ils interviennent selon les circonstances, l'évolution de la maladie.

Les intervenants sociaux ou de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) peuvent informer, aider et intervenir dans les difficultés quotidiennes qu'engendre la maladie (études, travail, etc.). De plus, les associations de malades peuvent aider par l'écoute, l'information et l'échange d'expérience avec d'autres personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques intestinales.

- **Le traitement**

Il est difficile pour le médecin d'évaluer l'efficacité des traitements prescrits. Pour mieux juger de l'efficacité d'un traitement, il est donc recommandé de tenir un journal où l'on indique quotidiennement :

- ✓ 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), des douleurs abdominales ou des crampes d'estomac ;
- ✓ La qualité de l'appétit
- ✓ Les aliments qui aggravent les symptômes ;
- ✓ Les moments de la journée où les symptômes sont le plus présents ;
- ✓ Le poids (chaque semaine).

- **L'alimentation**

Aucun facteur alimentaire n'a de rôle clairement établi dans la survenue d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin mais simplement de diminuer ou de faire disparaître certains symptômes de la maladie.

Le régime doit être adapté aux symptômes de la maladie et à l'état nutritionnel du patient. Il est donc différent chez chaque malade selon que sa maladie est en "poussée évolutive" ou en "rémission".

Lors des phases actives de la maladie, l'alimentation a trois rôles essentiels :

- Maintenir ou restaurer un bon état nutritionnel grâce à des apports suffisants en protéines, en vitamines, en sels minéraux et oligo-éléments ;
- Diminuer la diarrhée quand elle présente, d'où un régime pauvre en fibres alimentaires et en lactose appelé « sans résidus » ;
- La nutrition entérale à débit constant et la nutrition parentérale totale permettent de contribuer à obtenir la phase de rémission, utiles dans certaines formes sévères. Cela permet le repos plus ou moins importante du tube digestif. Cela est très utilisé chez l'enfant et l'adolescent car a un effet positif en cas de cassure de la courbe staturo-pondérale.

Dès la rémission obtenue et pendant toute la phase de quiescence, le régime alimentaire doit être progressivement élargi pour se rapprocher le plus possible d'une alimentation normale. Les fibres alimentaires sont ainsi réintroduites petit à petit selon la tolérance de chacun. Elles sont, en général, bien supportées dans ces conditions. Il faut, bien sûr, éviter leur consommation excessive ou limiter celle de certaines fibres dures (céleri, radis, vert de poireau...).

Des apports alimentaires en calcium sont en effet très importants pour prévenir la décalcification (ostéopénie, ostéoporose), si fréquente dans cette maladie.

Le régime sans sel strict n'est pas justifié en cas de traitement par les corticoïdes. La restriction en sel doit être très modérée et il suffit en général d'éviter les excès de sel. Le régime sans sel n'a malheureusement aucun effet préventif ni sur la prise de poids, ni sur le gonflement du visage que l'on peut observer chez certains patients sous corticoïdes.

La diarrhée entraîne parfois des pertes importantes en eau et électrolytes (sodium, potassium...) qu'il faut donc compenser en augmentant suffisamment les apports alimentaires d'eau et de sel en sachant que le meilleur critère d'efficacité est l'obtention d'une diurèse normale. La diarrhée peut aussi s'accompagner d'un trouble de l'absorption des nutriments qui peut nécessiter une adaptation de la quantité des graisses dans l'alimentation et une supplémentation en vitamines (A, acide folique, B12, C, D, E et K) et en minéraux (calcium, cuivre, fer, magnésium, sélénium et zinc).

I. Médicaments

1) Dérivés salicylés intestinaux

Traitement des poussées

Les dérivés de l'acide amino salicylique sont peu actifs au cours de la maladie de Crohn. Leur utilisation peut se discuter dans les poussées légères coliques de la maladie.

Prévention des rechutes

Les aminosalicylés ont une efficacité modeste en prévention de la récurrence de la maladie de Crohn après intervention chirurgicale. La durée du traitement peut être prolongée sur de nombreuses années.

- Sulfasalazine (39)

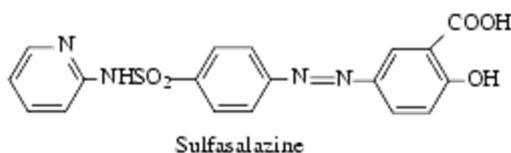


Figure 23 : Sulfasalazine

Mode d'action et Pharmacologie clinique

L'absorption intestinale de la sulfasalazine est d'environ 20 % après administration orale.

Un faible pourcentage de la sulfasalazine absorbée est excrété dans l'urine et le reste se retrouve dans l'intestin grêle. La partie du produit excrétée dans l'intestin grêle arrive dans le côlon, où les bactéries transforment le médicament en ses deux principaux métabolites : la sulfapyridine et l'acide 5-aminosalicylique (5-AAS).

Le pic de concentration sérique est atteint en 3 à 5 heures. La demi-vie sérique moyenne du médicament, après administration d'une dose unique, est d'environ 6 heures ; après administration de plusieurs doses, elle est d'environ 8 heures.

La sulfapyridine est absorbée, puis partiellement acétylée et/ou hydroxylée par le foie, et/ou conjuguée avec l'acide glucuronique. La majeure partie en est excrétée dans l'urine. La sulfapyridine non acétylée se lie aux protéines sériques et sa concentration sérique atteint un maximum au bout de 12 heures.

Le 5-AAS absorbé est partiellement excrété dans l'urine, principalement sous forme d'acide acétyl-5-aminosalicylique. Une plus grande proportion de 5-AAS est excrétée dans les selles.

Le mécanisme d'action de Salazopyrine est mal connu, et l'on suppose que ce produit est anti-inflammatoire, immunosuppresseur et bactériostatique.

Dans les cas cliniques de maladie inflammatoire de l'intestin, il semble que l'effet anti-inflammatoire soulage les symptômes de diarrhée aiguë, d'inflammation intestinale, d'œdème et de saignement de la muqueuse. La protection à long terme que permet le traitement par Salazopyrine pourrait être due aux propriétés immunosuppressives du produit. (40)

Effets anti-inflammatoires

La sulfasalazine inhibe la production de superoxyde par les granulocytes, après qu'ils ont été stimulés par des complexes immuns ou des peptides formyles. De plus, le 5-AAS est un piège puissant des radicaux libres. Ces effets inhibiteurs des fonctions inflammatoires des cellules peuvent contribuer à l'activité clinique bénéfique de la sulfasalazine.

La sulfasalazine s'avère être un inhibiteur relativement faible de la cyclo-oxygénase, mais possède une action inhibitrice puissante sur la 15-prostaglandine déshydrogénase (PGDH), principale enzyme du métabolisme des prostaglandines.

On a démontré que la sulfasalazine inhibe plusieurs enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique par la lipoxigénase, notamment la 5-lipoxigénase (5-LO) et la leucotriène C4 synthétase (LTC4). Par ailleurs, on a montré que la sulfasalazine inhibe la libération des produits de la lipoxigénase par les cellules et tissus inflammatoires.

L'ensemble de ces effets de la sulfasalazine sur les enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique entraîne une diminution des produits pro-inflammatoires dus à l'action de la lipoxigénase, parallèlement à une augmentation des prostaglandines immunosuppressives et anti-inflammatoires, ce qui peut avoir des répercussions sur l'activité clinique du médicament.

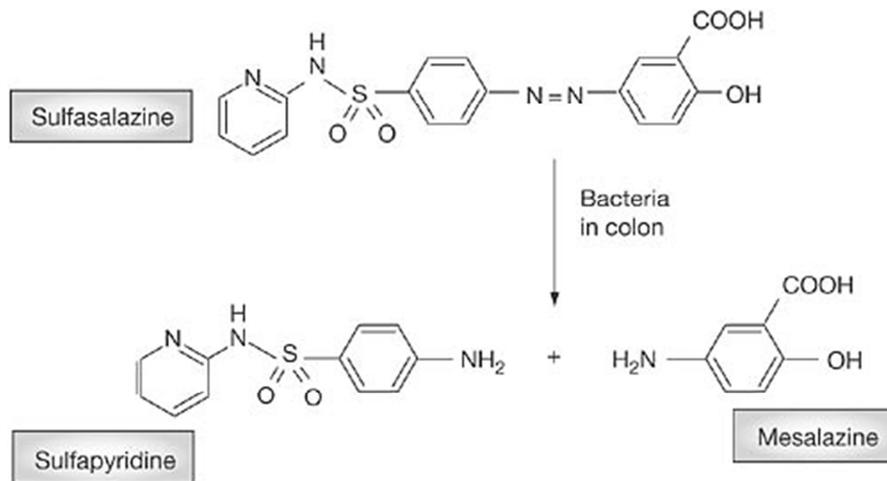


Figure 24 : La structure chimique de la sulfasalazine (avec la liaison azoïque) et mésalazine. (41)

Effets sur les fonctions immunitaires

Étant donné que les troubles sur lesquels Salazopyrine agit cliniquement sont considérés comme étant d'origine auto-immune. In vitro, la sulfasalazine inhibe aussi bien l'activité des cellules tueuses naturelles (NK) que la prolifération des lymphocytes T.

Effets antibactériens

Des études in vitro ont montré que la sulfasalazine et ses principaux métabolites inhibent la prolifération bactérienne. On a également observé une diminution de la prolifération de plusieurs espèces bactériennes de la flore intestinale.

Posologie

SALAZOPYRINE® comprimé 500mg est utilisé dans la maladie de Crohn dans la localisation colique.

La dose d'attaque chez l'adulte est 4 à 6 g/j, soit 8 à 12 comprimés en 3 ou 6 prises et chez l'enfant 100 à 150 mg/kg/j.

La dose d'entretien chez l'adulte est 4 comprimés par jour et chez l'enfant 50 à 75 mg/kg/j.

La durée du traitement est limitée à 2 ans.

Contre-indications

Les contre-indications sont hypersensibilité connue aux sulfamides et aux salicylés, un déficit en G6PD (risque de déclenchement de crises d'hémolyse), chez le prématuré et nouveau-né (immaturité du système enzymatique) ...

- **Mésalazine (5-ASA)** (42,43)

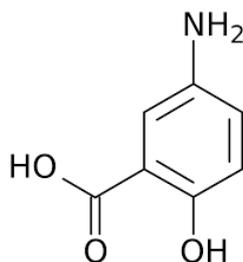


Figure 25 : Mésalazine (42)

Poussées

Le 5-ASA ou l'acide 5-amino salicylique ne fait pas partie des traitements recommandés dans les poussées légères à modérées de maladie de Crohn mais il reste largement utilisé en première ligne pour les poussées minimales du fait de son excellente tolérance.

Le 5-ASA est la fraction active de la salazopyridine responsable de l'activité thérapeutique.

Pharmacocinétique

Comprimé

L'acide 5-aminosalicylique est encapsulé dans des microgranulés enrobés d'une membrane polymérique, qui sont libérés dans l'estomac lors du délitement du comprimé. Le 5-ASA diffuse à travers la membrane de ces granulés lors de leur transit sur toute la longueur de l'intestin, du duodénum au rectum. Environ 65 % de la dose de mésalazine ingérée sont retrouvés à l'entrée du côlon.

Comprimé enrobé gastrorésistant

Le comprimé ne se délite pas dans l'estomac même après un temps de séjour prolongé. Ce délitement a lieu dans la partie distale de l'iléon ou dans le côlon ascendant, assurant une délivrance du 5-ASA aux sites préférentiels de l'inflammation.

Granulé

L'acide 5-aminosalicylique est encapsulé dans des microgranulés enrobés d'une membrane polymérique ; le 5-ASA diffuse à travers la membrane de ces granulés lors de leur transit sur toute la longueur de l'intestin, du duodénum au rectum. Environ 80 % du 5-ASA sont libérés dans l'intestin grêle et la quantité restante, dans le côlon.

L'efficacité mesurée dans les études était de l'ordre de 40 % pour soulager les symptômes de poussées minimales de maladie de Crohn.

Mécanisme d'action

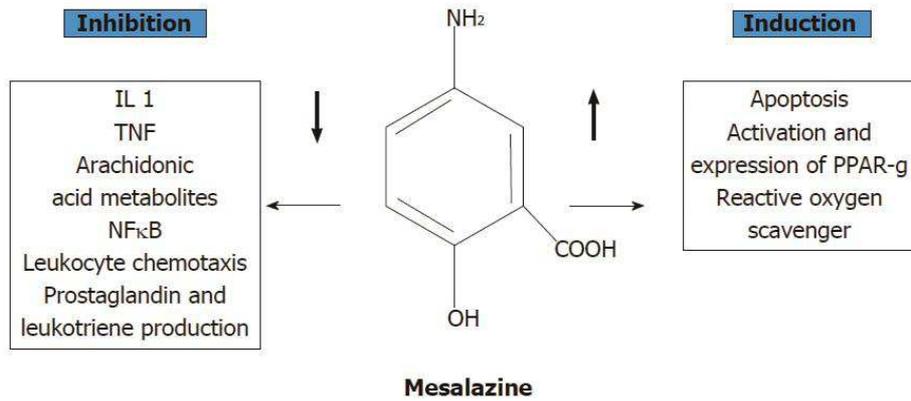


Figure 26 : Mécanisme d'action de la Mésalazine.(44)

La mésalazine est la moitié thérapeutiquement active de la sulfasalazine. Elle exerce une action anti-inflammatoire intestinale dont le mécanisme d'action reste encore incertain. Plusieurs hypothèses ont été évoquées, dont la principale est une action sur le métabolisme de l'acide arachidonique par une inhibition de la cyclo-oxygénase et de la lipo-oxygénase. Les autres mécanismes d'action peuvent être une inhibition du TNF (Tumor Necrosis Factor), une inhibition du NO (monoxyde d'azote, médiateur neurotransmetteur), une inhibition du PAF (Platelet Activating Factor), une hypersensibilité immédiate, une captation des radicaux libres, une réduction de la libération d'interleukine 1 et 2.

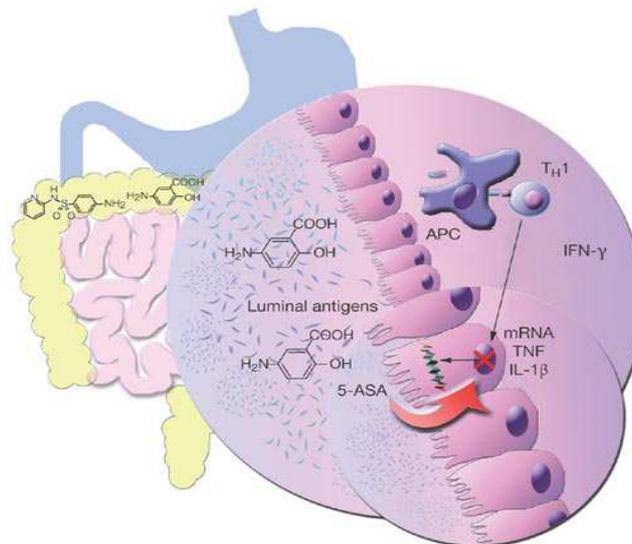


Figure 27 : Le mécanisme d'action de la mésalazine dans le côlon.(41)

Etude d'efficacité

La méta-analyse des 3 études effectuées avec la mésalazine (615 malades) a montré un effet significatif mais dont la valeur en pratique clinique a été jugée discutable par le groupe ECCO.

Le 5-ASA diminue légèrement le risque de rechute après intervention chirurgicale. Il est recommandé par le groupe ECCO après résection iléocolique, dès la chirurgie et à une dose > 2 g/j chez les malades à faible risque de rechute.

La réduction du risque de cancer colorectal par l'acide 5-amino salicylique, si elle est confirmée, mettrait en jeu à la fois des mécanismes liés aux propriétés anti-inflammatoires et aux propriétés antitumorales intrinsèques de la molécule.

Les différents molécules

PENTASA® (45) comprimé à 250 mg est utilisé dans la prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes. Et PENTASA® comprimé à 500 mg pour le traitement des poussées légères à modérées et prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes.

Traitement d'attaque : 4 g par jour en 4 prises. La durée du traitement est de 4 à 16 semaines.

Traitement d'entretien : 2 g par jour en 2 prises au cours des repas. Traitement limitée à 2 ans.

PENTASA® granulé en sachet-dose à 1 g est utilisé dans le traitement d'attaque des poussées légères à modérées et prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes.

Traitement d'attaque : 4 g par jour en 4 prises, pendant 4 à 6 semaines.

Traitement d'entretien : 2 g x 2/j.

ROWASA® (46) comprimé suppositoire à 500 mg est utilisé pour la prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes.

Traitement d'entretien : 1,5 à 2 g/j. Durée de traitement limitée.

FIVASA® (47) comprimé enrobé gastro résistant à 400 mg est utilisé dans le traitement d'entretien.

Traitement d'entretien : 2,4 g/. Traitement limité à 2 ans.

Les contre-indications

Les contre-indications des différentes molécules sont hypersensibilité connue aux salicylés et hypersensibilité connue à l'un des composants.

2) Corticoïdes



Figure 28 : Les corticoïdes (48)

Indication (49,50)

La corticothérapie systémique est recommandée pour traiter les poussées d'intensité moyenne à sévère, dans toutes les localisations, à l'exception des lésions ano-périnéales suppuratives complexes.

L'utilisation des corticoïdes au cours de la maladie de Crohn est aussi parfois l'occasion de débiter un traitement immunosuppresseur et/ou une biothérapie en traitement d'entretien pour éviter les rechutes de la maladie.

Dans pratiquement aucun cas, la corticothérapie au long cours n'est un traitement préventif des rechutes fréquentes et des formes chroniques actives de la maladie, du fait de la gravité de ses effets indésirables aux doses efficaces.

Formes pharmaceutiques / mode d'administration

Les corticoïdes peuvent être prescrits par voie orale, injectable ou sous forme de lavement, pour traiter une poussée comme pour prévenir les rechutes.

Les corticoïdes par voie orale permettent une amélioration rapide des crises : une diminution des douleurs et de la diarrhée, une amélioration de l'état général du patient.

Les plus employés sont la prednisone (Cortancyl®), la prednisolone (Solupred®) et la méthylprednisolone (Médrol®) par voie orale.

Dans les poussées les plus fortes, on utilise parfois aussi des formes injectables (intraveineuse), par exemple le Solumédrol®, l'Hydrocortisone® ou le Célestène®.

Lorsque la maladie touche le rectum ou la partie sus-jacente du côlon, on peut aussi administrer les corticoïdes par voie rectale sous forme de mousse (Colofoam®), de lavements

(lavements reconstitués de Solupred®) ou de suppositoires (suppositoires reconstitués de Solupred®).

Mécanisme d'action (51)

Les corticoïdes utilisés à dose thérapeutique ont des effets anti-inflammatoires immunomodulateurs et régulent les phénomènes de prolifération et de survie cellulaire. Ces effets génomiques sont une régulation transcriptionnelle permettant soit l'activation (transactivation), soit l'inhibition (transrépression) de nombreux gènes cibles. Ils peuvent également être post-transcriptionnels, caractérisés par une dégradation des ARN messagers, et en particulier de certaines cytokines.

Ils sont capables d'induire la transcription du gène de NF- κ B, qui est un des facteurs de transcription essentiels, responsable notamment de la synthèse des molécules comme le TNF α .

Ils peuvent aussi activer directement des gènes qui codent pour des protéines anti-inflammatoires. Il s'agit notamment de la lipocortine ou annexine 1, qui est un inhibiteur de la phospholipase A2, ou des inhibiteurs naturels de l'interleukine 1, comme l'IL-1ra (antagoniste naturel du récepteur de l'IL-1) et le récepteur de type 2 de l'IL-1 β .

Ils vont agir sur de nombreuses cibles, en particulier les cytokines et les chémokines, les molécules d'adhésion, les enzymes, les protéines anti-inflammatoires, les molécules de la prolifération cellulaire et de l'apoptose et certains récepteurs cellulaires et médiateurs cytotoxiques.

Ils sont capables d'agir sur de nombreuses cellules cibles impliquées dans l'immunité innée ou adaptative. Ils agissent sur les macrophages et les cellules dendritiques, sur les polynucléaires et les mastocytes, sur les lymphocytes T et B, sur les fibroblastes et les cellules épithéliales, et sur d'autres cellules, comme les cellules mésangiales, endothéliales et musculaires lisses.

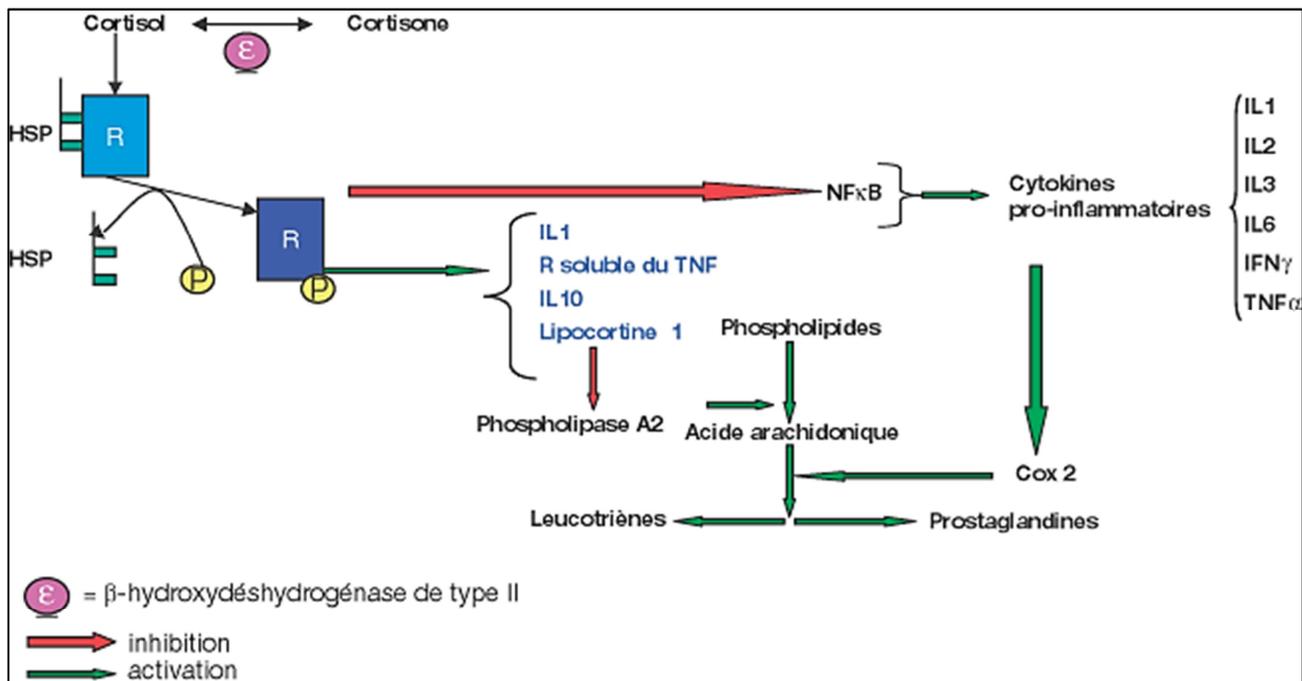


Figure 29 : Mécanisme d'action des Corticoïdes

Posologie

Les corticoïdes doivent être pris le matin ; dans les poussées très sévères, il peut être nécessaire de faire au début du traitement une administration en deux prises, matin et soir. La dose initiale de corticoïdes systémiques est de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisolone pour les poussées de maladie de Crohn.

Selon le corticoïde utilisé, la posologie est différente. Ainsi, 50 mg de Solupred® ou de Cortancyl® correspondent à 40 mg de Médrol® et de Solumédrol®, à 200 mg d'Hydrocortisone® et à 6 mg de Célestène®.

La prednisone (Cortancyl®) ou la prednisolone (Solupred®) à la dose de 0,75 à 1 mg/kg/j permettent l'obtention d'une rémission clinique entre 3 à 7 semaines dans 90 % des cas.

La posologie utilisée est variable suivant les cas. En cas de maladie sévère, on commence d'emblée par la dose maximale d'au moins trois semaines prolongée jusqu'à sept semaines, si la rémission clinique n'est pas obtenue à la première échéance. Ce qui correspond à 40-80 mg de prednisone ou prednisolone par jour.

A cette échéance la rémission est obtenue dans 80 à 90 % des cas. La corticothérapie est ensuite progressivement diminuée de 10 mg en 10 mg chaque semaine jusqu'à mi-dose, puis de 5 mg en 5 mg jusqu'au sevrage.

Etude d'efficacité

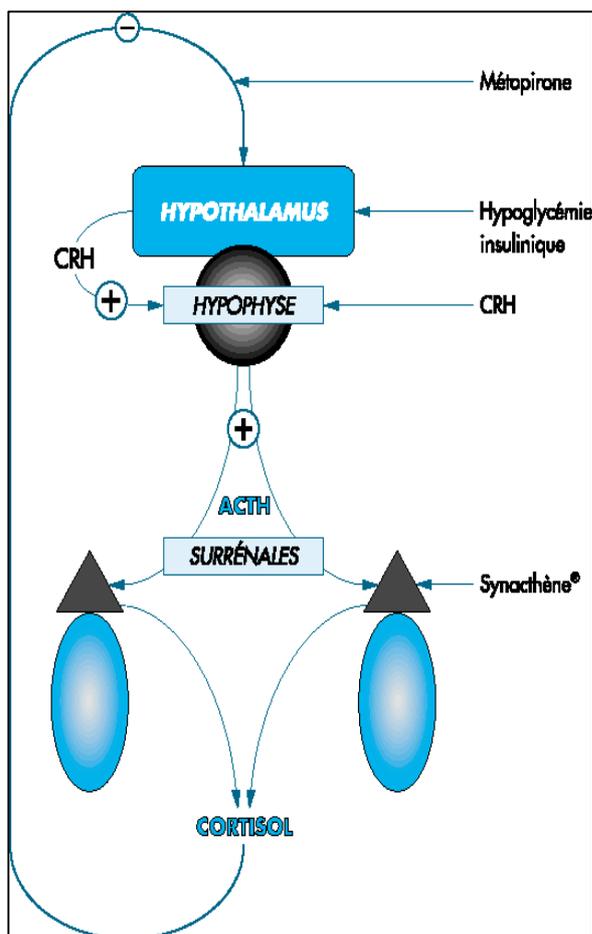
Deux études ont contrôlé l'efficacité des corticoïdes, l'une nord-américaine et l'autre française. En utilisant pour l'une des doses supérieures à 0,5 mg/kg/j, pour l'autre un dosage de 0,75 à 1 mg/kg/j.

L'efficacité n'est spectaculaire que sur les symptômes. Il a été démontré que l'efficacité est inconstante et très lente sur les lésions anatomiques. La cicatrisation des lésions n'est pas un élément qui permet de prédire ou d'influencer l'évolution ultérieure de la maladie.

Il ne faut pas interrompre un traitement corticoïde brutalement pour deux raisons :

- Cela favorise les rechutes de la maladie
- Il existe un risque dû au sevrage des corticoïdes

Globalement après une poussée nécessitant des corticoïdes, on peut estimer à 25 % la proportion de patients qui ont une rémission prolongée au-delà d'un an. Les corticoïdes permettent une régression rapide des symptômes dans 60 à 90% des cas, selon la posologie utilisée.



En cas de résistance à la corticothérapie, l'augmentation des doses au-delà d'1 mg/kg/j n'est pas prouvée. Il a été démontré que l'augmentation de dose augmentait les effets secondaires sans pour autant améliorer l'efficacité clinique de la corticothérapie.

La prise de corticoïdes met la glande surrénale au repos ; aussi dans certains cas, et particulièrement en cas de traitement prolongé, il est nécessaire de vérifier que cette dernière reprend son fonctionnement normal à l'arrêt du traitement.

Avant arrêt de la substitution, lorsque le patient ne reçoit plus que 20 mg d'hydrocortisone par jour, il est conseillé de réaliser un « test au synacthène® » après 36 h

d'arrêt de l'hydrocortisone, afin de tester la restauration fonctionnelle de l'axe corticotrope, avant d'arrêter définitivement la substitution par hydrocortisone.

Quand l'arrêt du corticoïde est diminué trop rapidement après leur arrêt, certains patients peuvent rechuter. On dit que le patient est corticodependant. La corticodépendance est l'impossibilité de réduire la dose en-deçà de 10 mg/j pour les corticoïdes classiques ou de 3 mg/j pour le budésonide, ou récurrence dans les 3 mois suivant le sevrage. Cet inconvénient justifie de ne les utiliser que lorsqu'ils sont véritablement indispensables, en tentant de limiter la durée de traitement.

Par contre la corticorésistance est une absence de réponse dans les 2 à 4 semaines de traitement à pleine dose.

Effets secondaires

L'apparition d'effets secondaires est une limitation importante à leur utilisation par voie orale : la modification de l'apparence physique, et sur le plus long terme sur les effets osseux.

Les personnes qui prennent des corticoïdes au long cours doivent subir des examens de contrôle réguliers pour dépister ces éventuels effets indésirables.

Les effets secondaires des corticoïdes sont relativement fréquents et ce d'autant plus que le traitement est maintenu longtemps, à des posologies élevées. En cherchant à ne pas dépasser à chaque fois environ 3 mois d'utilisation, ils ne doivent pas être poursuivis au-delà de 2 à 4 semaines en cas d'absence d'efficacité.

Une supplémentation vitamino-calcique est conseillée dans tous les cas. Une supplémentation en potassium n'est nécessaire qu'en cas de diarrhée abondante, de crampes, d'hypokaliémie pré-existante ou de troubles du rythme cardiaque.

Les principaux effets secondaires sont :

- Modifications du visage ou de la silhouette sont plus gênants que graves (arrondissement du faciès, augmentation du duvet ou de la pilosité) et disparaissent à leur arrêt.
- Psychologiques : troubles du sommeil, de l'humeur, hyperphagie, accès maniaques ou délirants.
- Ostéo-Articulaires : fractures, ostéonécrose aseptique, ostéoporose, myopathies : des suppléments de calcium et de vitamine D et parfois d'autres médicaments (bisphosphonates) sont donnés pour prévenir ou corriger. Dans le cadre des traitements

prolongés doit être envisagés une ostéodensitométrie (traitements de plus de 3 mois à plus de 7,5 mg/jour).

- Oculaires : la cataracte, le glaucome. Un examen ophtalmologique doit être fait régulièrement pour les traitements de plus de 6 mois.
- Le retard de croissance chez l'enfant justifie une surveillance particulière et une modification du traitement si cela est nécessaire.
- Surveillance de la pression artérielle en cas de prédisposition à l'hypertension.
- Surveillance la glycémie en cas de prédisposition au diabète. Une glycémie à une semaine de traitement est conseillée pour dépister précocement un diabète cortico-induit.

La meilleure prévention des effets secondaires repose sur une utilisation mesurée des corticoïdes, en évitant une exposition prolongée par le recours à des alternatives thérapeutiques.

Contre-indications

Les véritables contre-indications à leur emploi sont rares : infections évolutives sévères (postopératoires et opportunistes), glaucome et cataracte, ainsi que certaines maladies psychiatriques.

Le diabète n'est pas une contre-indication absolue, mais les corticoïdes risquent de le déséquilibrer temporairement, ce qui justifie parfois d'utiliser des injections d'insuline.

Il ne faut donc pas utiliser de vaccin vivant. Les vaccins vivants suivants sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, peuvent être faits.

Budésonide (Entocort® et Mikicort®)

Le budésonide est présenté sous forme d'une gélule de microgranules gastrorésistants et un corticoïde oral à forte extraction lors du premier passage hépatique, qui passe faiblement dans le sang. Il se présente sous forme de gélules contenant des micro granules conçus pour libérer la substance dans l'intestin. Il est particulièrement actif sur l'iléon (la partie terminale de l'intestin grêle).

Le budésonide est considéré comme le traitement d'attaque de la maladie de Crohn de localisation iléo-caecale ascendant d'intensité légère à modérée et pour prévenir les rechutes.

En utilisation prolongée, il est proposé comme un substitut de la corticothérapie systémique (6 mg de budésonide équivalent à peu près à 20-25 mg de prednisolone), globalement moins toxique que la corticothérapie systémique, en attendant de sortir d'une situation de cortico-dépendance à niveau élevé.

Il est également prescrit aux patients dits « corticodépendants » en attendant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur.

Le budésonide est un glucocorticoïde exerçant une action anti-inflammatoire. Les gélules d'Entocort sont remplies de granules gastro résistants destinés à la voie orale. Ces granules sont insolubles dans le milieu gastrique et libèrent de façon prolongée le budésonide au niveau de l'iléon et du côlon ascendant.

Dans le traitement d'attaque :

La dose recommandée est de 9mg de budésonide en une seule prise le matin, pendant 8 semaines. La réponse thérapeutique optimale est généralement atteinte en 2 à 4 semaines.

Dans le traitement d'entretien chez les patients corticodépendants / prolongation de la rémission après le traitement d'attaque :

La dose recommandée est de 6mg de budésonide en une seule prise le matin. Si besoin, le traitement peut être poursuivi pour une durée maximale de 9 mois, avec réduction progressive de la posologie.

3) Immunomodulateurs

Les immunomodulateurs peuvent être prescrits pour les maladies de Crohn résistantes, dans un contexte spécialisé, notamment pour le traitement d'attaque et de fond des formes sévères et fistulisées, abcès exclus.

Les immunomodulateurs (dont les immunosuppresseurs) agissent de manière très ciblée sur certains acteurs du système immunitaire pour calmer les réactions inflammatoires. Ces médicaments sont généralement utilisés pour maintenir la rémission après le traitement « d'attaque » par aminosalicylates ou corticostéroïdes.

Parmi les immunomodulateurs utilisés dans la maladie de Crohn, on distingue les immunosuppresseurs classiques (analogues des purines et méthotrexate ...) et les thérapeutiques biologiques, principalement représentées par les anti-TNF alpha.

Immunosuppresseurs

Azathioprine (Imurel®) + 6 mercaptopurine (purinethol®)

Indication (52)

L'Imurel® a une autorisation de mise sur le marché pour une indication spécifique dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, alors le Purinéthol® n'a pas d'AMM pour la maladie de Crohn. Ce dernier peut néanmoins être utilisé à la place de l'Imurel®.

L'azathioprine ou la 6-mercaptopurine sont réservés aux formes modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire sans lésion étendue ou sévère.

Les indications acceptables des purines en monothérapie sont la prévention de la récurrence post-opératoire clinique chez un patient présentant après une première résection intestinale limitée, une récurrence endoscopique de grade i2 de Rutgeerts et la prévention primaire de la récurrence post-opératoire endoscopique chez un patient à haut risque, avec contrôle endoscopique à 6 mois.

Mécanisme d'action

L'azathioprine et 6-mercaptopurine sont des immunosuppresseurs de la classe des thiopurines. L'azathioprine est le dérivé nitro-imidazole de la 6-mercaptopurine. Elle se dissocie rapidement en 6-MP et en un dérivé méthyl-nitro-imidazole dont l'activité n'est pas connue.

L'azathioprine libérant la 6-MP agit ainsi comme antimétabolite. Elle inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux et empêche ainsi la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune.

Le Purinéthol® est un dérivé de l'Imurel® (l'azathioprine est transformé en 6-mercaptopurine dans l'organisme) et l'action des deux médicaments est considérée équivalente (mais la dose administrée est différente).

L'Azathioprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine (Purinéthol®) sont des médicaments qui freinent l'immunité qui est excessive dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Une réponse complète (rémission sans corticoïdes) ou incomplète (rémission avec une dose de corticoïdes plus faible que la dose de corticodépendance initiale) est obtenue dans 40 à 70 % des cas.

La réponse à ces médicaments est souvent lente, elle prend en moyenne 3 mois.

Etude d'efficacité (53)

Cet immunosuppresseur a fait preuve de son efficacité, dans plusieurs essais cliniques randomisés et méta-analyses, s'agissant du maintien en rémission de la maladie de Crohn chez les patients cortico-dépendants.

Seules trois études ont eu recours à une méthodologie de qualité, avec randomisation.

- **La première étude en double aveugle contre placebo datant de 1978. (53)**

Cinquante et un patients traités par Azathioprine (à la dose de 2 mg/kg/j) depuis au moins six mois et asymptomatiques étaient randomisés : poursuite d'AZA (n = 24) ou placebo (n = 27). Le taux de rechute à six mois était de 0 % sous AZA et 25 % sous placebo et à un an de 5 % sous AZA et 41 % sous placebo.

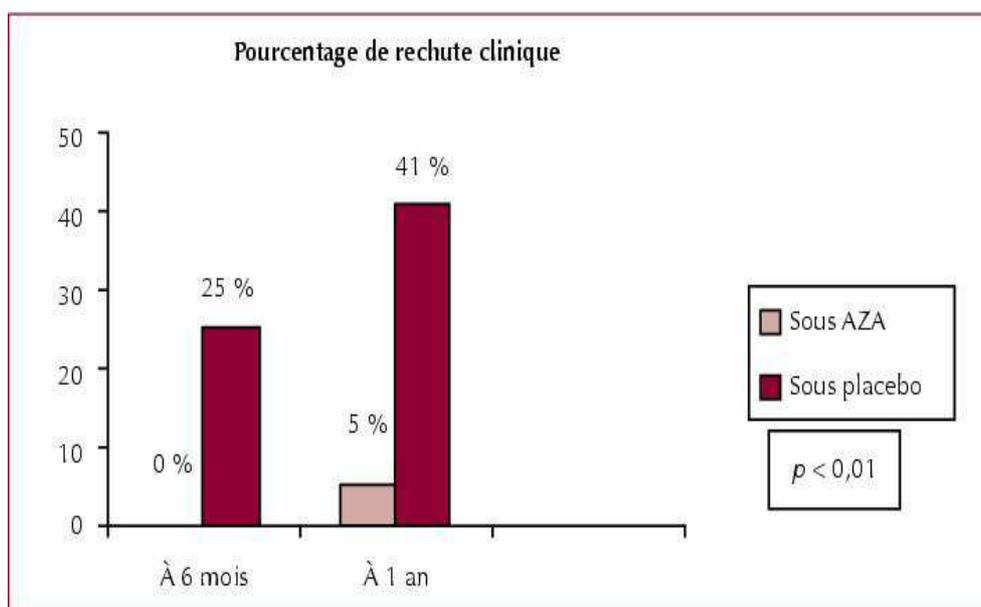


Figure 30 : Pourcentage de rechute clinique de la maladie de Crohn (après six mois de rémission clinique sous azathioprine). (53)

Un des inconvénients de cette étude est l'évaluation subjective de l'activité de la maladie (le Crohn's Disease Activity Index [CDAI] n'existant à la période de l'étude).

- **La deuxième étude randomisée datant de 2004. (53)**

Vingt-neuf patients ayant bénéficié d'une rémission clinique sous AZA pendant au moins deux ans, étaient randomisés : poursuite d'AZA ou placebo. Le taux de rechute à un an était de 14 % sous AZA, significativement inférieur à celui de 53 % sous placebo.

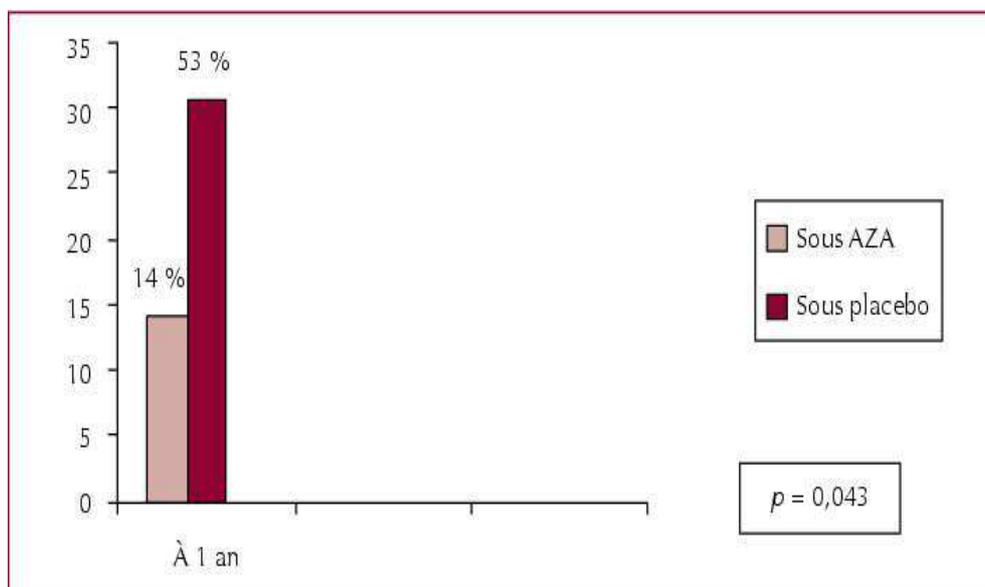


Figure 31 : Pourcentage de rechute clinique de la maladie de Crohn à 1 an (après 2 ans de rémission clinique). (53)

Ces deux études concluent à la poursuite de l'AZA au-delà de deux ans de rémission clinique, son arrêt étant à fort risque de rechute.

La durée de la rémission sous purine pourrait influencer le délai de rechute.

- **Une étude rétrospective de Bouhnik et al.**

On a trouvé un risque de rechute similaire à deux ans, que l'immunosuppresseur soit stoppé ou non dans le sous-groupe des patients ayant eu une rémission clinique de quatre ans sous AZA. Ce résultat suggérerait que les AZA prises au long cours jouaient un rôle dans la suite de la maladie.

En 2005, Lemann et al, du Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID), ont repris cette hypothèse, en double aveugle, évaluant la non-infériorité de l'arrêt de l'AZA par rapport à sa poursuite, chez des patients en rémission

clinique sous AZA depuis au moins 42 mois. Il a été illustré un taux de rechutes trois fois supérieur chez les patients prenant le placebo que dans le groupe poursuivant le traitement par AZA.

Ce résultat est en faveur de la poursuite de l'AZA en maintenance au-delà de 3,5 ans (42 mois). D'autres résultats ont montré, si rechute, les deux tiers des patients rechutaient à 5 ans. L'identification de facteurs de rechute clinique paraît indispensable.

Bien qu'aucune étude clinique ne confirme que la durée de rémission clinique soit un facteur de rechute, la question de l'arrêt de l'AZA ne semble pouvoir être considérée qu'au-delà de 48 mois de traitement, c'est-à-dire après au moins quatre ans de rémission clinique.

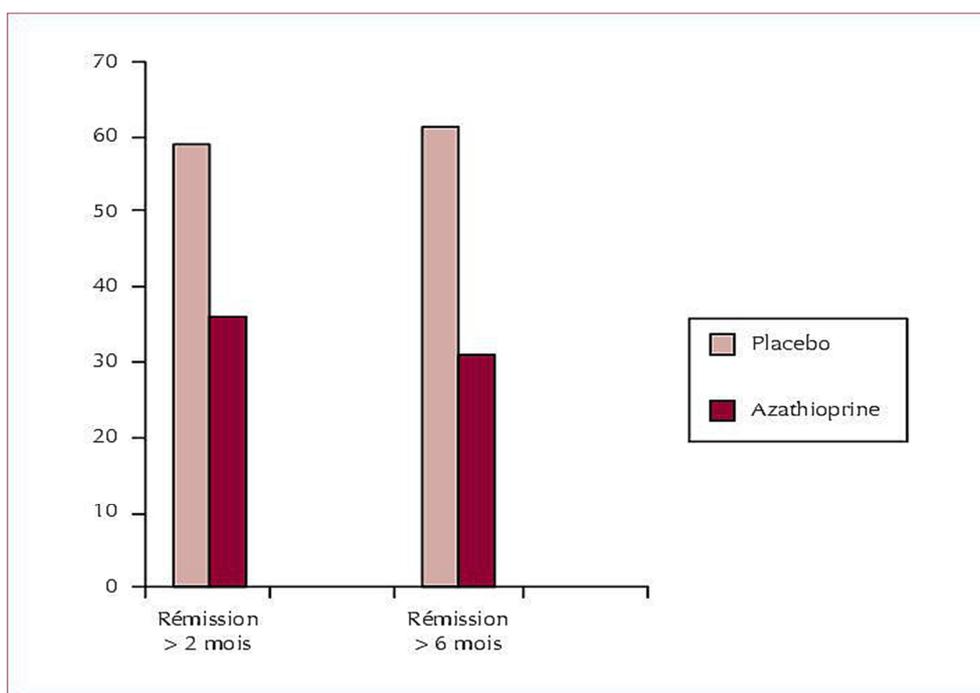


Figure 32 : Pourcentage de patients en rechute à un an sous placebo ou azathioprine (AZA), en fonction de la durée minimum de rémission clinique sous AZA avant la randomisation. (53)

Posologie

L'Imurel® est présenté sous forme d'un comprimé pelliculé et prescrit à la posologie de 2 à 2,5 mg/kg/24h, des posologies plus faibles étant apparemment inefficaces. L'Imurel® est efficace dans 60 à 70 % des formes corticodépendantes ou corticorésistantes de maladie de Crohn. Son délai d'action est de 3 à 6 mois.

Le Purinethol®, son métabolite est utilisé à une posologie moindre (1-1,5mg/kg/24h), l'équivalence avec l'azathioprine étant obtenue en multipliant la posologie de 6-mercaptopurine par 1,8.

Cette dose peut être augmentée ou diminuée selon l'efficacité, la tolérance et les résultats des dosages sanguins : les taux de métabolites 6-TGN et des 6-MMP, à envisager en cas d'inefficacité au bout de 3 mois ou de toxicité.

Effets indésirables

Les effets secondaires de ces médicaments sont variés et bien connus mais la principale est une surveillance rigoureuse de la prise de sang : baisse des globules blancs, des plaquettes et des globules rouges. Une surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS) est nécessaire toutes les semaines pendant les huit premières semaines de traitement et après une surveillance trimestrielle.

Précaution d'emploi

Comme avec tous les immunosuppresseurs, les vaccins vivants sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, peuvent être utilisés. Un délai d'interruption de 3 semaines avant et 3 mois après l'arrêt du traitement à respecter.

Les sérologies virales avant de débiter le traitement : VZV (en cas de contage négatif), EBV, VHB, VHC et VIH.

Association avec l'allopurinol contre-indiquée : risque de toxicité hématologique.

Surveillance hématologique rapprochée en cas d'association avec les 5-ASA.

Grossesse : absence de contre-indication formelle en l'absence d'effet tératogène, poursuite du traitement si bénéfices > risques.

Allaitement : autorisé (faible passage dans le lait maternel)

Méthotrexate (Imeth®, Métoject®, Novatrex ®) (hors AMM)

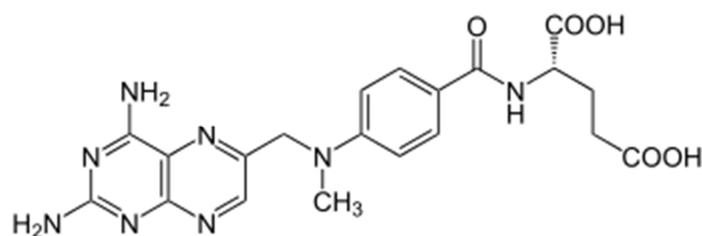


Figure 33 : Méthotrexate

Indication (54)

Le méthotrexate est utilisé dans le traitement d'induction de la maladie de Crohn cortico-dépendante (environ 40 % de rémission sans corticoïdes à 4 semaines), puis dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn. Il peut être associé avec les anti-TNF en prévention de l'immunisation.

Mécanisme d'action

Le méthotrexate (antinéoplasique cytostatique) appartient au groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite.

Le principal mode d'action du méthotrexate est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase. Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire à la synthèse de l'ADN.

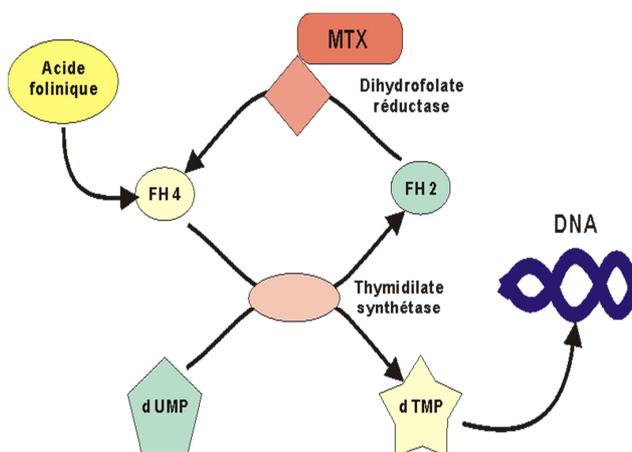


Figure 34 : Schéma de l'action du Méthotrexate. (55)

Le méthotrexate inhibant ainsi la synthèse de l'ADN entraîne l'inhibition de la prolifération active tels que les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales, l'épithélium cutané, les muqueuses buccale et intestinale et les cellules de la vessie. Ainsi s'expliquent, au moins partiellement, son effet antinéoplasique et une partie de ses effets secondaires.

Le méthotrexate est également un inhibiteur de la thymidilate-synthétase.

Comme la prolifération des cellules malignes est plus importante que celles des cellules normales, le méthotrexate peut ralentir leur prolifération sans causer cependant de dommages irréversibles aux tissus sains.

Etude d'efficacité (56)

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du méthotrexate pour l'induction de la rémission chez les patients atteints de la maladie de Crohn active en présence ou en absence de corticothérapie concomitante.

Des essais contrôlés randomisés de méthotrexate par rapport à un placebo ou un comparateur actif pour le traitement de la maladie de Crohn réfractaire active chez les patients adultes.

Il existe des preuves d'une seule grande étude randomisée qui suggère que le méthotrexate par voie intramusculaire (25 mg / semaine) fournit un avantage pour l'induction de la rémission et le retrait complet des stéroïdes chez les patients atteints de la maladie de Crohn réfractaire.

Le méthotrexate oral à plus faible dose ne semble pas conférer un avantage significatif par rapport à un placebo ou à un comparateur actif.

Des études comparatives de méthotrexate à des médicaments tels que l'azathioprine ou 6-mercaptopurine nécessiteraient la randomisation d'un grand nombre de patients. L'addition du méthotrexate à la thérapie infliximab ne semble pas fournir un avantage supplémentaire par rapport à la monothérapie infliximab. Cependant, ces études ont été relativement faibles et d'autres recherches sont nécessaires pour déterminer le rôle du méthotrexate lorsqu'il est utilisé en conjonction avec l'infliximab ou d'autres thérapies biologiques.

Posologie

La dose d'induction de 25 mg/semaine en une fois, pouvant par la suite être réduite à 15 mg/semaine en entretien. Une supplémentation orale systématique en acide folique à la dose de 10 à 15 mg, 24 - 48 heures après la prise du traitement, afin d'améliorer la tolérance.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus connus sont les troubles digestifs : diarrhée, nausées, le syndrome post-injection : céphalées, fatigue, nausées et vomissements, l'augmentation transitoire et habituellement réversible des transaminases (50 %).

D'autres effets indésirables considérés comme graves (rares) sont une toxicité médullaire, infections opportunistes et pneumopathies immuno-allergiques, une fibrose hépatique à l'exception des malades à risque de fibrose hépatique (alcool, syndrome métabolique).

Contre-indication

Plusieurs contre-indications sont répertoriées tel que l'insuffisance rénale sévère, atteinte hépatique sévère, grossesse et allaitement, femmes et hommes en âge de procréer, associations médicamenteuses avec les vaccins vivants atténués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle, probénécide, triméthoprim, acide acétylsalicylique à dose antalgique, antipyrétique, ou anti-inflammatoire lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, insuffisance respiratoire chronique, allergie connue au méthotrexate ou à l'un des excipients.

Le méthotrexate est tératogène. Il est formellement contre-indiqué pendant la grossesse. Chez la femme, une contraception efficace est à poursuivre jusqu'à la fin du traitement. Chez l'homme, arrêt obligatoire au moins 3 mois avant la conception (cycle de spermatogenèse) et rapports protégés pendant la grossesse.

Anti-TNF

Les anti-TNF alpha sont réservés aux patients qui ont des symptômes modérés à graves en cas d'échec des traitements de fond classique et qui ont des fistules et des séquelles extradiigestives. Ils peuvent aussi être utilisés comme traitements d'entretien.

Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux complètement humanisés, ou des protéines chimériques se comportant comme des récepteurs solubles du TNF par fixation. Ces bio médicaments diminuent le TNF-alpha sérique, ce qui va permettre de contrôler l'inflammation régionale et l'évolution de la pathologie. (57)

Le blocage du TNF α permet de lutter contre l'inflammation mais également contre ses conséquences néfastes à long terme (détérioration du cartilage, de l'os, déformations articulaires, sténoses des muqueuses du tube digestif, lichenification de la peau psoriasique). Ainsi, les anti-TNF α visent à empêcher ou retarder ces dégâts à long terme.

Presque tous les anti-TNF font partie de la grande catégorie des anticorps monoclonaux (suffixe -mab pour monoclonal antibody). Ce sont des anticorps de type IgG1 partiellement ou totalement humains. Ils possèdent une région effectrice constante Fc humaine, et une région de reconnaissance antigénique Fab dont la proportion en régions murines est variable : pour les plus anciens, la portion Fab de l'anticorps chimérique est totalement murine (infliximab), alors que les plus récents (adalimumab et golimumab) sont totalement humains.

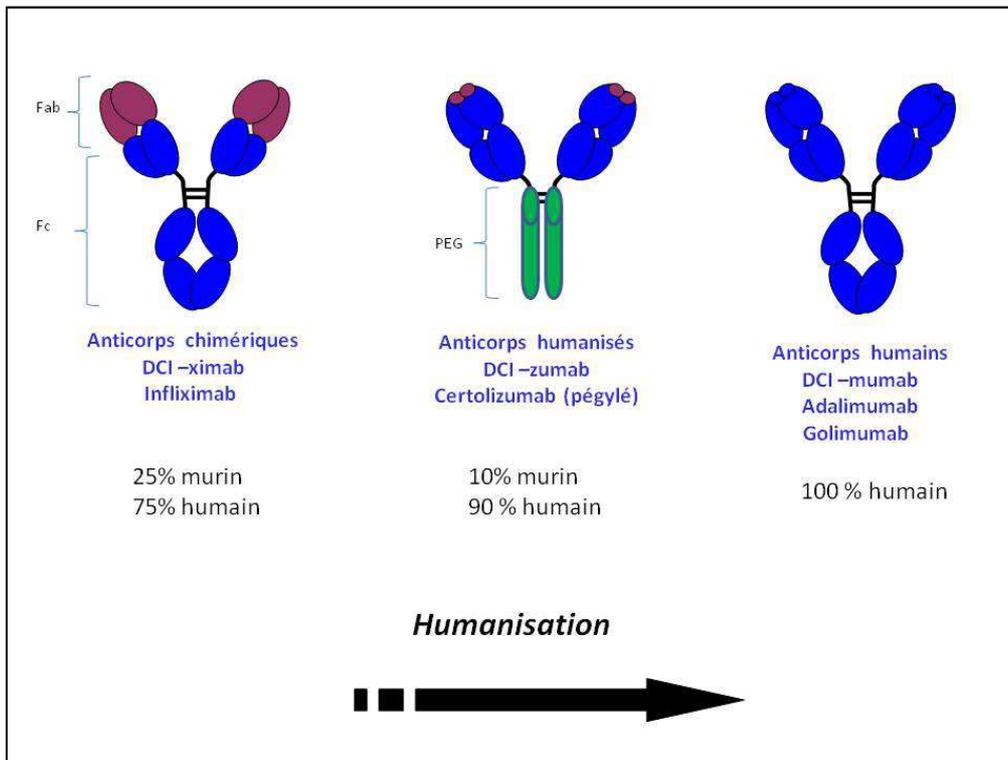


Figure 35 : Evolution structurale des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique.(58)

Les agents anti-TNF alpha, comme l'infliximab (Remicade®) ou le vedolizumab (Entyvio®) ou l'adalimumab (Humira®), sont des médicaments récents qui ciblent le facteur de nécrose tumoral (TNF), une substance jouant un rôle dans l'inflammation.

Dans la maladie de Crohn, les traitements par anti-TNF permettent une diminution des taux de CRP montrant une diminution significative de l'inflammation.(59)

Les différentes molécules

- Infliximab (Rémicade®, Remsima®, Inflectra®), anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1
- Adalimumab (Humira®), anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1
- Vedolizumab (Entyvio®), anticorps monoclonal humanisé

Infliximab (Remsima®, Inflectra®, Remicade®)

Indication (60,61)



Figure 36 : Représentation Rémicade®

Remsima®, Inflectra®, Remicade® sont indiqués dans :

- Le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- Le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comportant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

Mécanisme d'action

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF- α mais pas à la lymphotoxine α (TNF- β)

Posologie (61)

Pour les formes active, modérée et sévère l'infliximab est administré à la posologie de 5 mg/kg par perfusion intraveineuse, suivis d'une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg deux semaines après la première perfusion. Le médicament est à prescription et administration hospitalière. Si un patient ne répond pas après deux doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

Chez les patients répondeurs, la poursuite du traitement d'entretien est une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg à la sixième semaine après la dose initiale, suivie de perfusions toutes les huit semaines ou une perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent.

Pour la forme active fistulisée, l'infliximab est administré à la posologie de 5 mg/kg par perfusion intraveineuse suivis de perfusions supplémentaires de 5 mg/kg à la deuxième et sixième semaine après la première perfusion. Si le patient ne répond pas après trois doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

Chez les patients répondeurs, la poursuite du traitement d'entretien est une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg toutes les huit semaines ou ré-administration d'une perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, suivie par des perfusions de 5 mg/kg toutes les huit semaines.

La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose.

Etude efficacité (62–64)

Des études d'efficacité ont été entrepris pour prévenir la rechute des formes sans (essai ACCENT 1) ou avec fistules (essai ACCENT 2).

L'étude ACCENT 1 est une étude randomisée double aveugle contre placebo utilisant le Remicade® dans le traitement prolongé de patients atteints de la maladie de Crohn modérée à sévère et ayant été mis en rémission en moins de 2 semaines par une première perfusion de Remicade®. Ses objectifs étaient de déterminer l'efficacité et le profil de tolérance d'un traitement d'entretien sur 54 semaines par des perfusions régulières toutes les 8 semaines de manière à réduire les symptômes de cette maladie.

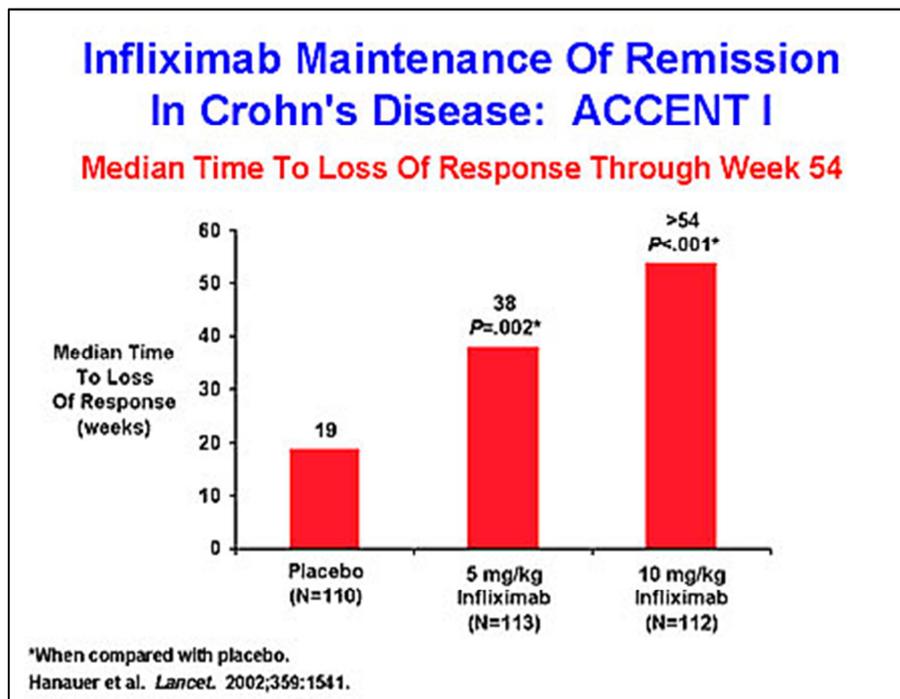


Figure 37 : Etude d'efficacité de l'infliximab : ACCENT I (65)

573 malades ont reçu un traitement initial par une 1^{ère} perfusion de Rémicade® à la semaine 0 à la dose de 5 mg/kg de poids.

Les malades inclus dans l'analyse d'efficacité sont uniquement ceux chez lesquels une réponse à cette première perfusion a pu être observée au bout de deux semaines de traitement soit 335 malades, trois attitudes thérapeutiques ont été comparées : les patients du groupe 1 (n=110) ont été traités par une perfusion de placebo à 2, 6, 14, 22, 30, 38, 46 et 54 semaines. Les patients du groupe 2 (n=113) ont reçu une perfusion de Rémicade® à la dose de 5 mg/kg de poids aux semaines de 2, 6, 14, 22, 30, 38, 46 et 54. Les patients du groupe 3 (n=112) ont reçu une perfusion de Rémicade® à la dose de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 puis à la dose de 10 mg/kg aux semaines 14, 22, 30, 38, 46 et 54.

A la 54^{ème} semaine de traitement le pourcentage de maintien de rémission était de 38 % dans le groupe traité régulièrement vs 19 % dans le groupe traité par placebo. Le nombre de malades avec réponse clinique était de 42,9 % dans le groupe traité versus 15,5 % dans le groupe placebo.

Ils pourraient améliorer la tolérance au long terme en diminuant le risque d'apparition d'anticorps anti-TNF et constituer une stratégie thérapeutique d'association voire de relais plus efficace.

L'étude ACCENT 2 est une étude randomisée double aveugle contre placebo utilisant le Rémicade® dans le traitement prolongé de patients atteints de maladie de Crohn avec fistules et ayant été mis en rémission par une première série de perfusions de Rémicade®. Dans cet essai les malades qui avaient chuté étaient traités avec une perfusion de Rémicade® avec une posologie augmentée de 5 mg/kg. A un an 36 % des malades du groupe Rémicade® étaient en rémission complète contre 19% dans le groupe placebo. La réponse des fistules était observée chez 46% et 23%.

Effets d'indésirables

Les infections des voies respiratoires hautes sont l'effet indésirable le plus fréquent survenant chez 25,3 % des patients traités par infliximab. Les effets indésirables les plus graves sont une réactivation de l'hépatite B, une insuffisance cardiaque congestive, des infections graves (incluant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactions sériques (réactions d'hypersensibilité retardée), des réactions hématologiques, un lupus érythémateux disséminé/syndrome lupique, des troubles démyélinisants, des troubles hépatobiliaires, un lymphome, lymphome T hépatosplénique, un abcès intestinal ou périanal et des réactions graves à la perfusion.

Contre-indication

Les contre-indications sont des antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab, aux autres protéines murines, ou à l'un des excipients.

Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères telles que sepsis, abcès, et infections opportunistes.

Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA).

Adalimumab (Humira®)

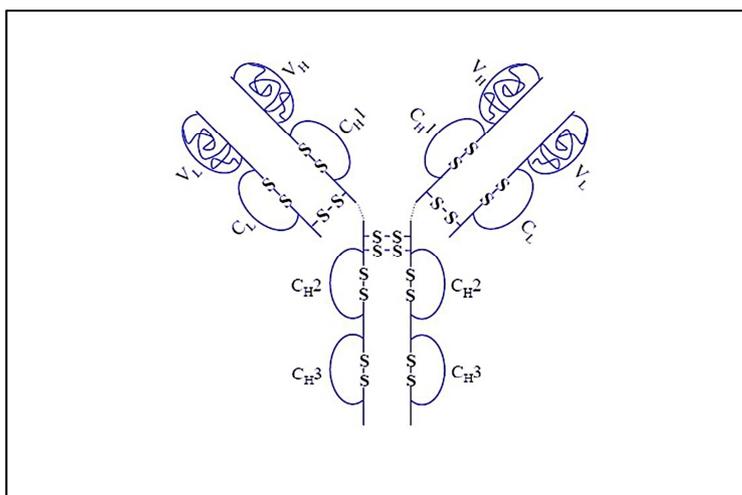


Figure 38 : Structure de Humira®

Indication (66)

Humira en seringue et stylo pré-rempli à 40 mg est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie digestive, médecine interne, dermatologie et pédiatrie.

A chaque délivrance, le patient doit présenter la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an et l'ordonnance en cours.

Plusieurs présentations sont proposées : Humira 40 mg en solution injectable (seringue pré-remplie), Humira 40 mg en solution injectable (stylo pré rempli) et Humira 40 mg/0,8 ml en solution injectable pour usage pédiatrique.

Humira est administré en injection sous-cutanée.



Figure 39 : Présentation de Humira®

Mécanisme d'action

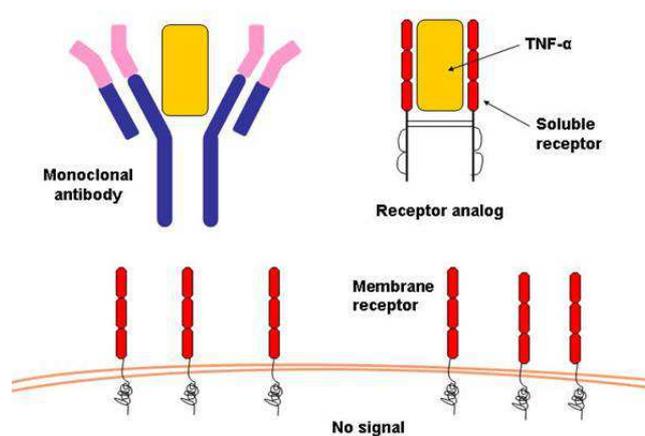


Figure 40 : Mécanisme d'action de Humira®

L'adalimumab (Humira®) est un anticorps monoclonal humain recombinant antagoniste du TNF-alpha. Le TNF-alpha, molécule favorisant l'inflammation, joue un rôle central dans les maladies inflammatoires chroniques. L'Humira® empêche ainsi le TNF-alpha d'exercer son action inflammatoire.

Adultes \geq 40 kg atteints de maladie de Crohn

Chez les adultes atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 80 mg à la semaine 0, suivi de 40 mg à la semaine 2.

Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

Etude d'efficacité (67)

L'AMM d'Humira® s'est basée sur trois études. Ces trois grandes études cliniques ont inclus plus de 1400 patients atteints d'une maladie de Crohn modérée à sévère. Elles ont permis de confirmer l'efficacité et la tolérance d'Humira® chez ces patients : CLASSIC I a évalué le taux de rémission sous Humira® versus placebo, chez des patients n'ayant jamais auparavant reçu d'anti-TNF α en traitement d'induction, CHARM a évalué la rémission à 1 an chez les patients traités par Humira®, GAIN a évalué la rémission clinique en traitement d'induction dans les cas de maladie de Crohn après échec et/ou intolérance à infliximab.

Effets secondaires (68)

L'Humira présente des effets secondaires fréquents comme des réactions au point d'injection (rougeurs, éruptions cutanées, gonflement, démangeaisons ou ecchymoses), des infections des voies respiratoires supérieures, des maux de tête, des éruptions cutanées, des nausées.

Humira peut entraîner des effets secondaires plus rares comme des infections graves (tuberculose et infections causées par des virus, des champignons ou des bactéries), des réactions allergiques graves (difficulté à respirer, et gonflement du visage, des yeux, des lèvres, ou de la bouche), au niveau du système nerveux (engourdissement ou picotements, problèmes de vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes, et des étourdissements), une insuffisance cardiaque (nouvelle ou aggravation), des réactions immunitaires, y compris un syndrome de type lupus, augmentation du taux de cholestérol dans le sang, dépression, fourmillements, tachycardie, hypertension artérielle, douleurs abdominales, augmentation des transaminases...

Certains effets indésirables de ce médicament peuvent survenir encore 4 mois après l'arrêt du traitement.

Contre-indications (68)

Les contre-indications sont :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ;
- Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes ;
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV).

Vedolizumab (Entyvio®)

Indication (69,70)

Vedolizumab est le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).

Entyvio® est un nouveau traitement dont l'AMM centralisée a commencé en mai 2014.

Médicament réservé à l'usage hospitalier, liste 1. Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou en médecine interne. Il est remboursé à 65 % par la sécurité sociale.

Ce médicament a fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dite de « cohorte » entre le 16 mai et le 15 septembre 2014 dans le traitement des patients adultes présentant une maladie de Crohn, active, modérée à sévère, ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse à un traitement conventionnel et par anti-TNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha) ou ayant été intolérants à ces traitements.

Mécanisme d'action

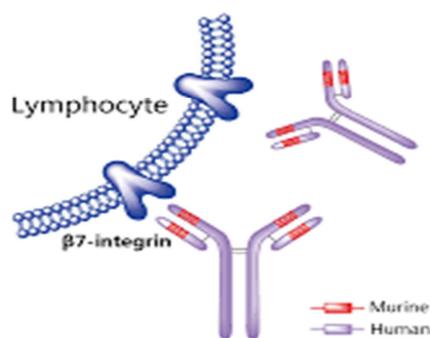


Figure 41 : Mécanisme d'action de l'Entyvio®

L'Entyvio® agit en bloquant l'intégrine $\alpha 4$ - $\beta 7$ qui est une molécule-clé permettant l'acheminement de cellules de l'immunité au niveau du tube digestif. L'intégrine $\alpha 4$ - $\beta 7$ permet aux lymphocytes d'être dirigés spécifiquement vers l'intestin, afin de participer aux défenses naturelles de l'organisme. Le vedolizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1, c'est-à-dire une molécule très ciblée pour neutraliser de façon spécifique l'intégrine $\alpha 4$ -

β 7 humaine. Le recrutement de ces cellules est anormalement élevé ce qui amplifie et perpétue l'inflammation intestinale.

Le mécanisme d'action du vedolizumab est donc tout à fait différent des anticorps anti-TNF α . Un mécanisme d'action qui vise à réduire l'inflammation dans le tractus gastro-intestinal.

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1, se lie spécifiquement à l'intégrine α 4- β 7. Il bloque son interaction avec MAdCAM-1, qui est principalement exprimée sur les cellules endothéliales intestinales. Cet anticorps produit grâce à la biotechnologie est humanisé à 100 %. Lorsque de l'injection de vedolizumab, celui-ci reste présent dans l'organisme pendant 3 à 4 mois avant d'être éliminé.

Etudes sur l'efficacité

Deux études dans la maladie de Crohn :

- L'étude GEMINI II évalue l'efficacité du vedolizumab en traitement d'induction et d'entretien chez des patients naïfs ou en échec des anti-TNF
- L'étude GEMINI III évalue son efficacité en traitement d'induction chez des patients majoritairement en échec des anti-TNF.

Son objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme du vedolizumab, cette étude est en cours, seuls des résultats intermédiaires sont présents.

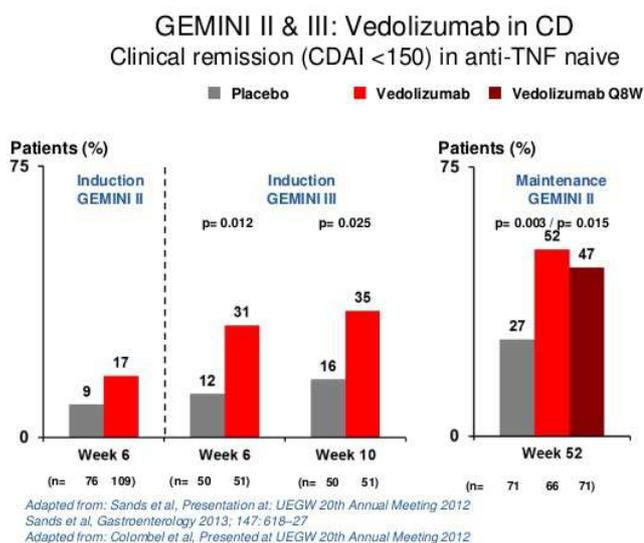


Figure 42 : Etude d'efficacité de l'Entyvio®

Dans la phase d'entretien

L'objectif était de comparer l'efficacité d'une administration toutes les quatre semaines ou toutes les huit semaines.

À six semaines de traitement, le groupe placebo présente 25 % de réponse clinique, contre 47 % pour vedolizumab, ce qui est significatif.

Dans la phase d'induction

Il y avait deux études :

- Dans la 1ère étude, la rémission clinique à 6 semaines s'élève à 9 % dans le groupe placebo versus 17 % dans le groupe traité par vedolizumab.
- Dans la 2ème étude, la rémission clinique à 6 semaines s'élève à 12 % pour le groupe placebo, versus 31 % dans le groupe vedolizumab. A 10 semaines, la rémission clinique s'élève à 16 % pour le groupe placebo, versus 35 % dans le groupe traité. L'efficacité s'élève environ à 30 %. Le maintien de la rémission s'élève à 27 % pour le groupe placebo, 47 % pour le groupe traité toutes les huit semaines et 52 % pour le groupe traité toutes les quatre semaines.

Le schéma posologique proposé pour l'ATU de cohorte est 300 mg par perfusion intraveineuse de 30 minutes à J1, puis à 2 semaines, 6 semaines et toutes les 8 semaines.

Posologie

Entyvio® 300 mg est administré par perfusion intraveineuse suivie de perfusions supplémentaires à deux et six semaines puis toutes les huit semaines.

Les patients, chez lesquels aucune réponse n'a été observée, peuvent bénéficier d'une administration d'Entyvio® à la dixième semaine. À partir de la quatorzième semaine, le traitement sera poursuivi toutes les huit semaines chez les patients répondeurs.

Certains patients ayant échappé au traitement peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration en passant à 300 mg d'Entyvio® toutes les quatre semaines. Chez les patients ayant répondu au traitement par Entyvio®, les corticostéroïdes peuvent être réduits et/ou arrêtés.

Le vedolizumab est administré en milieu hospitalier sous forme d'une perfusion intraveineuse sur une durée de 30 minutes. Lors des deux premières perfusions, une surveillance pendant la perfusion et dans les deux heures qui suivent est demandée.

Effets secondaires

Durant le traitement, des examens de surveillance pourrait être réalisé si cela est nécessaire.

- **Infection**

Le vedolizumab agit en empêchant les lymphocytes d'arriver au niveau des organes ciblés par l'intégrine $\alpha 4$ - $\beta 7$. Dans le tube digestif, cette intégrine est la seule présente mais elle est également exprimée au niveau ORL, bronchique et dans les voies biliaires.

Son mécanisme d'action est tout à fait différent de celui des anti-TNF alpha, il est possible que le vedolizumab comporte le risque de réactiver une infection latente telle que la tuberculose ou bien de favoriser d'autres infections.

- **Immunisation**

Il est possible de développer avec le temps, des anticorps dirigés contre ce médicament. Cela peut n'avoir aucune conséquence, mais peut aussi être à l'origine d'une baisse de son efficacité.

Il s'agit alors de réactions d'hypersensibilité dont la majeure partie est d'une intensité légère à modérée. Des manifestations allergiques graves semblent très rares avec le vedolizumab.

- **Autres effets indésirables**

Des céphalées et des douleurs articulaires peuvent survenir après les perfusions.

Des cas de cancer ont été observés chez des patients traités par le vedolizumab.

Précautions d'emploi

Avant de débiter le traitement par vedolizumab, il faut s'assurer : de l'absence d'infection active, de l'absence d'abcès périnéal, de l'absence d'infection chronique latente, de la mise à jour des vaccinations, de la réalisation d'un test cutané (intradermo réaction à la tuberculine) ou un prélèvement sanguin (Quantiferon®) et d'une radiographie pulmonaire, de l'absence de cancer au cours des cinq dernières années, de l'absence de leuco-encéphalite multifocale (maladie neurologique rare).

Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, peuvent être réalisés.

Contre-indications

Les contre-indications sont hypersensibilité : au principe actif ou à l'un des excipients et les infections actives sévères (telles que tuberculose, septicémie, infection à cytomégalovirus et listériose, et infections opportunistes telles que la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)).

4) Antibiotiques

Des antibiotiques peuvent être prescrits en cas d'aggravation soudaine des symptômes causée par une infection intestinale.

Ils permettent également de traiter les abcès et les plaies situées dans la région anale.

Le métronidazole et la ciprofloxacine (parfois la clarithromycine) sont les antibiotiques les plus utilisés dans la maladie de Crohn.

Le métronidazole (Flagyl®) à la dose de 20 mg/kg/jour et la ciprofloxacine (Ciflox®) à la dose de 1,5 g/jour seraient efficaces dans les localisations ano-périnéales de la maladie de Crohn.

- Métronidazole

Le métronidazole est un dérivé nitro-imidazolé de synthèse. Après activation par les enzymes bactériennes, il agit sur l'ADN bactérien. Il possède une activité anti-microbienne, certaines propriétés immunosuppressives et un effet sur la cicatrisation tissulaire.

Le métronidazole peut être utilisé au cours des poussées modérées de la maladie, dans les complications anopérinéales et dans la prévention des récurrences post-chirurgicales. Le problème de la prévention des récurrences postopératoires est difficile car il faudrait envisager un traitement prolongé.

Le mécanisme d'action du métronidazole est mal connu : son spectre d'action antibiotique est limité à certains germes anaérobies, largement représentés dans la lumière intestinale, mais dont le rôle au cours de la maladie de Crohn n'est pas démontré.

Plusieurs essais contrôlés contre placebo ont montré que cet antibiotique avait un effet bénéfique dans les poussées modérées de maladie de Crohn. En fait, cette efficacité est loin d'être spectaculaire et le métronidazole est surtout utilisé dans les localisations ana-périnéales de la maladie de Crohn. Ce traitement ne doit pas être prolongé au-delà de quelques mois en raison d'un fort risque de neuropathie.

La posologie dans les poussées modérées est de 10 à 20 mg/kg/j, et dans les complications anopérinéales est de 1 à 1,5 g/j.

La principale limite du médicament est sa toxicité neurologique qui se traduit par des neuropathies périphériques sensibles débutant par des paresthésies et pouvant imposer l'arrêt du traitement. Ces paresthésies sont fréquentes lors des traitements au long cours (1 patient sur 2 après 6 mois de traitement). Les autres effets indésirables sont habituellement bénins : nausées, goût métallique, glossite.

- *Ciprofloxacin*

La ciprofloxacin est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des fluoroquinolones. Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne, empêchant la synthèse d'ADN chromosomique bactérien. Elle est efficace principalement sur les bactéries aérobies gram positif. L'activité de la ciprofloxacin dans la maladie de Crohn peut être expliquée en partie par son activité antibactérienne.

La Ciprofloxacin peut être utilisée au cours des poussées modérées de la maladie, dans les complications anopérinéales et dans la prévention des récives post-chirurgicales. La ciprofloxacin est prescrite à la posologie de 1 g/j.

Les deux effets indésirables limitants majeurs sont la tendinopathie avec risque de rupture du tendon d'achille et la photosensibilisation. Elle ne peut être utilisée chez la femme enceinte du fait du risque articulaire.

5) Autres médicaments

Dans certains cas, des anti-diarrhéiques peuvent contribuer à réduire la diarrhée. Cependant, les anti-diarrhéiques ou les laxatifs peuvent aussi irriter le tube digestif et causer des complications graves chez les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire intestinale. Il est impératif de demander conseil à votre médecin avant de prendre un anti-diarrhéique, un antispasmodique ou un laxatif, quel qu'il soit.

Des suppléments de fer, à prendre par voie orale, peuvent être nécessaires en cas d'anémie.

Les analgésiques soulagent les légères douleurs abdominales. Privilégier le paracétamol.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'aspirine, l'ibuprofène ou le naproxène sont contre-indiqués chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn, car ils peuvent aggraver les symptômes ou déclencher une crise aiguë.

- Constipation : laxatifs. (Lactulose, lacidol, macrogol)
- Diarrhées : ralentisseurs du transit. (Lopéramide)
- Douleurs abdominales : antispasmodiques, régulateurs de la motricité. (Phloroglucinol)
- Dénutrition : régime hypercalorique, hyper-protidique.
- Prévention des thromboses veineuses profondes (TVP). (Héparine)

En résumé (71):

Parmi les traitements médicaux, les corticoïdes sont les plus efficaces pour contrôler les poussées. Les corticoïdes classiques oraux (prednisone, prednisolone) sont indiqués dans les poussées sévères ou réfractaires ; ceux présentés sous forme locale (bétaméthasone, hydrocortisone) sont principalement utilisés dans les localisations rectales de la maladie de Crohn. Le budésonide a un niveau d'efficacité situé entre celui des salicylés et celui des corticoïdes classiques. Il est réservé aux lésions iléo-coliques droites actives. Les corticoïdes sont inefficaces dans le traitement d'entretien.

Azathioprine et 6-mercaptopurine constituent le traitement d'entretien majeur, aussi bien en cas de corticodépendance (afin de permettre le sevrage en corticoïdes), en cas de corticorésistance (mais le délai d'action est long) qu'en cas de traitement préventif des rechutes après chirurgie (réservé aux malades à haut risque de rechute).

Le méthotrexate est indiqué en cas d'échec de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine ou en première intention lors de corticorésistance, seul ou associé à la nutrition artificielle. La ciclosporine est utilisée en hors AMM. La ciclosporine dans les poussées coliques graves corticorésistantes.

L'infliximab est indiqué dans les formes chroniques actives ou résistantes ainsi que dans la maladie fistulisante traitée par corticoïdes et immunosuppresseurs. Les antibiotiques sont surtout indiqués dans les lésions ano-périnéales (métronidazole, ciprofloxacine) et les fistules entéro-cutanées.

Une nutrition artificielle (entérale ou parentérale) permet de mettre le tube digestif au repos, de restaurer un état métabolique stable et ainsi de faciliter la cicatrisation. La chirurgie est indiquée en cas de fistules, d'abcès ou de sténoses apparaissant au cours de la maladie ou inaugurales de la maladie.

Tableau 16 : Algorithme approuvé pour le traitement de la maladie de Crohn légère active (72)

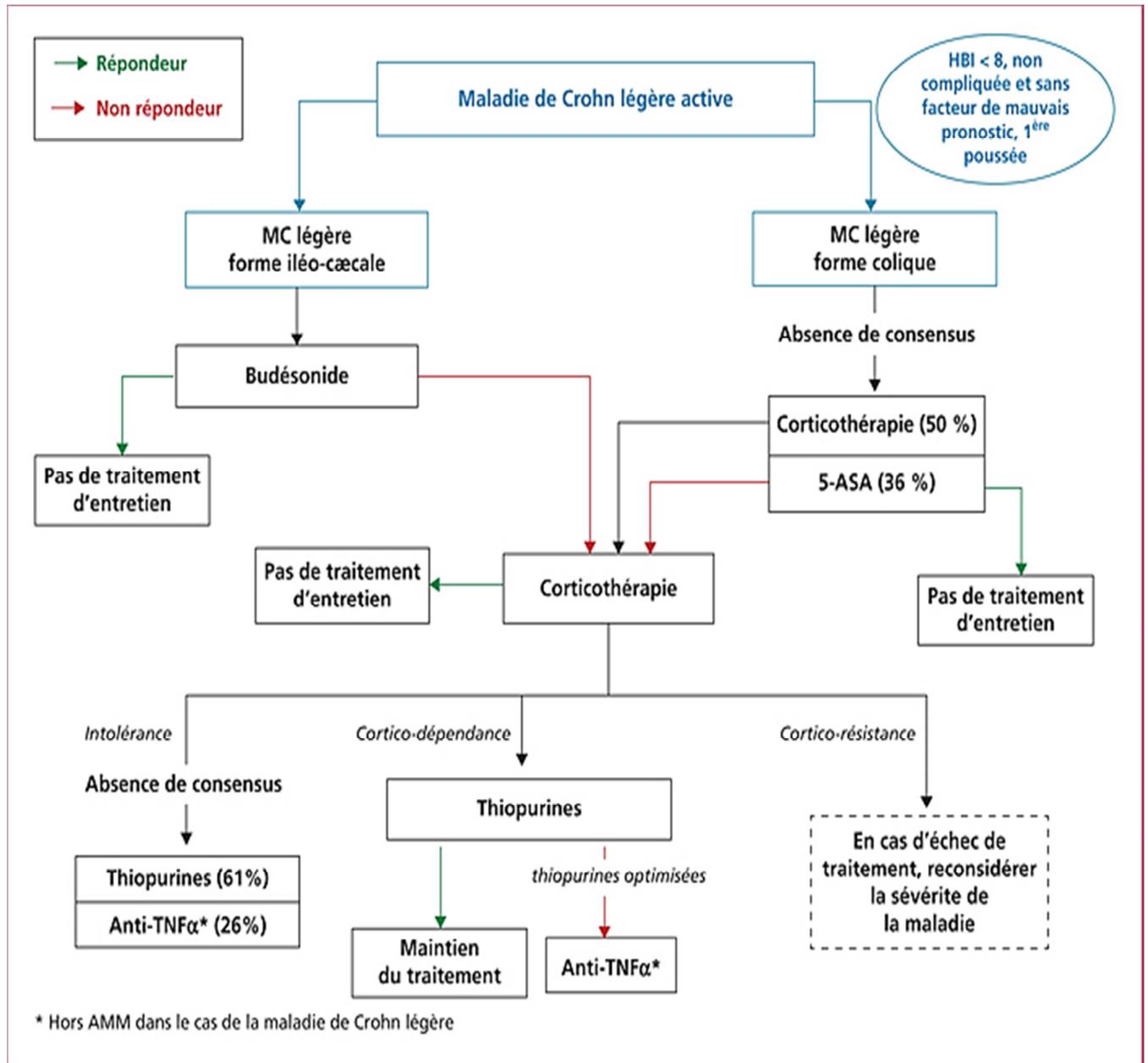
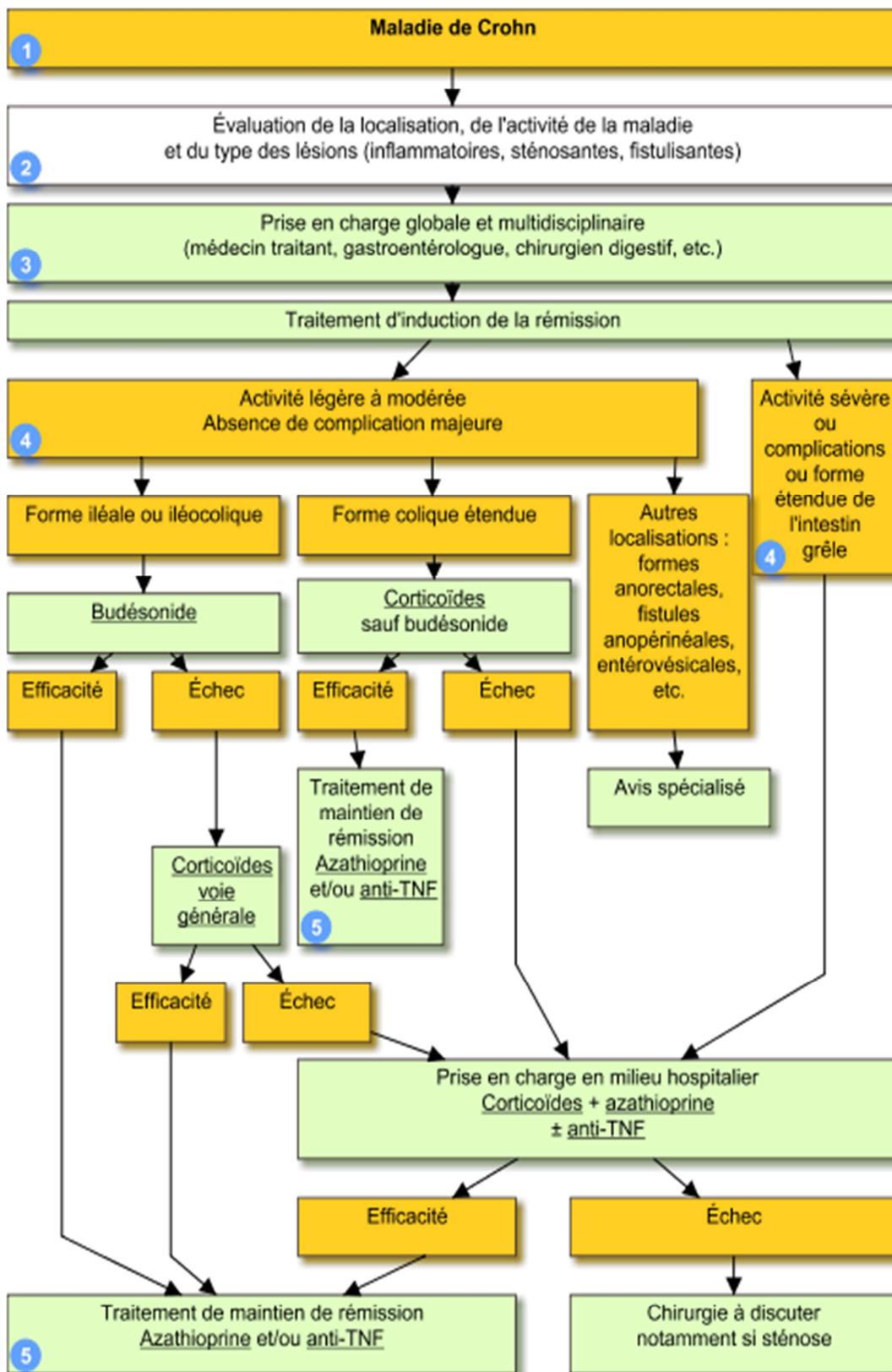


Tableau 17 : Arbre décisionnel (73)



II. Schémas thérapeutiques

1) Stratégies thérapeutiques

Stratégies de traitement dans la maladie de Crohn :

- Step-up classique
- Step-up accéléré
- Top-down systématique
- Traitement sur-mesure – Step-up accéléré-contrôlé – Top-down ciblé

C'est essentiellement la mesure de l'activité clinique qui guide l'escalade progressive des thérapeutiques selon le degré de sévérité « step-up » et on réserve l'utilisation précoce des anti-TNF aux maladies d'emblée sévères ou compliquées au diagnostic « top-down ».

Cette stratégie dite « step up » fait appel successivement aux dérivés salicylés, puis aux corticoïdes, puis aux immunosuppresseurs et enfin aux anti-TNF. Et le « step-up » s'oppose au « top-down ».

L'utilisation d'emblée avec désescalade progressive « top down » ou rapidement progressive « step up accéléré » aura un objectif de cicatrisation de la muqueuse, cela sera obtenu par une approche plus agressive et précoce des traitements pour essayer de modifier l'histoire naturelle de la maladie de Crohn, dans les dix-huit premiers mois. (13)

Ces stratégies thérapeutiques ont fait l'objet d'une étude récente comparant le traitement usuel (Step-up) à un traitement maximal d'emblée (Top-down). A vingt-quatre mois, une rémission clinique sans corticoïdes ni chirurgie était observée dans 57 % et 50 % des cas respectivement dans les groupes « top-down » et « step-up ». Mais le taux de patients n'ayant pas rechuté sur les vingt-quatre mois était cependant significativement plus élevé dans le groupe « top-down ».

L'avantage principal semblait résider dans le fait que les malades traités dans le groupe « top-down », n'avaient pas reçu de corticoïdes, actuellement considérés comme le traitement associé à la plus forte morbidité. L'analyse des essais thérapeutiques des anti-TNF a montré que les malades ayant reçu un traitement régulier, toutes les huit semaines, avaient plus

fréquemment une cicatrisation endoscopique de leurs lésions inflammatoires, une diminution du risque d'hospitalisation et de recours à la chirurgie.

Effet du traitement

Le concept de rémission profonde associant à une rémission clinique et une cicatrisation de la muqueuse, montré par endoscopie, même partielle devient l'objectif thérapeutique. La cicatrisation de la muqueuse influence l'évolution de la maladie par le maintien d'une rémission stable à long terme et diminue le risque d'interventions chirurgicales.

Il est établi que la cicatrisation de la muqueuse est souvent obtenue par les traitements anti-TNF quand ils sont utilisés précocement dans les deux premières années du diagnostic à un stade où il n'existe pas de destruction irréversible de la paroi intestinale.

Pour l'heure la stratégie « top-down » nécessite d'être confirmée à long terme, précisant les modalités de diminution du traitement immunosuppresseur avec le temps.

Ainsi un essai thérapeutique est en cours du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives), pour valider cette stratégie à long terme.

Les facteurs prédictifs futurs utiliseront probablement des données sérologiques et génétiques, dans leur algorithme décisionnel.

La microflore fécale comme marqueur biologique pour l'activité de la maladie

La surveillance de l'inflammation des muqueuses est essentielle pour prévenir des complications et de la progression de la maladie dans la maladie de Crohn. Actuellement, l'endoscopie reste la norme mais trop invasive.

Des perturbations microbiennes ont été associées à l'activité de la maladie. Les chercheurs ont cherché à enquêter sur une utilisation potentielle pour différencier les patients atteints de la maladie de Crohn en rémission de ceux avec une exacerbation.

Les échantillons de matières fécales de 71 patients atteints de la maladie de Crohn ont été prélevés à plusieurs reprises. Cette combinaison aléatoire de paramètres biochimiques et cliniques a été utilisée pour trouver le panneau le plus discriminatoire des unités taxonomiques opérationnelles (UTO) entre les échantillons actifs et de rémission. Une combinaison de 50 OTU était capable de prédire correctement 73% de rémission et 79% des échantillons actifs.

Cette étude illustre que les profils microbiens fécaux peuvent être utilisés pour différencier les maladies de Crohn active de la rémission et de souligner le potentiel du microbiote fécal comme un outil non invasif pour surveiller l'activité de la maladie. (74)

2) Traitement d'entretien de la maladie de Crohn

Si la rémission est récente et induite par un traitement médicamenteux, plusieurs suggestions sont possibles :

Dans les formes légères ou modérées, la maladie peu évolutive, si les lésions sont limitées et si la rémission a été obtenue sans corticoïdes et sans infliximab, on peut discuter l'absence de traitement d'entretien ou, dans une forme iléale, la mésalazine (2-4 g/j).

Dans les formes évolutives sévères ou si la rémission a été difficile à obtenir, si les rechutes sont fréquentes ou corticodépendants, si les lésions sont étendues (atteinte jéjunoiléale, lésions anopérinéales notamment), ou si l'infliximab a été utilisé pour induire la rémission, l'objectif principale est d'instaurer un traitement d'entretien non stéroïdien. Chez de nombreux patients, ce traitement fait appel à l'azathioprine ou à la 6-mercaptopurine.

L'azathioprine (Imurel®) est administré à une dose de 2 à 2,5 mg/kg de poids corporel, idéalement en augmentant progressivement la dose. En cas de survenue d'effets indésirables « gênants », il est tout à fait possible que les patients tolèrent bien la 6-mercaptopurine, un médicament apparenté (Purinethol®, à une dose de 1 à 1,5 mg/kg de poids corporel).

Sous azathioprine, une rémission peut être obtenue chez un peu moins de 2/3 des patients qui tolèrent le médicament. Néanmoins, ce traitement n'a de sens que s'il est poursuivi sur le long terme (durant plusieurs années), ce qui doit bien être expliqué aux patients.

Le méthotrexate est un traitement alternatif possible en cas de maladie de Crohn. Administré à une dose de 25 mg/semaine pour induire une rémission et à une dose hebdomadaire de 15 mg/semaine pour maintenir la rémission. Celui-ci est toujours en association avec l'acide folique au minimum 2/jours après la prise du méthotrexate.(75)

Depuis plusieurs années déjà, les anticorps anti-TNF (l'infliximab (Rémicade®) et l'adalimumab (Humira®)) ont fait leurs preuves pour induire une rémission qu'en tant que traitement d'entretien non stéroïdien.

Par ailleurs, l'avantage fourni par le traitement d'association s'estompe avec le temps ; pour cette raison, après 6 mois de traitement d'association, nous passons le plus souvent à une monothérapie par anticorps anti-TNF. Cette mesure permet non seulement de faire des économies, mais elle permet également de limiter les effets indésirables potentiels d'une double immunosuppression (qui dure parfois des années).

Le védolizumab (Entyvio®) est un nouvel immunosuppresseur biologique, indiqué en traitement de seconde ligne de la maladie de Crohn.

Dans la situation intermédiaire d'une poussée traitée par les corticoïdes, on discute, au cas par cas, l'introduction d'un immunosuppresseur. Il n'y a pas encore de consensus sur ce point, mais la tendance est d'introduire précocement l'azathioprine.

Si la rémission est ancienne (plus de deux ans), plusieurs possibilités sont possibles :

Le patient ne reçoit aucun traitement : sauf s'il existe des lésions étendues et menaçantes. Il n'est pas justifié d'introduire un traitement d'entretien.

Il n'y a pas de justification scientifique à poursuivre le 5-ASA. Par contre si le patient reçoit un immunosuppresseur, il est conseillé de ne pas l'interrompre, s'il est bien toléré. Au-delà de 4 ans, on peut discuter le fait d'arrêter le traitement en prenant en compte le risque de rechute, de l'ordre de 15% par an, les difficultés passées à obtenir la rémission, les risques potentiels de déstabiliser à nouveau la maladie et les risques à long terme du traitement.

Si le patient reçoit des injections régulières d'infliximab. A ce jour, on ignore la durée de ce traitement. Après un an, on peut tenter d'espacer les injections en maintenant un immunosuppresseur.

Si la rémission a été induite par une intervention chirurgicale de résection. S'il s'agit d'une première résection intestinale limitée (résection du grêle de moins de 50 cm ou résection de l'iléon terminal et du côlon droit), on peut proposer l'absence de traitement, puis de réaliser une iléo coloscopie 6 à 12 mois après l'intervention. En l'absence de récurrence endoscopique ou en cas de lésions mineure, l'abstention thérapeutique est maintenue. En cas de récurrence endoscopique modérée, un traitement par mésalazine (2-3g/j) est proposé. En cas de récurrence sévère, un traitement par azathioprine ou 6-mercaptopurine est proposé. Actuellement, il n'existe pas de données concernant l'efficacité de immunosuppresseurs pour la prévention des récurrences postopératoires. En cas d'intolérance à ce traitement, le méthotrexate est proposé.

Dans les cas intermédiaires, on peut proposer en postopératoire un traitement par mésalazine et introduire un immunosuppresseur en fonction des données de la surveillance endoscopique. La Thalidomide, nouvelle thérapeutique en essai, pour les patients atteints de la maladie de Crohn réfractaire.

Des études récentes ont suggéré que la thalidomide est efficace dans le traitement réfractaire de la maladie de Crohn. La Co stimulation de la thalidomide avec les lymphocytes T ont un effet plus important sur les cellules CD8 + que sur les cellules T CD4 +, ce qui contribue à la réponse immunitaire protectrice. La Thalidomide augmente le taux d'IFN- γ et de plusieurs autres cytokines modulant ainsi, en particulier l'interleukine 2 et d'IL-12.

Récemment, un essai ouvert évaluant le traitement des maladies Crohn réfractaires a illustré des taux de 64% et 70% de réponse après un cours de 12 semaines de traitement par la thalidomide.

Bien que la grossesse et la tératogénicité potentielle de cet agent est une préoccupation majeure, la thalidomide peut encore être une option thérapeutique pour une population soigneusement sélectionnés avec la maladie de Crohn.

En conclusion, la thalidomide pouvait être efficace pour induire une réponse clinique et la rémission clinique chez les patients souffrant de fistule et des patients réfractaires aux traitement, avec des effets indésirables acceptables. (76)

3) Traitement chirurgical

Malgré les succès remarquables associés aux traitements médicamenteux, un traitement chirurgical doit être envisagé en temps opportun, faire l'objet d'une concertation interdisciplinaire et être abordé avec le patient. Une intervention chirurgicale est nécessaire en cas de complications comme la sténose du grêle symptomatique, l'occlusion, la perforation, la colectasie, les fistules et les localisations ano-périnéales invalidantes non améliorées par le traitement médical.

Ne doivent être opérées que les formes compliquées et résistantes au traitement médical.

Dans le cas de l'iléite terminale, la résection iléo-caecale précoce est également considérée comme une option thérapeutique pertinente dans les recommandations ECCO. Il faut retenir que les résections sont réalisées dans une optique d'épargne intestinale car dans les résections généreuses, les « marges de sécurité » n'ont pas une influence positive sur le risque de récurrence.

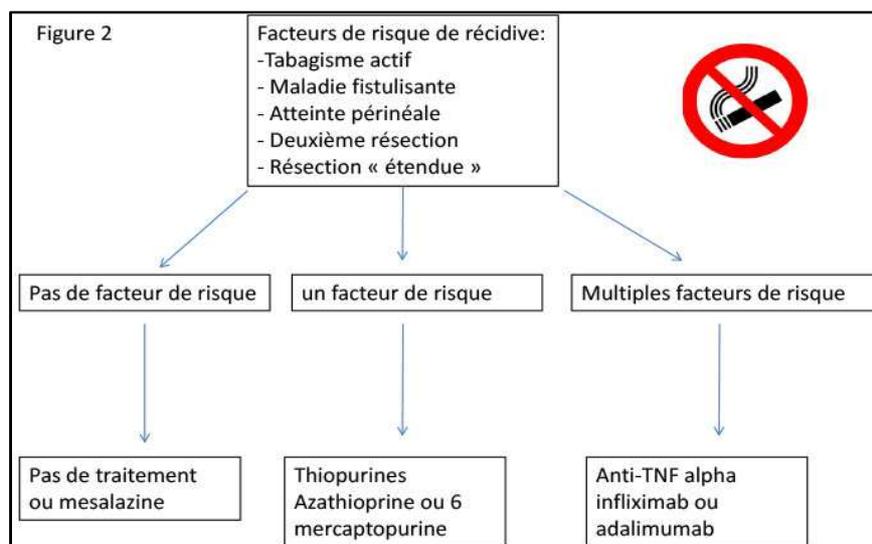


Figure 43 : Algorithme de prise en charge thérapeutique en fonction de l'appréciation des risques de rechute.(77)

Le schéma utilisé le plus souvent est composé d'un traitement de trois mois par métronidazole en association avec un traitement de plusieurs mois par azathioprine.

Alternativement en cas d'intolérance à l'azathioprine, la prévention des récurrences au moyen d'anticorps anti-TNF semble très efficace, alors qu'une prévention des récurrences par 5-ASA s'avère moins efficace.

On retiendra que les traitements préventifs efficaces de la récurrence post-opératoire sont par ordre d'efficacité croissante la mesalazine, l'azathioprine, les antibiotiques imidazolés et les anti-TNF alpha.

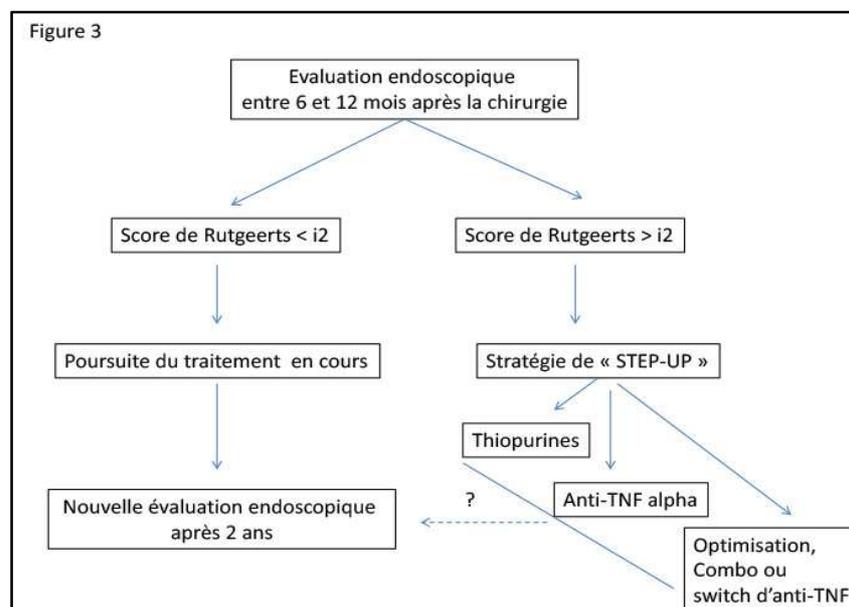


Figure 44 : Algorithme d'adaptation thérapeutique en fonction de l'évaluation endoscopique postopératoire.(77)

Les récurrences sont constantes, généralement situées au-dessus de l'anastomose iléocolique et la moitié des patients opérés nécessitent une réinterprétation dans les 10 ans. La récurrence endoscopique précède la récurrence clinique de 2 à 3 ans.

Il n'existe pas de traitement véritablement efficace dans la prévention des récurrences. Les aminosalicylés sont utilisés en 1 ère intention avec une diminution du risque de récurrence de 18 %.(78)

L'azathioprine diminue également la fréquence des récurrences mais est surtout employé en cas d'atteinte extensive du tube digestif ou après une 2e résection.

Une étude a comparé les patients opérés d'une affection bénigne de l'intestin avec les patients ayant une maladie de Crohn, permettant de prédire les complications postopératoires mesurées par les 3 méthodes suivantes : le risque général en chirurgie (score POSSUM), l'index d'activité de la maladie (CAI) et l'état nutritionnel (IPN). Pour cela une analyse

rétrospectivement de 50 dossiers de patients ayant une MC iléale traitée par résection et anastomose entre 1999 et 2014 a été faite.

Les résultats ont permis de conclure qu'un CDAI préopératoire élevé peut prédire des résultats postopératoires défavorables. Les chercheurs pensent qu'avant d'envisager la chirurgie, l'activité de la MC devrait être contrôlée par différentes méthodes en préopératoire, telles que la prise en charge nutritionnelle, le traitement optimal de la MC. (79)

4) Score endoscopique de Rutgeerts

Il s'agit d'un score endoscopique décrivant la récurrence post-opératoire des lésions iléales après une résection iléocolique dans la maladie de Crohn. Ce score a pour but de prédire le risque de récurrence clinique trouvée lors d'une iléo coloscopie réalisée 12 mois après l'intervention.

Une corrélation a été montrée entre l'intensité des lésions d'après le score proposé et le délai de récurrence des symptômes.

Le score comporte 5 stades. Bien que les définitions des différents stades manquent de précision, cette classification a l'avantage de sa simplicité et est d'une grande aide dans la prise en charge des patients ayant subi une résection iléo-colique droite.

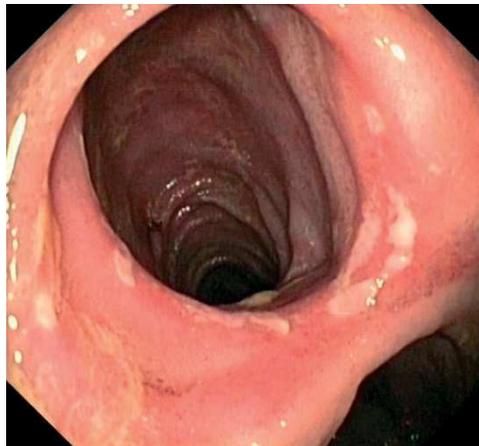


Figure 45 : Indice de Rutgeerts i,2. (8)

Score endoscopique de Rutgeerts (80)

Stade i,0 : absence de lésions

Stade i,1 : ulcérations iléales aphtoides peu nombreuses (= 5)

Stade i,2 : ulcérations aphtoides multiples (> 5) avec muqueuse intercalaire normale ou zones isolées de lésions plus larges ou lésions confinées à l'anastomoses (sur moins de 1 cm de long)

Stade i,3 : iléite aphtoides diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire

Stade i,4 : iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

5) Suivi des patients sous traitement

Le suivi des patients permet de dépister des signes évocateurs de poussée, des complications de la maladie de Crohn, des manifestations extra-digestives ou des signes généraux. Des examens biologiques annuels sont utiles.

Une coloscopie de dépistage des lésions dysplasiques est pratiquée, sous anesthésie générale, chez tous les patients qui ont une atteinte colique étendue et ancienne (> 8 ans).

Chez les patients traités par corticoïdes, la glycémie à jeun doit être mesurée. Les corticoïdes favorisent les retards de croissance, l'amyotrophie, l'intolérance aux hydrates de carbone et diminuent l'absorption du calcium. Une ostéodensitométrie est à effectuer chez les patients ayant plus de trois mois cumulés de traitement par corticoïdes à plus de 7,5 mg par jour. Un examen ophtalmologique est proposé chez les patients traités plus de six mois cumulés, à la recherche notamment d'une cataracte ou d'un glaucome.

La survenue d'une fièvre sous corticoïde ou immuno-modulateur nécessite une consultation rapide, en sachant que le risque de tuberculose et d'infection opportuniste est à prendre particulièrement en compte sous anti-TNF associé.

Lorsqu'un traitement par azathioprine est envisagé, NFS et plaquettes sont à contrôler hebdomadairement les deux premiers mois, mensuellement les quatre mois suivants, puis trimestriellement. Le suivi sera d'autant plus important qu'il s'agit d'insuffisants rénaux ou hépatique, de manière à réduire la dose d'entretien jusqu'à la dose minimum requise pour obtenir une réponse clinique. Le dosage des métabolites, 6-TGN et 6-MMP, est parfois utile pour évaluer l'efficacité et/ou la toxicité du traitement.

Chez les patients traités par méthotrexate, des dosages de NFS, plaquettes, ALAT et gamma-GT sont à effectuer hebdomadairement pendant les deux premiers mois, mensuellement les quatre mois suivants, puis trimestriellement. La créatininémie est à mesurer tous les six mois. Chez les patients ayant subi une iléostomie, l'ionogramme sanguin, l'urée et la créatininémie permettent d'évaluer des éventuelles pertes hydroélectrolytiques excessives.

6) Les règles hygiéno-diététiques

Des carences en micronutriments (vitamines et/ou oligo-éléments) ont été constatées dans 85 % des cas de la maladie de Crohn. Les carences en fer et en calcium, en zinc ainsi que celles en vitamine B12 (en cas d'atteinte iléale) sont les plus fréquentes, elles sont favorisées par la réduction des ingestions et de la malabsorption. Les anomalies nutritionnelles sont d'autant plus graves que la maladie est évolutive et que l'atteinte digestive est étendue. Cependant, il persiste souvent une malnutrition chez les patients en rémission ou dont l'activité de la maladie est modérée. Il a été observé une perte de poids chez 20 à 40 % des patients qui avaient une atteinte colique pure sans malabsorption associée. La dénutrition est une complication fréquente des MICI, elle est souvent au premier plan du tableau clinique dans la maladie de Crohn. Un ou plusieurs épisodes d'amaigrissement surviennent chez 65 à 75 % des patients adultes atteints.

Les facteurs responsables de la dénutrition sont multiples : réduction des apports alimentaires, malabsorption et augmentation des pertes intestinales, augmentation de la dépense énergétique, interactions médicamenteuses.

Le but de la prise en charge nutritionnelle est de prévenir, de corriger le déséquilibre de la balance énergétique, des carences en micronutriments, ainsi de maintenir un statut nutritionnel satisfaisant chez l'adulte et de lutter contre la dénutrition protéino-énergétique durant les poussées évolutives. La nutrition artificielle constitue de plus une alternative efficace aux traitements médicaux.

S'il n'existe pas de régime à conseiller dans la maladie de Crohn, la nutrition artificielle par voie entérale et parentérale ont en revanche démontré leur efficacité en cas de poussée évolutive de la maladie.

A la phase aiguë d'une MICI, l'alimentation est fonction de l'état nutritionnel du patient et de l'intensité de la poussée. Les patients en poussée modérée à moyenne, sans retentissement nutritionnel important, sont habituellement traités par dérivés salicylés ou par corticothérapie. Dans ce contexte, une alimentation orale équilibrée fractionnée de l'ordre de 40 kcal/j/kg de poids est capable de couvrir l'augmentation des besoins énergétiques du patient tout en garantissant un apport protéique suffisant.

La diète pauvre en fibres et en lactose, conseillée temporairement lors des poussées évolutives afin de limiter la diarrhée, doit être rapidement élargie dès que les selles s'améliorent. Le régime pauvre en fibres (< à 10 g/j) consiste à éviter les légumes crus, secs, condiments ou très filandreux, les fruits secs, les pains complets ou enrichis en fibres. Les légumes cuits, les purées, les potages, les compotes, les fruits mûrs, les féculents, les protéines animales et les matières grasses apportent une quantité limitée de fibres. Le lait (entier ou écrémé) parfois mal toléré en période aiguë peut être remplacé par des fromages à pâte cuite qui contiennent très peu de lactose et qui maintiennent l'apport calcique. Il n'y a aucun argument objectif pour conseiller l'éviction des allergènes alimentaires tels que le gluten ou les protéines du lait de vache.

L'absorption de glucides à faible index glycémique doit être privilégiée, en particulier en cas de corticothérapie, chez des patients qui ont habituellement tendance à abuser des sucres raffinés. Cependant, il est nécessaire de maintenir un apport protéinoénergétique satisfaisant. La carence en zinc est quasi-constante et justifie en cas de poussée une supplémentation orale systématique, au même titre que celle en calcium et vitamine D en cas de corticothérapie. La supplémentation orale de la carence martiale est à éviter en période aiguë au risque d'aggraver les troubles digestifs, du fait d'une mauvaise tolérance. Les carences spécifiques en vitamines, en oligo-éléments et en électrolytes sont corrigées en fonction du type, de la sévérité de l'atteinte intestinale et des résultats des contrôles biologiques.

Chez les patients ayant une poussée, il est conseillé la nutrition artificielle (entérale ou parentérale) pour maintenir une diète stricte durant les 10 à 15 premiers jours, avant d'envisager la reprise éventuelle d'une alimentation orale.

À la phase aiguë, la nutrition entérale est indiquée à chaque fois qu'il existe une dénutrition sévère ou un retard de croissance avéré, surtout si les apports énergétiques du patient sont insuffisants pour couvrir ses besoins. Au cours des poussées de la maladie de Crohn, la nutrition entérale à débit continu semble pratiquement aussi efficace que la corticothérapie qui reste cependant le traitement de première intention en raison de sa simplicité. En cas de corticorésistance ou de corticodépendance la nutrition entérale constitue une alternative intéressante qui a démontré son intérêt chez l'adulte, surtout s'il existe une dénutrition sévère. L'efficacité de cette nutrition semble indépendante de la localisation de la maladie.

L'indication d'une nutrition parentérale à la phase aiguë se limite aux cas où la nutrition entérale est contre-indiquée, inefficace ou en cas d'intolérance. En effet, si son efficacité dans la MC en poussée est comparable à celle de la corticothérapie et de la nutrition entérale, elle doit être réservée, compte tenu de sa complexité, de ses risques et de

son coût, à certaines formes graves. Réalisée dans ce contexte, la nutrition parentérale permet de retarder l'intervention chirurgicale lorsque celle-ci est nécessaire, tout en améliorant l'état nutritionnel des patients et en diminuant l'intensité du syndrome inflammatoire.

Lorsque le recours à la nutrition parentérale devient nécessaire dans la MC en poussée, celle-ci est réalisée pour une durée minimum de trois semaines, par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central.

À la phase chronique, certains patients souffrent d'une anorexie chronique. Un régime fractionné comprenant la prise de collations pluriquotidiennes doit permettre de maintenir un apport minimum de 35 kcal/j/kg, en sachant que les compléments oraux sont en général assez mal acceptés par les patients. Il n'y pas de règle alimentaire susceptible d'éviter les poussées. L'absorption excessive d'alcool ou de mets très épicés est à éviter. L'alimentation doit être la plus « normale » possible, c'est à dire être équilibrée et diversifiée.

Lorsque dans la MC, une anorexie chronique retentit sur la croissance, sur l'état nutritionnel (amaigrissement > 10 % du poids de forme, albuminémie < 30 g/l), sur la qualité de vie du patient ou qu'elle contrarie sa vie professionnelle, le recours à la nutrition entérale cyclique nocturne à domicile est indiqué. La réalisation de cette nutrition discontinue est efficace à la condition que le patient maintienne son apport calorique habituel durant la journée.

Une nutrition parentérale prolongée concerne que les patients atteints de la maladie de Crohn qui sont porteurs d'un syndrome de grêle court ainsi que ceux qui refusent ou tolèrent difficilement la nutrition entérale au long cours. (81,82)

III. Autres approches thérapeutiques

La camomille allemande (*Matricaria recutita*)

La tisane de camomille allemande (*Matricaria recutita*) est officiellement reconnue en Allemagne par la Commission Européenne, qui examine les vertus médicinales des plantes. La commission Européenne reconnaît son utilité pour soigner la dyspepsie, les gonflements, les flatulences, l'inflammation et les spasmes gastro-intestinaux. La camomille allemande peut aussi être utilisée sous forme d'extraits secs (gélules).



Boswellia (*Boswellia serrata*)

La résine de boswellie fait partie de la pharmacopée officielle de l'Inde et de la Chine. La *Boswellia Serrata*, plus connue sous le nom d'encens, est une résine utilisée en Inde, au Moyen-Orient, en Afrique, et chez nous dans les églises où elle est brûlée pour en faire un parfum. La médecine traditionnelle ayurvédique (Inde) lui attribue des propriétés anti-inflammatoires utiles pour le traitement de l'inflammation du tube digestif.



Selon une étude réalisée en 2001, elle serait aussi efficace que la mésalazine, mais sans effets indésirables. Dans le cadre de la maladie de Crohn, elle est utilisée sous forme de capsules ou de comprimés de 300 à 400 mg de Boswellie en extrait standardisé à 37,5 %, trois fois par jour. Cependant, une nouvelle étude publiée en 2010 et menée sur une centaines de patients atteints de la maladie de Crohn n'a pas pu prouver l'efficacité d'un extrait de boswellie (le Boswelan) pour maintenir la rémission.

Absinthe (*Artemisia absinthium*)

La poudre d'absinthe est également un traitement très prometteur contre la maladie de Crohn. Une étude en double-aveugle contre placebo a été réalisée en 2007. Elle suggère que l'absinthe améliorerait l'efficacité de la cortisone.



En 2010, les chercheurs ont montré que l'absinthe pourrait agir en diminuant le taux de TNF-alpha, une substance exacerbant l'inflammation chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn.

Huiles de poisson et oméga-3

L'huile de poisson contient des acides gras oméga 3 qui peuvent être bénéfiques dans la réduction de l'inflammation, comme celle observée dans l'intestin des patients atteints de maladie de Crohn. Des études randomisées ont été réalisées, qui évaluaient l'effet de la prise quotidienne de gélules contenant des acides gras oméga-3 pour maintenir la rémission dans la maladie de Crohn.



L'analyse de l'ensemble des données n'a montré aucun bénéfice au traitement par l'oméga-3 par rapport à un placebo. Il n'y avait aucun effet secondaire grave dans aucune des études. Les effets secondaires courants incluaient un goût désagréable, une mauvaise haleine, des brûlures d'estomac, des nausées et la diarrhée. Les acides gras oméga 3 semblent être sans danger bien qu'ils puissent entraîner des diarrhées et des symptômes de l'appareil gastro-intestinal supérieur.

Acupuncture

Différentes études menées conclurent au fait que l'acupuncture permettrait d'améliorer le « bien-être » général des patients et pourrait soulager les symptômes. En spécifiant que la qualité méthodologique des études était critiquable.

Les probiotiques

Les probiotiques sont des bactéries utiles qui permettent de restaurer la flore bactérienne naturelle du système digestif. La flore intestinale est souvent perturbée par l'inflammation chronique. Les effets bénéfiques des probiotiques sur la fonction gastro-intestinale sont généralement attribués à la normalisation de la perméabilité intestinale, la restauration de la flore intestinale, l'amélioration de la fonction intestinale de barrière immunologique et la régulation négative de la réponse immunitaire intestinale pro-inflammatoire.

La physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales implique justement un défaut de perméabilité intestinale et une mauvaise tolérance du système immunitaire contre le microbiote intestinal. Les souches bactériennes *Bifidobacteria* spp, *Lactobacillus* spp , *Lactococcus* spp., certaines souches d'*Escherichia coli*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp et la levure *Saccharomyces boulardii* ont été particulièrement étudiées.

Quelques essais préliminaires ayant combiné traitement classique et différents probiotiques ont donné des résultats décevants avec *L. acidophilus*. En revanche, une autre souche de

probiotique, *Saccharomyces boulardii*, semble efficace pour réduire la diarrhée chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn.

Transplantation fécale

Le microbiote humain intestinal décrit l'écosystème complexe de plus de 10^{14} micro-organismes (principalement des bactéries) présent dans notre tube digestif et comprenant plusieurs milliers d'espèces différentes. Sa composition est variable le long du tractus digestif, la charge bactérienne augmentant à mesure que l'on se rapproche du côlon. Trois grands groupes phylogénétiques ou phyla (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, et *Actinobacteria*) et six genres bactériens (*Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*) rassemblent 90 % des espèces bactériennes chez tous les individus.

Les Firmicutes et les Bacteroidetes sont les groupes les plus abondants et représentent près de 70 % de la totalité du microbiote humain. Le microbiote est essentiel dans la défense contre les pathogènes, l'éducation du système immunitaire, l'immuno-modulation, la récupération énergétique, le renouvellement de l'épithélium et le maintien de l'homéostasie métabolique.

L'objectif de la transplantation fécale est de réintroduire dans le côlon une communauté stable et exhaustive de micro-organismes intestinaux pour corriger un microbiote déséquilibré. Les excréments « sains » contiennent en effet un équilibre et une richesse en bactéries qu'il est impossible de reproduire en laboratoire. Mais une fois implantées dans le côlon du malade, ces bactéries se reproduisent et colonisent les lieux jusqu'à les faire ressembler à ceux de la personne saine, avec les mêmes bienfaits pour la santé.

Vingt-quatre semaines après la transplantation fécale, l'implantation des bactéries du genre *Bifidobacterium*, et celles des groupes *Bacteroides* et *Clostridium coccoides*, et du sous-groupe *Clostridium leptum* persiste chez le receveur.

Pour faciliter la survie et pour maintenir la diversité des micro-organismes, la transplantation fécale doit être ensuite réalisée dans les 24 heures et (de préférence dans les 6 heures) après le recueil. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour implanter les suspensions fécales : sonde naso-gastrique (SNG) ou nasoduodenale (SND), endoscopie œsogastrique (EOGD), coloscopie, ou lavement.

Actuellement, un essai clinique évalue l'efficacité de la transplantation fécale sur la maladie de Crohn. L'agence de sécurité du médicament devra déterminer le choix du donneur, la liste des virus ou parasites à rechercher pour éviter toute contamination. Des règles strictes devront être établies.

Dans le cas de la maladie de Crohn, il semble que ce soit un des moyens les plus prometteurs connus actuellement pour réduire l'inflammation et restaurer la bonne santé de la paroi de l'intestin. (83,84)

Partie C

**Enquête qualitative menée auprès
de spécialistes**

Au sein d'un cabinet de gastroentérologie, j'ai pu me renseigner sur le parcours thérapeutique des patients : leur âge, leur poids, leurs symptômes, le délai de diagnostic, les antécédents familiaux, le diagnostic, les examens cliniques et paracliniques, la thérapeutique mise en place. J'y ai trouvé la méthodologie permettant ainsi d'établir le diagnostic de la maladie. A partir d'examens endoscopiques (fibroscopie, coloscopie) qui sont la base du diagnostic et par des examens paracliniques plus approfondis (transit baryté du grêle, entéroscanner ou entéro-IRM).

Les dossiers sont anonymes. J'ai pu en sélectionner 20. Ceci est un petit échantillon, mais rappelons que la maladie de Crohn a une incidence de 3,9 à 15,6 pour 100 000 habitants, certes plus présent dans le Nord.

Tout d'abord, j'ai imaginé un descriptif de chaque dossier reprenant tout le parcours thérapeutique des patients. Dans un second temps, j'illustrerais à partir de graphique.

Ceci pourrait être mis en relation avec les références sur la maladie de Crohn et ainsi pouvoir évaluer et conclure à partir de mon échantillon.

I. Parcours thérapeutique des patients

- **Dossier 1 : Homme de 27 ans, 75 kg pour 1m86, présentant une maladie de Crohn active.**

En octobre 2008, Monsieur PV est envoyé par son médecin traitant chez son gastroentérologue pour dénutrition (supérieure à 10%), diarrhée chronique avec trois selles molles par jour associées à des douleurs para-ombilicales à type torsion et des épisodes rectaux. Il présente des nausées, vomissements, brûlures traçantes et descendantes lors du passage des aliments.

Pour vérifier le tube digestif, une coloscopie et une fibroscopie sont faites pour éliminer une maladie inflammatoire ou une masse cœliaque avec biopsie du grêle proximal et distal.

En 2009, la coloscopie et la fibroscopie ont montré au niveau de l'iléon des foyers épithélioïdes, une atteinte localisée à la totalité du côlon, de l'œsophage et de l'estomac. Ceci illustre une maladie de Crohn évolutive. Le diagnostic d'une maladie de Crohn colique œsophagique voire gastrique est posé. En suivant les recommandations du Vidal, le gastroentérologue met en place un traitement "step up" avec une corticothérapie à la posologie de 1mg/kg associé à un immunosuppresseur Imurel® à la posologie de 50 mg pendant une semaine puis 150mg. Le corticoïde est mis en place en attendant l'efficacité de l'immunosuppresseur (efficacité pas avant 2 mois).

Le gastroentérologue, mi-2009, refait une coloscopie et une fibroscopie pour évaluer l'évolution de la maladie. La fibroscopie montre des ulcères œsophagiens, avec ulcérations sous cardiale. La coloscopie présente une atteinte du colon, d'où une maladie de Crohn de forme colique étendue.

L'exploration de l'intestin grêle, par un transit baryté du grêle, révèle une atteinte de l'intégrité du tractus grêlique.

On continue le traitement "step up" avec un corticoïde (Solupred® 60 mg), un anti-inflammatoire à usage local (Fivasa®), un immunosuppresseur (Imurel® 150 mg), et un inhibiteur à la pompe à protons (Inexium® 40 mg). Au bout de quelques semaines, on a diminué progressivement les corticoïdes pour évaluer l'efficacité de l'immunosuppresseur.

En février 2010, la cicatrisation colique n'est pas obtenue après six mois de traitement par immunosuppresseur. D'après les recommandations ECCO, si le traitement par immunosuppresseur est inefficace, on le change par un anti-TNF alpha, Humira® à la posologie de 80 mg à S0, 40 mg à S2 puis 40 mg toutes les deux semaines. Il faudra continuer

Imurel® à la posologie de 75mg pendant les six premiers mois pour évaluer l'efficacité de Humira®.

Avant la mise en route de l'anti-TNF alpha, des examens biologiques sont réalisés : vaccins mis à jour, test cutané (intradermo-réaction à tuberculine inférieur à 5 mm), radiologie des poumons normale, hépatite B, hépatite C, CMV, VIH et Herpès sont négatifs, pas de foyers urinaires, dentaires ou cutanés.

Le dossier de Monsieur PV est exposé à une réunion consensus des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, nommée "intestinfo", avec le Professeur COLOMBEL (CHU de Lille). On continue les injections d'Humira®, à la dose de 40 mg, non plus toutes les deux semaines mais tous les mois.

En septembre 2010, l'évolution semble favorable avec une reprise de neuf kilos en cinq mois pour 1m86. On poursuit le traitement, puis au fil des mois jusque mai 2012, on passera à une injection toutes les trois semaines. Une coloscopie de contrôle en février 2013 est effectuée. Elle ne montre pas de lésions inflammatoires de la muqueuse sur le cadre colique, mais une lésion polyploïde pelliculée à 50 cm de la marge anale. La biopsie de la lésion est normale. Ce qui conforte sur la ligne à tenir.

En juillet 2014, Humira® est arrêté suite à un abcès. Un geste chirurgical est réalisé et une antibiothérapie est mise en place : Augmentin® et Flagyl®.

Un an après, l'état général du patient se détériore avec une perte de poids (71 kg actuellement) et une maladie de Crohn en poussée. Une entéro IRM est faite et montre un abcès cicatrisé et une possibilité de reprise de Humira®, à la dose de 80 mg puis repasser à 40 mg tous les quinze jours puis une injection par semaine.

En novembre 2015, une coloscopie est réalisée et on décide de changer Humira® par des perfusions Rémicade® à S0, à S2 puis à S8 et tous les deux mois. L'alimumabémie (le dosage de l'Humira) est de 7,85, normale (inférieure à 10).

En décembre 2015, l'Entyvio® est prescrit dans l'indication maladie de Crohn sévère avec une réponse insuffisance ou une perte de réponse aux anti-TNF alpha. Avant de débiter le traitement par vedolizumab, il faut s'assurer: de l'absence d'infection active, de l'absence d'abcès périnéal, de l'absence d'infection chronique latente, de la mise à jour des vaccinations, de la réalisation d'un test cutané (intradermo réaction à la tuberculine) ou un prélèvement sanguin (Quantiferon®) et d'une radiographie pulmonaire, de l'absence de cancer au cours des cinq dernières années, de l'absence de leuco-encéphalite multifocale (maladie neurologique rare).

En janvier 2016, reprise de Rémicade® à S0, à S2 puis à S8 et tous les deux mois à la dose de 350 mg par injection, prochaine perfusion le 12 novembre 2016.

En conclusion, le médecin a choisi de suivre la méthode thérapeutique du « step up », qui a montré une amélioration des symptômes et de la maladie. Le dossier a été présenté au consensus « intestinfo » pour un avis pluridisciplinaire.

▪ **Dossier 2 : Homme de 38 ans, 59 kg pour 1m70, maladie de Crohn grêlique.**

Monsieur MF vient consulter au cabinet du Gastroentérologue en mai 2013 pour une altération de l'état général (59 kg pour 1m70), des douleurs sous ombilicales à type torsions, des brûlures, de la diarrhée jusque quatre à cinq selles molles par jour, besoins impérieux avec ténésmes et épreintes. Monsieur MF a comme antécédent médical une spondylarthrite ankylosante (HLA B27) traitée par anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Le gastroentérologue propose de réaliser une coloscopie en juin 2013, qui montrera des lésions inflammatoires et des ulcères de l'iléon terminal, évocateur de la maladie de Crohn.

La fibroscopie gastrique est normale. La biopsie antrale révèle une maladie ulcéreuse bulbaire évolutive avec multiples ulcères touchant la totalité du bulbe, sans duodénite dégressive.

Le traitement d'induction de la rémission est un inhibiteur de la pompe à protons le Lansoprazole® à la dose de 30 mg pendant quatre à six semaines pour traiter les ulcères, associé à un corticoïde à usage local l'Entocort® 3mg (3/jour) pour les lésions distales (ne peut pas être poursuivi plus de six mois) et par un anti-inflammatoire intestinal le Fivasa® à la dose de 800 mg trois fois par jour.

En juin 2013, Monsieur MF consulte pour sa spondylarthrite ankylosante et des manifestations extradigestives, évoquant son Crohn grêlique. On lui propose d'instaurer un immunosuppresseur Imurel® à la dose de 100 mg/jour (actif trois à quatre semaines après), de diminuer l'Entocort® (le temps que l'Imurel® fasse effet) et le lansoprazole® 30mg.

En décembre 2014, le traitement semble peu efficace, réapparition des symptômes à six-sept semaines de traitement. On décide d'accélérer le "step up" par un anti-TNF alpha Rémicade® à la dose de 300 mg en IV lente (sur 2 heures) (5mg/kg). On garde Imurel® 100 mg/jour et le Solumedrol 60 mg (pour éviter allergie) le temps de l'efficacité de Rémicade®.

En octobre 2015, une coloscopie est faite. On n'observe aucune lésion macroscopique de la muqueuse. Un entéroscanner est effectué pour apprécier le devenir des lésions inflammatoires grêliques. Il montrera un épaississement modéré des parois de l'iléon sur environ 10 cm. A ce

jour, le traitement par Remicade® est suivi toutes les huit semaines, afin d'induire une rémission.

Le médecin est passé par la méthode du « step up ». En proposant une thérapeutique par les corticoïdes, les 5ASA et les immunomodulateurs, le patient est en rémission.

▪ **Dossier 3 : Femme de 53 ans, pesant 66kg, présentant une maladie de Crohn grêlique.**

En juin 2015, Madame HV est envoyée par son médecin traitant chez le gastroentérologue pour des diarrhées intermittentes depuis plusieurs mois, des rectorragies, des douleurs du flanc gauche et des météorismes. Une échographie abdominale non douloureuse est réalisée pour apprécier le foie, la vésicule, le pancréas, les reins, la rate. L'échographie semble normale.

Une coloscopie et une fibroscopie sont faites. La coloscopie révèle au niveau de l'iléon un aspect typique de Crohn grêlique avec ulcérations des lésions pseudopolypoïdes. La fibroscopie semble normale. On prescrit un corticoïde à usage local Minicort® à la dose 3mg, trois fois par jour.

L'entéroscanner sera fait pour apprécier l'étendue du grêle touchée.

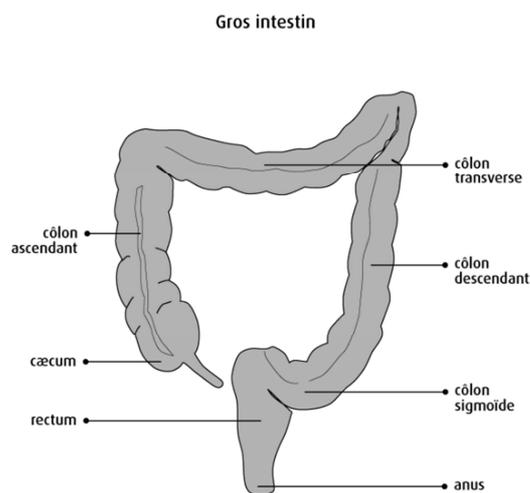


Figure 46 : Gros intestin

En juillet 2015, le résultat de la biopsie iléale renseigne sur une iléite aiguë ulcérée. La patiente présente en plus des diarrhées intermittentes, on continue le Mikicort® 3mg, trois fois par jour pendant trois mois (atteinte isolée du grêle distal). On diminue les posologies du corticoïde puis relais s'il faut par du 5 ASA Fivasa® à la dose de 800mg, deux fois par jour, au long cours.

Une IRM, en octobre 2016, est programmée pour rechercher une sténose et un rétrécissement du grêle. Une reprise du Mikicort® est entrepris, la patiente a arrêté son traitement.

La patiente est au début de sa maladie, diagnostiqué il y a un an. Le gastroentérologue met en place, comme les recommandations l'indiquent, un traitement débutant par les corticoïdes et les dérivés salicylés intestinaux.

- **Dossier 4 : Femme de 36 ans, pesant 83 kg, présentant une maladie de Crohn avec une pancolite ulcérée, sans atteinte grêlique.**

En septembre 2012, Madame RS consulte pour des diarrhées chroniques quatre à cinq selles par jour, extériorisations sanglantes ou glaireuses. La patiente a arrêté le tabac.

En octobre 2012, la coloscopie révèle une pancolite ulcérée avec des lésions qui siègent jusqu'au niveau de l'angle droit et une fibroscopie montrant une maladie ulcéreuse gastrique antrale pré pylorique évolutive. La biopsie colique et pancolite ulcérée est compatible avec le diagnostic de maladie de Crohn. Le traitement mis en place est un corticoïde à la dose de 60 mg/kg avec un 5ASA Fivasa® 800mg, quatre fois par jour et un inhibiteur de la pompe à protons Lansoprazole® 30 mg par jour.

En décembre 2012, la patiente consulte pour sa maladie de Crohn avec une pancolite ulcérée, sans atteinte grêlique. Les symptômes semblent avoir disparu, on décide de diminuer petit à petit les corticoïdes et Fivasa® passe de quatre fois par jour à deux fois par jour. Un surveillance protéinurie et clairance de la créatinémie tous les 6 mois sont demandés.

Les recommandations sont respectées.

▪ **Dossier 5 : Homme de 24 ans, présentant une maladie de Crohn colique et grêlique.**

En décembre 2009, le patient est opéré d'une appendicectomie mais pas d'antécédent digestif. Depuis peu, il présente des selles molles ou liquide à fréquence de deux à trois par jour. Le bilan biologique révèle une CRP à 114 mg/L. L'échographie montre une pancolite. Une antibiothérapie est mise en place avec de la Cifloxacin. La fibroscopie et la coloscopie sont normales. On pourrait penser à une colite infectieuse : Débridat®, Bedelix® (pansement digestif à l'argile) et probiolog.

En septembre 2015, la patiente présente des douleurs ombilicales depuis plus d'un an para-ombilicales droites à type de torsions diurnes et nocturnes, des épisodes rectaux avec besoins impérieux, des météorismes et des diarrhées chroniques (diarrhée et constipation) huit selles par jour. Une CRP à 213, une hyperleucocytose et pas d'anémie. Un scanner abdomino pelvien montre un épaissement des parois du transverse droit étendu et une adénopathie inflammatoire.

Une antibiothérapie est installée Augmentin®, Flagyl® et un anti-inflammatoire intestinal Fivasa®.

La coloscopie montre une colite située entre 70 et 40 cm de la marge anale, des lésions ulcérées, des espaces de muqueuse saine et non hémorragiques (anomalie transverse droit) au niveau du colon. Le score de Boston est de 9/9 jusqu'au bas fond caecal. La fibroscopie semble normale. Le Lansoprazole 15mg a été prescrit. La maladie de Crohn avec des lésions coliques et iléales a été supposée.

En novembre 2015, un traitement plus efficace a été mis en place avec un corticoïde à la dose de 40 mg/jour, régime sans sel strict et un immunosuppresseur Imurel® 100 mg/jour (efficacité au bout de 2 à 3 mois).

Dans ce dossier, le patient présente une appendicectomie. On aurait pu penser à un diagnostic différentiel entre une colite infectieuse et la maladie de Crohn. Suite à des examens cliniques plus approfondis, la maladie de Crohn colique et iléales est diagnostiquée et un traitement est mis en place.

▪ **Dossier 6 : Homme de 24 ans, présentant une Crohn grêle.**

En août 2015, Monsieur LK consulte le gastro-entérologue pour une diarrhée plus de deux mois jusqu'à une à trois selles/jour, des douleurs diffuses et des épisodes rectaux. Le médecin traitant a fait réaliser une coproculture qui paraît négative. Le médecin décide de faire une coloscopie et une fibroscopie.

En septembre 2015, la coloscopie montre une iléite ulcérée avec des espaces sains (20 cm du grêle), évocateur d'un Crohn grêle. La fibroscopie illustre des ulcères bulbaires avec une duodénite ulcérée. La biopsie antrale permettra la recherche d'*Helicobacter pylori*, qui ressort négatif.

Le traitement adéquat est un inhibiteur de la pompe à protons Lansoprazole® 30 mg associé Mikicort® 3/jour pendant trois mois avec un régime sans sel strict.

L'entéro IRM permet d'apprécier l'extension des lésions sur le grêle. Les résultats dévoilent une iléite chronique active, une duodénite aiguë chronique, pas de granulome épithélioïde ou géantocellulaire.

En février 2016, un autre entéro IRM rapporte une atteinte isolée des sept-huit derniers centimètres de l'iléon, attestant d'un Crohn grêle.

En juin 2016, le traitement par Mikicort® est diminué, en passant par deux par jour pendant un mois puis une fois par jour pendant un mois puis relayé par Fivasa® 800mg, deux fois par jour.

Le patient se plaint de douleurs au niveau du rectum, à l'occultation on observe des lésions anales qui pourraient rentrer dans le cadre de la maladie de Crohn.

En août 2016, les lésions anales non cicatrisées sont traitées par une injection sclérosante de la zone anale et zone peri-fissulaire. Le médecin ajoute sur l'ordonnance de la titanoréine et de la pommade Jonctum. Si cela n'est pas efficace, le geste chirurgical pourrait être envisagé.

Le diagnostic est récent. Le début de la maladie est traité par des corticoïdes et des dérivés salicylés intestinaux.

▪ **Dossier 7 : Homme de 29 ans, pesant 84 kg, présentant une maladie de Crohn colique.**

En février 2015, le patient WT a comme antécédent médical une appendicectomie. Monsieur WT consulte pour des nausées, vomissements non sanglants, des douleurs de la fosse iliaque jusque six à sept selles molles par jour et altération de l'état général (perte de poids de 8 kg).

La CRP est de 22 mg/L. L'échographie abdominale et la fibroscopie sont normales. La réalisation de la coloscopie montre des lésions aphtoides, espacées de muqueuse saine. La biopsie décrit une colite inflammatoire gigantocellulaire, relevant une maladie de Crohn colique. Un corticoïde à usage local est mis en place Mikicort® trois fois par jour associé à un anti-inflammatoire intestinal Fivasa® à la dose de 800mg, pendant quatre jours.

En avril 2015, on décide de diminuer les corticoïdes Mikicort® deux fois par jour et on continue le Fivasa®, deux fois par jour. La CRP semble normale.

En novembre 2015, les symptômes sont réapparus à l'arrêt des corticoïdes. On peut dire que le patient est corticodépendant. On instaure un immunosuppresseur Imurel® à la dose de 125 mg par jour et Mikicort® trois fois par jour pendant deux mois pour laisser agir l'immunosuppresseur.

Le gastroentérologue décide quinze jours après de remplacer Mikicort® par du Solupred® à la posologie de 40 mg/jour et un régime sans sel.

En janvier 2016, le patient consulte pour faire le point sur sa pathologie. On a une bonne tolérance clinique, cela amène à diminuer la corticothérapie à 5 mg par semaine jusqu'à l'arrêt complet.

Même si le début est récent, le médecin a du instaurer un traitement par un immunosuppresseur. On peut parler de « step up accéléré ».

▪ **Dossier 8 : Femme de 40 ans, 56 kg, présentant une maladie de Crohn grêlique.**

En septembre 2013, la patiente consulte pour des douleurs para-ombilicales et pelviennes, des diarrhées chroniques jusque trois selles molles par jour et des épisodes rectaux. La fibroscopie est normale et la coloscopie montre une valvule de Bauhin ulcérée de façon circonférentielle, non rétrécie. La maladie inflammatoire intestinale de la valvule de Bauhin relève d'une maladie de Crohn grêlique. Le traitement est un 5ASA Fivasa® à la posologie de 800mg, trois fois par jour et un corticoïde Mikicort® 3mg, trois fois par jour.

En novembre 2013, un bilan biologique relève une élastase fécale de 742. Ce paramètre a pour but de d'évaluer l'activité protéolytique fécale d'origine pancréatique. Le résultat n'est pas en faveur d'une insuffisance pancréatique exocrine. On continue le traitement par le Mikicort® une fois par jour tous les quinze jours puis arrêt et du Fivasa® deux fois par jour.

En juillet 2015, la patiente consulte pour des hémorroïdes congestives anales. En août 2015, la patiente a arrêté sans avis médical le Fivasa®. Le médecin décide la reprise. L'endoscopie effectuée est normale.

Les recommandations sont respectées.

- **Dossier 9 : Femme de 20 ans, antécédent familial de maladie de Crohn (sœur), présentant une maladie de Crohn colique.**

En mars 2015, la patiente consulte pour une diarrhée chronique. En avril 2015, la réalisation de la coloscopie révèle des lésions aphtoides au sommet des lésions polypoïdes de petite taille, 30 cm de la marge anale, entre les lésions primaires, pas d'anomalie de la muqueuse. Par contre, l'iléoscopie ne montre pas d'atteinte inflammatoire du grêle distal et la fibroscopie est normale.

En mai 2015, les prélèvements pour la biopsie expose un Crohn colique avec colite granulomateuse sans dysplasie, des lésions aphtoides touchant les trente derniers cm du colon et pas d'atteinte du colon. On instaure un traitement par corticoïde Solupred® à la dose de 40 mg/jour, un régime sans sel strict, du Calci D3 et un 5ASA le Fivasa® à la dose de 800mg, trois fois par jour.

En juin 2015, le Solupred® à la posologie de 5mg par semaine puis toutes les quinze jours et le Fivasa® 800mg, deux fois par jour.

Les recommandations de HAS sont respectées.

- **Dossier 10 : Homme de 47 ans, pesant 82 kg, mesurant 1m72 et présentant une maladie de Crohn colique.**

En novembre 2009, Monsieur BH consulte pour des problèmes gastriques. Une échographie abdominale est réalisée pour éliminer un problème vésiculaire et rechercher une stéatose hépatique. Le résultat est normal. La coloscopie montre des lésions polypoïdes de la partie basse du rectum. Par contre, l'iléoscopie ne montre pas de lésions inflammatoires des derniers cm du grêle et la fibroscopie est normale.

En juin 2015, le patient consulte pour des météorismes et des douleurs épigastriques intermittentes. La fibroscopie réalisée, en février en 2016 est normale. La coloscopie révèle

une inflammation de la totalité du colon droit, sans espace de muqueuse saine, le transverse droit est touché, la muqueuse (microscopique) présente des ulcérations. Le score de Boston est de 9/9.

Le score de Boston :

Le score est un critère de qualité de la préparation de la coloscopie et s'applique au trois étages du côlon : le côlon droit, le côlon transverse et le côlon gauche. Le total du score de Boston varie de 0 (côlon inexaminable dans sa totalité) à un maximum de 9 (préparation parfaite, côlon vu en totalité).

0	Muqueuse non vue à cause de matières solides non aspirables
1	Des parties de muqueuse sont vues mais d'autre non en raison de résidus solides non aspirables ou de liquide
2	Minimes résidus solides ou de liquide aspirables n'empêchant pas l'examen, muqueuse bien vue
3	Muqueuse bien visualisée sans résidu

Suite aux prélèvements réalisés pendant la coloscopie, les résultats (mars 2016) de biopsie colique révèle une colite aigue ulcérée avec ébauche granulome épithélioïde entrant dans le cadre d'une maladie de crohn. Un entéroscanner est entrepris pour vérifier la totalité du grêle. Le traitement est instauré avec un corticoïde à la dose de 40 mg et le Fivasa® à la dose de 800 mg, trois fois par jour. L'entéroscanner révèle des lésions ulcérées touchant surtout le colon droit et atteignant le transverse droit avec une iléoscopie normale.

En juin 2016, l'entéro IRM montre des lésions inflammatoires coliques. On continue la thérapie par du Fivasa® à la posologie de 800mg, deux fois par jour.

Le patient obtient pour la qualité de sa préparation à l'endoscopie un score de 9. D'où une bonne qualité des résultats de la coloscopie. Les recommandations de HAS ont été respectées en instaurant un traitement initial par corticoïde et dérivés salicylés intestinaux.

- **Dossier 11 : Homme de 33 ans, pesant 80 kilos, présentant une maladie de Crohn grêlique.**

En mai 2008, Monsieur AJ a consulté un gastroentérologue pour une altération générale, perte de poids de 4 kilos (76 kg) pour 1m 89, une hyperleucocytose et un syndrome

inflammatoire. Une maladie de Crohn grêlique lui a été diagnostiquée en 2001. Le médecin met en place un traitement à base de Fivasa® à la posologie de 800mg par jour et de Flagyl® 500mg, deux fois par jour.

Par la suite, une coloscopie est réalisée, on observe une sténose colique droit avec des lésions évolutives. L'aspect paraît plus cicatriciel qu'inflammatoire. Donc, le médecin est dans l'incapacité de réaliser une iléoscopie. La fibroscopie montre un ulcère antral à fond fibreux, un ulcère de la pointe du bulbe.

On observe un rétrécissement marqué du colon droit. Dans ce cas, on propose de réaliser un transit du grêle pour rechercher une atteinte iléale associée, un lavement baryté pour apprécier l'importance du rétrécissement et décider oui ou non d'un geste chirurgical. En attendant les analyses, un traitement par inhibiteur de pompe à protons Inipomp® 40 mg, une fois par jour, associé à du Fivasa® est mis en place.

En juin 2008, le transit du grêle est réalisé et il est normal. Par opacification, le temps œsophagien ne montre pas de hernie hiatale ou de malposition. Le temps gastrique révèle un vidage gastrique qui s'effectue normalement, des discrètes lésions inflammatoires du bulbe. Et le temps bulbo-duodéal ne montre pas de perte de l'aspect en feuille de fougère du grêle proximal, ni dilatation ou sténose d'anse, pas de rétrécissement au niveau de la valvule de Bauhin. Le tractus grêlique est normal.

Le lavement baryté ne révèle aucune anomalie inflammatoire ou cicatricielle du colon gauche, du transverse mais une sténose étagée serrée de la totalité du colon droit jusque l'angle droit. Il faudra envisager une héli-colectomie droite avant que la sténose se complète pour pouvoir opérer à froid. La sténose de la quasi-totalité du colon droit est plutôt cicatricielle qu'un inflammatoire.

En août 2008, un geste chirurgical est effectué. En mars 2009, on instaure du Fivasa® 800mg, deux fois par jour (sans récurrence endoscopique) et un immunosuppresseur Imurel® pour les lésions récidivantes sur le grêle d'amont. Une coloscopie montre encore un rétrécissement iléo-colique droit mais non franchissable par l'endoscope, une récurrence inflammatoire loco régionale au niveau de l'iléon. La fibroscopie révélera une récurrence de la maladie ulcéreuse gastrique et un aspect papillomateux de l'œsophage. On continue à traiter avec du Fivasa®, de l'Imurel® par palier 50 mg pendant quinze jours, puis 120 mg hebdomadairement et un IPP Eupantol® 40 mg/jour.

Les prélèvements de la biopsie montrent des lésions œsophagiennes et une maladie ulcéreuse gastrique, des signes inflammatoires avec présence d'une bactérie *Helicobacter pylori*. On

doublera les doses IPP, avec des antibiotiques tels que le Zeclar®, deux comprimés par jour, et Clamoxyl® 2g pendant une semaine pour éradiquer l'Helicobacter pylori dans l'estomac.

En octobre 2009, un autre transit du grêle montre des sténoses étagères avec des chambres de dilatation touchant le grêle médian. Le traitement ne change pas : Fivasa® et Imurel® (dosage 6- TGN à envisager en cas d'inefficacité au bout de 3 mois ou de toxicité.

En octobre 2011, une coloscopie est réalisée et montre une anastomose grêlo-colique droite qui est rétrécie, infranchissable par l'endoscope et ses lésions aphtoïdes de l'anastomose. La fibroscopie ne montre pas d'anomalie.

En janvier 2013, on envisage de continuer le traitement par l'Imurel® 100 mg et Fivasa® 800mg, deux fois par jour. Deux ans après, le patient consulte pour une perte de neuf à dix kilos (75 KG pour 1 m 89). Une coloscopie et une fibroscopie sont proposées. La coloscopie montre une anastomose grêlo-colique droite qui est rétrécie mais frottement dû par l'endoscope. La fibroscopie est normale.

En juillet 2015, Monsieur AJ est hospitalisé pour une occlusion grêlique. Un scanner montrera entre cinq et sept sténoses grêliques étagères avec une dilatation de l'anse de grêle de 8,5 cm. Après un bilan biologique (IDR inf a 5 mm + vaccin à jour), on instaurera un nouveau traitement par anti-TNF alpha Humira® à la dose de 160 mg à S0, 80 mg à S2, puis 40 mg toutes les deux semaines.

Le diagnostic a été fait en 2001, le patient consulte en 2008 pour la réapparition des symptômes. Suite aux examens cliniques et biologiques, le gastro entérologue décide de mettre en place le traitement nécessaire, en suivant les recommandations.

- **Dossier 12 : Homme de 34 ans, antécédent familial d'un crohn grêlique (grand-mère) et présentant un Crohn grêlique.**

En septembre 2008, Monsieur TY consulte le gastroentérologue pour des épisodes de Koenig à répétition et présence sur ASP d'un niveau hydro-aérique en fosse iliaque droite. Un transit du grêle révèle une sténose iléale d'allure cicatricielle courte des deux à trois centimètres du grêle. Donc un Crohn grêlique. La coloscopie et la fibroscopie sont normales, mais on observe à la fibroscopie une malposition du cardio-tuberositaire.

Le dossier de Monsieur TY a été présenté au consensus MICI "Intestinfo", on en conclut qu'une intervention chirurgicale est nécessaire pour enlever la courte sténose iléale.

En novembre 2008, l'iléocaectomie, pour une sténose courte isolée de l'extrémité iléale du grêle, a été réalisée par intervention chirurgicale.

En février 2009, le patient, pesant 60 kilos, est sous 5ASA Fivasa® à la dose de 800mg, deux fois par jour. Le traitement est suffisant, pas de récurrence de la pathologie. La coloscopie est normale.

En juin 2010, le patient consulte pour des douleurs de la fosse iliaque droite qui dure vingt à trente minutes.

En septembre 2011, des douleurs au niveau du pli inguinal gauche, en rapport avec une petite hernie hiatale, ont été résolues grâce à un acte chirurgical. La coloscopie et la fibroscopie sont normales. On continue le traitement par Fivasa® à la dose de 800 mg, deux fois par jour.

En août 2013, une coloscopie est réalisée pour vérifier l'évolution de la maladie. Celle-ci est normale. En juillet 2014, le patient consulte pour l'intermittence de diarrhée et de constipation. La CRP est normale. En septembre 2015, la reprise de sport a engendré des crises douloureuses de dix à vingt minutes deux fois par jour, cela peut être musculaire. Le traitement n'a pas changé.

Les recommandations de HAS sont respectées.

- **Dossier 13 : Homme de 46 ans, pesant 56 kg, présentant une maladie de Crohn grêlique.**

En août 2015, Monsieur PL consulte pour des douleurs abdominales (augmentées par la pression), par la perte de poids de cinq à six kilos et une masse sensible juste sous ombilicale.

En septembre 2015, un scanner abdominal montre une collection pariétale avec une image aérienne qui pourrait faire évoquer une fistule grêlo-pariétale (abcès).

En octobre 2015, une coloscopie illustre une ulcération de la valvule et non franchissable par l'endoscopie et l'entéro IRM une atteinte inflammatoire de trente centimètres de l'iléon avec une importante infiltration des anses médio-abdominales au contact de la paroi, abcès pariétal récent. Cela est le résultat d'une maladie de Crohn grêlique avec fistule. On instaure un traitement par corticoïde Mikicort® trois fois par jour associé à un immunosuppresseur Imurel® à la dose de 100 mg. L'atteinte grêlique avec fistule et abcès pariétal après drainage de l'abcès sont les indications de Humira®. Les poussées pancréatiques aiguës chroniques sont un effet secondaire de l'Imurel, d'où son arrêt.

En novembre 2015, le médecin met en place le nouveau traitement par Humira®, pour cela un bilan initial est fait : IDR normal, pas HIV, pas d'hépatite B, C, CMV, EBV. L'Humira® est

initié à un dosage de 160 mg à S0, puis à une dose de 80 mg S2, et 40 mg toutes les deux semaines. Mikicort® est quant à lui diminué à deux comprimés pendant un mois puis un comprimé pendant un mois avant l'arrêt définitif. Cela permet de prendre le relais de Humira® progressivement.

Avant de consulter en janvier 2016, le patient réalise un bilan biologique en décembre : hyperleucocytose, syndrome inflammatoire, CRP 53 à 77 mg/L. Monsieur PL présente des problèmes de fistules récidivantes malgré les évacuations chirurgicales. D'où l'incapacité de poursuivre le traitement par Humira® à cause des phénomènes d'infections et d'abcès. Le traitement par antibiothérapie doit être poursuivi et un geste chirurgical doit être préconisé pour enlever la fistule et l'anse médio grêlique inflammatoire. Une fois l'opération faite, on pourra reprendre Humira® (avril 2016), toutes les deux semaines.

En novembre 2016, le patient a repris un poids de 70 kg, le ventre est normal et l'entéro IRM sera effectuée pour vérifier la cicatrisation des parois grêliques.

Chez ce patient, l'évolution de la maladie est assez rapide. La maladie de Crohn est grêlique avec fistule et abcès pariétal. Le médecin met en place un « step up accéléré » pour traiter la fistule et les abcès, d'où l'utilisation d'un anti-TNF alpha.

- **Dossier 14 : Femme de 60 ans, présentant une maladie de Crohn colique et grêlique.**

En 2005, Madame CC consulte pour des ennuis dyspeptiques avec un reflux gastro-œsophagien, du pyrosis, de la toux mais pas de douleurs gastriques. La patiente a un diabète, une hypertension artérielle, hypercholestérolémie et un néoplasme du sein traité par chirurgie radiothérapie. Sur le scanner, il avait été suspecté une hernie hiatale. La fibroscopie retrouve des lésions d'œsophagite peptique exulcérée du dernier centimètre, surmontant une malposition cardio-tubérositaire. Au niveau de l'estomac, on note une antrite congestive érosive sans lésion bulbo-duodénale. On proposera un traitement sous inhibiteur de la pompe à protons Inipomp® à la dose de 20 mg, une fois par jour pendant quatre mois.

Cinq ans après, Madame CC consulte le gastroentérologue pour des problèmes proctologiques et intestinaux : accentuation avec une ou deux selles quotidiennes, souvent impérieuses, avec parfois de l'incontinence, des rectorragies intermittentes dans un contexte hémorroïdaire. A l'examen proctologique, on note des marisques externes, un bourrelet assez volumineux congestif d'hémorroïdes internes.

A la coloscopie, on retrouve des diverticules disséminés, une valvule de Bauhin exulcérée et un polype rectal. Le traitement proposé est un antibiotique Flagyl®, à la dose de 500 mg deux fois par jour pendant une semaine puis du Smecta® un sachet deux fois par jour.

Le polype rectal correspond à un adénome tubuleux en dysplasie modérée, catégorie 3 de la classification de Vienne 2002.

Sur le plan biologique, on retrouve une anémie modérée à 11,1 mg/L d'hémoglobine avec un VGM à 83 M³, un syndrome inflammatoire avec un VS à 49 (1 ère heure) - 107 (2 ème heure), une CRP à 13,6 mg/L, pas d'hyperleucocytose.

Un entéroscanner sera effectué pour une étude du grêle compte tenu de l'aspect de la valvule de Bauhin exulcérée et montrera un épaissement pariétal circonférentiel de la dernière anse grêle associé à une lipomatose des ganglions en fosse iliaque droite. Un anti-inflammatoire local sera mis en place Pentasa® 2 grammes, matin et soir.

En novembre 2010, l'échographie abdominale semble normale malgré la persistance du syndrome inflammatoire. Le traitement est le suivant : un corticoïde Entocort®, trois fois par jour, Pentasa® et la Meteospasmyl® si besoin. Suite à l'amélioration de l'état général du patient, en début 2011, le médecin décide de diminuer l'Entocort®.

En avril 2011, le gastroentérologue effectue une coloscopie de contrôle. On retrouve une inflammation chronique active du cadre colique avec modification architecturales et glandulaire au niveau de la valvule de Bauhin. Il persiste une tendance diarrhéique avec deux à trois selles quotidiennes molles ou liquides associée à des douleurs abdominales intermittentes.

En mai 2011, suite à l'entéroscanner effectué, on propose de débiter un traitement par immunosuppresseur, suivant bien les recommandations et le « step-up », Imurel® à la posologie de 50 mg, deux fois par jour. On maintient le Pentasa® et L'Entocort® (une fois par jour). Le corticoïde sera arrêté. Le dosage des 6-TGN est de 173,5 pmol pour des normes entre 235 et 400. D'où une augmentation de la posologie d'Imurel® 50mg, trois fois par jour.

En avril 2012, on a envisagé la mise en œuvre d'un traitement par Humira® monothérapie, à la dose de 40 mg tous les 15 jours en raison de la mauvaise tolérance à l'Imurel®. L'entéro-IRM du mois d'octobre avait retrouvé un épaissement pariétal faiblement sténosant de la dernière anse iléale et présentant une composante inflammatoire. Donc, l'Humira® sera injecté à une posologie de 40mg par semaine. (Arrêter en 2014)

En janvier 2014, la patiente a bénéficié d'une iléo-caectomie, donc le côlon droit réduit de volume ce qui expliquerait les problèmes d'absorption de l'eau. Le Questran® semble améliorer la symptomatologie et pourra être poursuivi au long cours.

En octobre 2016, une coloscopie a été réalisée. On retrouve un score de Boston de 8/9, une anastomose grêlo-colique inflammatoire. La fibroscopie montre une petite hernie hiatale avec une jonction à 38 cm des arcades dentaires mais pas d'anomalie oeso-gastro-bulbo-duodénale. Madame CC présente une évolution évolutive de sa maladie de Crohn avec une atteinte du grêle en amont de l'anastomose. Il est proposé un traitement par un corticoïde Mikicort®, trois fois par jour pendant deux à trois mois et la réalisation d'un entéro-scanner pour apprécier l'atteinte plus ou moins étendue du grêle d'amont. En mars 2016, une entéro-IRM a été faite pour une ré-évaluation d'une maladie de Crohn après chirurgie iléo-caecale. Il n'a pas été observé d'anomalie.

Le gastroentérologue prend en charge une patiente présentant des antécédents personnels. Il suit les avis en faisant les examens cliniques et biologiques pour poser le meilleur diagnostic. Et ainsi proposer à la patiente, avec l'aide coordonnée du médecin traitant, la thérapeutique la mieux adaptée. Ici le médecin a choisi la méthode du « step-up », c'est-à-dire de suivre les classes thérapeutiques, commençant par les dérivés salicylés, les corticoïdes, puis d'utiliser les immunomodulateurs avec soin.

- **Dossier 15 : Femme de 24 ans, 58 kilos, antécédents familiaux de cancer colique chez un oncle paternel et présentant une maladie de Crohn grêlique et pancolite avec atteinte duodénale.**

En Août 2003, Madame LB consulte pour des diarrhées chroniques, des douleurs abdominales et un syndrome inflammatoire avec fébricule vespéral. La fibroscopie et la coloscopie montrent de multiples lésions ulcérées aphtoides, du colon, de la valvule iléo-caecale, de l'antra gastrique, du bulbe et du duodénum. Un traitement est mis en place à base de Pentasa® 4g par jour, associé à Inexium® 40 mg, une fois par jour. Le transit du grêle ne montre aucune anomalie hormis un cadre duodéal légèrement inflammatoire. Elle présente une maladie de Crohn au niveau de l'iléon transverse, de l'iléon et de l'estomac.

En janvier 2004, suite à une altération générale de la patiente et une reprise des symptômes, on réalise une coloscopie et une fibroscopie. On visualise une colite ulcérée essentiellement au niveau du côlon transverse avec des ulcérations éparses, non confluentes, creusantes. La fibroscopie note une antrite ulcérée dans la région pré-pylorique et une bulbite ulcérée. Compte tenu de l'aggravation des symptômes, le traitement doit être modifié au profit de l'introduction de l'Imurel®. Ce traitement n'est pas efficace avant quatre ou six semaines, il

est indispensable de l'associer à une corticothérapie Cortancyl® 50 mg par jour et Imurel® 50 mg, trois fois par jour.

Au mois de mars, la patiente présente un transit normalisé avec deux selles par jour, il n'y a pas de sang, il n'y a pas de douleur abdominale, ni de douleur épigastrique. On décide de diminuer le Cortancyl® en passant 20 mg par jour pendant une semaine puis 10 mg par jour pendant une semaine et enfin 5 mg par jour pendant une semaine avant l'arrêt définitif.

En octobre 2004, la coloscopie montre une très nette amélioration par rapport à l'examen précédent. Il n'y a plus de lésion ulcérée du côlon hormis quelques ulcérations aphtoides du sigmoïde. La fibroscopie témoigne de la présence d'ulcérations antrales relativement volumineuses au nombre de quatre, sans signe inflammatoire du bulbe. Le transit du grêle est normal. On poursuit Imurel® à la posologie de 50 mg, trois fois par jour.

En août 2005, la patiente présente un syndrome inflammatoire avec une CRP qui est passée de 22 à 11 mg/L en un mois. L'Imurel® sera augmenté à la posologie de 175 mg par jour, associé à du Tardyferon®. La rectosigmoïdoscopie est normale, faite suite à un bilan de la maladie de Crohn d'évolution défavorable sous traitement.

En Octobre 2005, le dossier de la patiente est présenté à la réunion multidisciplinaire pour évaluer la meilleure attitude thérapeutique. Nous allons débiter d'ici 15 jours, un traitement par Méthotrexate® par voie intramusculaire, à la posologie de 25mg/semaine. Ce traitement est bien supporté. Une surveillance biologique sera effectuée au cours du traitement.

On rajoutera en juin 2006, un traitement par Meteoxane®, deux gélules par jour, trois fois par jour et du Pentasa® deux gélules deux fois par jour au long cours (pancolite), qui présente un effet protecteur de la muqueuse.

Suite à des signes de récurrence de la maladie de Crohn pancolique avec atteinte duodénale et d'une CRP de 49 mg/l, le gastroentérologue décide de faire une coloscopie rapidement en juillet 2007. La coloscopie montrera une colite sévère de l'angle droit jusqu'au sigmoïde à 25 cm de la marge anale, avec muqueuse ulcérée sur plus de 50 % de la surface et précoce pseudo-polypes inflammatoires. Il existe une iléite ulcérée plus modérée ainsi qu'une sigmoïdite avec plages érythémateuses. Compte tenu de l'évolutivité de la maladie, un traitement par anti-TNF alpha Humira® par voie sous-cutanée, à la dose de 160 mg à S0, 80 mg à S2 puis 40 mg à S4 et puis toutes les deux semaines est proposé. Au préalable, il est nécessaire de réaliser un bilan. Le Méthotrexate sera diminué de moitié (12,5 mg/semaine). La tolérance au traitement est excellente, dans ce cas après six mois de traitement on peut arrêter le Méthotrexate.

L'état général sous traitement de Humira® s'est parfaitement amélioré, le poids est de 80kg (même excessif). La coloscopie et la fibroscopie sont normales.

En décembre 2009, la patiente consulte suite à la reprise de symptômes évoquant une poussée de la maladie de Crohn. La coloscopie a permis d'observer un polype au niveau du colon droit, une colite avec ulcérations creusantes avec quelques intervalles de muqueuse saines au niveau du colon gauche et quelques ulcérations au niveau du rectum. On propose de changer le traitement par un autre anti-TNF alpha Rémicade® 350 mg à S0, à S2 puis à S6, associé à de l'Imurel® à la dose de 100mg, deux fois par jour. Les prélèvements du côlon gauche confirment une colite ulcérée granulomateuse correspondant à une maladie de Crohn en poussée.

En janvier 2015, on décide de stopper le traitement suite à une stabilisation clinique avec absence de tout signe fonctionnel, endoscopique et histologique. En octobre 2016, la patiente signale une accélération du transit avec douleur et gêne abdominale. La coloscopie révèle une iléo-coloscopie avec atteinte inflammatoire du sigmoïde et du colon gauche. Le score de Boston est de 7. Un traitement par Betnesol® lavement est proposé avec le Pentasa®. Et la fibroscopie est normale.

Les examens cliniques et paracliniques ont guidé le médecin spécialiste. Pour ainsi proposer la meilleure solution thérapeutique, tout en suivant les recommandations de l'ECCO.

- **Dossier 16 : Femme de 31ans, poids 65 kg, présentant un crohn grêlique et colique.**

Madame HH est porteuse d'une maladie de Crohn iléale et gastrique depuis novembre 2012, il existe une sténose infranchissable en endoscopie de 5 cm de la valvule de Bauhin sur le grêle d'amont. Les ASCA étaient augmentés depuis le début. L'entéro IRM retrouve une atteinte des vingt derniers centimètres du grêle. L'Entocort® et Imurel® à la dose de 75mg/jour. Il existe une carence en vitamines B12 et en folates. La patiente fume (12 cigarettes par jour). En février 2014, la patiente consulte pour la survenue d'épisodes Kœnig, et des météorismes. Un geste chirurgical serait nécessaire pour enlever la sténose iléale avant un épisode occlusif.

L'IRM abdomino pelvienne réalisée ne retrouve pas d'épaississement de l'anastomose et d'anomalie sur le grêle d'amont, en septembre 2014. Suite à la coloscopie d'octobre 2015, on retrouve une inflammation, une ulcération du grêle. Le médecin décide d'augmenter

l'Imurel® à la dose de 50 mg deux fois par jour. Une dose des 6 TGN (6-thioguanine nucléotides) sera effectuée pour pouvoir adapter la dose thérapeutique de l'Imurel®.

Les recommandations de l'HAS sont respectées.

- **Dossier 17 : Homme de 21ans, pesant 59 kg, antécédent familiale (père) et présentant une maladie de Crohn iléocolique.**

Monsieur CT présente des antécédents familiaux : un cousin du côté paternel une RCH, une SEP et des antécédents allergiques. En novembre 2012, le patient consulte pour une diarrhée chronique avec douleurs abdominales, vomissements et altération de l'état général (perte de poids de 5 kg). La coloscopie et la fibroscopie sont normales. Par contre les biopsies iléales et coliques retrouvent des granulomes épithélioïdes compatibles avec une maladie de Crohn. Il est nécessaire de réaliser une entéro-IRM et l'examen du grêle par vidéocapsule, qui montrera une atteinte inflammatoire modérée des huit derniers centimètres du grêle. Ainsi le diagnostic du Crohn iléocolique peut être posé. On débutera le traitement par un corticoïde Solupred® à la dose de 60 mg/jour et sera diminué au cours du temps.

En février 2013, on introduit Imurel® à la dose de 150mg/jour, soit trois comprimés par jour. Un contrôle biologique est demandé. Fin 2013, l'iléocoloscopie montre une atteinte inflammatoire modérée des cinq derniers centimètres du grêle, par contre la vidéo-capsule retrouve des lésions multiples du grêle prédominant dans l'iléon terminal. L'oesogastroduodéoscopie est normale. Justifiant ainsi la mise en route d'un traitement par anti-TNF, Humira® à la dose de 260 mg à S0, 80 mg à S2 puis 40 mg toutes les deux semaines.

En octobre 2014, le patient consulte pour un abcès latéral droit à 5h en position genu pectoral, bombant, sans écoulement purulent. Une protection antibiotique par Oflocet® et Flagyl® est mis en place et un geste chirurgical est nécessaire.

En décembre 2014, le patient présente des douleurs abdominales avec accélération du transit, des vomissements matinaux. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire. Une entéro-IRM est demandée pour vérifier l'état du grêle et une calprotectine à la recherche de poussée inflammatoire. Cela est normal. Des examens biologiques sont contrôlés régulièrement. En janvier 2016, une vidéocapsule a été demandée pour vérifier de l'évolution et celle-ci est redevenue normale.

Les recommandations de l'HAS sont respectées.

▪ **Dossier 18 : Femme de 48 ans, pesant 72 kg et présentant une maladie de Crohn colique.**

Madame DM est suivie depuis plusieurs années pour la maladie de Crohn colique transverse et sigmoïdien (1991) associée lors du diagnostic à des manifestations articulaires et cutanées, la maladie est restée quiescente de 94 à fin octobre 2000. Deux grossesses ont été parfaitement supportées. La patiente consulte, en décembre 2000, pour des troubles du transit avec émissions de petites selles moulées, molles, décolorées, sans glaire, ni sang, émises une à deux fois par jour et associé à des signes extra-digestifs au niveau du genou droit et une aphtose buccale qui pourraient évoquer un Behoet. Madame DM est enceinte de cinq mois. Un traitement à la base de corticoïde est proposé Solupred® 40 mg en dose initiale pendant une semaine et à diminuer progressivement par semaine jusqu'à 20 mg et enfin par l'arrêt total. Le relais par du Pentasa® peut être fait.

Une coloscopie est réalisée en octobre 2001, l'iléocoloscopie montre des lésions modérées au niveau du transverse au sigmoïde. Les symptômes sont réapparus donc le Pentasa® est remplacé par le Fivasa®, six fois par jour. Il existe des signes extra-digestifs invalidants avec une atteinte des deux chevilles d'allure inflammatoire et des lésions cutanées évoquant d'une part un pyoderma gangrénosome atteignant le cuir chevelu, le front et les membres. Devant la faible efficacité du Fivasa®, en mai 2002, une corticothérapie en débutant à 60 mg par jour pendant quinze jours puis décroissance. La coloscopie est normale, dans l'indication d'épigastralgies aiguës réveillant la nuit à deux reprises.

En mai 2005, une coloscopie de contrôle est faite avec absence de signes cliniques. Une sténose d'allure à la fois cicatricielle et également inflammatoire, non franchissable à l'endoscopie est retrouvée au niveau du transverse distal.

En mai 2010, une coloscopie est effectuée. On observe une anastomose iléocolique inflammatoire non franchissable, et deux micro-polypes. On remplace le Fivasa® par la Salazopyrine®, 3g/jour, qui aura une meilleure action si la manifestation est liée à la maladie inflammatoire intestinale.

En juin 2013, la coloscopie révèle une sténose cicatricielle du transverse, inflammatoire. La biopsie au niveau de la sténose montre une ulcération aiguë. Un traitement par Pentasa® à 4 g/jour et par Méthotrexate® 20 mg/semaine injectable peut être proposé.

En juillet 2015, le traitement sous Méthotrexate® est mal toléré. Le médecin décide de passer à l'anti-TNF alpha, compte tenu de la persistance de l'inflammation colique. Un contrôle

biologique, la mise à jour des vaccins, une radiologie pulmonaire et intradermoréaction à la tuberculine ou Quantiferon® devraient être réalisés pour la mise en route du traitement.

Le patient a débuté le traitement par Humira® par des injections sous cutanée à 160 mg à S0, puis 80 mg à S2, et 40 mg à partir de S4 toutes les deux semaines.

En mai 2016, le bilan biologique fait apparaître une cytolysse à trois fois la normale pour les ALAT. Si la cytolysse se majore, il faudra arrêter pendant un mois Humira®. Un bilan biologique est à nouveau réalisé. On note une augmentation des ALAT, d'où, la nécessité de stopper Humira® pendant un mois. La reprise de Humira a pu être faite en octobre 2016, suite à des examens biologiques normaux.

La patiente est suivie depuis de nombreuses années par son gastroentérologue pour son Crohn associé à des manifestations cutanées et articulaires. Elle est passée par des étapes de quiescence et de poussée. Le gastroentérologue a pu proposer une thérapeutique adéquate à la patiente, en suivant les recommandations.

▪ **Dossier 19 : Femme de 49 ans, pesant 75 kg et présentant une maladie de Crohn pancolique.**

En Septembre 2009, Madame CS consulte pour une diarrhée chronique évoluant depuis six mois, sans altération de l'état général, essentiellement diurne. Il n'y a pas d'antécédent familial de cancer colorectal ou de maladie inflammatoire intestinale. La patiente a séjourné en Chine et en Palestine récemment. L'iléo coloscopie révèle un aspect inflammatoire n'épargnant aucune partie du sigmoïde et une fibroscopie normale. Il est nécessaire de déparasiter par du Flagyl® 1g/jour pendant sept jours et Zentel® 400mg/jour pendant trois jours. La biopsie gastrique met en évidence un Helicobacter pylori : une trithérapie associant un IPP® à double dose, Amoxicilline® 2g/jour et Zeclar® 1g/jour.

En octobre 2012, on note une aggravation des symptômes avec vingt selles quotidiennes diurnes et nocturnes, amaigrissement, parfois fièvre, sans signe extra-digestif. Le traitement par Pentasa® est débuté par la posologie de 4g/jour en attendant les examens endoscopiques. L'iléo coloscopie montre un aspect inflammatoire colique de gravité moyenne. L'oesogastroduodénoscopie est normale. Une corticothérapie est mise en route Solupred® 70 mg/jour pendant deux semaines puis décroissance de 10 mg/semaine, avec un traitement de

Flagyl® 1,5/jour pendant dix jours. On pencherait vers une maladie de Crohn pancolique, avec gastrique nodulaire sans granulome. La patiente a arrêté le tabac.

Le bilan biologique montre une hémoglobine à 11,5g/dL, un volume globulaire normal à 86M3, les plaquettes ont diminué à 490 000 G/L, les leucocytes sont à 11 500 G/L avec une formule normale, la lipasémie a diminué passant de 345 à 116 UI/L. Cette pancréatite aigüe peut être liée au Pentasa®, d'où son arrêt en novembre.

Reprise du tabac en octobre 2013. La reprise des symptômes est notée par la patiente, le médecin propose du Métronidazole® associé à Bacilor® et Smecta®. La coloscopie a révélé des atteintes de l'iléon terminal, du côlon droit et du côlon gauche, avec une muqueuse boursoufflée sans signe de gravité. Le gastro-entérologue introduit un immunosuppresseur Imurel® à la dose de 100 mg par jour.

L'entéro-IRM, en février 2014, ne retrouve pas de lésion du grêle, un aspect plus inflammatoire du côlon gauche et de la valvule iléocœcale.

En octobre 2016, la patiente signale depuis un mois un transit un peu irrégulier avec quelques douleurs abdominales, sans véritable altération de l'état général. Le poids est à 77kg. Elle poursuit son traitement Imurel® à 100mg/jour associé à Spécialfoldine® 10mg/jour. La coloscopie présente un score de Boston de 2+3+3=8, un aspect inflammatoire prédominant dans le côlon gauche et des micro polypes du caecum. La fibroscopie est normale.

Les recommandations sont respectées.

- **Dossier 20 : Homme de 42 ans, pesant 75 kg, antécédent familiale (maladie ulcéreuse) et présentant une maladie de Crohn colique et grêlique.**

Monsieur WS consulte en novembre 2004, pour une asthénie, une altération de l'état général (perte de 6 kg), un abdomen sensible dans son ensemble. Les antécédents familiaux sont marqués par une maladie ulcéreuse, il n'y a pas d'antécédent de maladie inflammatoire intestinal ni de cancer ou de polype colique. L'échographie abdominale est normale. La coloscopie montre une hernie hiatale très modérée de trois centimètres non compliqués. Par contre, l'iléo coloscopie évoque une maladie de Crohn avec des lésions pseudo-polypoides du sigmoïde, au niveau de l'iléon terminal. Donc maladie de Crohn iléo sigmoïdienne. En l'absence signe infectieux, on introduit une corticothérapie Solupred® 60 mg/jour pendant dix jours puis décroissance à 40 mg/jour et du Pentasa® à la dose de 4g/jour.

En décembre 2004, le transit du grêle montre une localisation de la maladie de Crohn limitée aux cinquante centimètres du grêle. On pourrait avoir recours à l'Entocort® compte tenu de la localisation distale des lésions. Le dosage des P ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires) et des ASCA (anticorps anti-Saccharomyces cerevisiæ) pourrait peut-être préciser le type de colite.

Le patient est revu tous les ans pour son suivi. En juillet 2009, une coloscopie est refaite pour observer l'évolution de la maladie. On montre une maladie de Crohn avec persistance d'une atteinte iléale et sigmoïdienne. La prédominance de l'iléon incite à traiter par Entocort®, trois fois par jour pendant un mois puis diminuer associé au Pentasa® à la dose de deux grammes par jour.

En octobre 2010, l'entéroscanner ne montre qu'une atteinte des vingt derniers centimètres du grêle et un épaissement modéré du sigmoïde d'allure cicatricielle. On poursuit le traitement par l'Entocort® et le Fivasa®. La coloscopie montre bien un Crohn iléal distal et sigmoïdien. En octobre 2011, le patient refait une rechute. On décide de passer au Solupred® 60 mg/jour puis décroissance de 10mg/semaine. L'entéroscanner retrouve une sténose du grêle terminal avec distension d'amont, avec aspect inflammatoire du grêle terminal. Devant le caractère subocclusif, le patient a été hospitalisé. Sous nutrition parentérale et corticoïde IV, l'évolution a été favorable cliniquement et biologiquement. L'iléo coloscopie montre un aspect inflammatoire du grêle terminal et du caecum sans sténose.

En janvier 2012, l'état nutritif et physique du patient ne s'améliore pas. La maladie de Crohn a entraîné une sténose du grêle terminal avec chirurgie. L'état du patient s'est amélioré nettement après l'intervention.

En octobre 2012, le patient est bien, avec une reprise de poids à 75kg, l'abdomen est souple et dépressible. Il poursuit le Pentasa® 2g/jour et sera diminué au cours des mois. La coloscopie semble normale.

Depuis novembre 2016, le patient ne présente pas de signes extradiigestif. Le bilan biologique est rassurant. L'iléo coloscopie révèle une ulcération de l'anastomose iléocolique. Le score de Boston est à 2+3+2=7. Un traitement par Budesonide 9 mg/ jour pendant deux mois, puis 6 mg/jour pendant un mois et enfin 3 mg par jour pendant quinze jours peut être proposé.

Les recommandations sont respectées.

II. Graphiques

1) Notre échantillon

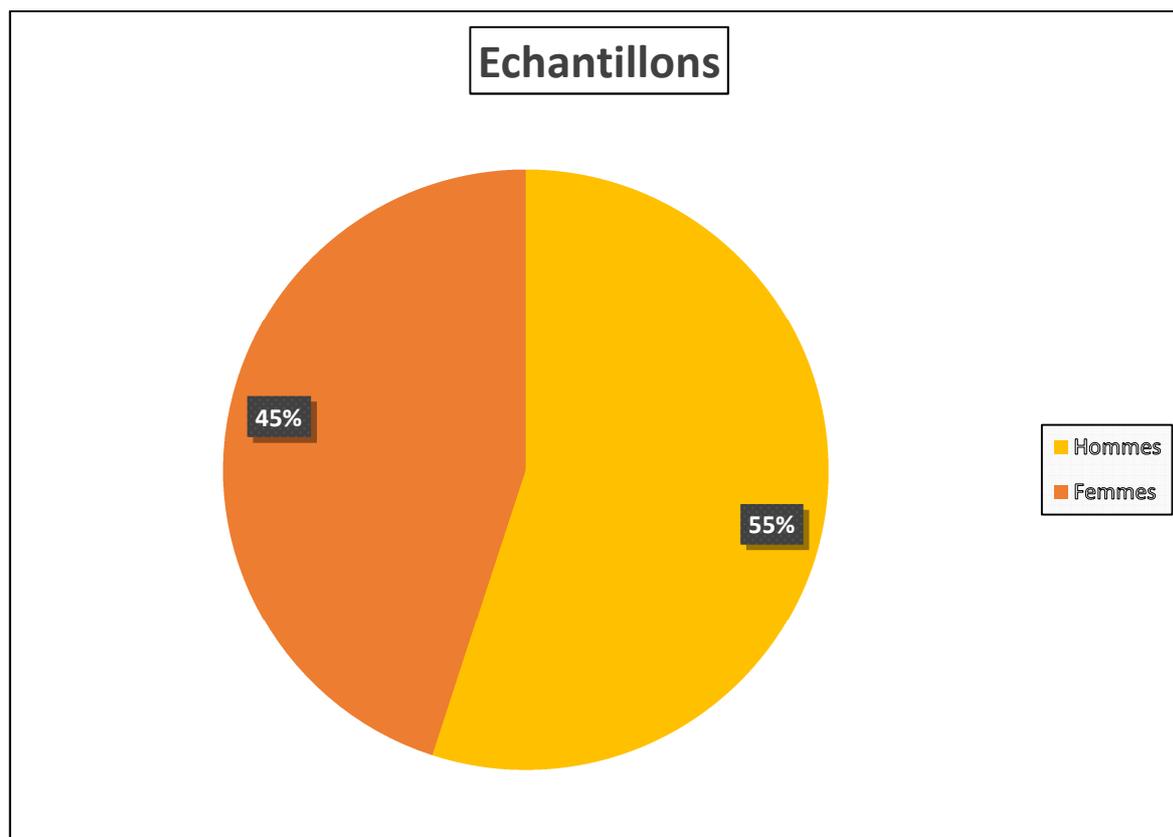
Notre échantillon est composé de 20 patients souffrant de la maladie de Crohn, pris au hasard dans un cabinet de gastroentérologie à Lille.

Dossier	Homme/ Femme	Âge (ans)	Âge du diagnostic	Localisation
1	Homme	27	21	Colique
2	Homme	38	35	Grêlique
3	Femme	53	32	Grêlique
4	Femme	36	19	Colique
5	Homme	24	23	Colique + Grêlique
6	Homme	24	28	Grêlique
7	Homme	29	28	Colique
8	Femme	40	37	Grêlique
9	Femme	20	19	Colique
10	Homme	47	43	Colique
11	Homme	33	25	Grêlique
12	Homme	34	24	Grêlique
13	Homme	46	45	Grêlique
14	Femme	60	50	Colique + Grêlique
15	Femme	24	16	Colique + Autres
16	Femme	31	27	Colique + Grêlique
17	Homme	21	17	Colique + Grêlique
18	Femme	48	23	Colique
19	Femme	49	44	Colique
20	Homme	42	30	Colique + Grêlique

2) Ratio Femmes/Hommes

Ces patients ont été choisis pour leur parcours thérapeutique dans le cadre de la maladie de Crohn.

Tout d'abord, on a pu observer dans l'échantillon un nombre de 11 Hommes et de 9 Femmes. L'épidémiologie de la maladie de Crohn : il existe une prédominance féminine. Le ratio femme/homme est de 1,3. Dans notre échantillon, le ratio femme/homme est de $45/55=0,81$. Ce qui n'est pas représentatif de la réalité.

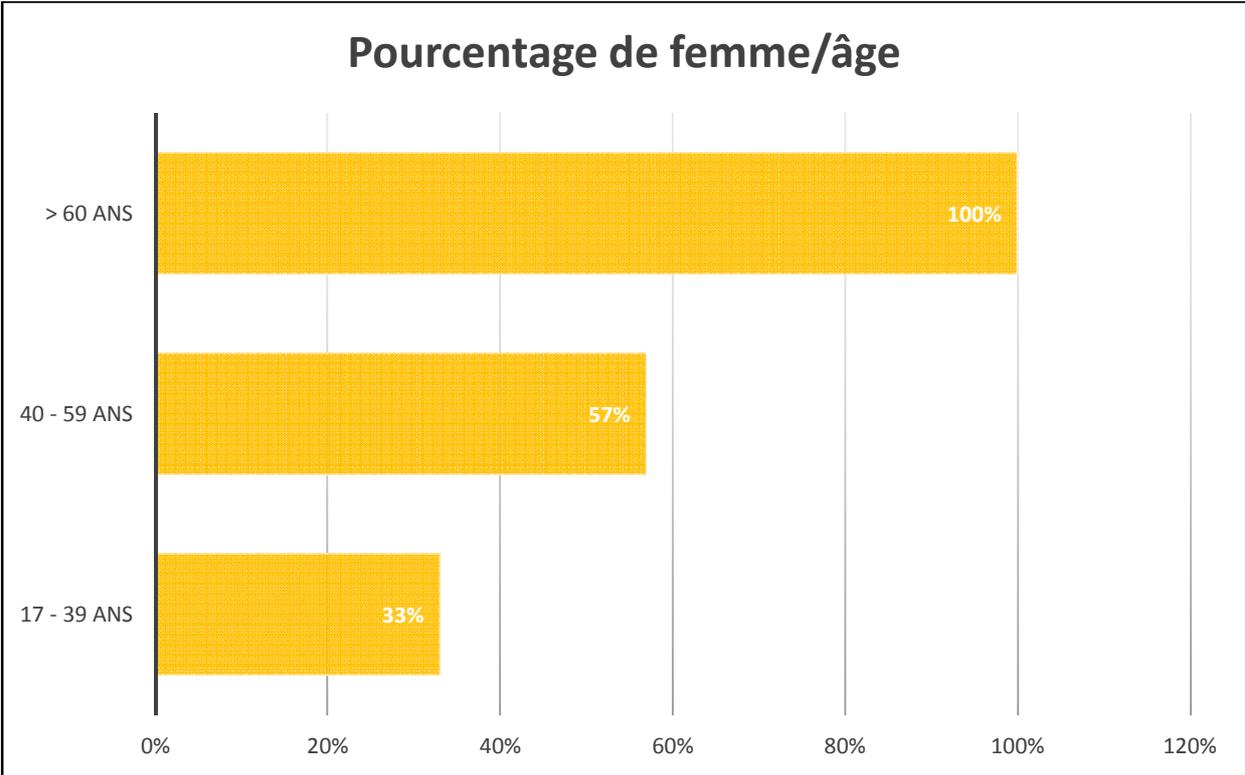


D'après les données sociodémographiques et cliniques dans la maladie de Crohn de 1988 à 2006 dans le Registre Epimad, on peut comparer l'âge de la maladie de Crohn en rapport avec le sexe du patient.

G1 < 17 ans ; G2 17-39 ans ; G3 40-59 ans et G4 > 60 ans

Au diagnostic de MC	G1	G2	G3	G4
Sexe (féminin) (%)	47	58	51	62

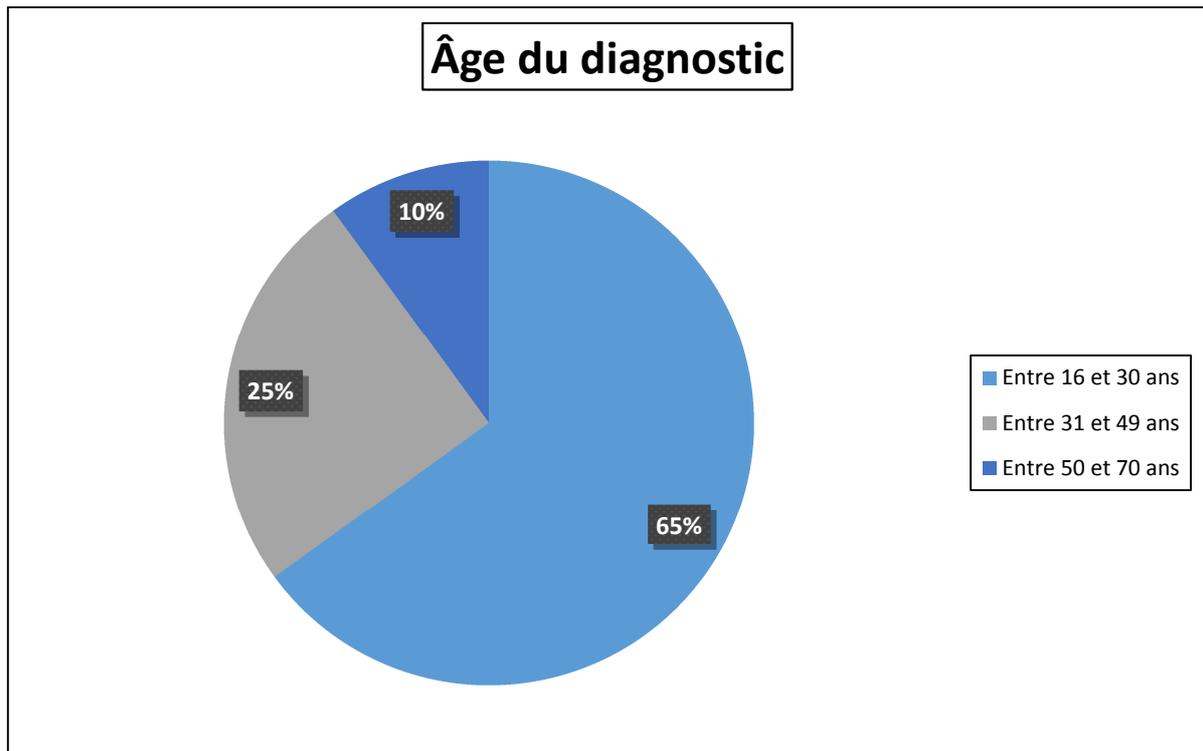
L'échantillon semble trop petit pour émettre une conclusion fiable. On remarque une proportion plus importante de femme pour les âges compris entre 40 ans et plus.



3) Âge du diagnostic

Dans un second temps, nous avons pu nous intéresser à l'âge du diagnostic. Dans les références, la maladie de Crohn peut survenir à tout âge. Elle est le plus souvent diagnostiquée chez des jeunes adultes dans 45% des cas entre 16 et 30 ans. Un deuxième pic de fréquence peut survenir entre 50 et 70 ans.

Effectivement selon notre échantillon, 65% des patients ont été diagnostiqués entre 16 et 30 ans. Et 10% des malades avaient plus de 50 ans lors du diagnostic.

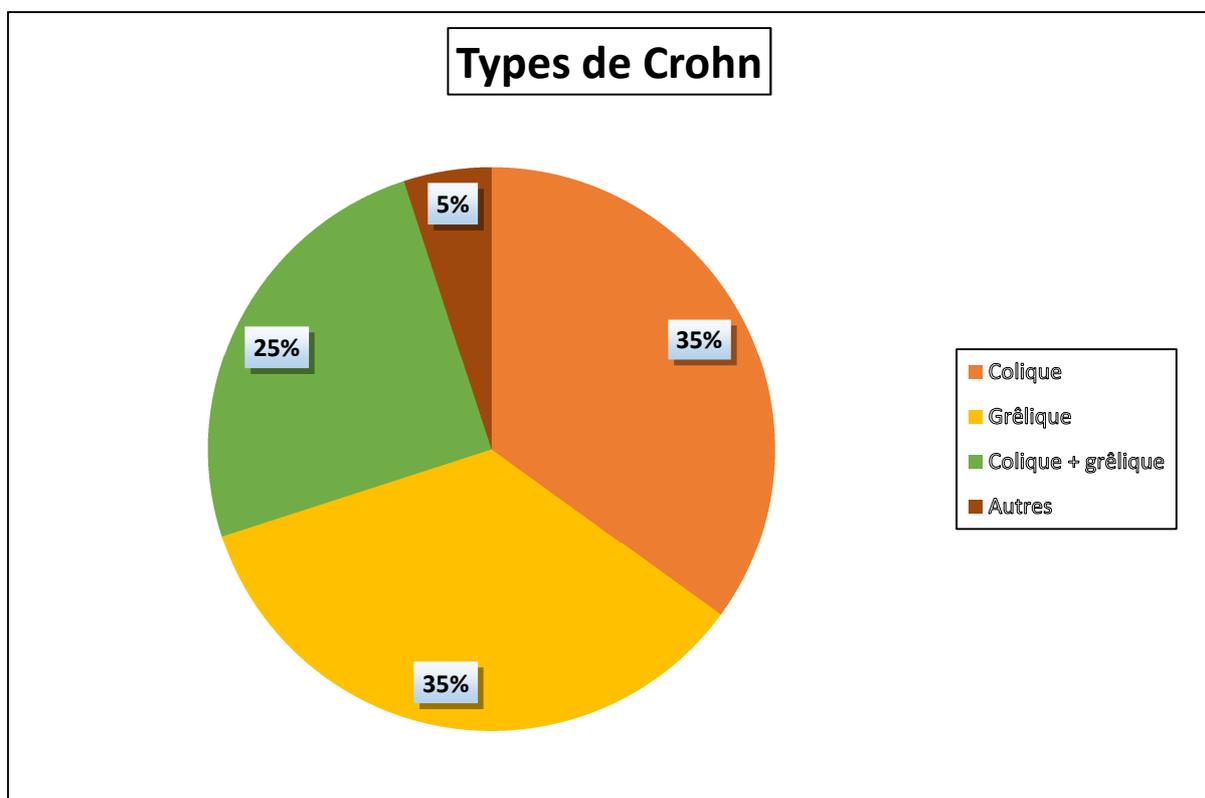


4) Type de maladie de Crohn

- Le type de localisation (sans rapport avec l'âge)

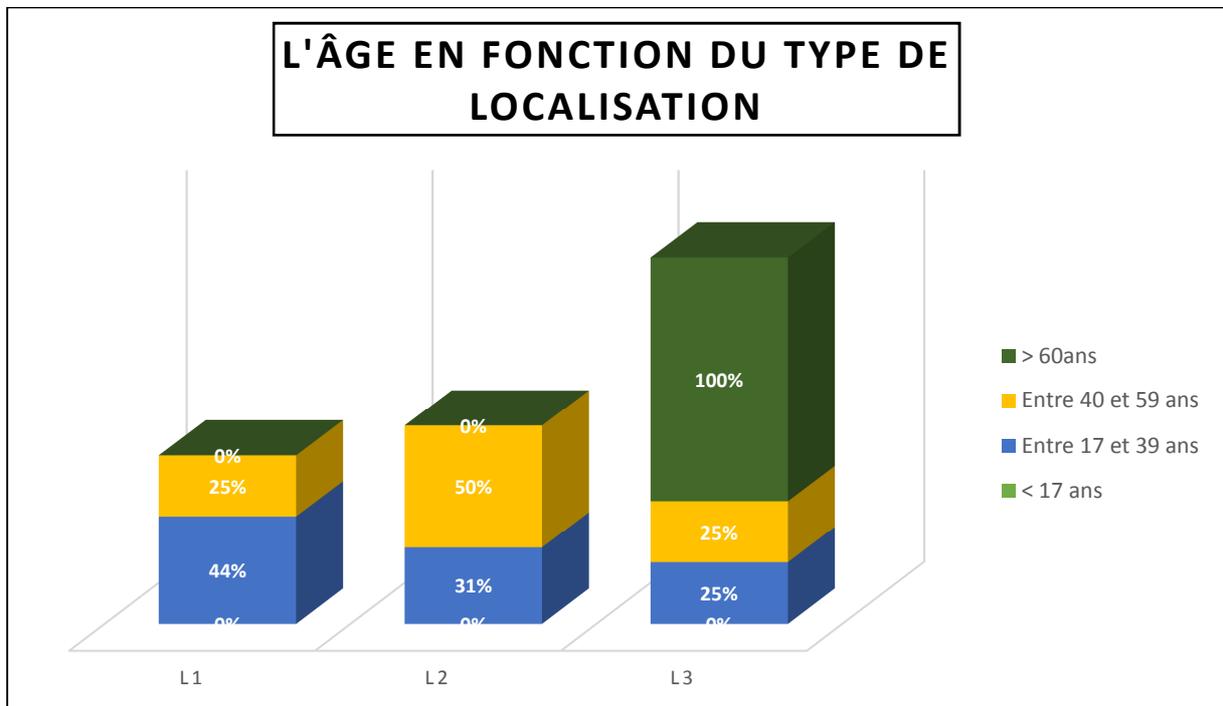
La maladie de Crohn est localisée en fonction du site de l'inflammation de prévalence différente : la maladie atteint isolément le grêle terminal L1 dans 22% des cas, l'iléon et le cæcum L3 dans 69 % des cas et l'ensemble du côlon droit et une partie du côlon transverse L2 dans 9% des cas. Il peut y avoir quelques rares localisations des lésions sur l'estomac et le duodénum.

On observe une proportion identique entre les types de localisation malgré le faible échantillonnage.



- **Le type de localisation en fonction de l'âge**

Les résultats sont difficiles à interpréter vu le petit échantillon de l'étude et cela ne correspond pas à la référence de L'Epimad. Cela semble aléatoire.



5) Les différents types

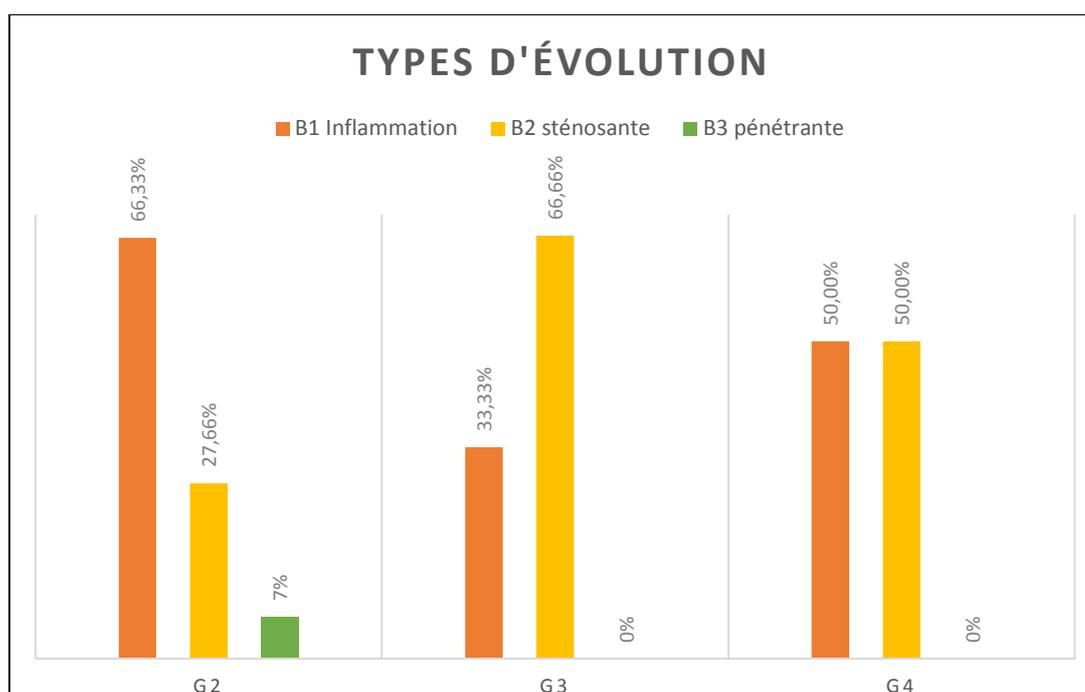
Comparaison des données sociodémographiques et cliniques selon l'âge au diagnostic dans la maladie de Crohn. G1 < 17 ans ; G2 17-39 ans ; G3 40-59 ans et G4 > 60 ans.

Au diagnostic de MC	G1	G2	G3	G4
Type inflammatoire B1 %	72	66	69	78
Type sténosant B2 %	24	30	23	17
Type pénétrant B3 %	4	4	8	5

La maladie de Crohn évolue selon la classification de Montréal et de Viennes en plusieurs types : B1 inflammation, B2 sténosante et B3 pénétrante.

En comparant nos pourcentages avec les références, nous avons pu remarquer une similitude dans la répartition des pourcentages.

Dans les groupe G2, on observe une évolution plus spécifiquement pour le type inflammatoire.

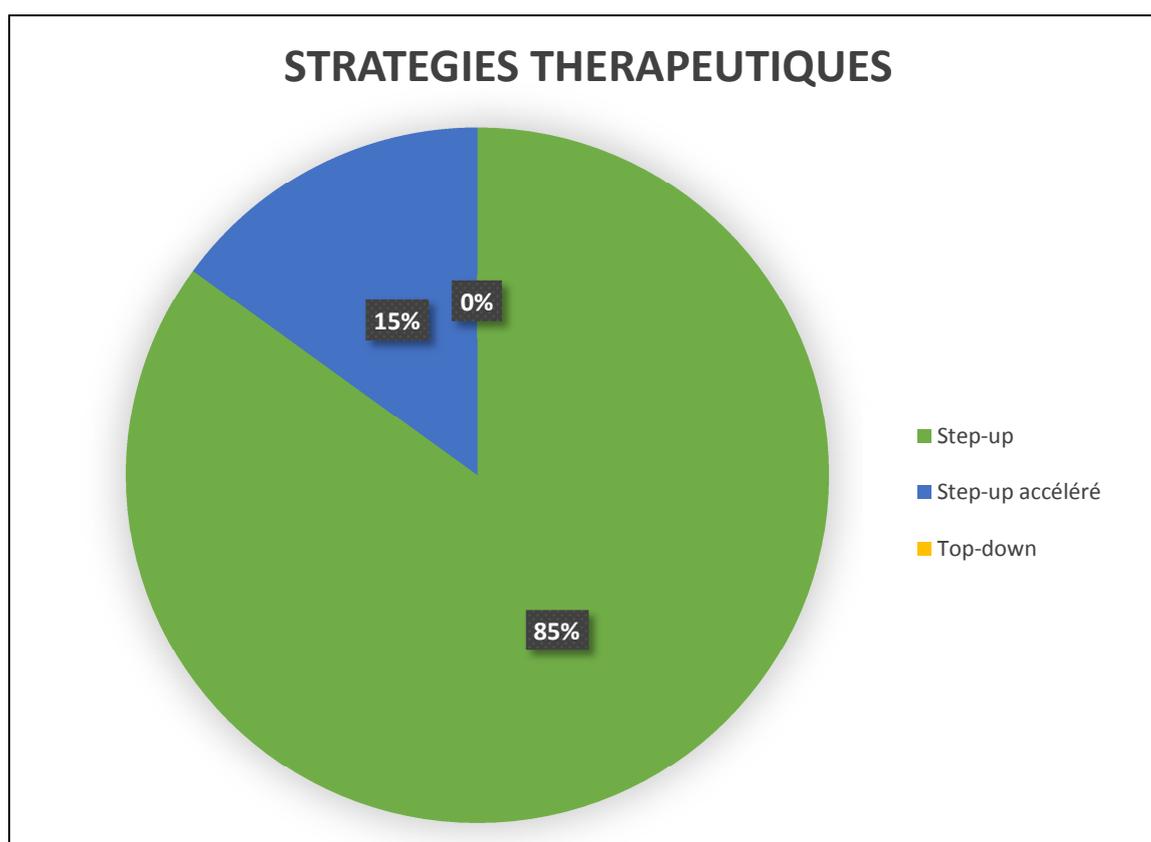


6) Stratégie thérapeutique

Les gastroentérologues ont la possibilité d'utiliser plusieurs stratégies thérapeutiques du type « step-up », « step-up accéléré » et le « top-down » pour permettre ainsi une rémission clinique et une cicatrisation de la muqueuse.

Dans notre échantillon, les médecins ont particulièrement utilisé la méthode de « step-up », en permettant une escalade progressive des thérapeutiques : faisant appel successivement aux dérivés salicylés, puis corticoïdes, puis aux immunosuppresseurs et enfin aux anti-TNF.

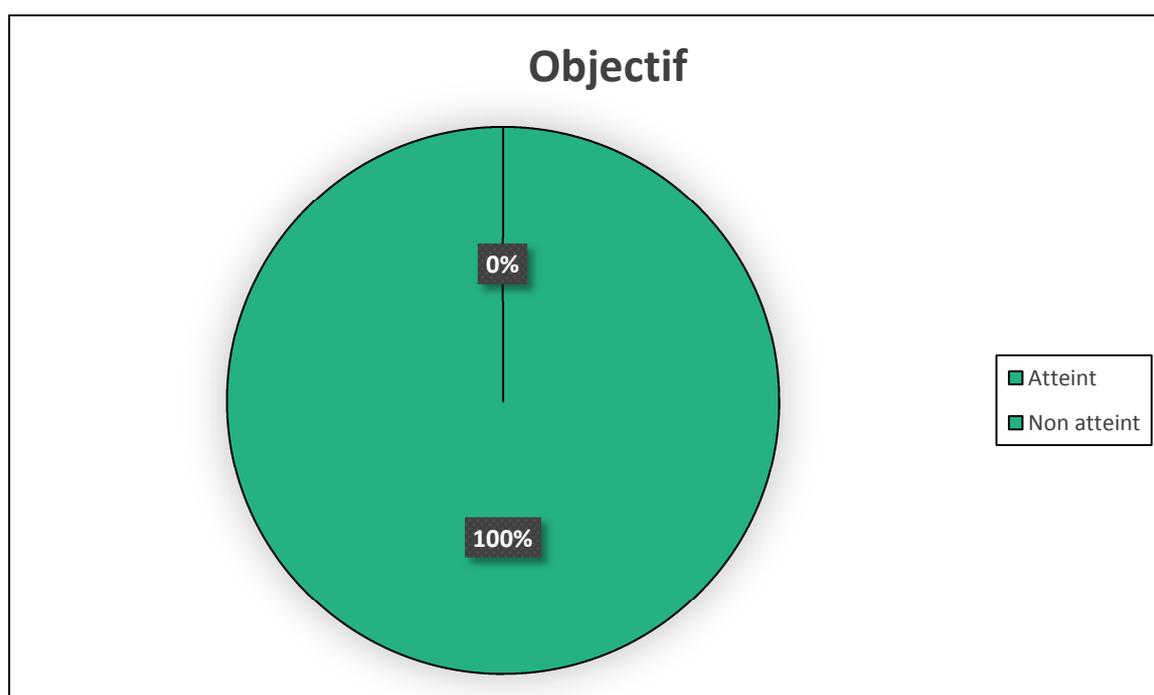
Dans cette étude, aucune stratégie thérapeutique « Top-down » n'a été choisie.



7) Objectif

L'objectif de l'étude était de regarder si le parcours thérapeutique de nos patients suivait les recommandations des références des bibliographies de la maladie de Crohn.

On a pu remarquer que nos vingt patients étaient pris en charge et soignés selon les bonnes pratiques de ces recommandations. Ces patients de ce cabinet de gastro-entérologie ont pu être diagnostiqués, conseillés et guidés face à leur maladie, pour ainsi obtenir des rémissions cliniques.



Au sein de cette étude qualitative menée auprès de spécialistes de gastro-entérologie de la métropole lilloise, j'ai entrepris tout d'abord une exploration minutieuse de leur parcours thérapeutique pour ensuite évaluer et mettre en relation avec les références sur la maladie de Crohn.

D'après mon échantillon prédominant féminin, j'ai pu conclure qu'effectivement que 65% des patients ont été diagnostiqués entre 16 et 30 ans. Et 10% des malades avaient plus de 50 ans lors du diagnostic. Que j'observais une proportion identique entre les types de localisation malgré le faible échantillonnage et que le type inflammatoire dans le groupe G2 était plus présent.

Les médecins ont particulièrement utilisé la méthode de « step-up », en permettant une escalade progressive des thérapeutiques : faisant appel successivement aux dérivés salicylés, puis corticoïdes, puis aux immunosuppresseurs et enfin aux anti-TNF. Mais aucune stratégie thérapeutique « Top-down » n'a été choisie.

Nos vingt patients étaient pris en charge et soignés selon les bonnes pratiques de ces recommandations.

Conclusion

Dans un cabinet de gastro entérologie, nous avons eu la chance de parcourir des dossiers anonymes de patient atteints de la maladie de Crohn : pour ainsi suivre l'évolution du parcours thérapeutique et d'en émettre une conclusion sur les traitements mis en place pour traiter la maladie, ceci a rendu un bilan positif à l'étude malgré un échantillon de petite taille.

Même si pour le moment aucun traitement ne permet une guérison complète de la maladie, le développement de nouveaux médicaments et les essais cliniques en cours sont plus qu'encourageants pour l'avenir.

Plusieurs essais cliniques sont entrepris comme le programme « Enterome » qui a récemment identifié une espèce bactérienne de type AIEC (Escherichia Coli adhérents et invasifs (AIEC1)), surabondante dans le microbiote intestinal de patients atteints de la maladie de Crohn et possédant des propriétés d'adhésion et d'invasion la rendant particulièrement virulente et inductrice d'inflammation. La molécule EB8018 est conçue pour bloquer la protéine FimH et ainsi empêcher localement le développement de l'inflammation en désarmant de façon sélective la bactérie virulente sans pour autant perturber le microbiote intestinal. Les résultats cliniques de phase 1 est attendu 2017.(85)

L'inhibiteur d'interleukines STELARA (ustekinumab) dispose d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le traitement de seconde intention de la maladie de Crohn modérée à sévère.(86)

Le pharmacien a un rôle de conseil fondamental auprès de ce type de patients. Il est donc nécessaire de penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux et de planifier des interventions éducatives dans le but de mieux vivre avec sa maladie. Le pharmacien d'officine est en première ligne pour déceler d'éventuels problèmes liés aux traitements ou à l'évolution de la maladie. Les protocoles thérapeutiques proposés aux patients sont utilisés pour pallier les douleurs et éviter les poussées évolutives. Il se pose, sur le long terme, les questions d'observance chez ces patients. .

Bibliographie

1. EPIDEMIOLOGIE-DES-MICI.pdf. [cité 28 nov 2016]. <http://medecinec.com/wp-content/uploads/2015/03/EPIDEMIOLOGIE-DES-MICI.pdf>
2. guide_medecin_crohn_web.pdf. [cité 28 nov 2016]. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf
3. Crohn (maladie de) - La maladie - Vidal.fr [Internet]. [cité 28 nov 2016]. https://www.vidal.fr/recommandations/3751/crohn_maladie_de/la_maladie/
4. Maladie de Crohn : Frequence. <http://hepatoweb.com/Crohn-Frequence.php>
5. Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2002;16(1):51-60.
6. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD) - ClinicalKey [Internet]. [cité 28 nov 2016]. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S1590865812003611>
7. épidémiologie EPIMAD [Internet]. [cité 1 déc 2016]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00820631/document>
8. Altwegg R, Peyrin-Biroulet L. Maladie de Crohn chez l'adulte. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraiteses09-73022](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/traite-ses09-73022) [Internet]. 21 avr 2016 ; [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1048893/resultatrecherche/7](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/1048893/resultatrecherche/7)
9. document.pdf [Internet]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00820631/document>
10. Maladie de Crohn, causes, symptômes, régime et [Internet]. *Physiotherapie pour tous.* [cité 30 nov 2016]. <http://www.physiotherapiepourtous.com/intestin/maladie-de-crohn/>
11. MALADIE DE CROHN - Définition, Causes, symptômes, diagnostic, complications, traitement de la maladie de Crohn. Médicaments, chirurgie, alimentation et nutrition, stress et maladie de Crohn. Témoignages, avis, information, Descriptions, précautions. FORUM [Internet]. [cité 30 nov 2016]. <http://maladiedecrohn.eu/>
12. Connaître les dernières données EPIMAD – Observatoire National des MICI [Internet]. [cité 1 déc 2016]. <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/epimad-le-plus-grand-registre-de-malades-au-monde/connaitre-les-donnees-epimad/>
13. Évaluation de l'activité des Maladies de Crohn - CREGG [Internet]. [cité 28 nov 2016]. <https://www.cregg.org/site/mici/mici-memo/evaluation-de-l-activite-des-maladies-de-crohn.html>
14. Maladie de Crohn | Hôpital privé Paul d'Egine [Internet]. [cité 30 nov 2016]. <http://hopital-prive-paul-d-egine-champigny-sur-marne.ramsaygds.fr/vous-%C3%AAtes-patient-pourquoi-choisir-notre-%C3%A9tablissement-tous-nos-soins/maladie-de-crohn-7>
15. Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique [Internet]. [cité 28 nov 2016]. <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item118/site/html/cours.pdf>

16. Khanna R, Nelson SA, Feagan BG, D'Haens G, Sandborn WJ, Zou G, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cité 29 nov 2016]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1002/14651858.CD010642.pub2/abstract>
17. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 15 déc 2013;7(12):982-1018.
18. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'adulte et l'enfant. http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_23/site/html/cours.pdf
19. Baumgart DC. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach. Springer Science & Business Media; 2012. 742 p.
20. Willkommen am UniversitätsSpital Zürich [Internet]. [cité 28 nov 2016]. <http://www.gastroenterologie.usz.ch/fachwissen/morbus-crohn-colitits-ulcerosa/Seiten/default.aspx?DeviceChannel=Mobile>
21. Paris_Classification.pdf http://www.naspghan.org/files/documents/pdfs/training/curriculum-resources/ibd/Paris_Classification.pdf
22. Particularités des MICI chez l'enfant [Internet]. FMC-HGE. 2011 [cité 30 nov 2016]. <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/particularites-des-mici-chez-l%e2%80%99enfant/>
23. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. 1 juill 1998;115(1):182-205.
24. Grandbastien B, Peeters M, Franchimont D, Gower-Rousseau C, Speckel D, Rutgeerts P, et al. Anticipation in familial Crohn's disease. *Gut*. févr 1998;42(2):170-4.
25. Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard J-P, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 31 mai 2001;411(6837):599-603.
26. Hugot J-P, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*. 29 févr 1996;379(6568):821-3.
27. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 31 mai 2001;411(6837):603-6.
28. Role du gène NOD2 dans la maladie de Crohn [Internet]. [cité 28 nov 2016]. http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98901/pdf_36042.pdf
29. Noguchi E, Homma Y, Kang X, Netea MG, Ma X. A Crohn's disease-associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nuclear ribonucleoprotein hnRNP-A1. *Nat Immunol*. mai 2009;10(5):471-9.
30. NLRP3 inflammasome activation pathways. The assembly of the... - Figure 2 of 4 [Internet]. [cité 20 févr 2017]. https://www.researchgate.net/figure/49777558_fig2_Figure-2-NLRP3-inflammasome-activation-pathways-The-assembly-of-the-NLRP3-inflammasome

31. Maladie de Crohn : Physiopathologie et mecanisme [Internet]. [cité 28 nov 2016]. <http://hepatoweb.com/Crohn-physiopathologie.php>
32. Poniewierka E, Neubauer K, Kempinski R, Sadakierska-Chudy A. Disease duration and age influence CARD15 expression in Crohn's disease. *Postepy Hig Med Doswiadczalnej Online*. 5 janv 2016;70:10□3.
33. Alhagamhmad MH, Day AS, Lemberg DA, Leach ST. An overview of the bacterial contribution to Crohn disease pathogenesis. *J Med Microbiol*. 2016;65(10):1049□59.
34. main.pdf .<http://www.em-consulte.com/showarticlefile/226459/main.pdf>
35. Nos P, Domènech E. Management of Crohn's disease in smokers: Is an alternative approach necessary? *World J Gastroenterol WJG*. 21 août 2011;17(31):3567□74.
36. 1993_8-9_868.pdf.http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3006/1993_8-9_868.pdf?sequence=1
37. L'intestin : acteur clé de notre santé - Nutrimenthe ParaBio mURET- Bio et Nutrition [Internet]. Bio & Nutrition. [cité 29 nov 2016]. <http://www.bio-et-nutrition.com/lintestin-acteur-cle-de-notre-sante/>
38. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien [Internet]. FMC-HGE.<http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien/>
39. eVIDAL. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=14702>
40. Les dérivés aminosalicylés - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 29 nov 2016]. <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/les-derives-aminosalicyles.html>
41. Nielsen OH, Munck LK. Drug Insight: aminosalicylates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. mars 2007;4(3):160□70.
42. Mésalazine - Vidal.fr. <https://www.vidal.fr/substances/2329/mesalazine/>
43. Lim W-C, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cité 29 nov 2016]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1002/14651858.CD008870.pub2/abstract>
44. Ye B. Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: Are all created equal? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6(4):137.
45. eVIDAL Pentasa. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=12921>
46. eVIDAL Rowasa. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=14625>
47. eVIDAL Fivasa. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=6810>
48. Les corticoïdes. Oubliés ou encore d'utilité ? - le blog du docteur Nicolas Bouvier. <http://docteurbouvier.canalblog.com/archives/2012/02/25/23668074.html>
49. *Corticoides : Les points essentiels [Internet]. [cité 29 nov 2016]. <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
50. Maladie de Crohn Corticoïdes. <http://www.esculape.com/fmc2/crohntrt.html>
51. Dejean C, Richard D. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. *Rev Médecine Interne*. mai 2013;34(5):264□8.

52. 309_314_Louis.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2017]. http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2016/309_314_Louis.pdf
53. Roblin X, Del Tedesco E. Azathioprine: optimal duration in IBD patients. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 sept 2010;17(4):9-19.
54. eVidal Méthotrexate. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=90763>
55. Les antimétabolites. http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct03.php
56. Le méthotrexate - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 24 avr 2017]. <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/le-methotrexate.html>
57. Marko B, Prka L. [Anti-TNF therapy in treatment of luminal Crohn's disease]. *Acta Medica Croat Cas Hravatske Akad Med Znan*. avr 2013;67(2):179-89.
58. Anti-TNF-alpha. <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
59. le choix et le bon usage des anti-TNF alpha [Internet]. [cité 29 nov 2016]. <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/482.pdf>
60. Remicade (infliximab) dans le traitement de la maladie de Crohn. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues07554982002900261463](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/91238/resultatrecherche/2) [Internet]. 21 févr 2008 [cité 29 nov 2016]; <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/91238/resultatrecherche/2>
61. eVIDAL Remicade. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=14286>
62. Rémicade et maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin : le point [Internet]. [cité 29 nov 2016]. Disponible sur: http://www.bmlweb.org/delchier_026.htm
63. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 4 mai 2002;359(9317):1541-9.
64. Refining the Role of TNF Antagonists for Crohn's Disease [Internet]. Medscape. [cité 29 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/548331>
65. Snapshot. <https://login.medscape.com/login/sso/getlogin?urlCache=aHR0cDovL3d3dy5tZWRzY2FwZS5vcmcvdmld2FydGJjbGUvNTQ4MzMx&ac=401>
66. eVIDAL Humira. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=77246>
67. Allez M. Utilisation pratique des anticorps monoclonaux anti-TNF au cours des maladies inflammatoires de l'intestin. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues03998320003205P108001875](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/164704/resultatrecherche/5); <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/164704/resultatrecherche/5>
68. Levang J, Aubin F. Gestion des traitements lourds. Adalimumab : Humira ®. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues015196380135001008005425](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/186253/resultatrecherche/2) [Internet]. 21 oct 2008 <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/186253/resultatrecherche/2>
69. Entyvio. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf
70. Entyvio has. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13736_ENTYVIO_PIC_INS_Avis3_CT13736.pdf

71. Sohrabpour AA, Malekzadeh R, Keshavarzian A. Current therapeutic approaches in inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des.* 2010;16(33):3668-3683.
72. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Håbuterne X. Algorithmes de prise en charge de la maladie de Crohn en 2016 : Consensus National Français. *Hépto-Gastro Oncol Dig.* 1 sept 2016;23(7):619-633.
73. Crohn (maladie de) - La maladie - Vidal.fr [Internet]. [cité 28 nov 2016]. https://www.vidal.fr/recommandations/3751/crohn_maladie_de/la_maladie/
74. Tedjo DI, Smolinska A, Savelkoul PH, Masclee AA, van Schooten FJ, Pierik MJ, et al. The fecal microbiota as a biomarker for disease activity in Crohn's disease. *Sci Rep* 13 oct 2016;6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5062155/>
75. Laharie D, Reffet A, Belleannée G, Chabrun E, Subtil C, Razaire S, et al. Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 mars 2011;33(6):714-721.
76. Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: An open-label trial. *Gastroenterology.* 1 déc 1999;117(6):1271-1277.
77. La récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn : prévention, diagnostic et traitement [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 28 nov 2016]. <http://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/la-recidive-post-operatoire-de-la-maladie-de-crohn-prevention-diagnostic-et-traitement/>
78. Efficacité de l'AZA et son dérivé la 6-mercaptopurine pour la prévention des rechutes post-opératoires de la maladie de Crohn [Internet]. [cité 29 nov 2016]. http://ac.els-cdn.com/S0399832005807742/1-s2.0-S0399832005807742-main.pdf?_tid=9bf8f5e8-b620-11e6-a821-00000aab0f01&acdnat=1480416365_c0c589f993b7bc67fbf5542d93159cfb
79. Lee J-S, Kim H-J, Cho H-M, Lee K-M, Kye B-H. Place de l'index d'activité de la maladie de Crohn dans la prise en charge chirurgicale. *J Chir Viscérale.* nov 2016;153(5):354-360.
80. Prévention de la récurrence postopératoire de la maladie de Crohn [Internet]. [cité 29 nov 2016]. http://www.gastroenterologie-poitiers.fr/wp-content/uploads/media/pdf/mici/memo/fiche_10.pdf
81. PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000360005355](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/78864/resultatrecherche/3) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 20 févr 2017]; <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/78864/resultatrecherche/3>
82. Piquet M-A, Gloro R, Justum A-M, Reimund J-M. Traitements nutritionnels au cours des MICI : où en est-on ? 26 mars 2008 [cité 20 févr 2017]; <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/129766/resultatrecherche/11>
83. Cui B, Feng Q, Wang H, Wang M, Peng Z, Li P, et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: Safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol.* 1 janv 2015;30(1):51-58.
84. Fumery M, Corcos O, Kapel N, Stefanescu C, Thomas M, Joly F. Intérêt et technique de la transplantation fécale. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2frdatarevues)

22106545v15i4S2210654513000707. 12 mai 2013; <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/856192/resultatrecherche/1>

85. » Maladie de Crohn: Enterome initie l'étude clinique de Phase I de son candidat médicament EB8018 MyPharma Editions | L'Info Industrie & Politique de Santé [Internet]. [cité 6 mars 2017]. <https://www.mypharma-editions.com/maladie-de-crohn-enterome-initie-letude-clinique-de-phase-i-de-son-candidat-medicament-eb8018>
86. STELARA (ustekinumab) : RTU dans la maladie de Crohn active modérée à sévère de l'adulte [Internet]. VIDAL. https://www.vidal.fr/actualites/18698/stelara_ustekinumab_rtu_dans_la_maladie_de_crohn_active_moderee_a_severe_de_l_adulte/

Nom : DELETTE

Prénom : Sophie

**Titre de la thèse : Maladie de Crohn : Prise en charge thérapeutique et
Enquête qualitative menée auprès de spécialistes.**

Mots-clés : Tube digestif, inflammation, MICI, épidémiologie, diagnostic, prise en charge thérapeutique, dérivés salicylés intestinaux, corticoïdes, immunosuppresseurs, biothérapies, step-up, down top, étude qualitative.

Résumé : La maladie de Crohn est une affection inflammatoire chronique du tube digestif qui évolue par poussées plus ou moins fréquentes et sévères, entrecoupées de phases de rémission (spontanées ou obtenues par traitement). Elle fait partie du groupe des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Elle touche essentiellement l'adulte jeune, avec une incidence maximale entre 20 et 30 ans. L'étiologie des MICI reste encore mal définie. Le système immunitaire, l'environnement et une composante génétique (gène NOD2) semblent intervenir. Son diagnostic de MC repose sur un ensemble d'arguments : cliniques, microbiologiques, morphologiques, endoscopiques et histologiques. Sa prise en charge thérapeutique comprend l'utilisation des dérivés salicylés intestinaux, corticoïdes, immunosuppresseurs...C'est essentiellement la mesure de l'activité clinique qui guide l'escalade progressive des thérapeutiques selon le degré de sévérité « step-up » et on réserve l'utilisation précoce des anti-TNF aux maladies d'emblée sévères ou compliquées au diagnostic « top-down », encore peu utilisée. Le pharmacien d'officine a une place privilégiée dans le parcours de soin du patient. Comme spécialiste du médicament, il répond aux interrogations du patient. Au sein d'une étude qualitative menée auprès de spécialistes de gastro-entérologie de la métropole lilloise, une exploration du parcours thérapeutique sur vingt patients est entreprise pour ensuite évaluer et mettre en relation avec les références sur la maladie de Crohn.

Membres du jury :

Président : M. DINE Thierry, Professeur de Pharmacie clinique et Praticien Hospitalier – Faculté de Pharmacie – Lille 2

Assesseur : M. GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie et Praticien Hospitalier – Faculté de Pharmacie – Lille 2

Membre extérieur : Mme NACHURY Maria, Docteur de Gastro-entérologie hépatologue et Praticien Hospitalière – CHRU Lille