

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

**Soutenue publiquement le 26 mars 2020
Par Mr HADOUX Adrien**

**Thérapeutique médicamenteuse actuelle
de la Maladie de Crohn et point
sur une perspective d'avenir :
le cannabis thérapeutique**

Membres du jury :

Président :

M. Philippe CHAVATTE, Professeur des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

M. Benjamin BERTIN, Maître de conférence des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur :

M. Géry MULIER, Docteur en Pharmacie, Titulaire de la Pharmacie du Grand Moulin
à Harnes

**Thérapeutique médicamenteuse actuelle
de la Maladie de Crohn et point
sur une perspective d'avenir :
le cannabis thérapeutique**



Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

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



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique

M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

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 Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Année 2019-2020 (mise à jour 18 février 2020)

Faculté de Pharmacie 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

Tout d'abord, j'aimerais sincèrement remercier les membres du jury qui me font l'honneur d'être présents ce soir.

- Mr Benjamin BERTIN, directeur de ma thèse, pour sa bienveillance, son investissement, ses conseils et sa disponibilité dans la réalisation de ce travail.

- Mr Philippe CHAVATTE, pour avoir accepté de présider mon jury.

- Mr Géry MULIER, pour avoir accepté de participer à mon jury, m'avoir accueilli chaleureusement dans son officine dès mes premiers stages et m'avoir donné l'envie de choisir la filière Officine.

J'aimerais ensuite exprimer de sincères remerciements :

- A ma famille, en particulier mes parents, mes grand-parents, ma sœur et son compagnon qui m'ont soutenu durant ces longues études.

- A mes filleuls, même si vous n'êtes pas prêts à lire ma thèse, j'espère que vous suivrez mes traces.

- A Isabelle MULIER, qui avec Géry m'ont accueilli durant mon cursus.

- Aux amis de la faculté qui se reconnaîtrons.

- A toutes les équipes officinales que j'ai côtoyées.

Table des matières

I. Physiopathologie.....	17
1. Historique.....	17
2. Localisation et complications.....	17
3. Epidémiologie.....	20
4. Symptomatologie et score de gravité.....	21
5. Cause.....	24
a) La génétique et l’histoire familiale.....	24
b) Le tabac.....	25
c) Appendicectomie.....	25
d) Alimentation.....	26
e) Microbiote.....	26
6. Physiopathologie.....	27
a) Généralités.....	27
b) Chez un individu sain.....	28
c) Chez un patient atteint de maladie de Crohn.....	29
7. Diagnostic.....	30
a) Clinique.....	31
b) Paraclinique.....	31
II. Traitement médicamenteux.....	33
1. Stratégie thérapeutique.....	33
2. Description des options thérapeutiques.....	38
a) Les dérivés salicylés.....	38
Sulfasalazine.....	38
Mésalazine.....	41
b) Les corticoïdes.....	42
Prednisone, prednisolone, méthylprednisolone.....	45
Budésonide.....	46
Hydrocortisone acétate.....	48
c) Les immunosuppresseurs.....	49
Azathioprine et 6-mercaptopurine.....	49
Méthotrexate.....	51
d) Les biothérapies.....	53
Les anti TNF α	54
Inhibiteur d’intégrine $\alpha_4\beta_7$	57
Inhibiteur d’IL-12 et d’IL-23.....	59
e) Autres traitements.....	61
III. Qu’en est-il du «cannabis thérapeutique» dans la maladie de Crohn ?.....	63
1. Système endocannabinoïde et cannabinoïdes.....	63
a) Introduction.....	63
b) Les récepteurs endocannabinoïdes.....	64
c) Les cannabinoïdes.....	65
Mode d’action des cannabinoïdes.....	65
Cannabinoïdes endogènes.....	66
Les phytocannabinoïdes.....	67
Les cannabinoïdes synthétiques.....	69

2. Pourquoi le cannabis est-il théoriquement un bon candidat ?.....	69
3. Quelles sont les données sur un potentiel effet thérapeutique ?.....	71
a) Partie 1 : études cliniques statistiques.....	71
Etude 1.....	71
Etude 2.....	72
Etude 3.....	72
Etude 4.....	73
Etude 5.....	74
b) Partie 2 : essais cliniques.....	74
Etude 1.....	75
Etude 2.....	77
Etude 3.....	78
Etude 4.....	79
Résumé des études statistiques.....	80
Résumé des études cliniques.....	81
3. Discussion.....	82
a) Conclusions à tirer des études.....	82
b) Et les cannabinoïdes synthétiques ?.....	83
c) Persepective d'avenir pour la France.....	83

I. Physiopathologie

1. Historique

La Maladie de Crohn (aussi appelé iléite régionale à l'origine de sa découverte) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) au même titre que la recto-colite hémorragique. Elle fut décrite pour la 1ère fois en 1932 dans le Journal of the American Medical Association par le Docteur Burrill Crohn (figure 1), gastroentérologue new yorkais (1).



figure 1 : Burrill Crohn (2).

2. Localisation et complications

Cette maladie inflammatoire comporte des phases d'activité (ou « poussées») d'intensité variable alternant avec des phases de rémission plus ou moins complètes et prolongées. La maladie peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif depuis la

bouche jusque l'anus, mais la partie la plus généralement atteinte est l'intestin, en particulier l'intestin grêle et le colon (figure 2) (3).

L'iléon terminal représentant la partie terminale de l'intestin grêle (figure 2) et le colon sont atteints dans 2/3 des cas et de manière isolée dans 1/3 des cas. La partie haute du tube digestif (bouche, œsophage, estomac) n'est atteinte que dans 4 à 10% des cas (4).

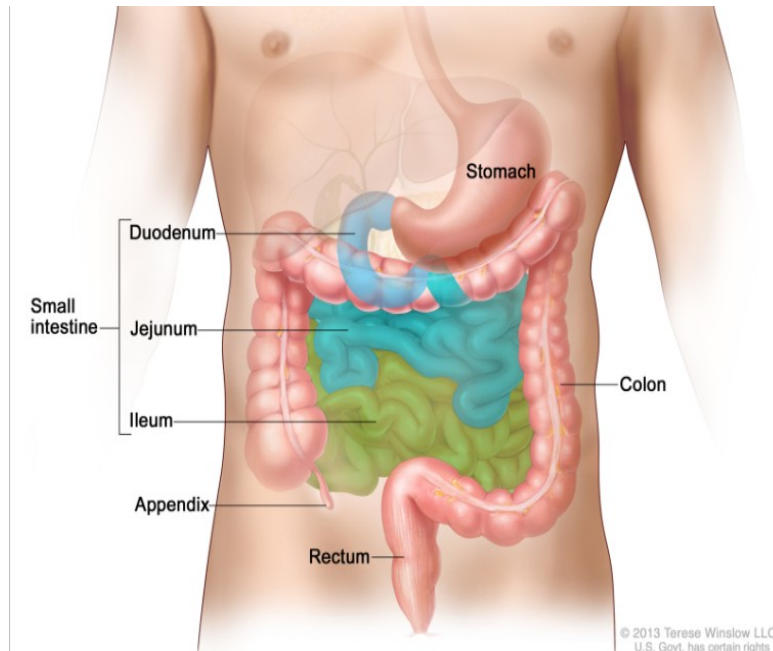


figure 2 : schéma du tube digestif montrant les principales zones atteintes : l'intestin grêle (small intestine) et le colon (5).

On estime que dans 50 % des cas des lésions anopérinéales surviendront au cours de la maladie telles que les fistules, abcès (figure 3), ulcération (figure 4) ou sténose (figure 5) ce qui nécessitera une intervention chirurgicale (4).

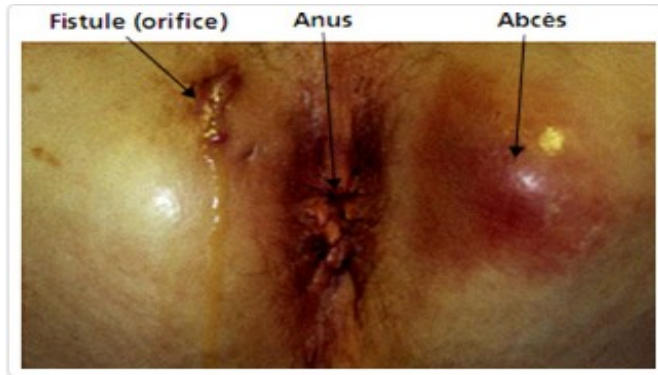


figure 3 : fistule et abcès anal chez une patiente atteinte de la maladie de Crohn
(6).



figure 4 : ulcération anale chez une patiente atteinte de la maladie de Crohn
(7).

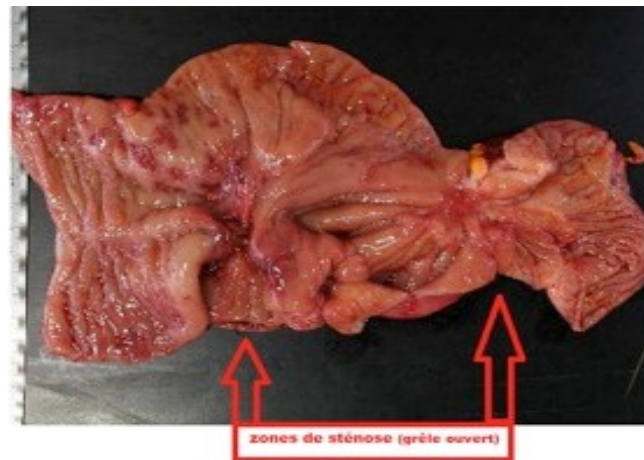


figure 5 : sténose de l'intestin grêle ouvert (8).

3. Epidémiologie

Le nombre de cas de maladie de Crohn n'a cessé d'augmenter depuis les années 50 et s'est stabilisé depuis quelques années dans les pays développés. L'incidence dans le monde est difficilement quantifiable mais elle varierait de 0,1 à 16 cas pour 100 000 habitants en moyenne. Les plus fortes incidences sont retrouvées en Europe ainsi qu'en Amérique du Nord où l'incidence est estimée respectivement à 12,7 et 20,2 cas pour 100 000 habitants (9).

La France, par rapport aux autres pays européens, présente une incidence moyenne élevée de la maladie avec 6,7 cas pour 100 000 habitants avec cependant une incidence plus élevée dans le tiers nord que dans le reste de la France (10).

La maladie de Crohn peut survenir à tout âge, cependant un pic de fréquence est observé chez les adultes jeunes entre 20 et 30 ans. Les femmes seraient plus touchées que les hommes. Une étude prenant en compte l'incidence de la maladie sur la période 1988-2007 en France a permis de montrer que l'incidence pour les 20-30 ans était d'environ 12/100 000 pour les hommes alors qu'elle était de presque 18/100 000 pour les femmes, soit 2/3 de nouveau cas chez les femmes (figure 6) (10).

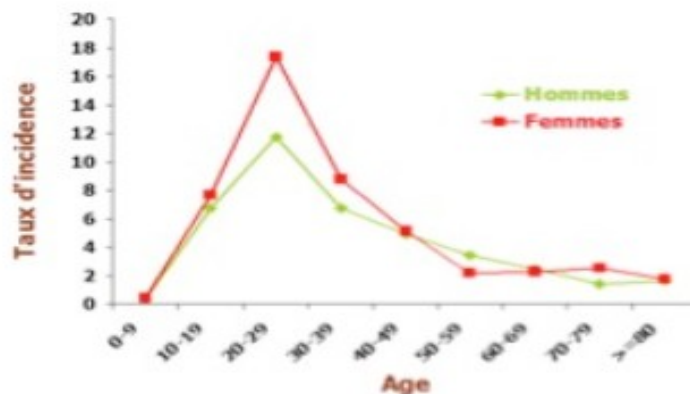


figure 6 : Taux d'incidence de la maladie de Crohn en fonction de l'âge et du sexe en France (donnée recueillies entre 1988 et 2007) avec pic d'incidence pour les 20 et 29 ans (10).

Une étude de 1996 nous montre également cette tendance au niveau européen avec une incidence plus élevée chez les jeunes (ici tranche d'âge 15-24 ans), une diminution de l'incidence au fil de l'âge et une prédominance chez les femmes dans cette tranche d'âge (figure 7) (11).

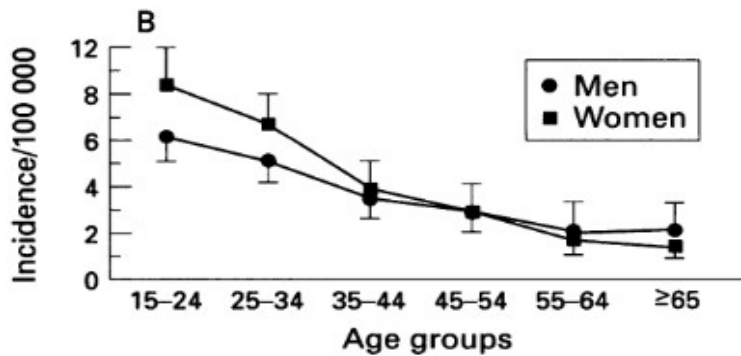


figure 7: Taux d'incidence moyen de la maladie de Crohn en Europe en fonction de l'âge et du sexe (donnée de 1996) qui confirme la tendance en France (12).

Malgré une stabilisation de l'incidence chez l'adulte, les dernières études mettent en évidence une augmentation des cas pédiatriques dans les pays développés ainsi qu'une augmentation de l'incidence dans les pays dont l'incidence était initialement basse comme les pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud (12) (11).

4. Symptomatologie et score de gravité

On pourra distinguer 3 catégories de symptômes : les signes généraux non spécifiques, les signes digestifs et enfin les signes extra-digestifs qui seront diversement associés en fonction du stade et de la gravité de la maladie.

Au niveau des signes généraux de la fatigue, un amaigrissement (très fréquent) pouvant mener à l'anorexie, une cassure de la courbe staturo-pondérale chez l'enfant ou l'adolescent, un syndrome anémique et parfois de la fièvre pourront être observés en clinique (13).

Les signes digestifs sont les plus présents et les plus révélateurs de la maladie. Les douleurs abdominales, les diarrhées chroniques, les nausées et les vomissements sont souvent présent lors des poussées inflammatoires (13). Des signes ano-périnéaux pour 1/3 des patients comme des douleurs, des écoulements et au plus long cours des fissures et des fistules anales peuvent aussi se manifester chez certains patients (14). Enfin d'autres signes extra-digestifs moins spécifiques sont décrits jusque chez 50 % des cas avec des atteintes rhumatologiques (rhumatisme articulaire, spondylarthrite ankylosante), dermatologiques (aphtes buccaux, érythème noueux), oculaires (uvéite) (13) (14).

Plusieurs scores sont utilisés par le clinicien pour évaluer la gravité de la maladie en fonction des symptômes présents. Les deux scores principaux sont l'HBI (indice de Harvey Bradshaw) (figure 8) et le score CDAI (Crohn Disease Activity Index) ou indice de Best (figure 9). Ce dernier est le plus utilisé dans les essais cliniques mais son calcul reste compliqué en pratique quotidienne c'est pourquoi l'indice de Harvey-Bradshaw (HBI) est plus habituellement utilisé au quotidien (15).

	Valeur
Bien-être général : <ul style="list-style-type: none"> • bon = 0 • moyen = 1 • médiocre = 2 • mauvais = 3 • très mauvais = 4 	
Douleurs abdominales : <ul style="list-style-type: none"> • absentes = 0 • faibles = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3 	
Selles liquides : nombre/jour	
Masse abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 2 • certaine avec défense 	
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale : 1 point par item présent	
Score (= somme)	
Score < 4 : maladie inactive	Score compris entre 8 et 12 : maladie active modérée
Score compris entre 4 et 8 : maladie active minime	Score supérieur à 12 : maladie active sévère

figure 8 : Mode de calcul du score de Harvey-Bradshaw (HBI) (15).

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs abdominales : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • légères = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3 									2	
Bien-être général : <ul style="list-style-type: none"> • bon = 0 • moyen = 2 • médiocre = 3 • mauvais = 4 • très mauvais = 5 									2	
Autres manifestations :										
arthrites ou arthralgies									20	
iritis ou uvéïte									20	
érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
autre fistule intestinale									20	
fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement antidiarrhéique (lopéramine ou opiacés) <ul style="list-style-type: none"> • non = 0 • oui = 1 									30	
Masse abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 5 									10	
Hématocrite* : <ul style="list-style-type: none"> • homme : 47 - Hématocrite • femme : 42 - Hématocrite 									6	
Poids* : 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction.										
									TOTAL	

Un CDAI inférieur à 150 correspond à une maladie de Crohn inactive ; compris entre 150 et 450 à une maladie de Crohn active ; supérieur à 450 à une maladie de Crohn sévère.

figure 9 : Méthode de calcul du score CDAI (15).

5. Cause

L'origine précise de la maladie de Crohn est encore inconnue mais est vraisemblablement multifactorielle. Le but de cette partie est de répertorier les principaux facteurs de risque de développer la pathologie.

a) La génétique et l'histoire familiale

Il existe des agrégations familiales de la maladie de Crohn. On estime qu'environ 12 % des malades ont une histoire familiale. La meilleure technique d'étude pour évaluer le poids de la génétique est l'étude de jumeaux monozygotes. Si la maladie était purement génétique le taux de concordance entre jumeaux serait de 100% alors qu'il est estimé à environ 58 % selon une étude de 1988 ce qui laisse suggérer que la la génétique ne suffit pas à développer la maladie (16).

Il est toutefois difficile d'estimer si ce pourcentage est dû à la génétique où alors à des facteurs environnementaux partagés (17).

Il existe également une agrégation ethnique. Certaines sont plus atteintes que d'autres comme les juifs qui ont un risque 3 à 4 fois plus élevée que le reste de la population mondiale (18). Les afro-américains et les population asiatiques sont quant à elles moins à risque (19).

A l'heure actuelle plus de 200 gènes ont été identifiés dans la survenue des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dont 37 spécifiques à la maladie de Crohn (20) (21).

Parmi eux des gènes impliqués dans l'immunité innée, la reconnaissance des bactéries, le fonctionnement de cellules Th17 (jouant un rôle dans l'inflammation) et la perméabilité du mucus intestinal ont été identifiés. Parmi ces gènes on peut citer :

- NOD2 impliqué dans l'immunité innée
- ATG16L1 et IRGM impliqué dans l'autophagie

- LRRK2 suspecté impliqué dans l'autophagie
- MUC2 impliqué dans la perméabilité du mucus intestinal
- IL23R, STAT3, et JAK2 impliqué dans la différenciation des lymphocytes Th17 (14) (17)

Malgré la mise en évidence de tous ces gènes, on estime que seulement 13,1% des maladies de Crohn sont expliqués par des variation génétiques, ce qui laisse penser que la part d'épigénétique et d'environnement occupe une place plus importante dans le déclenchement de la pathologie (19).

b) Le tabac

Contrairement à la rectocolite hémorragique où le tabac est un facteur protecteur, il a été montré comme un des facteurs de risque de déclencher une maladie de Crohn. En effet un fumeur a 2 fois plus de risque de développer la maladie et fumer est associé à une apparition plus précoce des symptômes inflammatoires (22).

Le mécanisme exact reste flou mais l'action sur la tonicité des muscles lisses, le stress oxydant, la modification du microbiote intestinal et de l'intégrité de la muqueuse intestinale seraient mis en cause (23).

c) Appendicectomie

Même si le mécanisme est inconnu, l'appendicectomie à un rôle protecteur avéré dans la rectocolite hémorragique. En revanche il pourrait augmenter le risque de maladie de Crohn mais cela pose débat à l'heure actuelle. Une étude publiée en 2003 a montré que l'appendicectomie est associée à un risque jusqu'à 2 fois plus important de développer la maladie de Crohn mais ces chiffres sont variables selon le sexe du patient, son âge et du moment de l'opération (24).

d) Alimentation

L'implication de l'alimentation n'est pas clairement établie. Cependant il est certain que les antigènes alimentaires et bactériens constituent une grande source d'antigènes au contact de la muqueuse intestinale. Il semblerait que l'alimentation qui a énormément changé ces 50 dernières années en particulier la consommation de sucre raffiné, de protéines animales et d'acides gras saturés serait associée à un risque accru de développer la maladie de Crohn. Le mécanisme mis en cause est l'activation des lymphocytes T Helpers responsable d'une inflammation locale (17). De la même manière une consommation de fibres peu importante pourrait favoriser la survenue de la maladie. (9) En effet les fibres, en particulier celles des fruits seraient métabolisées par les bactéries intestinales. Ceci aurait pour effet de diminuer la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoire, de protéger la barrière épithéliale intestinale et de diminuer la translocation d'E.coli à travers la barrière intestinale *in vitro* (25).

e) Microbiote

Un dysfonctionnement de la flore intestinale (aussi appelé microbiote) expliqué par un déséquilibre entre bactéries protectrices, délétères, champignons et phages pourrait être en cause dans la maladie. Ces phénomènes seraient sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux cependant les mécanismes exacts sont encore peu connus et semblent complexes (26).

Pour exemple chez 36 % des patients atteint de lésion iléale de maladie de Crohn, on retrouve des *Escherichia coli* en quantité plus important : les AIEC (Adhérent-invasif *Escherichia coli*) plus adhérentes et plus invasives que les souches retrouvées habituellement. Leur caractère pathogène pourrait créer une inflammation au niveau des cellules intestinales par la stimulation de sécrétion de TNF- α et expliquer les manifestations cliniques. Il est à noter que ces AIEC ne sont présents que dans 6 % des cas chez la population témoin saine (27). En parallèle le groupe protecteur des Firmicutes est lui diminué en nombre en particulier *F. prausnitzii* qui aurait un rôle protecteur avéré dans la maladie par un effet anti inflammatoire (28).

6. Physiopathologie

a) Généralités

La maladie est caractérisée par un processus physiopathologique complexe faisant intervenir un processus inflammatoire régi par des facteurs génétiques et environnementaux. Cet ensemble constitue les causes distales, c'est à dire les causes les plus éloignées du processus biologique inflammatoire. En parallèle et sous l'influence ou non des facteurs distaux, des causes proximales (en liant plus direct avec le déclenchement de la maladie) vont se manifester, tel que l'activation de nombreuses cellules immunitaires (cellules dendritiques, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, plasmocytes et macrophages), une modification du microbiote, un stress ou une augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal. Si ces éléments sont activés un phénomène inflammatoire morbide apparaît. (figure 10)

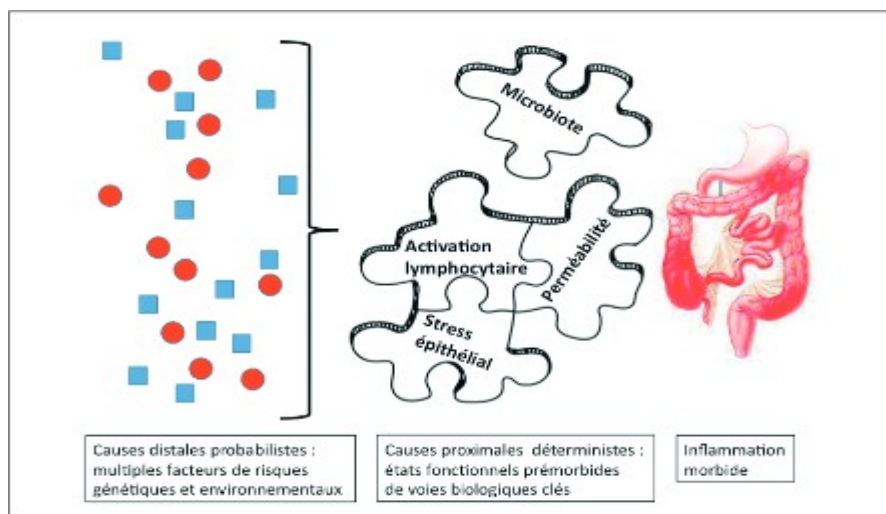


figure 10 : Représentation schématique de la physiopathologie de la maladie de Crohn avec causes distales et proximales (29).

orienter la réponse immunitaire. Dans le cas d'un antigène considéré comme normal («du soi») la réponse sera plutôt tolérogène. En conséquence la cellule dendritique présente l'antigène au lymphocyte T qui vont se différencier en lymphocyte T régulateur qui va empêcher les lymphocytes Th1, Th2 et Th17 (responsables de la sécrétion de cytokines pro inflammatoire via la sécrétion de TGF beta) de s'activer. A noter que les cellules épithéliales à elles seules peuvent participer à la détection de l'antigène via la présentation des antigènes via leur CMH aux lymphocytes T ou B (30).

c) Chez un patient atteint de maladie de Crohn

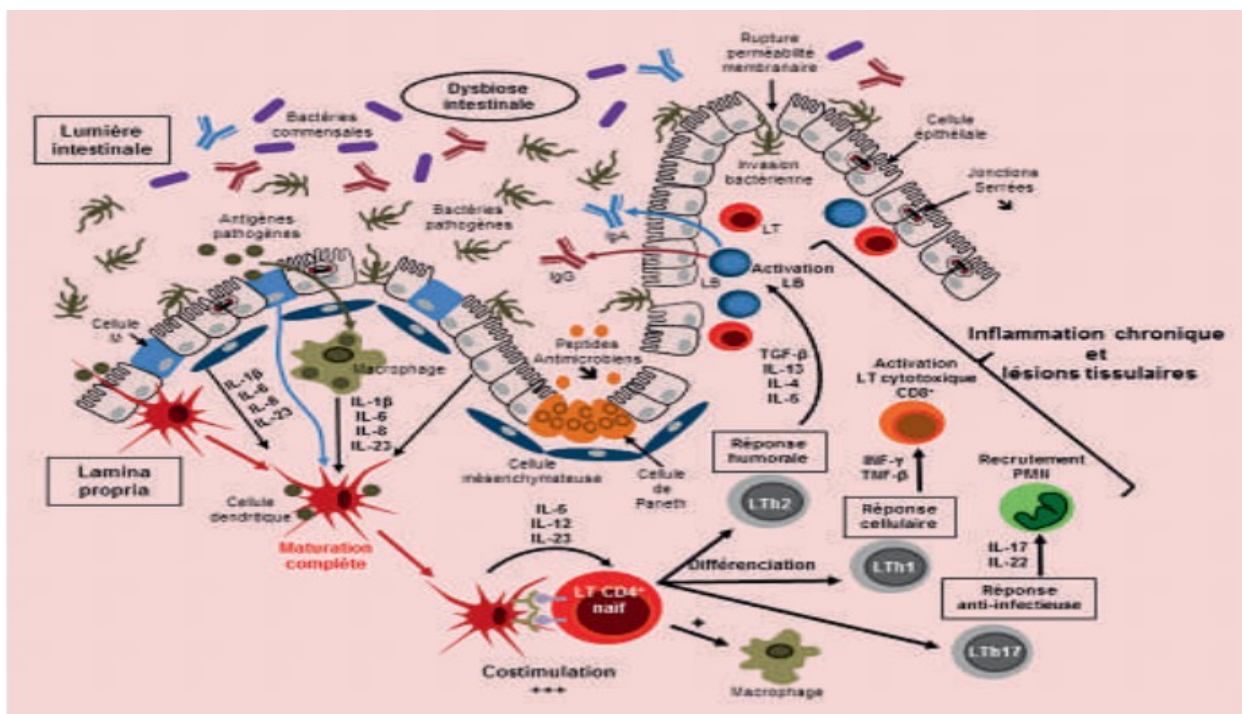


figure 12 : Schéma de la paroi intestinale et des mécanismes immunologique chez un individu malade (30).

Chez un patient atteint d'une maladie de Crohn, les facteurs environnementaux et génétiques vu précédemment pourraient abîmer cette barrière intestinale physiologique avec la diminution de sécrétion de mucus protecteur ou de peptides antimicrobiens. Ceci engendrerait la mise en place d'une dysbiose avec augmentation de la

perméabilité de la barrière épithéliale pour des bactéries pathogènes.

Les antigènes vont être reconnus par les cellules dendritiques qui présenteront l'antigène au lymphocyte T qui va se différencier en lymphocyte Th1, Th2 ou Th17 responsables de l'inflammation chronique.

Cependant à l'heure actuelle on ne sait pas bien si la dysbiose est primitive ou secondaire à l'inflammation, en revanche ce dont l'on est sûr c'est que cette inflammation est entretenue par les cytokines de l'inflammation: IL6, IL17, IL23, TGF beta pour les plus importantes et surtout le TNF alpha qui est une cible thérapeutique pour lutter contre l'inflammation (30).

7. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques convergents. C'est bien la présence de plusieurs signes évocateurs qui pourront orienter vers le diagnostic, celui-ci étant très complexe. La mise en évidence se fait généralement en période de poussée et repose sur des signes digestifs, généraux et des anomalies biologiques. La démarche est pluridisciplinaire, le médecin généraliste, le gastro-entérologue peuvent évoquer le diagnostic et orienter le bilan en fonction de signes évocateurs (31).

Devant la non spécificité des symptômes, un diagnostic différentiel doit être entrepris pour exclure d'autres pathologies telle que :

- les hémorroïdes
- un carcinome colique
- une colite aiguë pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*
- une amibiase
- des fistules intestinales non dues à la maladie de Crohn (32).

a) Clinique

Au niveau clinique, les symptômes évocateurs les plus fréquents sont des problèmes digestifs type douleurs abdominales souvent aiguës pouvant être confondues avec une crise d'appendicite, des nausées, des vomissements, des diarrhées.

De manière plus générale de la fatigue, un amaigrissement, des signes anémiques, une cassure de la courbe staturo-pondérale chez l'enfant pourront être observés en complément des signes digestifs. Même si ces derniers signes ne sont pas spécifiques à la maladie de Crohn, ils peuvent tout de même orienter le diagnostic (31).

b) Paraclinique

Au niveau biologique on recherchera une anémie par carence martiale pure ou associée à une composante inflammatoire par la réalisation d'une NFS (numération formule sanguine) et d'un dosage de la CRP, protéine C réactive augmentée lors d'une réaction inflammatoire.

Une recherche de l'état nutritionnel pourra orienter le diagnostic via la recherche d'une carence en vitamines et en micronutriments. Un dosage de la vitamine B12, des folates sériques et de l'albuminémie sera par conséquent réalisé (31).

Par la suite des examens endoscopiques digestifs seront primordiaux pour confirmer le diagnostic et localiser les lésions. Ainsi une endoscopie haute, une gastroscopie, une coloscopie, une sigmoïdoscopie ou une rectoscopie seront réalisées en fonction de la zone suspectée atteinte, avec la réalisation éventuelle d'une biopsie pour examen anatomopathologique.

Au niveau de l'imagerie une mise en évidence de liaisons transpariétales et discontinues appelées lésions « en carte géographique » (figure 13) permettra la plupart du temps de poser un diagnostic définitif (6) (10).



figure 13 : Ulcération en carte géographique (flèche), caractéristique d'une maladie de Crohn (33).

Par ailleurs si le diagnostic final reste difficile notamment en terme de distinction maladie de Crohn/rectocolite hémorragique, une recherche d'anticorps pourra être effectuée. Les ASCA (anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*) sont présents dans la maladie de Crohn et les pANCA (anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques périnucléaires) sont présents dans la rectocolite hémorragique (32).

II. Traitement médicamenteux

1. Stratégie thérapeutique

A l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement permettant de guérir de la maladie. Les traitements mis en place auront essentiellement une action symptomatique et viseront à réduire les complications. Un des objectifs principal est d'induire la cicatrisation de la muqueuse intestinale.

Le traitement variera en fonction de la nécessité de traiter soit une période de poussée (on cherchera alors à atteindre la rémission) soit de mettre en place une période d'entretien (c'est à dire maintenir la rémission sur le long cours). La localisation ainsi que l'intensité des atteintes pourra également influencer la thérapeutique.

Il n'existe pas de consensus officiel sur la stratégie thérapeutique à employer. Chaque praticien est libre de l'adapter comme il l'entend, il existe cependant deux grands types de stratégies. La méthode «step up» qui consiste à l'utilisation en escalade des molécules employées selon le degré de sévérité de la maladie et la méthode «top-down» qui est une stratégie plus agressive pour tenter de modifier l'histoire naturelle de la maladie en débutant généralement les anti-TNF assez tôt dans la prise en charge du patient. Aujourd'hui c'est cette stratégie qui est la plus favorisée par les cliniciens car elle serait la plus efficace pour réduire le nombre de poussées et prolonger une rémission (34).

En 2016, l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) a établi les dernières recommandations sous forme d'algorithmes de décisions thérapeutiques en fonction de l'intensité des manifestations pour aider au mieux les cliniciens (figure 14, 15, 16 et 17) (35).

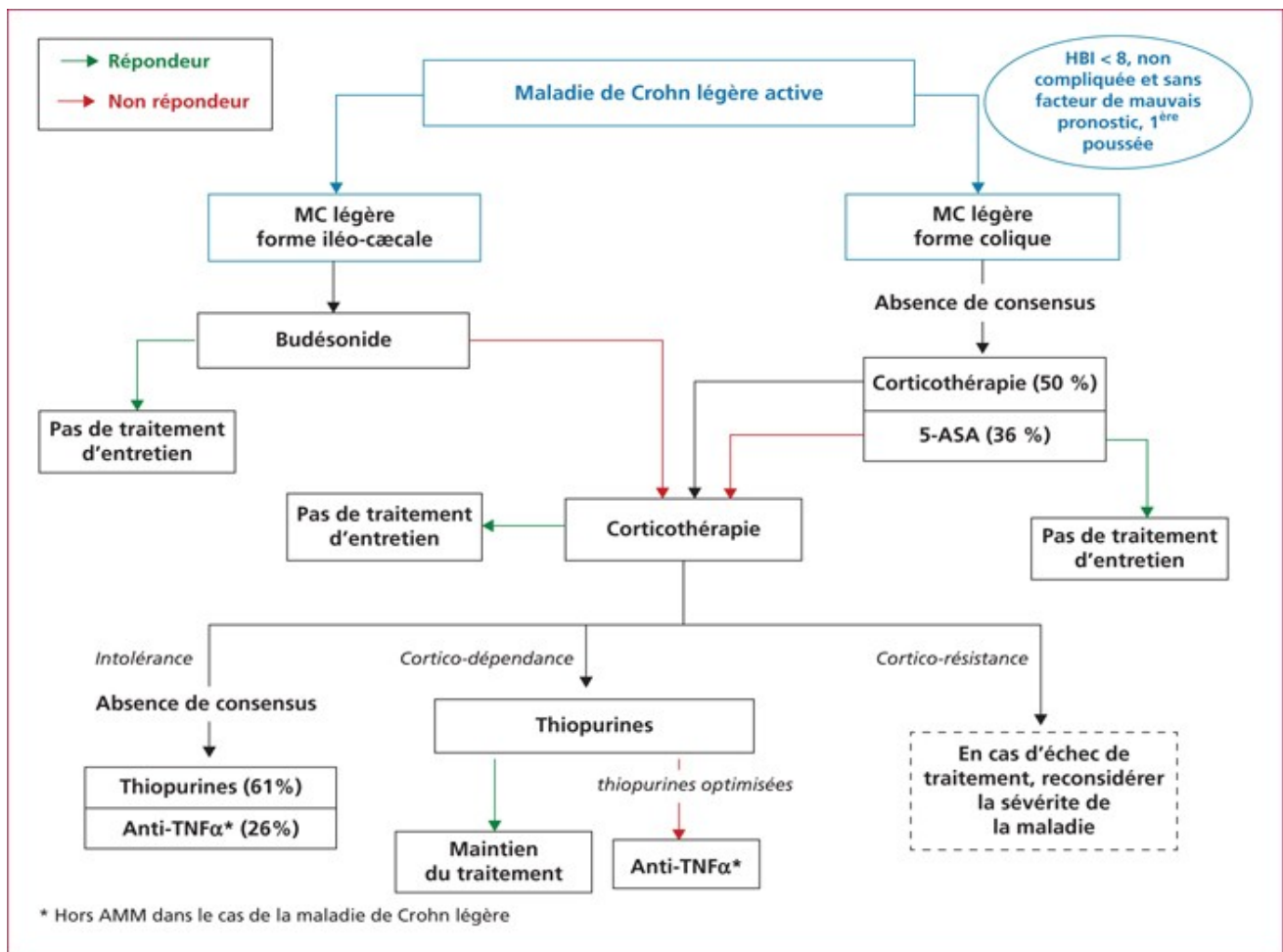


figure 14 : algorithme de décision thérapeutique pour une maladie de Crohn légère active : 1^{ère} poussée, HBI (indice de Harvey Bradshaw) inférieur à 8, forme non compliquée, pas de facteur de mauvais pronostic. (absence d'atteinte digestive haute, d'atteinte étendue du grêle, ainsi qu'iléale et rectale sévère) (35).

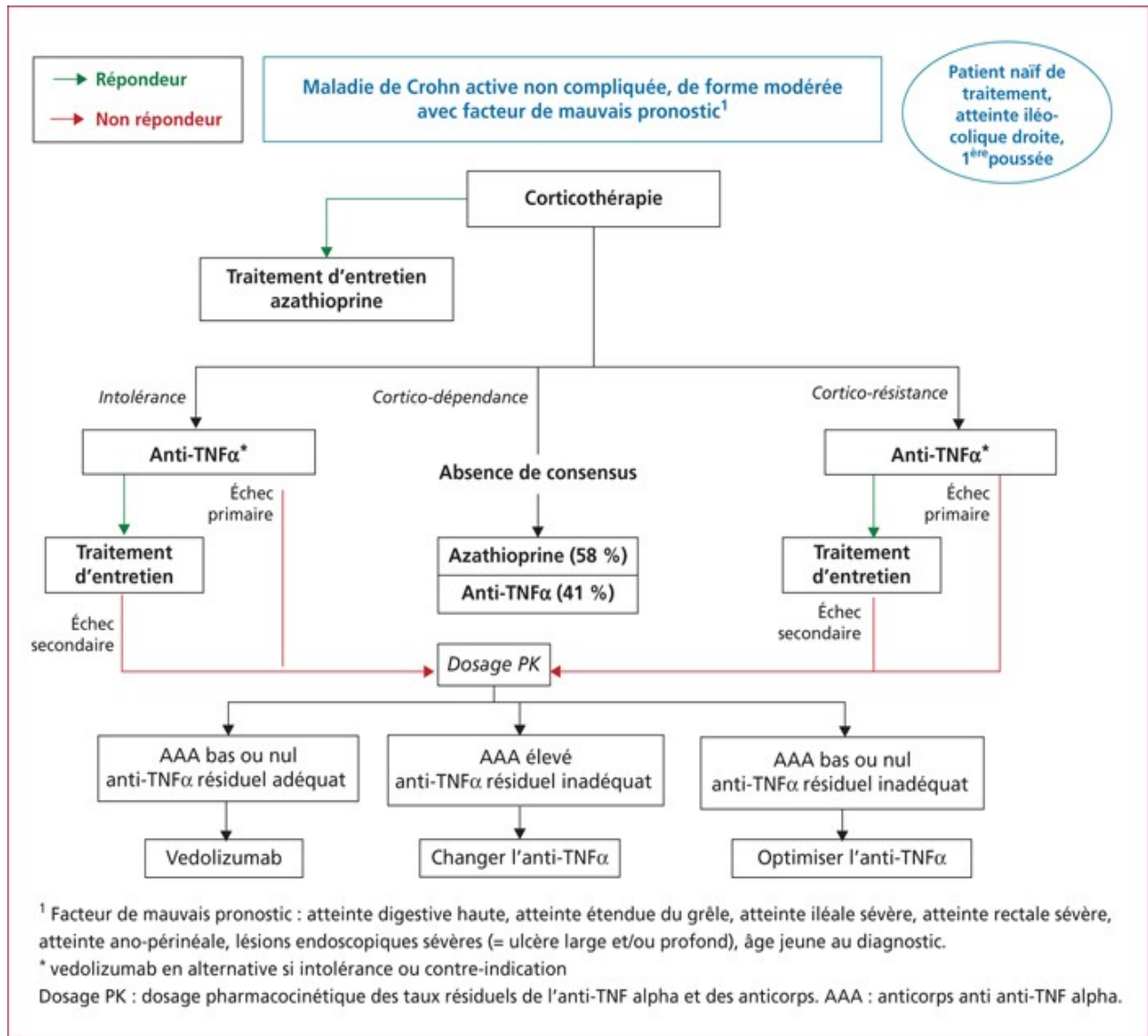


figure 15 : algorithme de décision d'une maladie de Crohn active non compliquée, de forme modérée au niveau iléo-colique droit avec au moins un facteur de mauvais pronostic (atteinte digestive haute, atteinte étendue du grêle, ainsi qu'iléale et rectale sévère) (35).

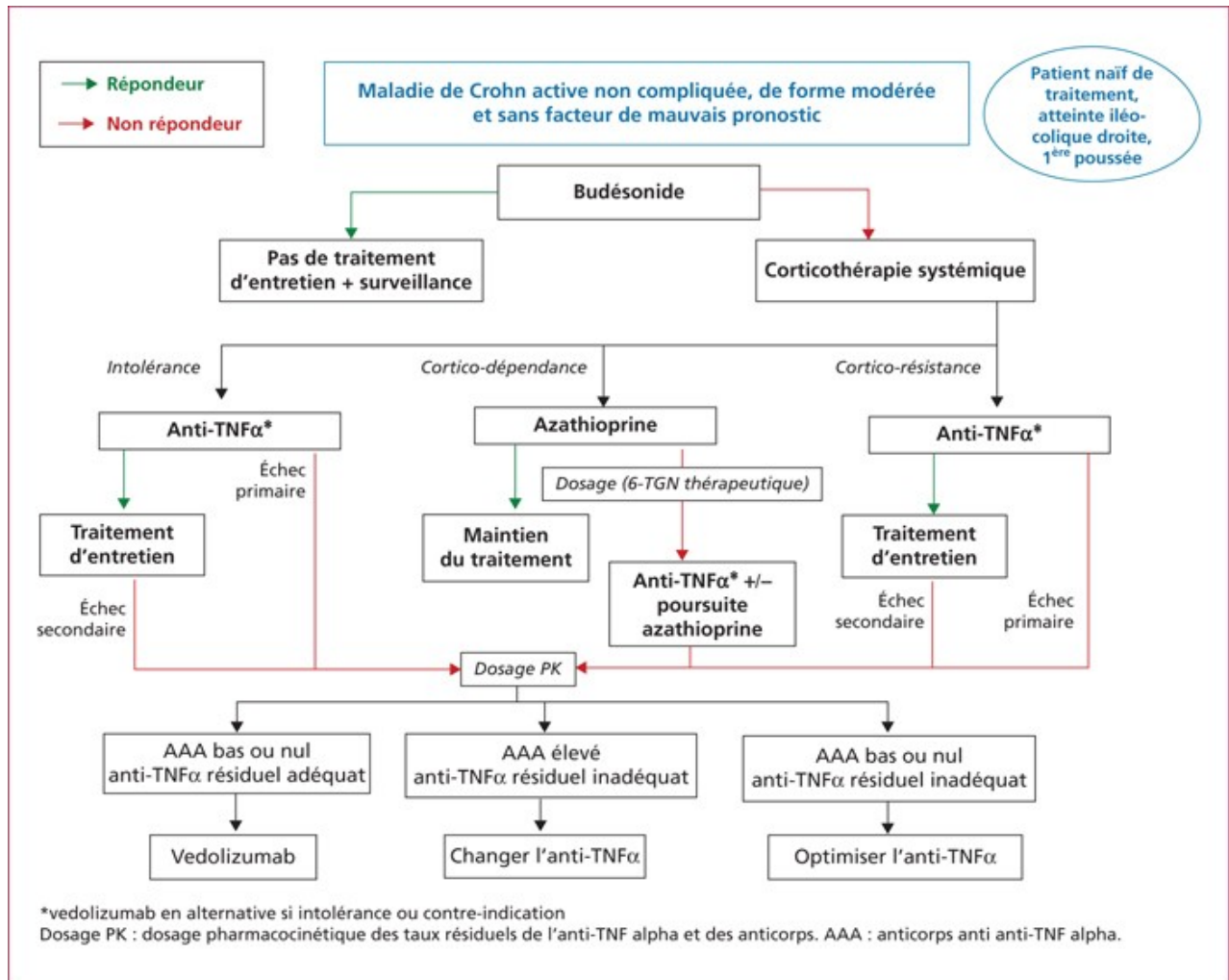


figure 16 : Maladie de Crohn iléo-colique droite active non compliquée, de forme modérée sans facteur de mauvais pronostic (35).

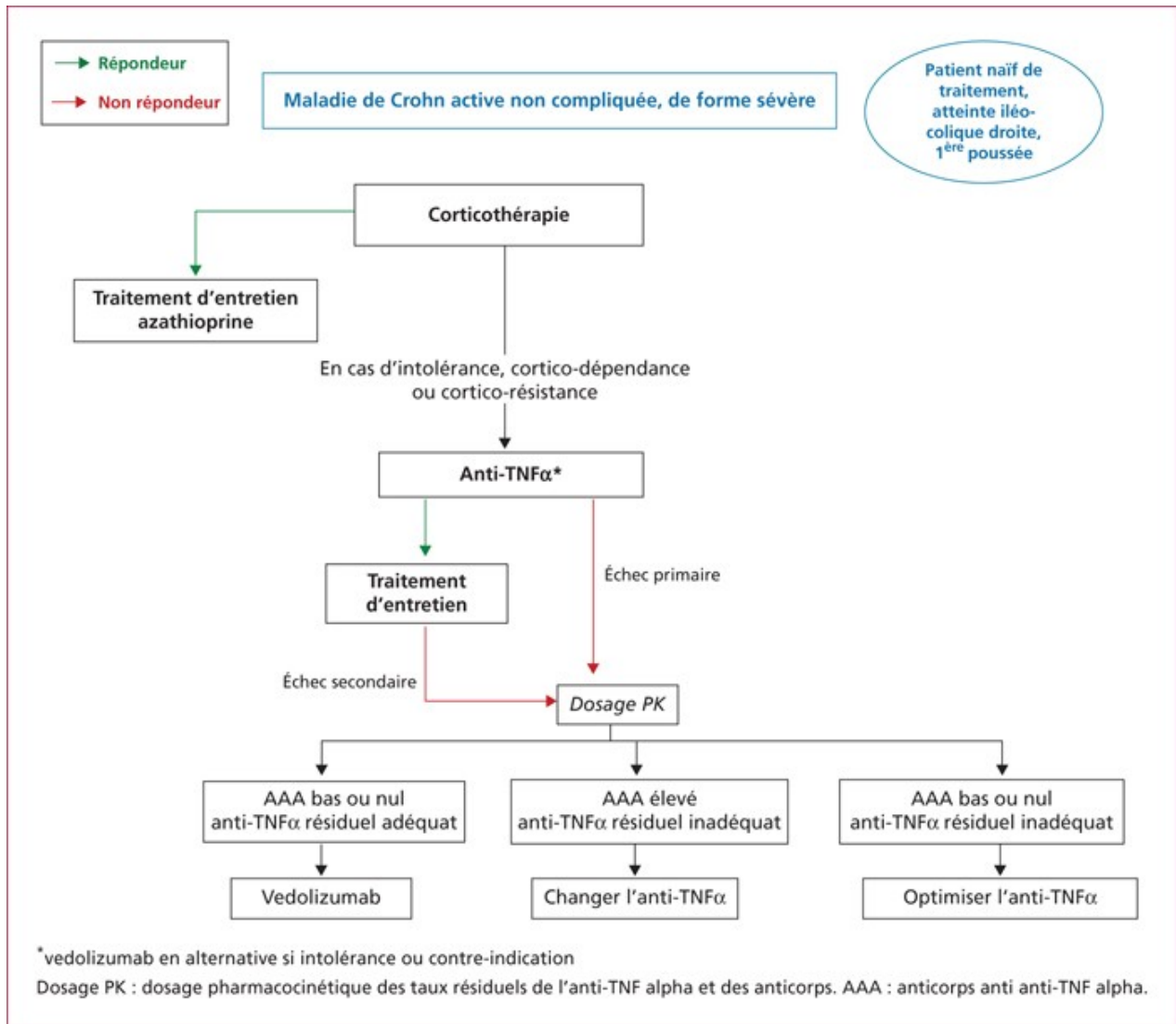


figure 17 : maladie de Crohn active iléo-colique droite non compliquée (35).

2. Description des options thérapeutiques

Dans cette présentation les molécules seront classées de manière suivante:

- les dérivés salicylés
- les corticoïdes
- les immunosuppresseurs
- les biothérapies
- les autres traitements moins utilisés

a) Les dérivés salicylés

Ce sont les traitements les plus anciens pour traiter la maladie. Ils auraient selon les dernières études un intérêt limité au vu de leur efficacité très modérée et de la survenue d'effets indésirables fréquents. Cependant des molécules ont tout de même une AMM (autorisation de mise sur le marché) pour le traitement symptomatique de la maladie pour les formes coliques et sont parfois utilisées chez certains malades (23) (35).

Sulfasalazine

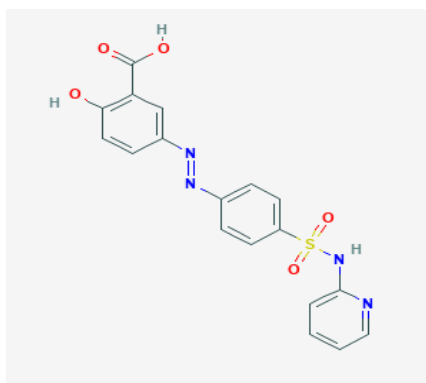


figure 18 : molécule de sulfasalazine (36).

Généralités:

La sulfasalazine est un anti-inflammatoire d'action intestinal utilisé préférentiellement dans la rectocolite hémorragique. Malgré son service médical rendu considéré comme faible, il est parfois utilisé dans la maladie de Crohn chez certains patients bon répondeurs surtout si la partie colique est la plus atteinte.

Le mécanisme d'action du produit est mal connu, on suppose que ce produit aurait des propriétés anti-inflammatoires, immunosuppressives et bactériostatiques.

Après son absorption orale, la molécule n'est que partiellement absorbée, ainsi les 2/3 de la dose administrée arrive au niveau du colon où les bactéries intestinales vont rompre le pont azoïque. (figure 19) Cette réaction va ainsi produire d'une part de la sulfapyridine et d'autre part l'acide 5-aminosalicylique qui posséderait les propriétés anti-inflammatoires (37) (38).

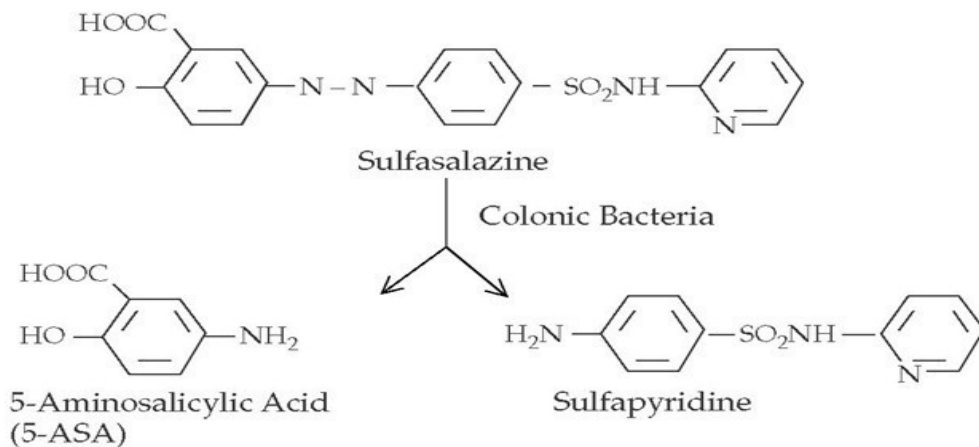


figure 19 : schéma de la réaction de transformation de la sulfasalazine par les bactéries intestinales (39).

La sulfasalazine inhiberait la production de superoxyde par les granulocytes et leur chimiotactisme au niveau de la zone inflammatoire.

Elle aurait une faible action au niveau des cyclooxygénases mais plutôt une action sur le métabolisme des prostaglandines et de l'acide arachidonique impliqués dans la réaction inflammatoire

In vitro il a été montré que cette molécule inhibe la prolifération des lymphocytes Natural Killer et des lymphocytes T impliqués dans la réponse immunitaire. Il a également été montré que la molécule inhibe la prolifération de certaines bactéries (40).

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents sont des maux de tête, des nausées, des douleurs gastriques, des agranulocytoses imposant l'arrêt du traitement, ou des syndromes de Steven Johnson.

Spécialité sur le marché et posologie :

SALAZOPYRINE® 500mg comprimés gastro résistants utilisés pour la phase d'entretien de la maladie. La posologie en traitement d'entretien est de 4 comprimés par jour en 2 prises pendant les repas pour éviter les douleurs gastriques (37) (41).

Contre-indications :

Les contre-indications sont l'hypersensibilité aux sulfamides et aux salicylés et un déficit en G6PD (Glucose-6-phosphate déshydrogénase)entraînant un risque d'hémolyse. Le produit est également contre indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés en raison de l'immaturation de leurs systèmes enzymatiques (37).

Mésalazine

Généralités :

Cette molécule est utilisée en traitement d'attaque ou d'entretien de la maladie de Crohn. La mésalazine correspond à l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) (figure 20)

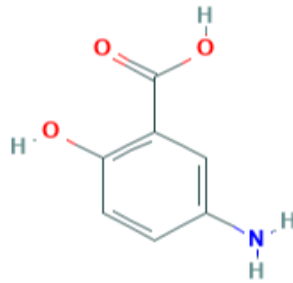


figure 20 : molécule de mésalazine (42).

Effets indésirables :

Les effets indésirables sont identiques à ceux de la sulfasalazine.

Les produits sur le marché :

PENTASA® : comprimés/sachets de granulés à 500 mg ou 1g. La posologie en traitement d'attaque pour l'adulte est de 2 à 4g/j (selon réponse au traitement) en 1 ou plusieurs prises à prendre au cours des repas pendant 4 à 8 semaines.

Chez l'adulte en traitement d'entretien la posologie 1 à 2g/j en 2 prises pour les comprimés et en 1 prise pour les sachets, pendant un repas. Les données d'utilisation sont limitées chez l'enfant (43).

FIVASA® : comprimés de 400 à 800 mg en traitement d'entretien de la maladie. Chez l'adulte la posologie est de 2,4 g/j, soit 6 comprimés de 400 mg ou 3 comprimés de 800

mg/j. Chez les enfants à partir de 6 ans la posologie est à adapter individuellement en débutant par des doses allant de 15 à 30 mg/kg/j en plusieurs prises. En pratique il est administré à la moitié de la dose des adulte pour les enfants de moins de 40 kg et à la dose adulte pour les enfants à partir de 40kg (44).

Contre-indications :

Les contre-indications sont les mêmes que la sulfasalazine.

b) Les corticoïdes

Généralités :

Ces traitements ont une efficacité bien établie pour traiter les poussées. Le bénéfice des corticoïdes a été démontré par de nombreuses études qui ont montré leur efficacité en Gastro-entérologie. Une première étude réalisée par The National Cooperative Crohn's disease chez 162 patients a montré que la rémission était de 60 % sous prednisone (0,50-0,75 mg/kg/j) contre 30 % sous placebo (NNT=3). La prednisolone n'a pas été évaluée dans ces études mais l'activité anti-inflammatoire étant comparable à celle de la prednisone, on peut estimer qu'elle possède une activité semblable à la prednisone pour induire une rémission (45) (46).

Une 2ème étude a été réalisé par l'European Coopérative Crohn's Disease sur 105 malades. La rémission a été atteinte pour 83 % sous 6-methylprednisolone (1mg/kg/j) contre 38 % sous placebo (NNT=2). Pour les formes ileo-caecal, le budesonide à 9 mg est le traitement de référence avec une rémission de 51 à 60 % avec un RR de 0,52 et un IC de [0,28-0,95] après 8 à 10 semaines (47).

On connaît à l'heure actuelle plusieurs mécanismes d'actions synergiques des corticoïdes. Le mécanisme le plus connu est dû à la liposolubilité de ces molécules. En effet ces dernières vont rentrer dans la cellule, se lier au segment du récepteur aux

glucocorticoïdes. Ce complexe va ensuite migrer dans le noyau et se fixer sur l'ADN et induire la synthèse de protéines comme la lipocortine qui a des propriétés anti-inflammatoires via l'inhibition de la phospholipase A2. Cette dernière permet la synthèse d'acide arachidonique participant à l'inflammation (figure 21). Les corticoïdes vont également inhiber d'autres synthèses comme celle de cytokines de l'inflammation ou du NF-κB qui ont eux un rôle majeur dans l'inflammation (48).

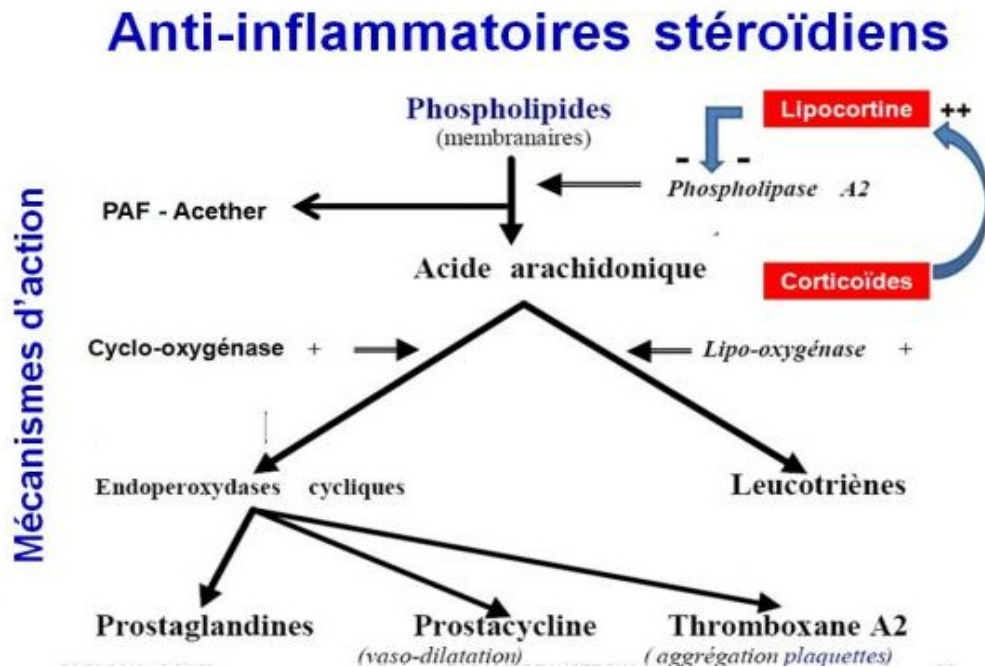


figure 21 : schéma résumé du mode d'action des corticoïdes : production de lipocortine induisant une inhibition de la phospholipase A2 responsable de la transformation des phospholipides en acide arachidonique jouant un rôle dans l'inflammation (49).

Les corticoïdes peuvent également au vu de leur liposolubilité se retrouver dans la membrane plasmique des cellules et perturber l'activité des transporteurs transmembranaires du sodium et du calcium ce qui influe sur l'activation des lymphocytes. Ceci a pour conséquence leur effet immunosuppresseur en particulier à forte dose (48).

Posologie :

Au niveau de la dose utilisée , on parle de posologie forte pour une dose de 1 mg/kg/j , moyenne pour une dose de 0,5 mg/kg/j et faible pour une dose de 0,1 mg/kg/j. Dans la pratique il est souvent recommandé de débiter par des doses fortes et de les diminuer progressivement lorsque l'inflammation est contrôlée . Ainsi entre 2 à 6 semaines de traitement la dose est progressivement diminuée de 10 mg/semaine puis de 5mg/semaine. Cependant la dose et le protocole utilisés varient selon l'état du patient et les habitudes du clinicien (4).

Dans le cas d'une réduction rapide des doses de corticoïdes de manière trop rapide, le processus inflammatoire biologique et clinique peut réapparaître à une intensité supérieure que précédemment. Malgré une très bonne efficacité, la résistance à la corticothérapie est possible. On ne parle de résistance que lorsque la dose utilisée est suffisante, si l'observance est bonne, si les molécules n'ont pas été changées de manière intempestives et si il n'y a pas eu d'interactions médicamenteuses.

En cas de reprise de la maladie soit après un arrêt, soit après un maintien de la corticothérapie. On parle de corticodépendance (48).

Effets indésirables :

Les effets indésirables sont nombreux sous corticoïdes. Ils sont dose et durée dépendantes, c'est une des raisons pour laquelle ils ne sont normalement utilisés que pour le traitement d'attaque de la maladie. Le principal effet indésirable est le risque infectieux en particulier postopératoires et opportunistes. On peut noter également une prise de poids, des œdèmes, un faciès cushingoïde, des troubles du sommeil, de l'humeur et une hyperphagie.

Au niveau métabolique un diabète induit, une rétention hydrosodée, de l'hypertension artérielle, une hypokaliémie et de l'ostéoporose ont été fréquemment observées chez les patients.

Au niveau oculaire, ces molécules sont connues pour favoriser une cataracte ou un glaucome.

Chez l'enfant un retard de la courbe staturo-pondéral est parfois observé (50).

Contre indications :

Il n'y a pas de contre indications absolue à l'utilisation des corticoïdes cependant ils seront à éviter avec les vaccins vivants atténués, dans le cas d'infections actives comme la varicelle, le zona ou l'herpès et dans le cas de pathologies psychiatriques non contrôlées par un traitement (50).

Prednisone, prednisolone, méthylprednisolone

Les spécialités sur le marché :

Les molécules systémiques utilisées en traitement d'attaque dans toutes les formes de maladie de Crohn sont la prednisone (CORTANCYL®) (figure 22), la prednisolone (SOLUPRED®) (figure 23), et la méthylprednisolone (figure 24) en comprimés.

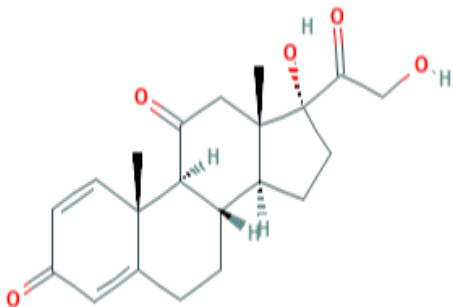


figure 22 : prednisone (51).

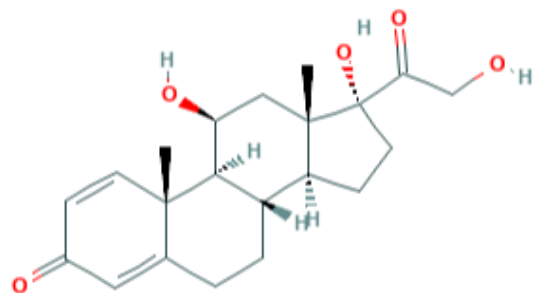


figure 23 : prednisolone (52).

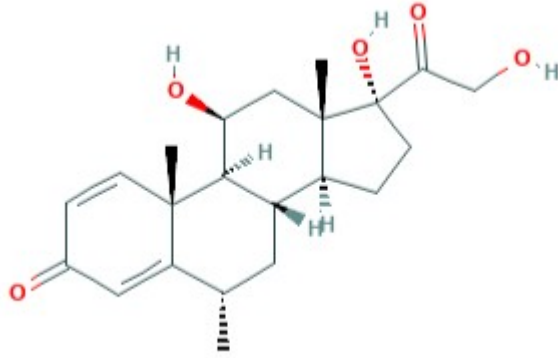


figure 24 : methylprednisolone (53).

En termes d'équivalence, il est à noter que 1 mg prednisone = 1 mg prednisolone = 0,8 mg méthylprednisolone.

Budésotide

Le traitement d'attaque intestinal avec AMM spécifique aux MICI est le budésotide (figure 25) sous les spécialités ENTOCORT® et MIKOCORT®

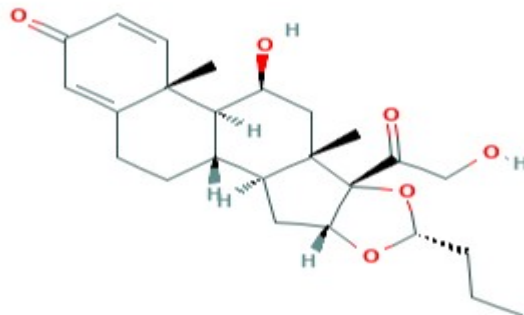


figure 25: molécule de budésotide (54)

Généralités :

Cette molécule est utilisée en traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant. Elle est également employée en période d'entretien de la maladie de Crohn pour une durée maximale de 9 mois dans l'attente de l'efficacité d'un traitement immunosuppresseur. Son utilisation est également recommandée dans le traitement de substitution de la prednisolone chez les patients corticodépendants à des doses inférieures ou égales à 30 mg/j de prednisolone ou équivalent

Posologie :

Après son administration orale, le budésonide est rapidement absorbé au niveau de l'iléon et du côlon ascendant. Cette molécule est intéressante du fait de sa biodisponibilité réduite, ce qui diminue la survenue des effets indésirables cités précédemment. La biodisponibilité systémique est de l'ordre de 9 à 12% chez un sujet sain. Chez un patient atteint d'une maladie de Crohn active la biodisponibilité systémique est d'environ 12 à 20% et atteint 9 à 12% après 2 mois de traitement.

L'arrêt du traitement doit se faire progressivement en diminuant progressivement les doses de budésonide avec une réduction par paliers mensuels de 3 mg/j.

En traitement d'attaque la dose recommandée est de 3 gélules (soit 9 mg) en une seule prise le matin, pendant 2 mois cependant la réponse thérapeutique optimale est le plus souvent atteinte en 2 à 4 semaines.

En prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après un traitement d'attaque ou pour un entretien chez un patient corticodépendants, la posologie est de 2 gélules (soit 6 mg) jusqu'à 9 mois avec diminution progressive de la posologie.

Contre-indications :

Les contre-indications sont les états infectieux, les vaccins vivants atténués, les états psychotiques non contrôlés par un traitement (55).

Hydrocortisone acétate

L'hydrocortisone acétate (COLOFOAM®) (figure 26) en mousse rectale est utilisée de manière topique pour la maladie de Crohn colique.

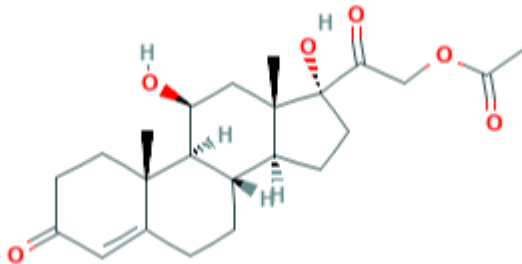


figure 26 : molécule d'hydrocortisone acétate (56).

Mode d'administration :

Pour l'administration il est recommandé une application par jour, en position allongée pendant 2 à 3 semaines puis une application un jour sur deux si besoin.

Contre-indications :

Les contre-indications sont les mêmes que pour la corticothérapie générale mais il existe également des contre-indications topiques tel que une obstruction, un abcès, une

perforation, une péritonite, une anastomose intestinale récente ou une fistule extensive (57).

c) Les immunosuppresseurs

Azathioprine et 6-mercaptopurine

Généralités :

Ils sont utilisés historiquement comme le traitement de référence de la rémission pour les patients corticodépendants pour le maintien de la rémission et sont de moins en moins prescrits seuls mais plutôt en association avec les anti-TNF pour éviter l'immunisation contre ces derniers.

L'azathioprine est une prodrug de la 6-mercaptopurine qui est inactive (figure 27). Pour s'activer elle nécessite une captation intracellulaire et une conversion en thioguanine nucléotides (TGN). Cette molécule inhibe la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase entraînant ainsi une inhibition de la synthèse de novo des purines. De plus la TGN peut provoquer des cassures de brins d'ADN, un blocage du cycle cellulaire et une apoptose des lymphocytes T.

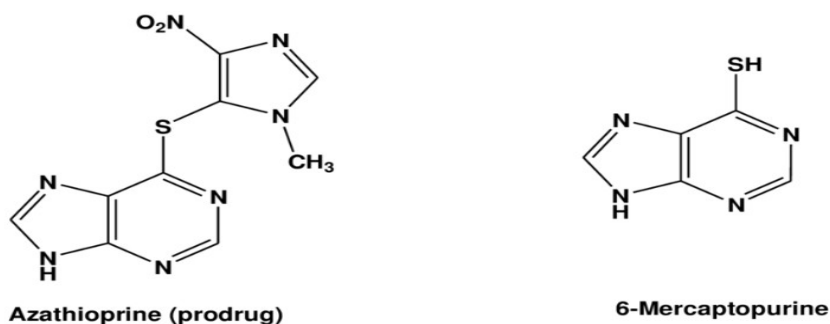


figure 27: molécule d'azathioprine, prodrug de la 6-Mercaptopurine (58).

Les effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents des thiopurines sont des céphalées, des troubles digestifs et de la fièvre surtout en début d'utilisation. La cytopénie (en particulier la thrombocytopénie) est également un effet indésirable fréquent surtout chez les patients ayant une mutation de la thiopurine S-méthyltransférase (TMTP). Par conséquent la prise de ce traitement nécessite un dosage hebdomadaire des plaquettes pendant les 2 premiers mois de traitement, à 3 mois puis tous les 3 mois. Une hépatotoxicité est également possible, c'est pourquoi un bilan hépatique trimestriel sera réalisé. Un risque d'infection modérée est également présent ce qui justifie une mise à jour du calendrier vaccinal pour les vaccinations courantes, contre le pneumocoque et l'hépatite B et la grippe de façon annuelle. Un surrisque de cancer de la peau est aussi présent, ce qui nécessite une surveillance annuelle par un dermatologue. Des cas de lymphomes ont été répertoriés (59).

Posologie :

Les 2 molécules principales sont l'azathiopine (IMUREL®) utilisée à 2,5 mg/kg/j par voie injectable ou orale et la 6-mercaptopurine (PURINETHOL®) à 1,5 mg/kg/j.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de ces molécules avec un délai d'action estimé à 3 mois avec des taux de rémission de 30 à 50 % à 1 an (60).

Cependant la durée de traitement est mal définie car le risque de rechute est important et estimé à 14 % à un an, 53 % à 3 ans, et 63 % à 5 ans (61).

Contre-indications:

Ces molécules ne doivent pas être associées à de l'allopurinol et du febuxostat car ils augmentent la toxicité médullaire du produit. Les vaccins vivants atténués (rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, BCG, fièvre jaune) sont contre-indiqués sauf au cas par cas après avis médical et cela jusqu'à 6 mois après l'arrêt du produit (59) (62).

Méthotrexate

Généralités

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique (figure 28) il est moins utilisé en monothérapie, malgré une efficacité démontrée avec 39 % contre 19 % sous placebo ($p=0,02$). Il est parfois utilisé par certains praticiens mais n'apparaît pas forcément dans les dernières recommandations (63).

Il appartient à la classe des agents cytotoxiques antimétabolites. Il agit comme un leurre de l'acide folique par inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase ce qui a pour conséquence d'empêcher la réduction de l'acide folique en acide tétrahydrofolique puis en acide folinique actif. Ce qui perturbe la synthèse des bases puriques (adénine, guanine) et des bases pyrimidiques (thymidine, cytosine) et donc de la synthèse de l'ADN (64).

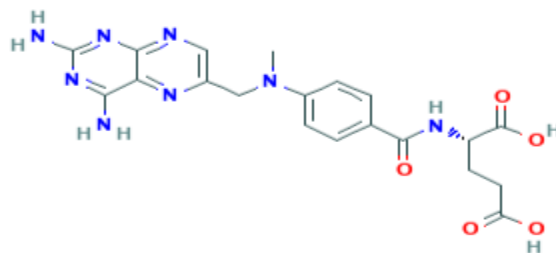


figure 28 : molécule de méthotrexate (65).

Effets indésirables :

Les effets indésirables sous méthotrexate sont très nombreux. Les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux et une inhibition du système hématopoïétique nécessitant une surveillance biologique. Avant l'instauration du traitement une NFS, un bilan hépatique et rénal ainsi qu'une radiographie thoracique pour détecter une tuberculose latente seront réalisés.

Pendant le traitement, au moins une fois par mois pendant les six premiers mois, puis tous les trois mois, un suivi spécifique devra être entrepris. Ainsi une surveillance de la bouche et de la gorge dans le but de détecter une modification des muqueuses sera à prévoir. Une numération formule sanguine est aussi souvent recommandée au vu de la chute brutale du taux de leucocytes et de plaquettes qui peut être observé. Enfin pour compléter les examens, la fonction hépatique et rénale sera surveillée. Le clinicien et le patient devront être également attentifs aux signes d'infections (66).

Posologie :

Le méthotrexate (METOJECT®) est dosé à 25 mg par semaine en sous cutané ou intramusculaire. Le délai d'action estimé à 1 mois Une supplémentation orale en acide folique est recommandé à distance du traitement (24 à 48 h) par voie orale à la dose de 10 ou 15 mg (26) (59).

Contre indications :

Les contre-indications à la prise de ce produit sont l'insuffisance rénale, hépatique et respiratoire sévère, la grossesse, l'allaitement.

Ce traitement ne doit également pas être utilisé avec les vaccins vivants atténués, le probénécide, le triméthoprim (seul ou associé au sulfaméthoxazole), la phénylbutazone, l'acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, et les anti-

inflammatoires lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 20mg/semaine (59) (66).

d) Les biothérapies

Les biothérapies ont vu le jour au début des années 2000. Elles s'opposent aux médicaments «classiques» issus de la chimie. Ce sont des protéines produites par des organismes vivants cellulaires, utilisées dans un but thérapeutique. Elles sont produites dans des bioréacteurs à partir de cultures de bactéries ou de cellules animales dont les gènes ont été modifiés pour produire les anticorps d'intérêt qui sont par la suite extraits et purifiés. Ces traitements ont permis de réduire de manière considérable la mortalité, la morbidité et d'améliorer la qualité de vie des malades (67) (68).

De manière générale, il existe 4 types d'anticorps utilisés en thérapeutique avec pour chacun leur propre nomenclature: les anticorps murins («o-mab»), chimériques («xi-mab»), humanisés («zu-mab») et humains («u-mab»). Progressivement on est passé des anticorps murins très immunogènes, aux anticorps chimériques (60 à 70% humains) moins immunogènes, puis aux anticorps humanisés (plus de 90% humains), à enfin totalement humains.

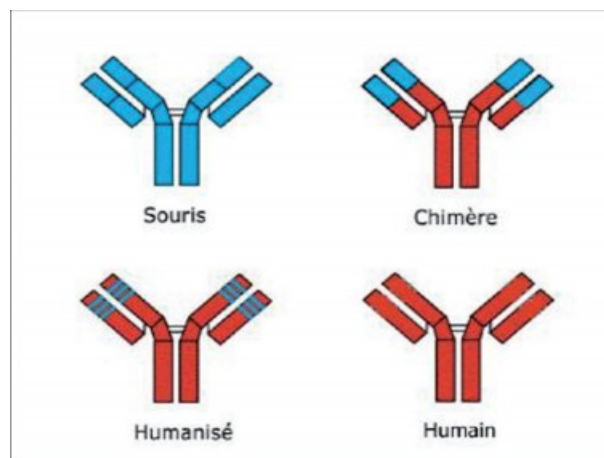


Figure 29 : les différents types d'anticorps utilisés en thérapeutique (anticorps chimérique, humanisé et humain) (69).

Les anti TNF α

Généralités :

L'inflammation chronique est causée par un défaut de régulation de la réponse immunitaire. Dans la maladie de Crohn c'est le maintien en quantité importante d'une concentration sérique ou tissulaire de TNF α qui entretient cette inflammation. Il est secrété par les cellules endothéliales, les lymphocytes et d'autres tissus sous l'influence de nombreuses cytokines ou médiateurs comme l'interleukine-1, l'interleukine-2, et l'interféron- γ (70) (71).

Les anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique sont des anticorps totalement ou partiellement humanisés mais peuvent être également des protéines chimériques se comportant comme des récepteurs solubles qui vont permettre de neutraliser le TNF α sérique et donc de diminuer l'inflammation (70).

Le TNF α est capable de se lier à deux types de récepteurs : le récepteur TNFR1 (p55) impliqué dans l'apoptose et le récepteur TNFR2 (p75) impliqué dans la prolifération cellulaire (figure 30). Ces récepteurs sont exprimés de manière variable selon les conditions physiologiques ou pathologiques à la surface de toutes les cellules nucléées. Les anticorps utilisés ciblent le TNF α soluble (il est alors neutralisé) mais également le TNF α présent sur les cellules émettrices. Ceci va permettre de neutraliser le TNF α mais également de détruire par la cytotoxicité dépendant des anticorps et l'action du complément la cellule cible sur laquelle le TNF α est fixé. Les anticorps monoclonaux utilisés dans les maladies inflammatoires sont l'infliximab (REMICADE®), l'adalimumab (HUMIRA®), le golimumab (SIMPONI®) et le certolizumab pegol (CIMZIA®). Cependant ces deux derniers n'ont pas d'AMM dans la maladie de Crohn et ne sont pas utilisés dans cette indication. Il existe un récepteur soluble du TNF α : l'éta nercept (EMBREL®) qui n'est pas actif dans la maladie de Crohn (70) (71).

Inhibition de l'action du TNF

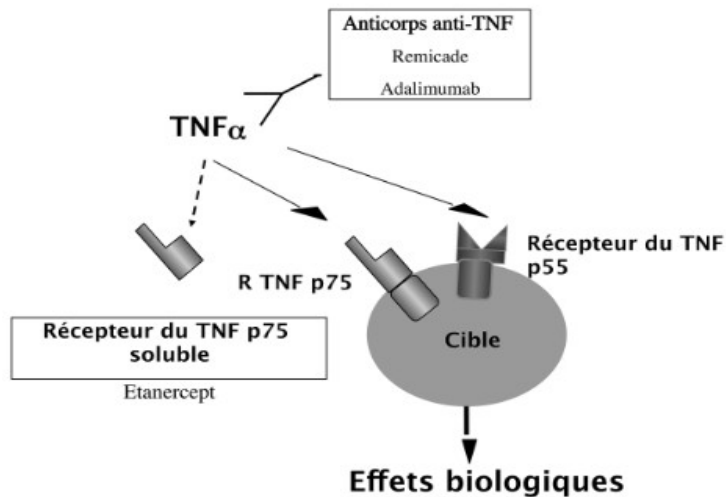


figure 30 : Récepteurs du TNF α et mode d'action des anti TNF α (70).

Les anti TNF α ont augmenté de manière considérable la qualité de vie des malades et sont recommandés lors d'échec des immunosuppresseurs, en cas de facteurs de mauvais pronostic en particulier en cas d'altération de la paroi intestinale ou de lésions anopérinéales. Ce sont les biothérapies qui ont montré la plus grande efficacité clinique. Selon l'essai ACCENT-1 qui a testé l'infliximab sur des patients en échec thérapeutique, la rémission était de 35 % à un an contre 15% dans le groupe placebo (72).

Dans le cas d'une maladie de Crohn fistulisante intestinale ou anopérinéale l'efficacité de l'infliximab a également été démontrée sur 94 patient avec une fermeture de fistule pour 55 % des patients contre 13 % sous placebo (73).

Pour l'adalimumab, son efficacité a été montrée par l'étude CLASSIC-I avec des taux de rémission de 36% à un mois contre 12% sous placebo. De la même façon le taux de rémission à un an était de 36% contre 12% dans le groupe placebo ($p < 0,05$) (74).

Le certolizumab a montré également son efficacité pour l'induction et l'entretien dans la maladie mais il ne possède pas pour l'instant d'AMM en France contrairement aux Etats-Unis ou à la Suisse (59).

Pour simplifier selon un ensemble d'études, l'efficacité est semblable entre les 2

anticorps (adalimumab et certolizumab) avec 1/3 de répondeurs complets et prolongés, 1/3 de patients améliorés ou répondeurs transitoires et 1/3 de patients non répondeurs ce qui en font les traitements les plus efficaces de la maladie (75).

Effets indésirables :

En dehors d'un prurit, d'une douleur et d'un gonflement au point d'injection, le principal danger des anti-TNF α est la survenue possible d'infections à germe intracellulaire en particulier en début de traitement. Une attention particulière sera portée sur les infections pulmonaires en particulier sur la réactivation de la tuberculose latente. Par conséquent une radiographie de thorax et un test IGRA (Interferon Gamma Release Assays) seront réalisés pour déterminer la présence d'une tuberculose latente ou non. Le traitement sera également à éviter en cas d'hépatite B active. Ces risques doivent être dépistés avant toute instauration de traitement. De plus le calendrier vaccinal sera mis à jour en particulier la vaccination anti-pneumocoque et le vaccin anti-grippal saisonnier.

Des syndromes de démyélinisation, de Guillain-Barré ou de mononévrite optique ont été recensés sous ce traitement. Enfin une hépatotoxicité surtout sous infliximab, des neutropénies transitoires et des éruptions cutanées peuvent apparaître. Le risque de mélanome pourrait être augmenté mais cela est contradictoire selon les études (59) (67).

Spécialités et posologie :

Le premier anticorps monoclonal ayant eu l'AMM est l'infliximab (REMICADE®) en poudre pour solution injectable, c'est un anticorps chimérique avec des régions variables murines (25%). Il est réservé à un usage hospitalier et est administré en intraveineuse en induction à la dose de 5 mg/kg à S0, S2, S6 puis tous les 2 mois si le patient est répondeur. Ses biosimilaires sont FLIXABI®, INFLECTRA®, REMSIMA® et

ZESSLY®.

Le deuxième anticorps avec AMM est l'adalimumab (HUMIRA®). C'est un anticorps monoclonal sous forme de seringue ou stylo prérempli totalement humain utilisé en injection sous cutanée de 160 mg à S0, 80 mg à S2 puis 40 mg tous les 15 jours si le patient est répondeur. Les biosimilaires disponibles sont AMGEVITA®, HALIMATOZ®, HULIO®, HYRIMOZ®, HEFIVA®, IMRALDI® et SOLYMBIC® (48) (59).

Contre indications

Les contres indications sont les infections opportunistes et sévères. Une tuberculose latente ainsi qu'une insuffisance cardiaque modérée à sévère (76).

Inhibiteur d'intégrine $\alpha_4\beta_7$

Généralités :

Le védolizumab est inhibiteur d'intégrines $\alpha_4\beta_7$. C'est un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin ayant montré son efficacité dans la maladie de Crohn modérée à sévère. Il s'agit d'un anticorps monoclonal 100% humanisé qui se lie de manière spécifique à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ permettant aux lymphocytes T auxiliaires de migrer au niveau intestinale. Ainsi le védolizumab en se liant à cette intégrine (figure 27) inhibe l'adhésion de ces cellules à la molécule-1 d'adhérence des cellules endothéliales intestinales (MadCAM-1) et empêche donc ainsi les lymphocytes T de migrer vers le tractus gastro-intestinal ce qui a pour objectif de diminuer l'inflammation locale (77).

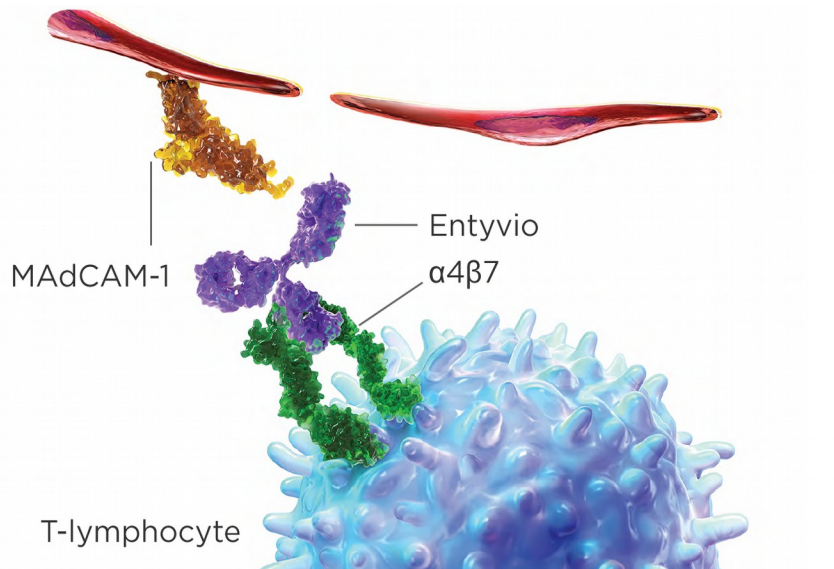


figure 31: vedolizumab (Entyvio®) lié à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ (78).

Cet anticorps d'usage hospitalier n'est pas utilisé en traitement d'attaque mais plutôt en rémission. Il est utilisé lorsque que les traitements conventionnels (corticoïdes, immunosuppresseurs et anti-TNF α) ne suffisent pas. Dans ce cas le traitement n'est pas remboursé. En revanche, si le patient possède une contre-indication à l'utilisation des traitements conventionnels le traitement est alors remboursé.

Il a été montré que 14,5% des patients sous vedolizumab étaient en rémission après 6 semaines de traitement contre 6,8 % dans le groupe placebo ($p=0,02$) (300 mg à S0, S2, S3), à 52 semaines la rémission était de 59% contre 21,6% pour le placebo ($p<0,001$) (79).

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions au point d'injection avec un prurit, une éruption cutanée, une augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque. Des infections en particulier de la sphère ORL, urinaire ou intestinale peuvent se déclarer. Des céphalées, nausées, de la fièvre, de la fatigue, de la toux et

une arthralgie ont été aussi recensées.

Posologie :

La posologie est de 300 mg en perfusion à S0, S2, S6 puis tous les 2 mois. Si aucune réponse n'est observée, une administration du produit pourra être réalisée à 10 et 14 semaines et interrompue si un bénéfice thérapeutique n'est pas présent. Pour les patients ayant échappé au traitement, une augmentation de la fréquence avec une perfusion tous les mois peut être envisagée.

Précautions d'emploi et contre-indications :

Au vu des effets immunosuppresseurs, un bilan d'infections chroniques (sérologie hépatite B et VIH) ainsi qu'une radiographie pulmonaire, une IDR et un quantiféron pour détecter une tuberculose latente seront entrepris par le clinicien. Une infection à cytomegalovirus, une septicémie, une listériose ou une leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP) seront également à rechercher avant la mise en place du traitement.

De la même manière que pour les anti-TNF α , les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués et doivent être étudiés au cas par cas lors de la prise concomitante du traitement. Aucune interaction majeure n'a été détectée avec les autres immunosuppresseurs qui pourront être associés avec précaution (80).

Inhibiteur d'IL-12 et d'IL-23

Généralités :

Le STELARA[®](Ustekinumab) même s'il était déjà utilisé dans des maladies inflammatoires comme le psoriasis, a été le premier inhibiteur d'interleukine IL-12 et IL-

23 à décrocher une AMM dans la maladie de Crohn en 2016 pour traiter ses formes modérées à sévères. Cet anticorps monoclonal est utilisé chez l'adulte qui n'a pas répondu de manière suffisante ou qui présente une contre-indication aux traitements standards.

Une anomalie de la régulation des interleukines IL-12 et IL-23 a été associée à des maladies immunitaires, telles que le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn. Ces interleukines sont produites par les cellules présentatrices d'antigènes comme les macrophages ou les cellules dendritiques et ont un rôle majeur dans le fonctionnement du système immunitaire, en particulier de l'inflammation. Ainsi l'IL-12 active les cellules natural killer (NK) et permet la différenciation des lymphocytes T CD4+ vers le phénotype T helper 1 (Th1). L'IL-23 quant à lui est capable d'induire la différenciation en lymphocyte T helper 17 (Th17) (figure 32). Ces lymphocytes ont un rôle direct dans la réaction inflammatoire.

L'ustekinumab se lie de manière spécifique à la sous-unité protéique p40 commune aux interleukines 12 et 23 qui permet à ces cytokines de se lier au récepteur IL-12R β 1 exprimé à la surface des cellules immunitaires. Par conséquent, les interleukines en question ne peuvent plus se fixer sur ces cellules. Elles ne peuvent plus s'activer et la réaction immunitaire inflammatoire est par conséquent limitée. Il a donc été montré chez les patients une diminution des marqueurs inflammatoires comme la protéine C-réactive (CRP) que ce soit durant la phase d'induction ou la phase d'entretien (81).

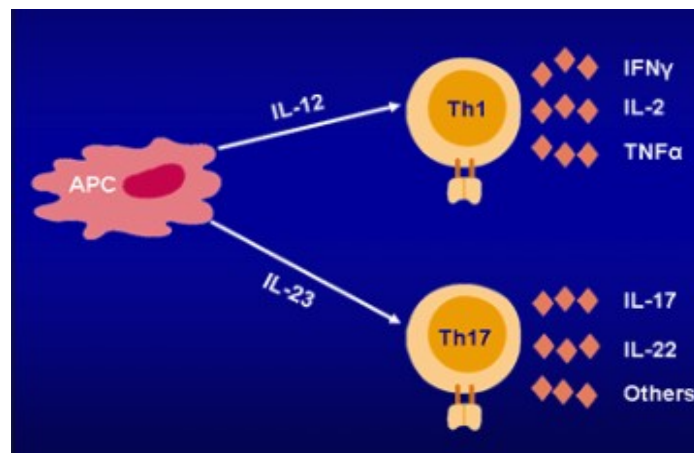


figure 32 : Mécanisme inflammatoire mettant en cause les interleukines 12 et 23 (82).

En terme d'efficacité, la rémission a été atteinte à 6 semaines pour 33,7 % des patients à la dose de 6 mg/kg et pour 34,3% des patients à la dose de 130 mg contre 21,5 % sous placebo ($p=0,003$ et $0,002$ respectivement). A 8 semaines cela est atteint pour 37,8 % des patients pour la dose de 6mg/kg et pour 33,5 % pour une dose de 130 mg. La rémission sous placebo quant à elle était atteinte pour 20,2 % sous placebo ($p\leq 0,001$). L'objectif de rémission était considéré comme atteint si le score CDAI était réduit d'au moins 100 points et si le score initial était au minimum de 150 (83).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue, des rhinopharyngites, des céphalées, des vertiges, des diarrhées, des nausées, des vomissements, des dorsalgies, des myalgies, des arthralgies et enfin un érythème, une douleur et un prurit au site d'injection.

Produit sur le marché et posologie

La posologie recommandée pour l'ustekinumab (STELARA®) comprend une dose initiale d'environ 6 mg/kg en perfusion intra-veineuse pour la première administration. La première dose sous-cutanée de 90 mg devra être administrée 2 mois plus tard et le traitement d'entretien tous les 2 ou 3 mois suivants (81).

e) Autres traitements

D'autres traitements sont utilisés dans une moindre mesure en thérapeutique comme par exemple : les antibiotiques qui ne sont recommandés qu'en cas de complications septiques, d'abcès intestinaux et d'atteinte anopérinéale (fissure, fistule anale) ou pour éviter des récives post-opératoires. Les molécules les plus utilisées sont la

ciprofloxacine, le métronidazole et les céphalosporines de 3ème génération qui ont une efficacité pour la cicatrisation en particulier lorsqu'ils sont associé à des anti TNF α (59).

En ce qui concerne le traitement symptomatique de la diarrhée, l'utilisation d'anti-diarrhéique pose débat car suspectée de causer une irritation intestinale en particulier le SMECTA® et le racécadotril (TIORFAN®). Cependant au vue de la bonne efficacité et de la bonne tolérance dont il fait preuve, le lopéramide (IMODIUM®) devra être préférentiellement conseillé (84).

III. Qu'en est-il du «cannabis thérapeutique» dans la maladie de Crohn ?

1. Système endocannabinoïde et cannabinoïdes

a) Introduction

Le cannabis (*Cannabis sativa*) est une plante utilisée depuis l'antiquité pour ses différentes propriétés nutritives et pharmacologiques. Cependant, depuis les années 40, elle est considérée comme une drogue au vu de ses effets psychoactifs. Son usage est alors devenu illicite dans certains pays. Cependant après la mise en évidence du système endocannabinoïde dans les années 90, un regain intérêt pour le cannabis a refait surface au niveau médical sous le nom de «cannabis thérapeutique» (85) (86).

Toutefois, ce terme est un abus de langage. En effet, les molécules étudiées comme potentielles principes actifs sont extraites de plante et ne concernent pas le cannabis dans sa globalité. De plus le «cannabis thérapeutique» ne peut pas apporter les garanties d'un médicament tant le processus de contrôle d'analyse et de validation est conséquent avant l'obtention d'une AMM. Aujourd'hui, un seul médicament à base de principes actifs issus du cannabis possède une AMM, mais n'est pas disponible en France. Il s'agit du SATIVEX® utilisé pour soulager la spasticité de sclérose en plaques dans de nombreux pays européens ainsi qu'au Canada. D'autres produits sont en ATU en France comme le MARINOL® indiqué pour les douleurs de chimiothérapie et l'EPIDYOLEX® utilisé pour des formes rares d'épilepsies (87).

b) Les récepteurs endocannabinoïdes

Le système endocannabinoïde est composé de récepteurs aux cannabinoïdes, de cannabinoïdes agonistes ou antagonistes à ces récepteurs et enfin d'enzymes capables de réguler les taux de cannabinoïdes.

L'Homme, mais également de nombreux mammifères, possèdent à la surface de leurs cellules ces récepteurs aux cannabinoïdes (récepteurs CB), en particulier au niveau du système nerveux central mais également sur de nombreux autres tissus et organes périphériques. Le système est composé majoritairement des récepteurs CB1 et CB2 découverts respectivement en 1990 et 1993 (88) (89).

Plus récemment il a été montré que le système endocannabinoïde ne se limite pas qu'aux récepteurs CB. D'autres récepteurs comme les récepteurs vanilloïdes TRPV1, les récepteurs GPR55 (G protein-coupled receptor 55) et les récepteurs PPARs (peroxisome proliferator-activated nuclear receptors) sont aussi impliqués. Un système enzymatique complexe a aussi été mis en évidence, en particulier l'enzyme FAAH (fatty acid amine hydrolase) capable de dégrader certains cannabinoïdes (90).

Les effets observés au niveau de l'organisme sont différents selon le type de récepteur activé, la nature cellulaire, la dose et l'état général de l'organisme.

Les récepteurs CB1 sont plutôt impliqués dans les effets psychotropes liés à la consommation de cannabis et sont présents majoritairement au niveau du cerveau. Ils peuvent également être trouvés en quantité moins importante dans les tissus périphériques comme les testicules, l'utérus, le système immunitaire, l'intestin, la vessie, les cellules de la rétine et les cellules endothéliales. Les récepteurs CB2 quant à eux sont exprimés en majorité dans les cellules immunitaires et possèdent des propriétés plutôt immunomodulatrices. (figure 33) (91) (92).

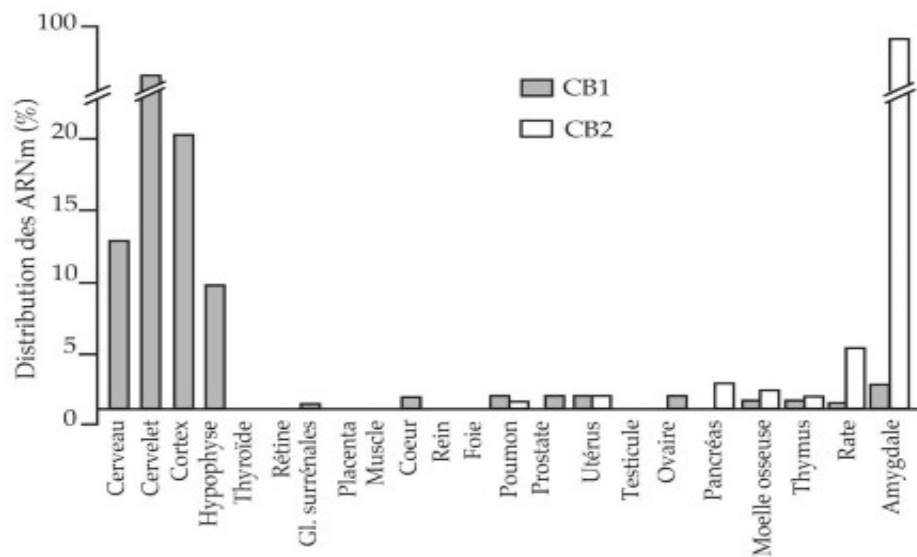


figure 33 : Niveau d'expression des récepteurs CB1 et CB2 dans différents tissus de l'organisme (93).

c) Les cannabinoïdes

Les récepteurs aux cannabinoïdes sont activés par des cannabinoïdes classés en 3 familles :

- Les cannabinoïdes endogènes
- Les cannabinoïdes exogènes naturels ou phytocannabinoïdes
- Les cannabinoïdes synthétiques

Mode d'action des cannabinoïdes

Les cannabinoïdes endogènes n'ont été découverts que récemment. Il sont produits par l'organisme et ont un rôle de neuromodulation (figure 34).

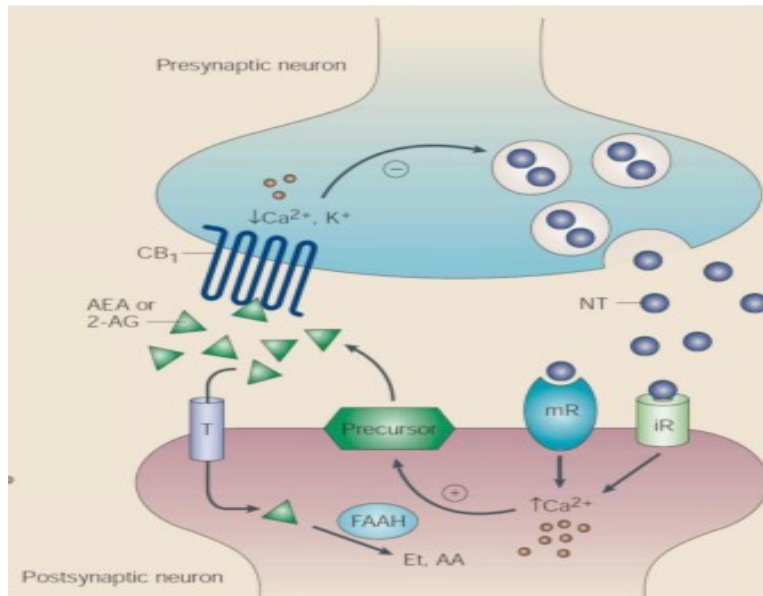


figure 34 : Mode d'action principal des cannabinoïdes (94).

Les cannabinoïdes vont agir au niveau des synapses neuronales en activant leur récepteur (ici CB1) ce qui va induire la diminution de l'exocytose de neurotransmetteur (NT). En revanche si ces derniers sont sécrétés en quantité importante, cela va permettre l'activation de récepteurs métabotropes (mR) et ionotropes (iR) et ainsi provoquer la réduction de la synthèse d'endocannabinoïdes (AEA ou arachidonylethanolamine et 2-AG ou 2-Arachidonoyglycerol) qui jouent ici un rôle de neuromodulateur (94).

Cannabinoïdes endogènes

Le principal endocannabinoïde est l'anandamide aussi appelé arachidonylethanolamine ou AEA (figure 35). Il possède une affinité 4 fois plus forte pour le récepteur CB1 que pour le CB2. De plus son pouvoir d'activation est plus important sur le récepteur CB1. Il possède un effet proche de celui du THC et est catabolisé par la FAAH (93).

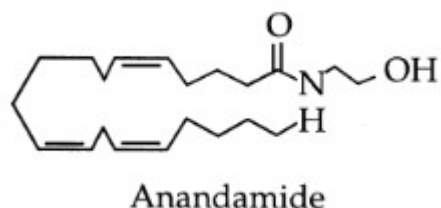


figure 35 : molécule d'anandamide (93).

Le 2ème cannabinoïde le plus important est le 2-Arachidonoyglycerol ou 2-AG (figure 36). De la même manière que l'anandamide, cette molécule possède également une affinité importante pour le récepteur CB1 et possède donc un effet proche de celui du THC (93).

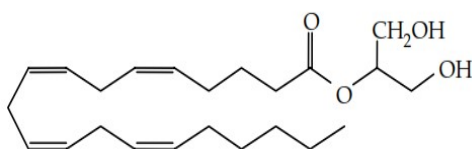


figure 36 : molécule de 2-Arachidonoylglycerol (95).

Les phytocannabinoïdes

Les phytocannabinoïdes sont des cannabinoïdes exogènes naturels issus de la plante de cannabis. On en connaît une soixantaine. Le plus connu et ayant le plus de propriétés est l' Δ -THC, découvert en 1964 et plus communément appelé THC (figure 37). Il est surtout responsable des effets psychoactifs.

Cette molécule est capable de se lier avec la même affinité aux deux récepteurs CB1 et CB2, mais est plus efficace pour activer le CB1 (93) (95).

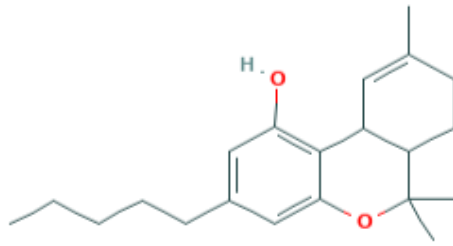


figure 37 : molécule de THC (96).

Le 2ème phytocannabinoïde est le CBD ou cannabidiol (figure 38) qui possède des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques, anxiolytiques et anti-psychotiques. Cette molécule est capable d'activer les récepteurs aux cannabinoïdes mais de manière limitée. L'activité du CBD réside plutôt en l'activation des récepteurs TRPV1, 5HT1A, D2, et GABA et inhibe la FAAH ce qui induit une augmentation de l'anandamide (97) (98).

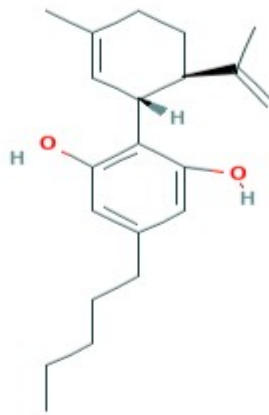


figure 38 : Molécule de CBD ou cannabidiol (99).

Les cannabinoïdes synthétiques

La dernière classe de cannabinoïdes est représentée par les cannabinoïdes synthétiques. Ce groupe est composé en particulier de dérivés de l' Δ -THC, utilisés pour leurs propriétés euphorisantes mais également pour leur utilité dans une potentielle utilisation en thérapeutique (91) (93).

2. Pourquoi le cannabis est-il théoriquement un bon candidat ?

Le mécanisme d'action des cannabinoïdes est complexe et ne dépend pas seulement des récepteurs CB mais également d'autres récepteurs comme des récepteurs vanilloïdes (TRPV1). Les effets observés sont principalement dus à l'activation des récepteurs, aux effets antioxydants des cannabinoïdes et des interactions métaboliques qu'ils provoquent avec d'autres substances.

Les effets les plus connus sont bien sûr les effets psychotropes (euphorie, bien-être, parfois anxiété) mais également la relaxation musculaire et l'augmentation de l'appétit. Des effets antalgiques, anti-inflammatoires, antidiarrhéiques peuvent être aussi observés *in vivo* et sont de plus en plus étudiés avec un intérêt potentiel en thérapeutique (figure 35) (91).

Des essais précliniques chez le rongeur ont pu montrer que de nombreux récepteurs CB1 étaient impliqués dans le traitement de la douleur et qu'un taux d'endocannabinoïde particulièrement élevé était présent lors d'un stimulus douloureux (100).

De plus il a été montré une augmentation du nombre de ces récepteurs chez des rats porteurs de douleurs neurologiques ou d'inflammation chronique intestinale (101).

Au niveau central, une autre étude a pu mettre en évidence que l'activation des récepteurs CB induirait une diminution de la sensation de douleur et procurerait une sensation de bien être par une neuromodulation du GABA (103).

En ce qui concerne les récepteurs CB₂, leur activation *in vitro* au niveau des cellules immunitaires permettait la diminution du recrutement et de l'activation des lymphocytes T mais également d'induire leur apoptose (104).

Suite à l'activation de ces récepteurs, il a été aussi observé chez la souris une diminution du recrutement des polynucléaires neutrophiles et des macrophages au niveau des zones inflammatoires de l'intestin (105).

De plus, l'activation des récepteurs CBD (CB₁ et CB₂) permettrait de diminuer la perméabilité de la barrière intestinale et de modifier la sécrétion du mucus (106).

Une autre propriété pour le moins intéressante est la diminution de la motilité intestinale, par modulation de la sécrétion d'acétylcholine au niveau du système nerveux ce qui pourrait être utilisé pour traiter les diarrhées dans la maladie de Crohn (figure 39) (107) (108).

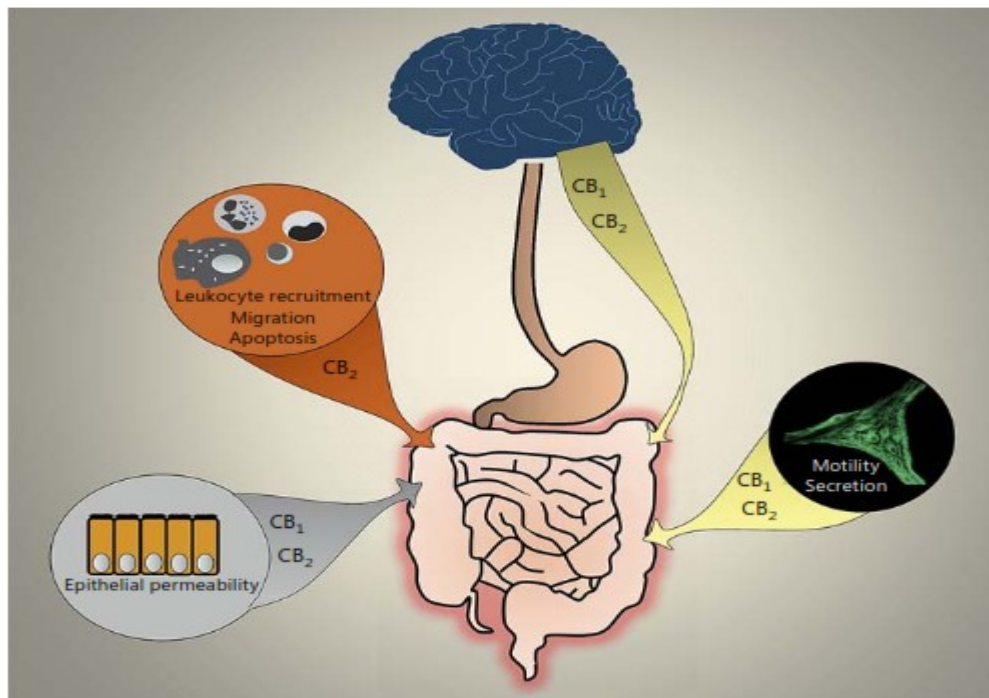


figure 39 : schéma représentant les récepteurs impliqués, les zones, ainsi que les actions potentielles des cannabinoïdes (109).

3. Quelles sont les données sur un potentiel effet thérapeutique ?

Le but de cette partie est de faire un état des lieux des connaissances et des études qui ont été réalisées pour évaluer un effet bénéfique en thérapeutique de l'utilisation du cannabis. La première partie sera composée d'études statistiques sur la consommation de cannabis chez des personnes atteintes de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique et se basera uniquement sur le ressenti des participants aux études. Sachant que le but de cette thèse est d'évaluer une efficacité du cannabis chez les patients atteints de maladie de Crohn, les conclusions seront à prendre avec approximation du fait de la participation de patients atteints de rectocolite hémorragique. De plus aucun marqueur de la douleur, de l'inflammation ou d'autres signes de la maladie n'ont été recherchés. Même si aucune preuve scientifique n'est démontrée dans ces premières études elles pourront néanmoins servir de base pour appréhender les essais cliniques à proprement parlés décrits dans la 2ème partie.

a) Partie 1 : études cliniques statistiques

Etude 1

Une première étude en Espagne en 2007 a montré que sur 214 patients atteints de MICI (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), 10 % des patients étaient consommateurs (sous entendu régulier) de cannabis contre 10,6% en population générale espagnole en se basant sur des chiffres de 2015 (pas de données antérieures n'ont été trouvées). Cette étude montre que les personnes atteintes de la maladie ne sont pas plus consommatrices. En revanche seulement 1/3 en informait leur médecin. (110) (111).

Conclusion

Comme la consommation est légale en Espagne, on peut donc supposer que les personnes banalisent l'utilisation et ne jugent pas nécessaire d'en informer le médecin.

Etude 2

Une deuxième étude de 2011 au Canada a révélé que sur 191 patients atteints de maladie de Crohn, 16 % utilisaient fréquemment du cannabis (contre 10,9 % en population générale). La moitié d'entre eux affirmait en consommer pour réduire des symptômes de la maladie (douleurs, diarrhées, anorexie) (111) (112).

Conclusion

Les personnes atteintes de maladie de Crohn sont sensiblement plus consommatrices. Le cannabis à visée thérapeutique peut être cultivé et consommé pour des douleurs chroniques depuis 2001 au Canada (si justification de la prescription du médecin). Les personnes sont donc plus aptes à consommer la substance du fait de la banalisation d'un cannabis que l'on juge thérapeutique, sous prescription, ou non. D'ailleurs la moitié d'entre eux affirme bien en consommer pour réduire des symptômes de la maladie ce qui suggère bien que les consommateurs recherchent un effet thérapeutique.

Etude 3

Une troisième étude semblable a été réalisée en 2013 aux USA avec 292 patients dont 177 patients atteints de maladie de Crohn. Sur la totalité des patients de l'étude (atteints de MICI) 12,3 % étaient utilisateurs réguliers contre 15,4 % en population générale aux USA. 1/3 d'entre eux en consommait pour diminuer des symptômes comme les douleurs, les nausées, l'anorexie et les diarrhées (111) (113).

Conclusion

Cette étude montre bien comme la précédente que les patients utilisateurs recherchent en grande partie des vertus thérapeutiques dans cette drogue.

Etude 4

Une quatrième étude en 2014 au Canada nous donne une première idée de l'efficacité du cannabis sur les symptômes de la maladie selon le ressenti des malades. Cette étude se composait de 319 patients, dont 231 avec une maladie de Crohn. Parmi la totalité des patients atteints de MICI, 17,6 % avaient une utilisation récurrente contre 12,7 % dans la population canadienne. Le point intéressant dans cette étude est le chiffre particulièrement important de 91,1 % des consommateurs qui ressentaient des effets bénéfiques sur les douleurs abdominales et la diarrhée. Parallèlement et paradoxalement à ces résultats, l'étude a permis également de démontrer que le risque de passage à des complications et à la chirurgie est 5 fois plus élevé chez les fumeurs de cannabis atteints de maladie de Crohn que chez les patients atteints de maladie de Crohn non fumeurs (111) (114).

Conclusion :

Cette étude montre comme dans l'étude 2 que l'idée de « cannabis thérapeutique » est bien développée au Canada. Il est jugé particulièrement efficace par les consommateurs.

Le passage à la chirurgie quand à lui peut être expliqué par le fait que les fumeurs ne consomment pas le cannabis pur mais souvent avec du tabac qui est un facteur aggravant dans la maladie de Crohn.

Etude 5

Une dernière étude de 2017 aux USA avec une plus grande puissance statistique a confirmé les données précédentes sur un grand nombre de patient (1666) atteints de MICI. Parmi ces patients, 6,8 % sont des consommateurs réguliers contre 17 % dans la population américaine. Encore une fois, un grand pourcentage de consommateurs (86 %) ressentait un effet bénéfique sur leurs symptômes (douleurs abdominales, nausées, diminution de l'appétit) (111) (115) (116).

Conclusion :

Dans cette étude , les patients atteint de MICI semblent moins consommateurs qu'en population générale ce qui est difficilement explicable. Les patients recrutés faisaient cependant partie d'états où le cannabis est autorisé. On peut émettre l'hypothèse que le côté légal de la pratique a pu faire diminuer la consommation par rapport à une moyenne nationale sachant que certains états interdisent la consommation. Comme dans les autres études les consommateurs ont ressenti un effet positif sur les symptômes de leur pathologie.

b) Partie 2 : essais cliniques

Les études ci-dessous ont été menées par le Dr Timna Naftali, gastroentérologue à l'université de Tel aviv qui depuis des années étudie l'effet des cannabinoïdes sur les patients atteints de maladie de Crohn. L'objectif des études était de montrer une efficacité du cannabis pour une utilisation potentielle en thérapeutique.

Etude 1

La première étude observationnelle sur la question date de 2011, elle a inclus 30 patients atteints de maladie de Crohn. Dans cette étude, les autorités israéliennes ont autorisé à ces patients la consommation de cannabis de manière libre (sous forme d'administration, fréquence et durée souhaitées par le patient). La majorité (25 patients) ont utilisé le cannabis sous forme de joint, une petite partie (4 patients) sous forme inhalée (« bong ») et un patient en consommait par voie orale. La durée de consommation a varié de 3 mois à 9 ans avec une moyenne de 2,1 ans. Le but de cette étude était de voir si le cannabis diminuait les symptômes de la maladie (mesurés ici par la diminution du score de Harvey Bradshaw) (figure 40). Ce score a été mesuré une première fois avant et une seconde fois après la période de consommation du cannabis. Il est à noter que les traitements de la maladie étaient conservés durant l'étude.

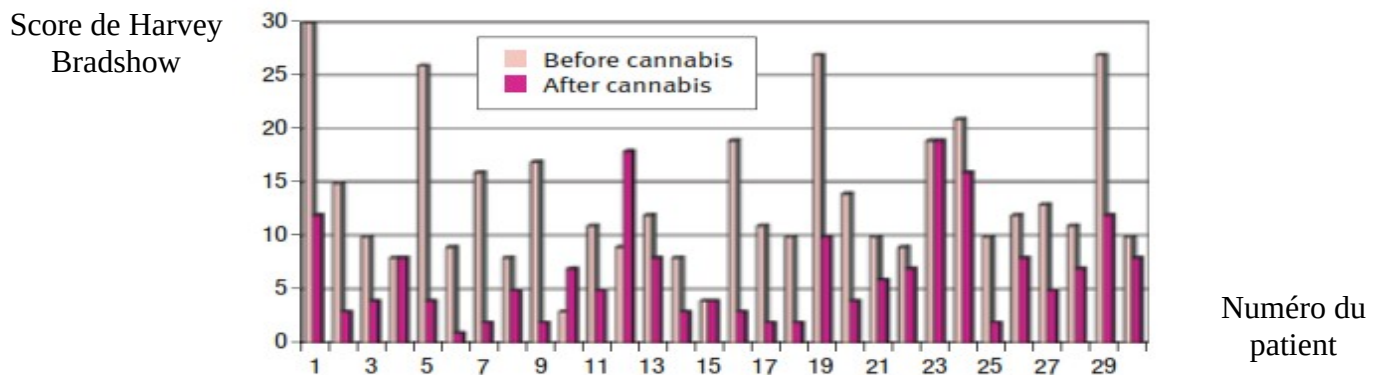


figure 40 : Score de Harvey Bradshaw avant et après la période de consommation de cannabis (117)

Globalement on peut voir que la tendance était bien à la diminution de ce score avec un score en moyenne de $14 \pm 6,7$ avant utilisation de cannabis contre $7 \pm 4,7$ à la fin de l'étude. En parallèle, le besoin de traitements dit conventionnels a également diminué. (figure 41)

Drug	Before	After
No treatment	None	9
5-ASA	27	5
Corticosteroids	26	4
Thiopurine	20	10
Methotrexate	6	0
TNF antagonist	12	4

figure 41 : Traitement médical avant et après utilisation du cannabis en nombre de patients utilisateurs (117).

Conclusion :

Le score de Harvey Bradshaw ainsi que l'usage de traitement chronique a été diminué de manière significative pour la plupart des patients dans cette étude. Cependant il est difficile de conclure de manière sur l'efficacité pour plusieurs raisons. Premièrement l'étude ne compare pas à un groupe placebo. Deuxièmement il existe un biais d'inclusion dans le fait que les participants ont pu être attirés par l'étude pour vouloir essayer le cannabis. Troisièmement, la durée entre les deux mesures du score qui varie sensiblement selon les patients (de 3 mois à 9 ans)

Cependant un fait indéniablement marquant est la forte diminution de l'utilisation des traitements conventionnels et en particulier des corticoïdes. Ce qui pourrait laisser suggérer que le cannabis à un réel effet anti inflammatoire.

Etude 2

En 2013, la première étude cannabis versus placebo a été réalisée. 21 patients ont été inclus. Pendant 2 mois, 11 de ces sujets ont fumé des cigarettes de fleurs de cannabis contenant 115 mg de THC. Les 10 autres patients ont reçu un placebo composé d'une cigarette de fleur de cannabis dont les cannabinoïdes ont été retirés. Le but de l'étude était d'induire la rémission chez le patient (c'est à dire un score CDAI inférieur ou égal à 150).

Après les 8 semaines, le score CDAI a diminué de plus de 100 points pour 10 patients sur 11, contre 4 patients sur 10 sous placebo. En revanche l'objectif de rémission était atteint pour 5 patients sur 11 contre, 1 patient sur 10 sous placebo. Au niveau des résultats, la différence entre les groupes n'a pas été considérée comme statistiquement significative entre le groupe sous cannabis et le placebo.

La CRP a également été étudiée. On considérait comme significative une diminution de CRP supérieure à 5 mg/L sur les 8 semaines d'études. 3 patients sur 11 sous THC ont atteint cet objectif, contre 2 patients sur 10 sous placebo. Encore une fois les résultats ne sont pas statistiquement significatifs. En terme de tolérance, 9 patients sur 11 sous THC ont ressenti des effets indésirables comme des nausées, des vertiges, de la somnolence, de la confusion et des troubles de la mémorisation. En revanche dans l'autre groupe, 2 sujets sur 10 ont ressenti les effets indésirables. Encore une fois les résultats ne sont pas significatifs statistiquement.

Conclusion :

Le cannabis consommé pendant 8 semaines sous forme de joint n'a pas permis d'induire de rémission. Cependant l'étude peut être critiquable. En effet au vu du peu de sujets dans l'étude, la puissance statistique en demeure faible. (118)

Etude 3

En 2017, une autre étude portait sur 19 participants. L'objectif était de comparer l'efficacité de l'huile de cannabis composée cette fois-ci de CBD à 5 mg/mL administré 2 fois par jour en sublinguale pendant 2 mois. L'huile de cannabis a été administrée pour 10 patients tandis que 9 sujets ont consommé un placebo d'huile d'olive. Il est à noter que les patients ont conservé leur traitement chronique pendant l'étude (traitements de la maladie de Crohn compris). Les sujets choisis avaient un score CDAI entre 200 et 450 points. L'efficacité du traitement a été évaluée par la comparaison de ce score entre le groupe sous CBD et le groupe sous placebo, avant et après traitement. Les résultats sont indiqués ci dessous (figure 42).

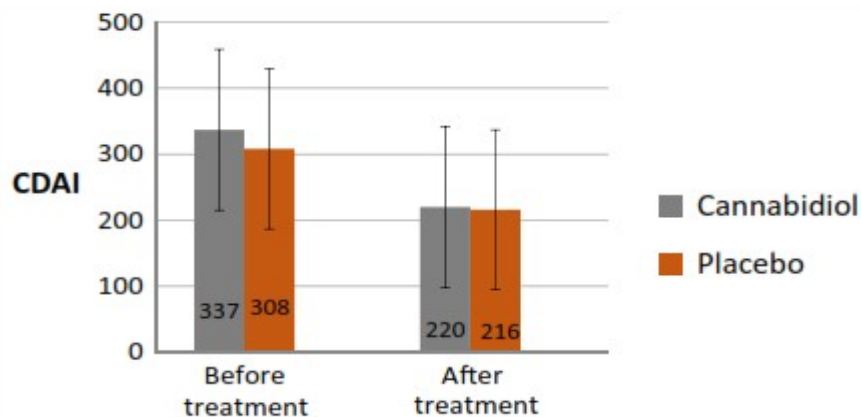


figure 42 : Score CDAI avant et après traitement (119)

Conclusion :

Il n'y avait donc pas de différence significative entre le score CDAI après traitement sous CBD ou sous placebo. Les numérations formules sanguines, les fonctions rénales et hépatiques également étudiées restaient inchangées. La CRP, elle aussi mesurée, n'a pas pas non plus été modifiée de manière significative.

En terme d'effets indésirables, il est reporté que leur survenue était assez faible et

n'était pas significativement différente selon les groupes. Le CBD était donc considéré à cette dose comme bien toléré (120).

Etude 4

Une deuxième étude de 2017 portant sur 50 patients atteints de maladie de Crohn avait pour objet de démontrer un effet thérapeutique de l'huile de cannabis (15 % de CBD et 4 % de THC) par rapport à un placebo. Pendant l'étude d'une durée de 8 semaines, l'huile de cannabis a été administrée à 26 patients, tandis que le placebo à 24 patients. L'outil de mesure était le score SF-36 chargé de mesurer la qualité de vie des patients, graduée de 0 à 100. Plus la qualité de vie du patient est bonne plus le score est proche de 100. A la fin de l'étude, ce score était de 96,3 pour les patients sous huile de cannabis contre 79,9 chez les patients sous placebo. Cette amélioration de la qualité de vie a été considérée statistiquement significative. En parallèle, le score CDAI était d'en moyenne 118,6 sous huile de cannabis contre 212,6 sous placebo. Encore une fois la différence est significative.

Conclusion :

L'huile de cannabis sur cette étude est plus efficace qu'un placebo. Cependant, ces données doivent être prises avec précaution du fait du nombre de candidats faible. D'autres études doivent être réalisées pour confirmer ces données encourageantes (121).

Résumé des études statistiques

Pays	Espagne	Canada	USA	Canada	USA
Année	2007	2011	2013	2014	2017
Auteurs	García-Planella E, Marín L, Domènech E, Bernal I, Mañosa M, Zabana Y, et al.	Lal S, Prasad N, Ryan M, Tangri S, Silverberg MS, Gordon A, et al	Ravikoff Allegretti J, Courtwright A, Lucci M, Korzenik JR, Levine J	Storr M, Devlin S, Kaplan GG, Panaccione R, Andrews CN	Kerlin AM, Long M, Kappelmn M, Martin C, Sandler RS
Nombre de patients	214 patients avec MICI	191 patients avec MC	292 avec MICI dont 177 avec MC	319 avec MICI dont 231 avec MC	1666 avec MICI
Idées à retenir	Banalisation de l'utilisation du cannabis car consommation légale en Espagne	16 % de consommateurs réguliers, dont la moitié l'utilise pour réduire des symptômes	12,3 % de consommateurs réguliers, dont 1/3 pour diminuer les symptômes	17,6 % de consommateurs réguliers. 91,1 % ressentent des effets positifs sur leurs symptômes	6,8 % de consommateurs réguliers. 86 % ressentent des effets positifs sur leurs symptômes

Résumé des études cliniques

Pays	Israël	Israël	Israël	Israël
Année	2011	2013	2017	2017
Auteurs	Naftali et al	Naftali et al	Naftali et al	Naftali et al
Nombre de patients	30	21	19	50
Forme utilisée	Joint (25 patients), «bong» (4 patients), orale (1 patient)	Joint versus placebo	Huile de CBD à 5mg/mL en sublinguale versus placebo	Huile contenant 15 % de CBD et 4 % de THC versus placebo
Durée	2,1 ans en moyenne	2 mois	2 mois	2 mois
Fréquence	- 2,4 joint/j en moyenne (0,5 à 7 joint par jour selon les patients - fréquence inconnue pour les autres formes	- 2 joints/j	- 2 fois/j	- inconnue
Idée(s) à retenir	- Passage du score de Harvey Bradshaw de 14±6,7 à 4,7.±4,7 - Diminution des traitements dits conventionnels	- Pas de rémission induite	- Pas de différence significative au niveau du score CDAI	- Score SF-36 de 96,3 pour le groupe cannabis contre 79,9 sous placebo - Score de CDAI de 118,6 sous cannabis contre 212,6 sous placebo
Biais	- Absence de placebo - Les patients peuvent être attirés par l'idée de consommer du cannabis - Temps de mesure entre les patients variant de 3 mois à 9 ans - Nombre de sujets faible	- Nombre de sujets faible	- Nombre de sujets faible - Placebo non adapté dû à son goût d'huile d'olive ?	- Nombre de sujets faible - Fréquence d'administration non mentionnée

3. Discussion

a) Conclusions à tirer des études

Malgré que les études 2 et 3 n'aient pas montré une efficacité des cannabinoïdes, les données des études 1 et 4 sont encourageantes avec pour ces dernières une amélioration de la qualité de vie des patients, voire une diminution de l'utilisation des traitements conventionnels en particulier pour l'étude 1.

Néanmoins ces résultats peuvent être critiqués. En effet de nombreux biais étaient présents notamment au niveau des critères d'inclusion. De plus, les échantillons de patients sont faibles pour leur donner de la puissance statistique.

Pour livrer une conclusion définitive quant à une efficacité, d'autres études à plus grande échelle devront être réalisées avec différentes formes galéniques, différents dosages et différentes combinaisons de cannabinoïdes.

Il est pertinent de se demander si l'amélioration de la qualité de vie des patients est due à une activité thérapeutique intrinsèque ou alors au bien-être produit par l'effet central psychoactif. Il pourrait donc être intéressant au cours des futures études de porter un point d'attention particulier sur des marqueurs de l'inflammation ou sur des signes cliniques spécifiques de la maladie. En effet, l'action centrale psychoactive du cannabis (en particulier du THC) influence les scores de qualité de vie ce qui peut fausser leur utilisation.

Enfin une étude des effets indésirables plus poussée ainsi qu'un rapport bénéfice risque seront à étudier.

En conclusion, nous pouvons dire que malgré une mise en évidence d'effets potentiels thérapeutiques *in vitro* et *in vivo* en essais pré-clinique et même si quelques données cliniques sont encourageantes, l'efficacité et la sûreté thérapeutique du cannabis sous forme de joint et de l'huile de cannabis demeurent incertaines.

b) Et les cannabinoïdes synthétiques ?

Une des pistes de recherche sont les cannabinoïdes synthétiques qui s'inspirent des cannabinoïdes naturels. Cette voie de recherche est en plein essor avec plusieurs cannabinoïdes synthétisés. Le plus connu d'entre eux est la nabilone qui pourrait être utilisée pour des douleurs chroniques. (122)

Pour les maladies inflammatoires, le cannabinoïde le plus intéressant pourrait être l'anabasum, un analogue du $\Delta 8$ -tetrahydrocannabinol et agoniste du récepteur CB2. Il a un effet psychoactif limité du fait de son faible passage de la barrière hémato-encéphalique. Au cours d'une étude, cette molécule lorsqu'elle était injectée a montré un effet anti inflammatoire au cours d'infections cutanées avec réduction de marqueurs de l'inflammation. Cette molécule est utilisée en essai clinique pour le traitement de certaines infections cutanées mais également du lupus érythémateux systémique. A l'avenir elle pourrait bien être testée pour d'autres maladies inflammatoires comme la maladie de Crohn. (123)

c) Perspectives d'avenir pour la France

Aujourd'hui de nombreux pays européens ont recours à des médicaments à base de cannabis pour des indications bien précises. La France quant à elle est encore assez frileuse sur la question. Cela est dû au débat que le cannabis pose en France par rapport au caractère illicite de la substance. Cependant les choses pourraient changer puisque dès septembre 2018 un comité d'expert de l'ANSM a donné un premier avis favorable à l'expérimentation du cannabis en thérapeutique. (124)

Par la suite en juin 2019, le comité d'expert a établi un projet d'expérimentation. L'objectif principal est de recueillir les premières données en terme d'efficacité et de sûreté du cannabis en thérapeutique. Cependant l'expérimentation ne concerne que des patients en échec thérapeutique dans des cas d'épilepsies, de douleurs neuropathiques, d'effets indésirables de chimiothérapie ou de soins palliatifs. (125)

En octobre 2019, les députés ont validé ce projet en votant favorablement pour l'utilisation du « cannabis thérapeutique » avec une phase d'expérimentation de 2 ans pour les patients en échec thérapeutique dans les pathologies citées précédemment.

Même si les maladies inflammatoires de l'intestin ne sont pas évoquées dans les textes, on peut raisonnablement penser que des résultats positifs en terme d'efficacité pourraient permettre d'étendre, à l'avenir, les tests à ces maladies inflammatoires.

Bibliographie

1. Campos FGMC de, Kotze PG. Burrill Bernard Crohn (1884-1983): the man behind the disease. ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo). déc 2013 ;26(4):253-5.
2. Haubich WS. Crohn of Crohn's disease. Gastroenterology. mai 1999 ;116(5):1034.
3. Oudjit A, Koudjowa A, Bahurel H, Silvera S, Gouya H, Vignaux O, et al. Imagerie de la maladie de Crohn. 2019;16.
4. Marteau P, Allez M, Jian R. Maladie de Crohn. EMC - Traité de médecine AKOS . avr 2013 ;8(2):1-8.
5. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Anatomie et histologie . Disponible sur: http://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain8b_1.html
6. Université Médicale Virtuelle Francophone. Item 118 : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. :18.
7. Godeberge P. Traitement des lésions anopérinéales de la maladie de Crohn. Gastroentérologie Clinique et Biologique. mars 2005 ;29(2):166-77.
8. Maladie de Crohn. Service de chirurgie générale et digestive Hôpital Saint-Antoine. . Disponible sur: <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/pathologies/maladie-de-crohn/>
9. Hart AL, Ng SC. Crohn's disease. Medicine. mai 2015 ;43(5):282-90.
10. Connaître les dernières données EPIMAD – Observatoire National des MICI . Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/epimad-le-plus-grand-registre-de-malades-au-monde/connaitre-les-donnees-epimad/>
11. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). 1 nov 1996;39(5):690-7.
12. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent Trends in the Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Commercially Insured US Population. Digestive Diseases and Sciences. févr 2013 ;58(2):519-25.
13. Haute Autorité de Santé - ALD n° 24 - Maladie de Crohn. Disponible sur:

14. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. avr 2017;389(10080):1741-55.
15. Bonnaud G. Évaluation de l'activité des Maladies de Crohn. :4.
16. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. 1 juill 1988 ;29(7):990-6.
17. Cortot A, Pineton de Chambrun G, Vernier-Massouille G, Vigneron B, Gower Rousseau C. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. août 2009 ;33(8-9):681-91.
18. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol*. avr 2015;110(4):564-71.
19. Huang C, Haritunians T, Okou DT, Cutler DJ, Zwick ME, Taylor KD, et al. Characterization of genetic loci that affect susceptibility to inflammatory bowel diseases in African Americans. *Gastroenterology*. nov 2015;149(6):1575-86.
20. The International IBD Genetics Consortium (IIBDGC), Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. nov 2012 ;491(7422):119-24.
21. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, International IBD Genetics Consortium, Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. sept 2015;47(9):979-86.
22. Cosnes J, Nion-larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre J. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 janv 2004;2(1):41-8.
23. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*. févr 2018 ;64(2):20-57.
24. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1 janv 2003;124(1):40-6.
25. Roberts CL, Keita AV, Duncan SH, O'Kennedy N, Söderholm JD, Rhodes JM, et al. Translocation of Crohn's disease *Escherichia coli* across M-cells: contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers. *Gut*. 1 oct 2010;59(10):1331-9.

26. Klotz C, Dhooge M, Oudjit A, Barret M, Beuvon F, Chaussade S, et al. Prise en charge de la maladie de Crohn. *La Presse Médicale*. avr 2015 ;44(4):411-7.
27. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. août 2004 ;127(2):412-21.
28. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota: Inflammatory Bowel Diseases. août 2009 ;15(8):1183-9.
29. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien. FMC-HGE. Disponible sur:
https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien/
30. Kökten T, Hansmannel F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *HEGEL - Hépatogastro-Entérologie Libérale*. 2016;(2).
31. [guide_medecin_crohn_web.pdf](#).
32. Aulagner G, Cazin J-L, Demoré B, Dupuis A, Fagnoni P, Fernandez C, et al. *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. Elsevier Masson; 2018. 203-20 p.
33. Item 118 Maladie de Crohn et rectocolite hémorra.pdf.
34. Fiches de recommandations – Évaluation de l'activité des Maladies de Crohn. CREGG. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/evaluation-de-l-activite-des-maladies-de-crohn/>
35. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X. Algorithmes de prise en charge de la maladie de Crohn en 2016 : Consensus National Français. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 1 sept 2016 ;23(7):619-33.
36. PubChem. Sulfasalazine. Disponible sur:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5339>
37. Substances Sulfasalazine - VIDAL eVIDAL. Disponible sur:
<https://evidal.vidal.fr/substance/details/3390/sulfasalazine.html>
38. CISMef. CISMef. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/page/sulfasalazine>
39. Sulfasalazine - Gastrointestinal - Medbullets Step 1. Disponible sur:
<https://step1.medbullets.com/gastrointestinal/110083/sulfasalazine>
40. Pfizer Canada. MONOGRAPHIE SALAZOPYRIN. 2013. Disponible sur:
https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201701/Salazopyrin_pm_FR.pdf

41. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. févr 2010;4(1):28-62.
42. PubChem. Mesalamine. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4075>
43. PENTASA 1 g cp - VIDAL eVIDAL. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/pentasa_1_g_cp-105224.html
44. FIVASA 400 mg cp enr gastrorésis - VIDAL eVIDAL. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/fivasa_400_mg_cp_enr_gastroresis-6810-posologie_et_mode_d_administration.html
45. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Beckett JM, Best WR, Kern F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. oct 1979;77(4 Pt 2):847-69.
46. Corticoïdes - Pharmacie Interjurassienne. Disponible sur: <http://www.pij-medic.info/component/edocman/equivalences/corticoides?Itemid=>
47. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. févr 1984;86(2):249-66.
48. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Saadoun D. Corticothérapie. EMC - Traité de médecine AKOS. janv 2013;8(1):1-7.
49. Molécules antiinflammatoires 12. Disponible sur: <http://andryrasamindrakotroka.e-monsie.com/album/images-pharmacologie-clinique/images-selectionnees-molecules-antiinflammatoires/molecules-antiinflammatoires-12.html>
50. Reenaers C, Savoye G, Aubourg A, Faure P. INDICATIONS ET SUIVI DES CORTICOIDES. :4.
51. PubChem. Prednisone. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5865>
52. PubChem. Prednisolone. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5755>
53. PubChem. Methylprednisolone. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6741>
54. PubChem. Budesonide. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/40000>

55. ENTOCORT 3 mg gél (µgle gastrorésis) - VIDAL eVIDAL . Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/entocort_3_mg_gel_gle_gastroresis-6123-posologie_et_mode_d_administration.html
56. PubChem. Hydrocortisone acetate . Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5744>
57. COLOFOAM mousse rect - VIDAL eVIDAL . Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/colofom_mousse_rect-4255-contre_indications.html
58. Chemical structures of the prodrug azathioprine and its active moiety... | Download Scientific Diagram . Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-the-prodrug-azathioprine-and-its-active-moiety-6-mercaptopurine_fig9_272565621
59. Altwegg R, Peyrin-Biroulet L. Maladie de Crohn chez l'adulte. 2019;19.
60. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane IBD Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews. 30 oct 2015 ;
61. Treton X, Bouhnik Y, Mary J-Y, Colombel J-F, Duclos B, Soule J-C, et al. Azathioprine Withdrawal in Patients With Crohn's Disease Maintained on Prolonged Remission: A High Risk of Relapse. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 janv 2009;7(1):80-5.
62. IMUREL 25 mg cp pellic - pharmacodynamie - VIDAL eVIDAL. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/imurel_25_mg_cp_pellic-65149-pharmacodynamie.html
63. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 2 févr 1995;332(5):292-7.
64. Inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (dhfr). Pharmacorama. 2016 . Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mdicaments-acides-nucliques-protines/inhibiteurs-dihydrofolate-reductase-dhfr/>
65. PubChem. Methotrexate. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/126941>
66. METOJECT 10 mg/0,2 ml sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL . Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/metoject_10_mg_0_2_ml_sol_inj_en_seringue_preremplie-126932-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.html
67. Netgen. Effets secondaires des traitements biologiques. *Revue Médicale Suisse*.

68. Les biothérapies - EurekaSanté par VIDAL. EurekaSanté. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/biotherapie-biosimilaire/biotherapies.html>
69. Scheen AJ. nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. Rev Med Liège. :4.
70. Miossec P. Cibles des biothérapies au cours des maladies inflammatoires. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. nov 2018 ;202(8-9):1917-26.
71. Anti-TNF alpha. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
72. 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. 4 mai 2002;359(9317):1541-9.
73. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med. 6 mai 1999;340(18):1398-405.
74. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. févr 2006;130(2):323-33; quiz 591.
75. Cosnes J, Seksik P. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : de la sulfasalazine aux biothérapies. Gastroentérologie Clinique et Biologique [Internet]. août 2009;33(8-9):692-701.
76. HUMIRA 20 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/humira_20_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-187161-contre_indications.html
77. Substances Védolizumab - VIDAL eVIDAL. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/substance/details/24237/vedolizumab.html>
78. Mechanism of Action | ENTYVIO (vedolizumab). Disponible sur: <https://www.entyviohcp.com/mechanism-of-action>
79. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 22 août 2013;369(8):711-21.
80. Le vedolizumab - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/le-vedolizumab.html>
81. STELARA 45 mg sol inj - VIDAL eVIDAL. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/stelara_45_mg_sol_inj-91394-

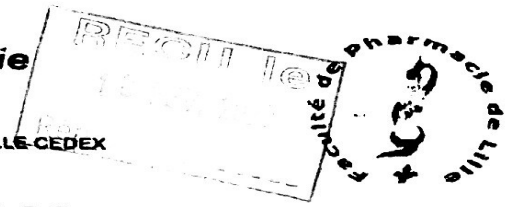
pharmacodynamie.html

82. Update on Biologics in Skin Disease (Slides With Transcript). Medscape. Disponible sur: <http://www.medscape.org/viewarticle/586198>
83. Sandborn W, Gasink C, Blank M, Lang Y, Johanns J, Leong R, et al. O-001 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase3 Study of Ustekinumab, a Human IL-12/23P40 mAB, in Moderate-to-Severe Crohn's Disease Refractory to Anti-TFN α : UNITI-1. Inflammatory bowel diseases. 5 févr 2016;22 Suppl 1:S1.
84. van Outryve M, Toussaint J. Loperamide oxide for the treatment of chronic diarrhoea in Crohn's disease. *J Int Med Res.* oct 1995;23(5):335-41.
85. Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(4):413-30.
86. Klein TW, Newton CA. Therapeutic potential of cannabinoid-based drugs. *Adv Exp Med Biol.* 2007;601:395-413.
87. ANP. Le cannabis selon l'ANP, communiqué de presse. 2019.
88. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 9 août 1990;346(6284):561-4.
89. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 2 sept 1993;365(6441):61-5.
90. Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat Rev Drug Discov.* mai 2008;7(5):438-55.
91. Grotenhermen F. Franjo Grotenhermen. *Med Cannabis Cannabinoids.* 12 juin 2018 ;1(1):5-5. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/489141>
92. Inserm. Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=19>
93. publication Inserm: Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes.
94. Les-Cannabinoides-en-Médecine.pdf.
95. Grotenhermen F. Franjo Grotenhermen. *Med Cannabis Cannabinoids.* 12 juin 2018 ;1(1):5-5.
96. PubChem. delta9-Tetrahydrocannabinol. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2978>
97. Vodovar D. Syndrome cannabinoïde. *Toxicologie Analytique et Clinique.* mai 2019 ;31(2):S47-8.

98. Mallaret M, Micallef J. Cannabidiol et cannabinoïdes : nécessité d'une évaluation pharmacologique approfondie à des fins d'expertise clinique et réglementaire. *Toxicologie Analytique et Clinique*. mai 2019;31(2):S47.
99. PubChem. Cannabidiol. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644019>
100. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sanudo-Pena MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 12 oct 1999;96(21):12198-203.
101. Siegling A, Hofmann HA, Denzer D, Mauler F, De Vry J. Cannabinoid CB(1) receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 9 mars 2001;415(1):R5-7.
102. Izzo AA, Pinto L, Borrelli F, Capasso R, Mascolo N, Capasso F. Central and peripheral cannabinoid modulation of gastrointestinal transit in physiological states or during the diarrhoea induced by croton oil. *Br J Pharmacol*. avr 2000 ;129(8):1627-32.
103. Palazzo E, Luongo L, de Novellis V, Rossi F, Maione S. The Role of Cannabinoid Receptors in the Descending Modulation of Pain. *Pharmaceuticals (Basel)*. 16 août 2010;3(8):2661-73.
104. Yuan M, Kiertscher SM, Cheng Q, Zoumalan R, Tashkin DP, Roth MD. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol regulates Th1/Th2 cytokine balance in activated human T cells. *Journal of Neuroimmunology*. 1 déc 2002;133(1):124-31.
105. Singh UP, Singh NP, Singh B, Price RL, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Cannabinoid receptor-2 (CB2) agonist ameliorates colitis in IL-10(-/-) mice by attenuating the activation of T cells and promoting their apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 janv 2012;258(2):256-67.
106. Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: New developments and emerging concepts. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 avr 2010 ;126(1):21-38.
107. Alhouayek M, Muccioli GG. The endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases: from pathophysiology to therapeutic opportunity. *Trends Mol Med*. oct 2012;18(10):615-25.
108. Desreumaux P, Thuru X, Philippe D. Cannabis : des nouvelles fonctions anti-diarrhéiques et anti-cancéreuses. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. janv 2004 ;28(1):97.
109. Schicho R, Storr M. Cannabis Finds Its Way into Treatment of Crohn's Disease. *Pharmacology*. 2014 ;93(1-2):1-3.
110. García-Planella E, Marín L, Domènech E, Bernal I, Mañosa M, Zabana Y, et al. [Use of complementary and alternative medicine and drug abuse in patients with

- inflammatory bowel disease]. *Med Clin (Barc)*. 20 janv 2007;128(2):45-8.
111. United nations office of drugs and crime. CANNABIS Annual Prevalence of Use as a percentage of the population aged 15-64 (unless otherwise indicated). 2018. Disponible sur: <https://www.unodc.org/wdr2018/en/maps-and-graphs.html>
 112. Lal S, Prasad N, Ryan M, Tangri S, Silverberg MS, Gordon A, et al. Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. oct 2011;23(10):891-6.
 113. Ravikoff Allegretti J, Courtwright A, Lucci M, Korzenik JR, Levine J. Marijuana use patterns among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. déc 2013;19(13):2809-14.
 114. Storr M, Devlin S, Kaplan GG, Panaccione R, Andrews CN. Cannabis use provides symptom relief in patients with inflammatory bowel disease but is associated with worse disease prognosis in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. mars 2014;20(3):472-80.
 115. United Nation Office on Drugs and Crime. Prevalence of drug use in the general population, national data.
 116. Kerlin AM, Long M, Kappelman M, Martin C, Sandler RS. Profiles of Patients Who Use Marijuana for Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(6):1600-4.
 117. Naftali T, Lev LB, Yablekovitz D, Half E, Konikoff FM. Treatment of Crohn's Disease with Cannabis: An Observational Study. 2011;13:4.
 118. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I, Lansky EP, Sklerovsky Benjaminov F, Konikoff FM. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. oct 2013;11(10):1276-1280.e1.
 119. Naftali T, Mechulam R, Marii A, Gabay G, Stein A, Bronshtain M, et al. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci*. juin 2017;62(6):1615-20.
 120. Naftali T, Mechulam R, Marii A, Gabay G, Stein A, Bronshtain M, et al. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci*. 2017;62(6):1615-20.
 121. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of Crohn's disease. *Cochrane IBD Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 8 nov 2018;
 122. [Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain--a randomized controlled trial]. - PubMed - NCBI

123. Motwani MP, Bennett F, Norris PC, Maini AA, George MJ, Newson J, et al. Potent Anti-Inflammatory and Pro-Resolving Effects of Anabasum in a Human Model of Self-Resolving Acute Inflammation. Clin Pharmacol Ther. oct 2018 ;104(4):675-86.
124. Cannabis thérapeutique en France : l'ANSM publie les premières conclusions du CSST - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cannabis-therapeutique-en-France-l-ANSM-publie-les-premieres-conclusions-du-CSST-Point-d-Information>
125. vallat thierry. La réglementation du cannabis thérapeutique en France: de l'expérimentation avalisée par l'ANSM aux espoirs des patients . Le blog de Thierry Vallat, avocat au Barreau de Paris (et sur Twitter: @MeThierryVallat). . Disponible sur: <http://www.thierryvallatavocat.com/2019/05/la-reglementation-du-cannabis-therapeuthique-en-france-de-l-experimentation-avalisee-par-l-ansm-aux-espoirs-des-patients.html>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : HADOUK B. Anis INE : 2909046546A

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 12 16 10 13 12 10 12 10 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant : 

Avis du directeur de thèse

Nom : BERTIN

Prénom : Benjamin

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/01/2020

Signature: 

Avis du président du jury

Nom : GRAVATTE

Prénom : Philippe

- Favorable
 Défavorable

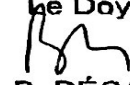

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/01/2020

Signature: 

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable

Le 12/02/2020
le Doyen

B. DÉCAUDINE


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

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : HADOUX
Prénom : Adrien

Titre de la thèse :Thérapeutique médicamenteuse actuelle de la Maladie de Crohn et point sur une perspective d'avenir : le cannabis thérapeutique

Mots-clés : Maladie de Crohn, salicylés, corticoïdes, biothérapies, cannabis thérapeutique, THC, CBD.

Résumé : La maladie de Crohn est une maladie auto-immune inflammatoire chronique du tube digestif. Grâce au développement des connaissances en immunologie, l'éventail thérapeutique s'est élargi avec le développement de nouvelles biothérapies. En parallèle, d'autres alternatives comme le « cannabis thérapeutique » se développent dans certains pays pour la prise en charge de certaines pathologies. Face à cet engouement, le cannabis a finalement été étudié chez certains patients atteints de maladie de Crohn dans l'espoir de diminuer leurs symptômes

Membres du jury :

Président :

M. Philippe CHAVATTE, Professeur des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

M. Benjamin BERTIN, Maître de conférence des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur :

M. Géry MULIER, Docteur en Pharmacie, Titulaire de la Pharmacie du Grand Moulin à Harnes