

Université de Lille

Année Universitaire 2022/2023

Faculté de Pharmacie de Lille

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

**Soutenue publiquement le 26 septembre 2023
Par Mme Pauwels Tiphaine**

Titre

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
et complications extra digestives

Membres du jury :

Président : Bertin Benjamin, maitre de conférences en immunologie à la faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Bertin Benjamin, maitre de conférences en immunologie à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) :

Demaret Julie : Praticien hospitalier, maitre de conférences en immunologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Benoit Céline, docteur en pharmacie

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87

M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87

M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse et président de thèse, Monsieur Bertin Benjamin, merci de m'avoir accompagnée dans l'élaboration de cette thèse et merci de la présider. Je vous remercie pour votre soutien, votre bienveillance et vos conseils. Ce fut un plaisir de travailler sur cette thèse avec vous.

A madame Demaret Julie, merci d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury. Je vous remercie pour votre disponibilité et pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

A Céline, Depuis le début de notre amitié, je n'ai que des bons moments avec toi : les études, les soirées, les voyages... Merci de faire partie de mon jury, nos études ont commencé ensemble et se finissent en beauté ensemble. Je peux dire que la boucle est bouclée.

A mes parents, merci d'avoir toujours été là pour moi, merci de m'avoir soutenue et d'avoir toujours cru en moi. Vous êtes mes piliers et ce jour n'aurait jamais pu être possible sans vous. Je vous aime très fort.

A ma petite sœur, merci pour ton soutien, chaque moment passé avec toi est un pur bonheur. Je suis fière de notre complicité et fière de la jeune femme que tu es devenue. Tu es là pour ma thèse et j'ai hâte de te voir soutenir la tienne. De beaux projets nous attendent. Salanghae petite sœur.

A Taha, tu as été mon plus gros soutien dans la réalisation de cette thèse. Tu sais te montrer patient, à l'écoute et tu as toujours eu les bons mots même dans les pires moments. Je suis la plus chanceuse de t'avoir à mes côtés. Mille mercis mon cœur.

A Marie et Bouty, toujours là quand il faut, vous me soutenez depuis le début et j'espère que notre amitié (hein ma copine Bouty) durera le plus longtemps possible. Je vous aime mes queens.

A Corentine, Laura et Lauriane, on s'est connue grâce aux études de pharmacie et je garde de très bons moments de notre amitié. Danses, fous rires et voyages, ces sept années, n'auraient pas été les mêmes sans vous.

A ma famille, présente aujourd'hui et dans mon cœur, merci.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES :

Figure 1 : Lésions observées chez un patient atteint de maladies de Crohn (à gauche (1)) et de RCH (à droite (2))	17
Figure 2 : Résumé de l'incidence des MICI selon des études basées sur la population de 2010 à 2019 (3)	18
Figure 3 : Incidence standardisée de la rectocolite hémorragique selon l'âge du patient (registre EPIMAD)(5) .	19
Figure 4: Incidence standardisée de la maladie de Crohn selon l'âge du patient (registre EPIMAD)(5).....	20
Figure 5 : Système immunitaire à l'état sain et pour la maladie de Crohn avec les cibles thérapeutiques (9)	22
Figure 6 : Système immunitaire sain et pour la rectocolite hémorragique avec les cibles thérapeutiques (11) ..	23
Figure 7 : Erythème noueux (33).....	46
Figure 8 : Pyoderma gangrenosum (33).....	47
Figure 9 : Stomatite aphteuse (33).....	48
Figure 10 Syndrome de Sweet (33)	49
Figure 11 Les différents types de psoriasis (36)	50
Figure 12 : épisclérite locale (à gauche) et épisclérite diffuse (à droite) (32)	54
Figure 13 : Sclérite (32)	55
Figure 14 : Uvéite (32).....	56
Figure 15 : Implication d'EP4 dans la génération de cellules Th17 dans la SA (49).....	65
Figure 16 : Comparaison des microbiotes intestinaux des MICI et des maladies immunitaires rhumatoïdes (50)	66
Figure 17 : Comparaison des microbiotes chez les patients MICI,SA et MICI-SA avec des témoins sains (51).....	68
Figure 18 : Mécanisme d'action d'IL-23 et IL-12 et formation de cytokines pro-inflammatoires (53)	70
Figure 19 : Les mécanismes de formation d'un caillot de sang (64)	78
Figure 20 : Les mécanismes de l'immunothrombose (64)	79

TABLEAUX :

Tableau 1 Liste des traitements utilisés dans les MICI ainsi que leur indication	30
Tableau 2 Comparaison des gènes à risque dans les maladies inflammatoires	63
Tableau 3 Comparaison des traitements utilisés dans la MC, la RCH et la SA	73

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	12
INTRODUCTION	16
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES MICI.....	17
I. DESCRIPTION DES MICI	17
A. PRESENTATION DES MICI	17
B. EPIDEMIOLOGIE.....	18
C. LES FACTEURS DE RISQUE.....	20
1. <i>Les facteurs génétiques</i>	20
2. <i>Les facteurs environnementaux</i>	21
D. LA PHYSIOPATHOLOGIE	22
E. DIAGNOSTIC (CLINIQUE, EXAMENS, BIOLOGIE)	24
1. <i>L'examen endoscopique</i>	24
2. <i>La biologie</i>	24
3. <i>La calprotectine</i>	25
4. <i>La sérologie</i>	25
II. COMPLICATIONS INTESTINALES DES MICI	25
A. COLITE FULMINANTE.....	25
B. MEGACOLON TOXIQUE.....	26
C. HEMORRAGIE GASTRO-INTESTINALE INFERIEURE.....	27
D. FISTULES ET ABCES	27
E. STENOSE ET OBSTRUCTION INTESTINALE.....	28
F. DEGENERESCENCE NEOPLASIQUE ET CANCER COLORECTAL.....	28
III. LISTE DES TRAITEMENTS ET STRATEGIES THERAPEUTIQUES.....	29
A. LES CORTICOÏDES	31
B. LES DERIVES AMINOSALICYLES.....	32
C. LES IMMUNOSUPPESSEURS.....	33
1. <i>Azathioprine et 6-mercaptopurine</i>	33
2. <i>Méthotrexate</i>	34
3. <i>Ciclosporine</i>	34
4. <i>Les risques liés aux immunosuppresseurs</i>	35
D. LES BIOTHERAPIES	36
1. <i>Les anti-TNFα</i>	36
2. <i>Les anti-intégrines</i>	37
3. <i>Les anti-interleukines</i>	38
4. <i>Surveillance et effets indésirables</i>	38
E. TOFACITINIB	38
F. THALIDOMIDE	39
G. LA CHIRURGIE.....	40
1. <i>Chirurgie et RCH</i> :.....	40
2. <i>Chirurgie et maladie de Crohn</i> :.....	41
H. LES TRAITEMENTS ANNEXES.....	41

1.	<i>La supplémentation en Fer:</i>	41
2.	<i>L'antibiothérapie :</i>	42
	DEUXIEME PARTIE : LES MANIFESTATIONS EXTRADIGESTIVES	43
I.	TROUBLES CARDIOVASCULAIRES	43
A.	PERICARDITE ET MYOCARDITE	43
B.	INSUFFISANCE CARDIAQUE	44
C.	THROMBOSE VEINEUSE	44
D.	THROMBOSE ARTERIELLE	45
E.	ENDOCARDITE	45
F.	ARYTHMIES ET TROUBLES DE LA CONDUCTION.....	45
II.	MALADIES CUTANÉES.....	46
A.	ERYTHEME NOUEUX	46
B.	PYODERMA GANGRENOSUM	46
C.	APHTOSE OU ULCERATION ORALE	48
D.	SWEET SYNDROME	48
E.	PSORIASIS	49
III.	TROUBLES HEPATOBILIAIRES.....	50
A.	CHOLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVE.....	50
B.	CHOLANGITE LIEE AUX IGG4	51
C.	ABCES HEPATIQUE.....	52
IV.	MALADIES PANCREATIQUES.....	52
A.	PANCREATITE CHRONIQUE	52
B.	PANCREATITE AUTO IMMUNE	52
V.	MALADIES MUSCULO-ARTICULAIRES	53
A.	ARTHRISES PERIPHERIQUES	53
B.	ARTHROPATHIES AXIALES.....	54
VI.	TROUBLES OCULAIRES.....	54
A.	EPISCLERITE ET SCLERITE	54
B.	UVEITE	55
VII.	MALADIES RENALES.....	56
A.	NEPHROLITHIASE	56
B.	GLOMERULONEPHRITE	57
C.	NEPHRITE TUBULO-INTERSTITIELLE	57
D.	AMYLOSE SECONDAIRE.....	57
	TROISIEME PARTIE : LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET LA THROMBOSE VEINEUSE ASSOCIEES AUX MICI.....	59
I.	SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE	59
A.	PRESENTATION DE LA MALADIE	59
1.	<i>Physiopathologie</i>	59

2.	<i>Symptômes, diagnostic</i>	60
B.	LA SPONDYLARTHRITE ASSOCIEE AUX MICI	61
1.	<i>La génétique</i>	62
2.	<i>Le microbiote intestinal</i>	65
3.	<i>De l'Inflammation intestinale à l'inflammation articulaire</i>	69
4.	<i>Les traitements</i>	72
II.	LA THROMBOSE VEINEUSE	74
A.	LES FACTEURS DE RISQUE CHEZ LES PATIENTS MICI	74
1.	<i>Les caractéristiques du patient</i>	75
2.	<i>Les caractéristiques de la maladie</i>	75
3.	<i>Le risque thromboembolique et les traitements MICI</i>	75
B.	PATHOGENESE DE LA THROMBOSE VEINEUSE CHEZ LES PATIENTS MICI	77
1.	<i>Altération de l'hémostase</i>	77
2.	<i>L'immunothrombose</i>	78
3.	<i>Activation mutuelle de la coagulation et de l'inflammation</i>	79
C.	PREVENTION ET TRAITEMENT DES EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUES	80
1.	<i>Prévention thromboembolique</i>	80
2.	<i>Le traitement de la thrombose veineuse chez les patients MICI</i>	81
	CONCLUSION	83

INTRODUCTION

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique font partie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Ce sont des maladies à la physiopathologie complexe dont l'incidence augmente dans le monde. Malgré les recherches sur les causes de ces maladies, les facteurs déclenchants de ces maladies ne sont pas encore bien établis.

Ces maladies se manifestent chez les patients par des symptômes digestifs reconnaissables et des symptômes plus généraux traduisant cet état inflammatoire chronique. Cependant, il arrive que ces patients présentent des symptômes spécifiques non digestifs à des fréquences plus ou moins élevées. Les manifestations extra digestives touchent principalement les articulations, les yeux et la peau mais elles peuvent toucher toutes les parties du corps.

Au comptoir, j'ai eu le cas d'un patient atteint de maladie de Crohn traité par biothérapie qui présentait des signes d'uvéïte. Bien que cette manifestation soit rare, c'est une situation d'urgence. Il est donc important de savoir reconnaître ces manifestations extra digestives et de savoir quelle attitude adopter au comptoir.

Cette thèse a pour but de décrire les différentes manifestations observées ainsi que leurs mécanismes d'actions. Pour comprendre en détails quelles circonstances peuvent expliquer leur apparition, nous nous attarderons sur deux d'entre elles : la spondylarthrite ankylosante et la thrombose veineuse.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES MICI

I. DESCRIPTION DES MICI

A. Présentation des MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Les deux maladies sont caractérisées par une inflammation de segments de la paroi digestive avec deux différences majeures :

Dans la maladie de Crohn, l'inflammation peut toucher chaque segment du tube digestif alors que la rectocolite hémorragique se caractérise par une atteinte colorectale uniquement.

Dans la maladie de Crohn, les lésions observées seront discontinues, segmentaires. Dans la RCH, la lésion est continue, homogène et démarre du rectum pour remonter plus ou moins dans le côlon. (Figure 1)

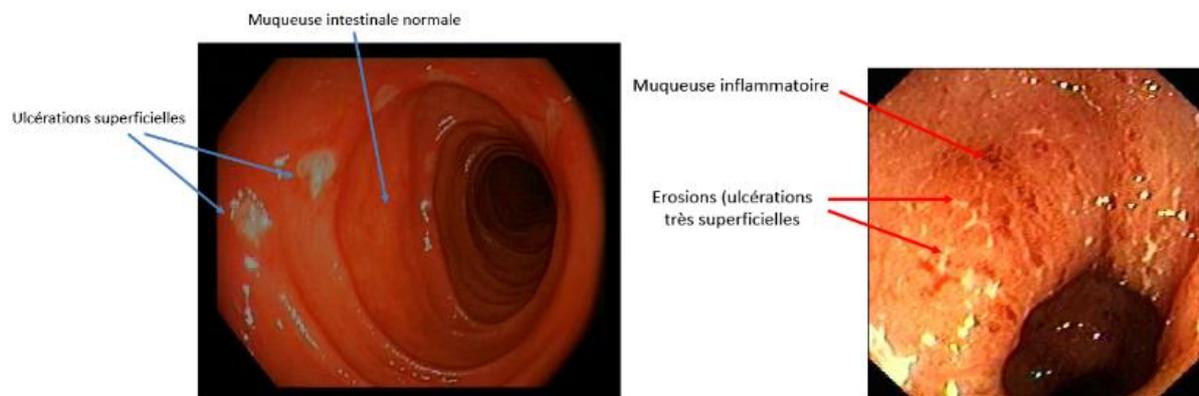


FIGURE 1 : LESIONS OBERVEES CHEZ UN PATIENT ATTIENT DE MALADIES DE CROHN (A GAUCHE (1)) ET DE RCH (A DROITE (2))

Les MICI sont des maladies ponctuées de poussées d'intensité et durée variables, alternées par des périodes de rémission. Les poussées sont caractérisées par des douleurs abdominales et des diarrhées qui s'accompagnent parfois de glaires et de saignements lorsque l'inflammation se situe au niveau du côlon ou du rectum.

D'autres signes non spécifiques peuvent accompagner les manifestations digestives comme une fatigue, une pâleur causée par une anémie par carence martiale ou en vitamine B12, un amaigrissement, une perte de l'appétit, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent et de la fièvre.

B. Epidémiologie

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont des maladies réparties de manière inégale dans le monde avec une incidence plus élevée dans les pays développés tels que les pays d'Europe du Nord-Ouest et les Etats-Unis (figure 2). Cette différence peut être due à différents facteurs (pollution, ensoleillement, régime alimentaire, génétique...).

Les MICI ont connu une augmentation des cas ces dernières années. Bien que le développement de ces maladies concerne principalement les pays occidentaux industrialisés, cette augmentation tend à devenir mondiale. En effet, on observe de plus en plus une augmentation des cas dans les pays de l'Est et en voie de développement notamment en Asie, Afrique du Sud, Inde et Moyen-Orient.

En Europe, l'incidence a augmenté de manière générale avec une progression significative dans les pays de l'Est. L'incidence de la Hongrie est passée de 8.9 à 11.9 pour 100 000 habitants entre 1988 et 2011, rattrapant celle des pays de l'Europe de l'Ouest. (3)

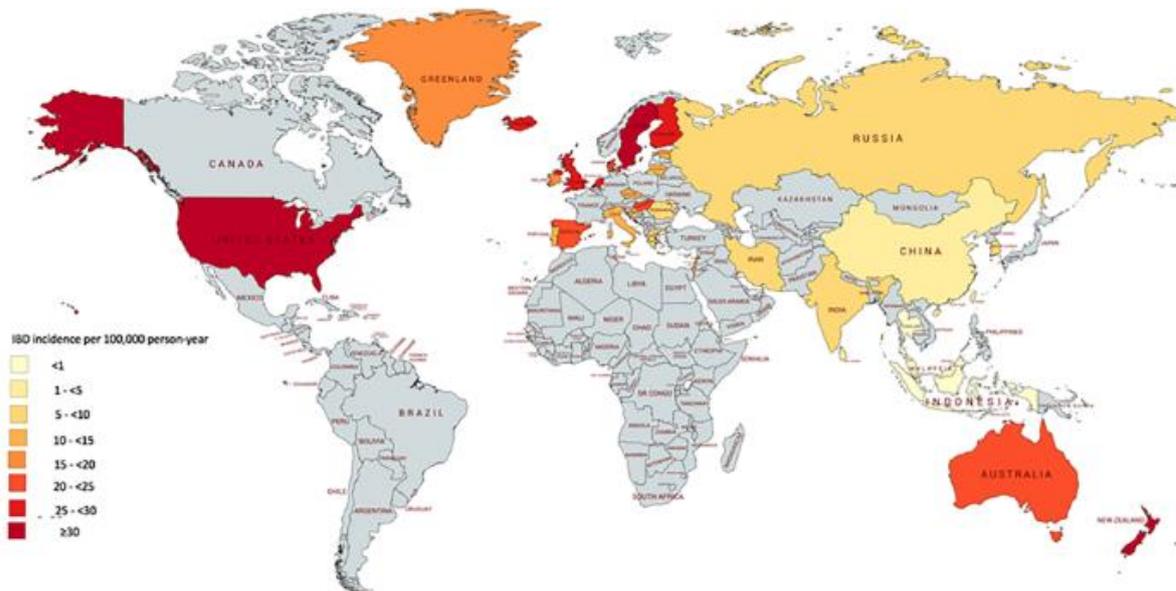


FIGURE 2 : RESUME DE L'INCIDENCE DES MICI SELON DES ETUDES BASEES SUR LA POPULATION DE 2010 A 2019 (3)

Le SNIIRAM (système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie) rassemble les différentes données sur les personnes prises en charge pour une MICI dans tous les régimes de soins. Le dernier rapport, datant de 2020, a recensé 283 000 personnes prises en charge pour une MICI, dont 53% de femmes. Entre 2015 et 2020, ces effectifs ont augmenté de 3,21% par an en moyenne. On observe des disparités des effectifs entre la métropole française et les régions d'outre-mer. Avec des taux compris entre 0,63% et 2,51%, les régions d'outre-mer ont les effectifs les plus bas.

Alors qu'en Métropole, les effectifs se situent entre 3,78% et 5.72%. La région la plus touchée est l'île-de-France. (4)

Le registre EPIMAD, spécialisé dans le recensement des nouveaux cas de RCH ou maladie de Crohn dans les départements du Nord, Pas-de-Calais, Somme et Seine-Maritime, a montré une augmentation globale des MICI. En France, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont des maladies en expansion. La maladie de Crohn touche près d'une personne sur 1 000, avec chaque année 8 nouveaux cas pour 100 000 habitants. La RCH touche près d'une personne sur 1 000, avec chaque année 5 nouveaux cas pour 100 000 habitants. On observe également des inégalités avec une plus forte fréquence des cas dans les régions du Nord-Ouest. (5)

Entre 1988 et 2014, l'incidence de la maladie de Crohn en France a augmenté de 5,3 à 7,6 cas pour 100 000 habitants alors que celle de la rectocolite hémorragique est restée stable à 4,4 cas pour 100 000 habitants. Globalement, on observe un rajeunissement des nouveaux cas. (5)

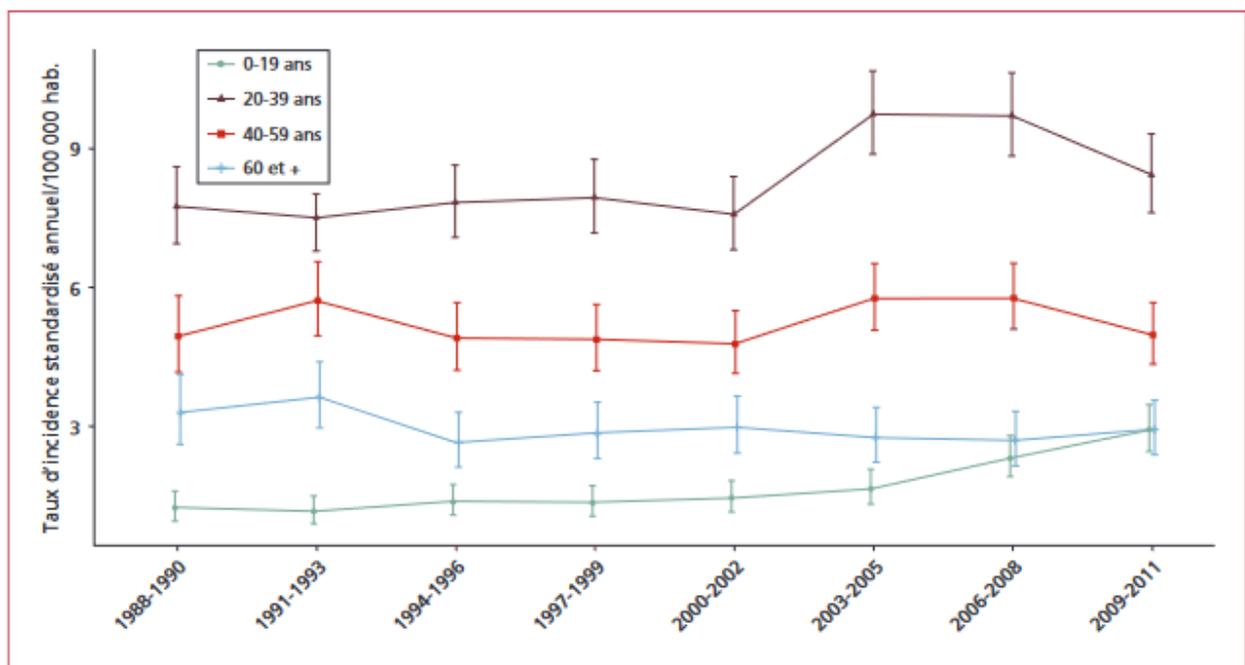


FIGURE 3 : INCIDENCE STANDARDISEE DE LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE SELON L'AGE DU PATIENT (REGISTRE EPIMAD)(5)

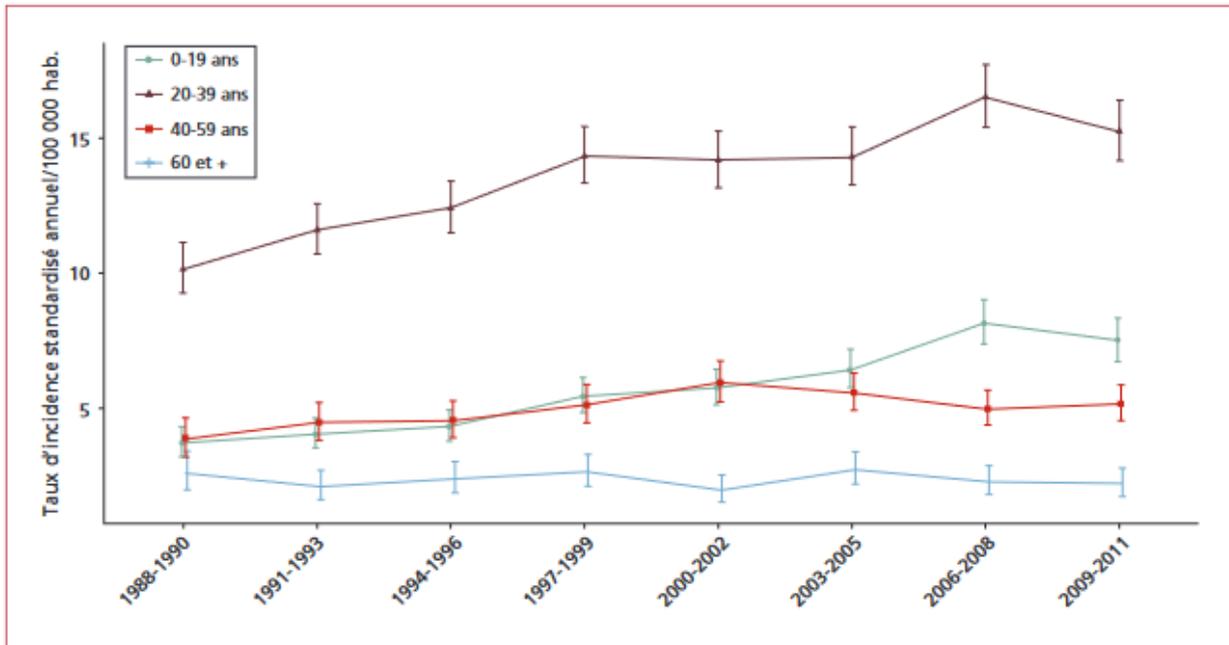


FIGURE 4: INCIDENCE STANDARDISEE DE LA MALADIE DE CROHN SELON L'AGE DU PATIENT (REGISTRE EPIMAD)(5)

On remarque par ailleurs une évolution de l'incidence en fonction de l'âge des patients (figures 3 et 4). Entre 1988 et 2014, l'incidence est restée sensiblement la même chez les patients de 40-59 ans et 60 ans et plus alors que celle-ci a augmenté chez les adolescents, on compte plus 126% de nouveaux cas pour la MC et plus 156% pour la RCH chez les 10-16 ans. On observe également une incidence plus importante chez les 20-39 ans puisque le diagnostic des MICI se fait le plus souvent entre 20 et 30 ans. (5)

Les femmes et les hommes ne sont pas égaux face aux MICI. Globalement, on observe plus de femmes atteintes de MICI que d'hommes (55% de femmes et 45% d'hommes). Cependant, la maladie de Crohn touche préférentiellement les femmes et les hommes sont plus fréquemment atteints dans la RCH.

C. Les facteurs de risque

Les origines des MICI sont mal connues, cependant certains facteurs semblent favoriser ou aggraver la maladie.

1. Les facteurs génétiques

12% des patients atteints de maladie de Crohn et 8 à 14% des patients atteints de rectocolite hémorragique ont des antécédents familiaux de MICI. (6) (7)

Des études du génome chez les patients ont mis en évidence plus de 240 allèles associées aux MICI dont 37 sont spécifiques de la maladie de Crohn. (8) Les gènes

impliqués sont associés à la détection bactérienne, la formation du mucus (MUC2), à l'immunité innée (NOD2, ATG16L1) et aux fonctions des cellules Th17 (HLA). Les locus associés aux gènes du CMH et les gènes HNF4A et CDH1 associés à la fonction de barrière épithéliale augmentent la susceptibilité à la rectocolite hémorragique. (9)

L'étude des mutations de gènes et leur lien avec l'apparition des MICI ont commencé par l'étude des mutations sur CARD15/NOD2 qui seraient un facteur de risque de la MC. Mise en évidence par deux études dans les années 90 (10).

En effet, une étude observant la fréquence des mutations de ces gènes chez les patients atteints de RCH ou MC comparés à des sujets sains, montre que :

- Les mutations sont présentes dans les 3 groupes (sujets sains, RCH et MC), la mutation de ces gènes ne semble donc pas suffisante pour expliquer l'apparition des MICI.
- Les pourcentages de mutations dans les groupes sujets sains et RCH sont équivalents. Les mutations ne semblent donc pas être un facteur de risque de RCH.
- Le pourcentage de mutations dans le groupe MC est significativement supérieur aux deux autres groupes. Le risque d'attraper une MC si on est porteur de deux mutations du gène CARD15/NOD2 est 20 à 40 fois supérieur au reste de la population. (10) (11)

Bien que des modifications génétiques puissent expliquer l'apparition de MICI, la mutation n'étant pas constante chez tous les sujets malades et n'étant pas héréditaire, il n'est donc pas pertinent de réaliser de génotypage chez les patients MICI.

2. Les facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs environnementaux pourraient avoir des effets sur les MICI. Parmi ces facteurs, on retrouve : (6) (12)

Le tabac : Il aurait un effet protecteur chez les patients RCH avec un risque de développer une RCH 2.5 fois inférieur chez les fumeurs. Au contraire, il aurait un effet aggravant de la MC avec risque de développer une MC 2 fois supérieure chez les fumeurs. L'arrêt du tabac est recommandé chez les patients MC, avec une diminution du risque de formes graves et rechutes.

La pollution : l'incidence des MICI est plus importante dans les pays développés et les zones urbaines.

L'alimentation : Une alimentation déséquilibrée (produits transformés, additifs, produits sucrés) peut modifier le microbiote intestinal et créer un environnement favorable au développement d'une MICI.

Le stress : Il est un facteur déclenchant ou aggravant de crise ou de rechute chez les patients atteints de MICI.

L'appendicectomie : Elle aurait un effet protecteur de la RCH si elle est réalisée avant 20 ans.

A ce jour, seul le tabac a un effet démontré dans la genèse et le développement des MICI. L'implication des autres facteurs environnementaux n'a pas encore été prouvée.

D. La physiopathologie

Les MICI sont caractérisées par une inflammation d'une partie de la paroi digestive qui est le résultat d'une fonction barrière défectueuse due à une perméabilisation de la paroi épithéliale, de défauts immunitaires innés et d'une réponse adaptative anormale (figure 5 et 6). (6) (7)

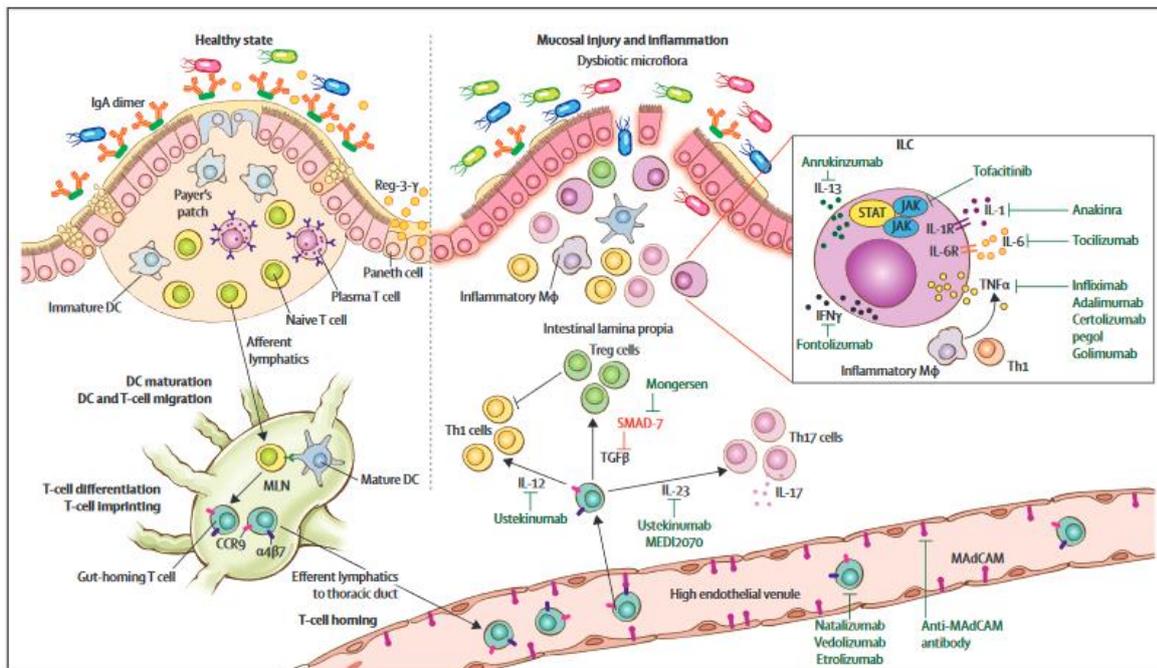


FIGURE 5 : SYSTEME IMMUNITAIRE A L'ETAT SAIN ET POUR LA MALADIE DE CROHN AVEC LES CIBLES THERAPEUTIQUES (6)

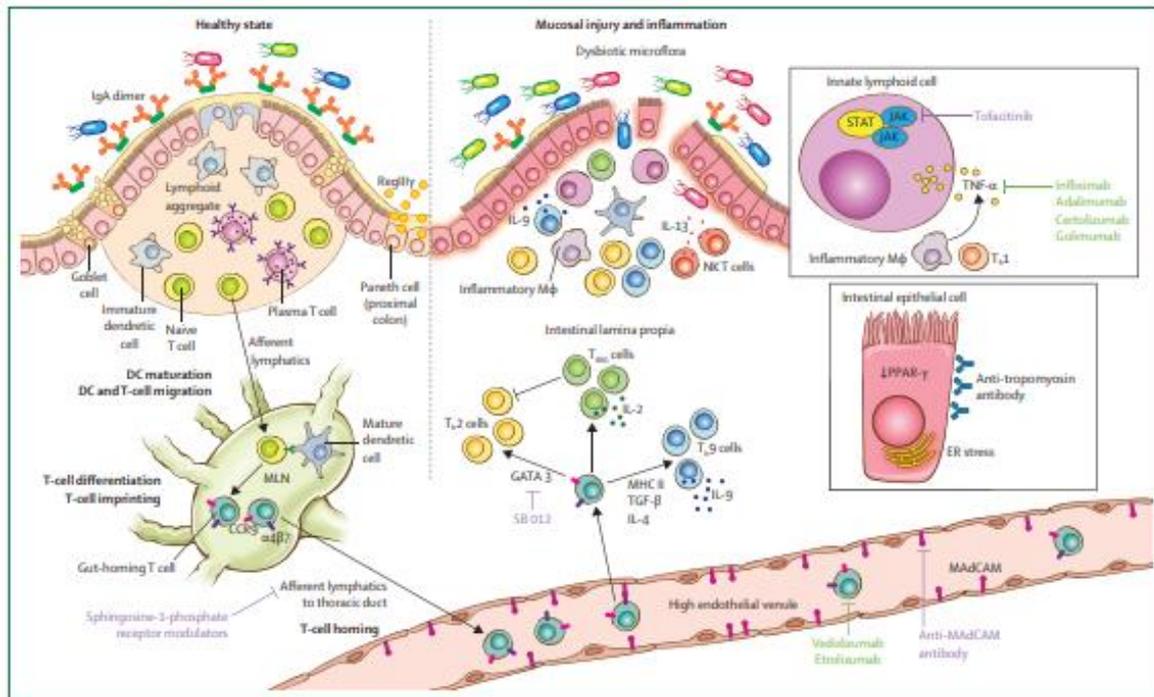


FIGURE 6 : SYSTEME IMMUNITAIRE SAIN ET POUR LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE AVEC LES CIBLES THERAPEUTIQUES (7)

La perméabilisation de la paroi épithéliale se traduit par une altération des jonctions serrées et un mucus amoindri. Présent entre la couche épithéliale et le microbiote, le mucus permet de maintenir un microbiote stable et évite l'infiltration bactérienne. Cet affaiblissement de la barrière peut s'expliquer par la présence de gènes de susceptibilité et une sensibilité à certains médicaments (AINS) et certains aliments (émulsifiants). Lorsque les bactéries s'infiltrent, les cellules épithéliales les éliminent par autophagie et dégradation par les lysosomes. Chez certains patients, on retrouve un défaut d'autophagie par altération de gènes (ATG16L1) qui accentue l'accumulation bactérienne.

Chez un individu sain, les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, activent la production de cytokines pro inflammatoires lorsqu'un antigène extérieur est reconnu, tout en étant tolérantes avec les auto-antigènes. Chez un patient atteint de MICI, la réponse immunitaire innée présente des défauts. Les cytokines pro inflammatoires sont produites en quantité excessive, due à une expression accrue de TLR2 et TLR4, de molécules co-stimulatrices - (TNF α, interleukine 17, interleukine 22 et interféron γ) et de cellules IL-C3 et ILC1 (innate lymphoid cell 1 et 3). On a également un défaut d'IL-22, ce qui favorise la perméabilité de la paroi et entretient l'état inflammatoire.

L'infiltration de bactéries va activer la réponse immunitaire adaptative et va notamment créer un infiltrat inflammatoire avec la présence de cellules Th1 et Th17 qui participent à la physiopathologie des MICI puisqu'elles créent un environnement inflammatoire

constant. On a de plus une augmentation du nombre d'anticorps qui suggère un développement par les cellules B intestinales d'une réponse immunitaire luminale.

E. Diagnostic (clinique, examens, biologie)

Les signes cliniques des MICI sont peu spécifiques. Le diagnostic de la maladie peut être long et retardé puisqu'il repose sur l'interprétation de plusieurs examens.

1. L'examen endoscopique

Le moyen le plus sûr pour mettre en évidence l'inflammation digestive est l'endoscopie ; coloscopie pour la RCH et endoscopie œsogastroduodénale et coloscopie avec iléoscopie rétrograde pour la maladie de Crohn. Cet examen permet de mettre en évidence les lésions inflammatoires et de différencier les deux MICI.

L'examen endoscopique permet une visualisation macroscopique des lésions. La réalisation de la biopsie pendant l'examen endoscopique permet une évaluation microscopique des lésions.

La totalité du tube digestif n'est cependant pas observable par endoscopie, ce qui peut poser problème pour le diagnostic de la maladie de Crohn lorsque que les lésions sont dans la zone inaccessible. Dans ce cas, l'observation du tube digestif peut être complétée par un entéro-IRM.

2. La biologie

La biologie est aussi un outil de diagnostic important puisqu'elle permet de mettre en évidence une augmentation des marqueurs de l'inflammation (CRP) ainsi qu'une numération de formule sanguine (NFS) perturbée.

Bien que non spécifique, l'anémie est un bon marqueur de diagnostic pour les MICI puisqu'elle est souvent observée chez les patients non traités ou non stabilisés. En effet, l'anémie peut être la conséquence d'une carence en Fer causée par :

- des hémorragies répétées au niveau des lésions intestinales
- de l'inflammation active qui diminue l'absorption du Fer au niveau intestinal et qui perturbe le transport du Fer
- de carences alimentaires causées par une sous nutrition des patients atteints de MICI

L'anémie peut aussi être due à une carence en vitamine B12, surtout chez les patients atteints de maladie de Crohn, pour lesquels l'absorption intestinale est perturbée soit par présence de lésions, soit après une chirurgie (ablation d'une partie de l'intestin).

3. La calprotectine

La calprotectine est un marqueur de l'inflammation présent dans les selles. La présence de ce marqueur permet de confirmer que le patient souffre bien d'une maladie inflammatoire et pas d'un trouble fonctionnel de l'intestin par exemple. Ce dosage est donc réalisé lors du diagnostic de la maladie. C'est aussi un marqueur précoce de l'inflammation puisque la calprotectine peut être détectée chez des patients ne présentant pas encore de signes cliniques, ni d'élévation de la CRP. C'est donc un indicateur intéressant pour évaluer l'efficacité du traitement et les rechutes après une chirurgie par exemple. (13)

4. La sérologie

Étant donné que le diagnostic des MICI reposait sur des critères non spécifiques, on s'est donc intéressé à la sérologie et à la présence éventuelle d'anticorps spécifiques présents chez les personnes atteintes de MICI.

Les études ont montré une augmentation des anticorps p-ANCA (anticorps cytoplasmique anti neutrophile périnucléaire) dans la rectocolite hémorragique et ASCA (anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*) dans la maladie de Crohn. Ce qui peut aider à mettre en évidence une MICI et différencier la maladie de Crohn de la Rectocolite hémorragique.

Cependant, cette augmentation n'étant pas significative et systématique, la sérologie est seulement utilisée comme aide et est associée aux autres examens (endoscopie, marqueurs inflammatoires) afin d'obtenir un diagnostic plus précis. (14)

II. COMPLICATIONS INTESTINALES DES MICI

Une inflammation importante peut entraîner de nombreuses complications au niveau du tube digestif. Ces complications peuvent être très graves et nécessiter une hospitalisation d'urgence.

Elles sont le marqueur de la gravité et du stade de la maladie mais aussi de l'efficacité du traitement mis en place.

A. Colite fulminante

La colite fulminante est une forme grave des MICI car contrairement à une colite classique, elle apparaît et progresse de façon soudaine et rapide. Elle s'accompagne d'œdèmes avec un aspect de côlon irrégulier, avec des épaisissements à intervalles réguliers, révélateurs d'une ischémie intestinale. On peut avoir aussi parfois une pneumatose intestinale (poches de gaz dans l'intestin). (15)

Les signes cliniques d'une colite fulminante sont une diarrhée sanglante soudaine, un ténesme (tension douloureuse avant ou après l'évacuation du rectum) et des douleurs abdominales. Ces signes digestifs sont associés à des signes généraux tels que de la fièvre, une anorexie, une tachycardie, une perte du poids et une anémie.

La colite fulminante peut être la première manifestation de la maladie chez le patient et donc être à l'origine de son diagnostic ou être le résultat d'une colite chronique non maîtrisée. Elle peut être létale pour le patient puisque qu'elle peut entraîner une dilatation du côlon et évoluer vers un mégacôlon toxique ou encore entraîner des perforations et des hémorragies.

Lorsque le diagnostic est établi et après avoir écarté la possibilité d'une infection bactérienne ou virale, les patients sont admis à l'hôpital et reçoivent un traitement agressif. On utilisera en première intention des perfusions de corticoïdes, le plus utilisé est methylprednisone en perfusion continue ou en bolus répétés. La ciclosporine peut également être utilisée en intraveineuse (IV), cependant le traitement met du temps à agir et les risques de rechutes sont élevés, elle ne peut donc être utilisée que sous des conditions particulières. Lorsque la MICI est corticorésistante, l'infliximab semble être une bonne alternative aux corticoïdes. Dans la RCH corticorésistante, une étude en double aveugle a montré un taux de colectomie inférieur chez les patients traités par infliximab comparé au groupe placebo. Lorsque l'atteinte est trop importante et que le traitement médicamenteux ne répond pas, le dernier recours est la chirurgie.

B. Mégacôlon toxique

Le mégacôlon toxique est caractérisé par une dilation du côlon qui peut entraîner une perforation de la paroi intestinale. En cas de mégacôlon toxique, l'intervention doit se faire dans les plus brefs délais afin d'éviter le choc septique, conséquence de la perforation intestinale. La paroi de l'intestin est fragilisée par l'inflammation excessive, ce qui entraîne une perforation, une paralysie et une distension de la paroi. (16)

L'arrêt précoce d'un traitement contre les MICI, la prise de médicaments aggravants la maladie (AINS) et la présence d'une infection concomitante peuvent être des facteurs déclenchants d'un mégacôlon toxique.

Les patients avec un mégacôlon toxique présentent une douleur abdominale importante, de la fièvre, une anémie, une déshydratation (sensation de soif, diminution de la diurèse et perte d'élasticité de la peau) une augmentation du rythme cardiaque et des troubles de la conscience. La radiographie abdominale permet de mettre en évidence rapidement la présence d'un mégacôlon et la gravité de la situation en fonction de la largeur de la dilatation.

La prise en charge des patients est la même que pour la colite fulminante. Cependant, la chirurgie est le traitement le plus utilisé aux vues des lésions observées.

C. Hémorragie gastro-intestinale inférieure

Lorsque l'atteinte concerne le côlon, il est fréquent d'avoir des saignements chez le patient atteint d'une RCH ou d'une maladie de Crohn. Lorsque ces saignements deviennent hémorragiques, le pronostic vital du patient peut être engagé et une prise en charge en urgence est nécessaire. Dans ces cas, lorsque le traitement médicamenteux n'agit pas suffisamment rapidement, une chirurgie peut être nécessaire. Elle ne permet pas la guérison mais permet de stopper les saignements par résection de la zone endommagée et permet de rétablir les différents désordres (anémie, troubles de la volémie) avant d'entamer un nouveau traitement. (15)

D. Fistules et abcès

Les fistules sont des complications souvent rencontrées chez les patients atteints de maladie de Crohn. Il s'agit de la formation de canaux reliant deux viscères ou un viscère et la surface du corps (fistule périnéale) causée par l'attaque des tissus intestinaux par le système inflammatoire. (15)

Les abcès apparaissent suite à la perforation de la paroi intestinale. Les bactéries et le contenu intestinal s'infiltrent entraînant une infection et une suppuration au niveau de la paroi. Ils sont souvent la conséquence de fistules.

Les signes cliniques associés à la présence d'abcès ne sont pas spécifiques. La suppuration doit être suspectée lorsque le patient se plaint de douleurs abdominales inhabituelles associées à une augmentation des leucocytes, une fièvre et de la fatigue. On peut confirmer le diagnostic avec une échographie abdominale.

La prise en charge est d'abord médicamenteuse avec l'administration d'antibiotiques à large spectre. Un drainage des abcès les plus importants sera fait. Dans le cas où la fistule n'a pas encore entraîné une perforation totale, un traitement permettant sa fermeture sera initié après le drainage de l'abcès. Ce traitement permettra d'éviter l'extension de la fistule et la récurrence de suppuration. On utilisera notamment des immunomodulateurs comme la ciclosporine, l'infliximab ou l'azathioprine associés à des antibiotiques (métronidazole). Lorsque que la fistule a totalement perforé la paroi intestinale ou que les abcès sont trop étendus, la méthode chirurgicale reste la plus adaptée (risque de choc septique).

Il est important de faire attention aux patients sous corticoïdes. En effets, les corticoïdes masquent les signes cliniques des abcès (fièvre, douleurs) et aggravent la suppuration (augmentation du risque d'infection) par leur effet antiinflammatoire.

E. Sténose et obstruction intestinale

L'inflammation causée par les MICI peut entraîner un excès de fibrose qui conduit à un épaissement de la paroi intestinale. C'est ce qu'on appelle la sténose. Celle-ci peut, lorsqu'elle est significative, entraîner un rétrécissement de la lumière intestinale accompagnée d'une dilatation pré-sténotique. (17)

Les symptômes associés à une sténose sont : diarrhées, douleurs abdominales, ballonnements, nausées et vomissements. Cependant, la sévérité des symptômes n'est pas forcément corrélée à la sévérité de la sténose. L'obstruction intestinale se caractérise plutôt par de la constipation et une diminution des flatulences.

Toute suspicion de sténose doit donner lieu à des examens endoscopiques afin d'observer son étendue, son type (inflammatoire ou fibreuse) et les complications associées (abcès, fistules) afin d'optimiser la prise en charge.

Par exemple, on pourra utiliser la méthode endoscopique pour les sténoses fibreuses de diamètre inférieur à 4 cm et uniquement chez les patients atteints de la MC et sans complications associées. Le traitement médicamenteux est privilégié lorsque la sténose est inflammatoire. On envisagera la chirurgie pour les sténoses iléocæcales *de novo* avec risque d'obstruction.

Le traitement médicamenteux consiste en l'administration de corticoïdes en perfusion afin de diminuer l'inflammation. Les corticoïdes peuvent être associés à des antibiotiques afin de réduire le risque d'infection causée par les fistules. Actuellement, il n'existe pas de traitement médical efficace pour les sténoses fibreuses.

La dilatation au ballonnet consiste à l'introduction d'un ballonnet dans la sténose via le tube digestif. On effectue la dilatation par paliers jusqu'à l'obtention d'un diamètre de 18 mm. Il s'agit d'une bonne alternative à la chirurgie.

La chirurgie, quant à elle, consiste en l'ablation de la partie sténosée comprenant la partie rétrécie et la partie dilatée, abimée, pré-sténotique.

Pour les patients atteints de RCH, la présence de sténose et associée au risque de développement de cancer colorectal. De nombreux examens sont alors réalisés (IRM, Biopsie...) et une chirurgie peut alors être envisagée.

F. Dégénérescence néoplasique et cancer colorectal

L'inflammation chronique est le premier risque de cancer colorectal, d'adénocarcinome intestinal, de cancer anal et de cholangiocarcinome.

Le risque de développer un cancer colorectal dans la RCH est de 2% après 10 ans de maladie, 8% après 20 ans et 18% après 30 ans. Ce risque est identique chez les patients atteints de MC lorsqu'il y a une atteinte colique. (18)

Des études ont également montré que le risque de cancer colorectal augmente avec l'étendue de la RCH : l'incidence est de 1,7 pour la rectite, 2,8 pour la colite gauche et 14,8 pour la pancolite. (19)

Dans les MICI, le développement du cancer colorectal passe par les mêmes processus que les patients sains. Les mutations et les méthylations de gènes sont les mêmes que lorsque l'origine n'est pas connue. Cependant, les MICI vont modifier l'environnement intestinal avec notamment la présence d'une inflammation sous-jacente associée à la présence de cytokines et de cellules inflammatoires, une augmentation de l'expression de protéines inflammatoires (COX-2, NOS-2) et une altération du microbiote. Ces modifications sont des facteurs favorisant la survenue de cancer et vont accélérer son développement.

L'inflammation pourrait entraîner des mutations de p53 plus précoces (altérations de p53 chez 50% des patients MICI sans présence de cancer) et une augmentation des méthylations de gènes. Le gène p53 code une protéine qui est un facteur de transcription qui bloque le cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S et active les gènes qui réparent les lésions de l'ADN. Lorsque les lésions sont trop nombreuses, la protéine p53 active l'apoptose de la cellule. Lorsque le gène p53 est muté, il ne remplit plus son rôle de contrôle du cycle, les mutations ne sont plus corrigées, ce qui favorise la prolifération des cellules tumorales.

La maladie de Crohn peut être un facteur de risque d'adénocarcinomes de l'intestin grêle, surtout lorsque les lésions touchent l'iléon (95% des cas). Plus la maladie de Crohn est installée depuis longtemps, plus le risque de développer un adénocarcinome est important. On a un risque de 0,2 après 10 ans et 2,2 après 25 ans d'évolution de la maladie.

La prévention des cancers passe par l'étude des antécédents personnels et familiaux, des coloscopies avec chromo endoscopie et des biopsies. La présence de sténose chez un patient RCH doit toujours alerter sur la présence d'un cancer du côlon. La détection d'un adénocarcinome est quant à elle difficile. Elle est souvent faite de manière fortuite lors d'une chirurgie puisqu'il est difficile de faire la différence avec une sténose inflammatoire.

III. LISTE DES TRAITEMENTS ET STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique n'ont pas de traitement curatif. Les traitements utilisés dans les MICI ont pour but d'endormir la maladie en prévenant les

poussées et donc en favorisant la cicatrisation du tube digestif ainsi qu'une disparition des symptômes invalidants dans la vie quotidienne. Il y a actuellement deux types de traitements, les traitements de fond qui permettent un endormissement de la maladie sur le long terme et les traitements de poussées qui visent à atténuer la durée et l'intensité des crises. (tableau 1)

Médicaments et classes thérapeutiques utilisées	Indications	
	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Corticoïdes	Traitement des poussées pour les formes systémiques	Traitement des poussées pour les formes systémiques
Dérivés aminosalicylés	Traitement des poussées d'intensité faible ou modérées	Traitement des poussées d'intensité faible ou modérées
Méthotrexate	Formes légère à modérée	-
Azathioprine 6-mercaptopurine	Formes sévères	Formes sévères
Anti TNFα	Formes actives modérées à sévères	Formes actives modérées à sévères
Anti interleukine	Formes actives modérées à sévères	Formes actives modérées à sévères (3ème ligne)
Anti intégrine	Formes actives modérées à sévères	Formes actives modérées à sévères
Ciclosporine	-	Poussées sévères
Tofacitinib	-	Formes actives modérées à sévères
Thalidomide	Formes actives modérées à sévères	-

TABLEAU 1 LISTE DES TRAITEMENTS UTILISES DANS LES MICI AINSI QUE LEUR INDICATION

Lorsque la maladie se déclenche, la stratégie la plus utilisée est donc de soulager le plus rapidement possible le patient avec un traitement de poussées tout en cherchant à instaurer un traitement de fond adapté au patient afin de permettre d'éviter les crises, restaurer le tube digestif et lui offrir une qualité de vie satisfaisante.

Il est possible d'associer les deux types de traitement dans la stratégie thérapeutique lorsque le traitement de fond ne suffit pas pour empêcher l'apparition des crises. Un traitement de fond plus efficace devra tout de même être envisagé pour une prise en charge optimale. (20)

A. Les corticoïdes

Appelés aussi anti-inflammatoires stéroïdiens, ils ont été développés dans le but de privilégier l'action glucocorticoïde anti-inflammatoire de la cortisone en diminuant son effet minéralocorticoïde. La corticothérapie est l'une des premières stratégies efficaces utilisées dans le traitement des maladies auto-immunes. Elle permet une diminution rapide des symptômes associés aux MICI.

Cependant, la corticothérapie n'est pas un traitement d'entretien pour les MICI. L'effet minéralocorticoïde reste présent, provoquant de nombreux effets indésirables au long cours. Leur utilisation est donc limitée et réservée aux patients qui sont en poussée, en situation critique (rechute) ou en initiation de traitement (avant de trouver une thérapie mieux adaptée). Parmi les effets indésirables, on retrouve notamment l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, le risque thromboembolique veineux, une rétention hydrosodée et une augmentation du risque infectieux. (21)

Aujourd'hui, malgré de nombreuses contraintes d'utilisation et l'arrivée de nouvelles thérapies, la corticothérapie reste nécessaire pour la prise en charge d'un patient atteint de MICI. Les patients sont classés en 3 catégories : les patients sensibles (amélioration en 2 semaines), les patients non sensibles (pas d'amélioration aux doses les plus élevées) et les patients dépendants (rechute quand les doses diminuent ou si arrêt) aux corticostéroïdes. Cette classification permet notamment d'orienter la thérapie du patient pour une prise en charge optimale. Une utilisation plus longue peut donc être observée chez les patients sensibles ou dépendants. Cependant, un changement de traitement doit être envisagé si une rechute est observée après une longue période de rémission sur corticoïdes. (20)

La corticothérapie est initiée avec une dose de charge (1 mg/kg/j pour prednisone) pour un effet anti-inflammatoire optimal. Les doses sont ensuite diminuées progressivement (5-10 mg par semaine) pour limiter les effets indésirables. Le but principal est de soulager le patient sur l'instant et de remplacer le corticoïde le plus vite possible par un traitement de fond plus adapté, avec moins d'effets indésirables au long cours.

Dans le cas où la corticothérapie est maintenue, une surveillance de la glycémie, de la tension artérielle, du poids ainsi que des examens ophtalmologiques et des ostéodensitométries sont à envisager pour prévenir l'apparition des effets indésirables.

Les corticoïdes inhibent l'axe corticotrope par rétrocontrôle pouvant entraîner une insuffisance surrénalienne sur le long terme. Lorsque les corticoïdes sont administrés sur une longue durée, pendant la phase de diminution des doses, il est donc conseillé

de réaliser un test au Synacthène® pour vérifier l'absence d'insuffisance corticotrope fonctionnelle.

Il existe plusieurs formes possibles pour le traitement des MICI :

- La forme systémique : prednisolone reste la molécule la plus utilisée en corticothérapie.
- La forme IV : utilisée en urgence pour les patients en rechute ou poussée sévère. C'est le traitement de dernier recours pour les complications telles que les sténoses avant d'envisager la chirurgie chez le patient Crohn.
- La forme orale à action locale : qui a l'avantage d'induire moins d'effets indésirables que la forme systémique. Dans la maladie de Crohn, les spécialités utilisées sont Entocort®/Mikicort® (budesonide). Elles sont intéressantes puisqu'elles offrent une efficacité similaire à la forme systémique lorsque l'atteinte se trouve au niveau de l'iléon ou du côlon ascendant. On peut les utiliser en poussées (9 mg en 1-3 prises par jour pendant 8 semaines maximum) avec une réponse optimale en 2-4 semaines ou chez les cortico-dépendants en attendant que le traitement de fond soit efficace ou en substitution à la prednisolone pour diminuer les effets indésirables (6 mg en une prise le matin pendant 9 mois maximum). La forme locale utilisée dans la RCH (Cortiment®) présente quant à elle un intérêt modeste, elle est utilisée dans les formes légères à modérées. La spécialité utilisée est Cortiment® (9 mg le matin pendant 8 semaines maximum).
- La forme rectale (Betnesol® solution rectale, Colofoam® mousse rectale): adaptée pour la RCH et la maladie de Crohn à atteinte rectale ou avec atteinte du côlon gauche. On réalise un 1 lavement par jour, de préférence le soir pendant maximum 2 semaines.

B. Les dérivés aminosalicylés

Les dérivés aminosalicylés (dérivés de l'acide 5-aminosalicylique) sont des traitements utilisés dans les formes légères à modérées des MICI. Ils ont une action anti inflammatoire directe, ils sont directement absorbés le long du de l'intestin grêle, du côlon et du rectum où ils inhibent la production d'IL-1 et de TNF- α , la voie de la lipoxygénase, piègent des radicaux libres et des oxydants, et inhibent le NF-kB (Nuclear Factor Kappa B). (20)

Les dérivés aminosalicylés ont montré une meilleure efficacité dans la RCH que dans la maladie de Crohn. Dans la RCH, ils peuvent être utilisés en tant que traitement d'entretien pour éviter le risque de récurrence alors que dans la maladie de Crohn, l'utilisation reste limitée aux colites légères à modérée, en traitement d'entretien. Ils semblent efficaces pour diminuer le risque de récurrence. Dans les deux cas, le 5-ASA

n'est pas suffisamment efficace dans les formes sévères et les poussées de forte intensité. (22)

Si on prend l'exemple de Pentasa® (mésalazine), la posologie usuelle est de 2 à 4 g par jour. La forme orale (comprimés ou granulés) est la seule active sur l'ensemble du côlon et du rectum. La forme suppositoire est active sur le rectum et la forme lavement est active sur le côlon descendant, sigmoïde et le rectum.

On a deux types d'effets indésirables avec les 5-ASA :

- Les effets dose dépendants : nausées, vomissement, céphalée, fatigue
- Les effets non dose dépendants : hépatite, pneumopathie, rash cutané, anémie hémolytique, leucopénie...

Les 5-ASA peuvent provoquer une diminution de la production des spermatozoïdes (réversible à l'arrêt du traitement) et sont contre-indiqués en cas d'allergie aux sulfamides et en cas de déficit en G6PD. Le patient peut également développer une néphrotoxicité dans l'année suivant l'administration de 5-ASA. Aux vues des effets indésirables, un bilan biologique est demandé tous les 6 mois lors d'une utilisation au long court.

C. Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs utilisés dans les MICI sont de deux types. On retrouve l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et le méthotrexate qui sont des molécules qui diminuent l'action du système immunitaire en empêchant la prolifération des cellules participant à la réponse immune. Utilisés initialement dans le rejet de greffe d'organes ou dans le traitement de cancers, ils ont été adaptés afin de diminuer l'action excessive du système inflammatoire observé dans les MICI. La ciclosporine va quant à elle avoir un effet immunomodulateur par inhibition de cytokines pro inflammatoires. (22)

1. Azathioprine et 6-mercaptopurine

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont deux précurseurs. L'azathioprine est métabolisée en 6-mercaptopurine et la 6-mercaptopurine est métabolisée en 6-thioguanine nucléotide. Les deux molécules agissent comme analogue des purines, empêchant la biosynthèse des acides nucléiques nécessaires à la prolifération de cellules intervenant dans la réponse immune.

L'azathioprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine (Purinethol®) sont utilisées en traitement de fond en deuxième intention des formes sévères de la maladie de Crohn et la RCH après échec de la corticothérapie. Il peut être également instauré après échec de biothérapies telles que Remicade®.

La posologie de l'azathioprine dans les MICI est de 1 à 3 mg/kg/jour. Elle sera adaptée à l'état clinique du patient et sera réduite au minimum nécessaire lorsque la maladie sera stabilisée. (23)

La posologie de mercaptopurine dans les MICI est de 1 à 1,5 mg/kg/jour. Le Purinethol® est cependant moins utilisé que l'Imurel® puisque les démarches de demande d'AMM dans les MICI n'ont pas été réalisées pour le purinethol®. (24)

Les effets indésirables étant nombreux et graves, les effets thérapeutiques du traitement doivent être observés dans les 6 mois, si ce n'est pas le cas, il faudra changer de traitement de fond.

2. Méthotrexate

Le méthotrexate est un antinéoplasique analogue de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase, bloquant ainsi la synthèse des bases pyrimidiques et donc la synthèse d'ADN ainsi de que la formation de cellules impliquées dans la réponse immune. (20)

Le méthotrexate est utilisé dans les formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association à des corticostéroïdes, chez les patients réfractaires ou intolérants aux thiopurines. Pour la rectocolite hémorragique, seules quelques études ont été réalisées à ce jour et son efficacité n'a pas encore été démontrée. (25)

La posologie est d'une injection sous cutanée par semaine. Le traitement d'induction est de 25 mg/semaine puis de 15 mg/semaine en phase d'entretien. On attend un effet du traitement 8 à 12 semaines après l'instauration. (26)

Le site d'injection doit être changé toutes les semaines afin de limiter les réactions d'hypersensibilité, les douleurs et les œdèmes au point d'injection. Les injections sont réalisées sur le haut des cuisses ou sur le ventre à distance du nombril.

Il est recommandé d'associer une supplémentation en acide folique au traitement par méthotrexate. Il ne doit pas être administré le même jour que le méthotrexate car il y a un risque de diminution de l'effet du méthotrexate. L'acide folique est généralement pris le lendemain ou 2 jours après l'injection de méthotrexate. Il a pour but de diminuer les effets indésirables du méthotrexate (anomalies de la NFS, augmentation des transaminases hépatiques)

3. Ciclosporine

La ciclosporine est un immunosuppresseur, inhibiteur de calcineurine utilisé dans les transplantations d'organes. Elle a un effet immunomodulateur par l'inhibition de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 2 et l'inhibition du facteur de

croissance des lymphocytes T. Utilisée chez les patients ayant subi une transplantation d'organes, la ciclosporine est également utilisée chez les patients MICI réfractaires aux traitements par corticoïdes.

La ciclosporine améliore significativement l'état grave de patients atteints de RCH et peut diminuer le risque d'opération. Elle peut également traiter les complications fistuleuses chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Cependant, ces effets ne sont observables qu'à court terme et une rechute peut être observée. De plus, les effets indésirables de la molécule limitent son utilisation.

La ciclosporine est utilisée en intraveineuse à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour. Bien que la forme IV soit la plus efficace, un passage par voie orale peut être envisagé. Lorsque le traitement par ciclosporine est initié, il est souvent associé directement avec un traitement de fond qui fera le relais après la poussée sévère pour limiter le risque de rechute.

Parmi les effets indésirables de la ciclosporine, on retrouve l'hypertension, l'insuffisance rénale, l'hypomagnésémie et une augmentation du risque d'infection. Il est donc important de surveiller les fonctions rénale et hépatique, la tension du patient, sa magnésémie et la présence de foyers infectieux avant de débiter le traitement.

4. Les risques liés aux immunosuppresseurs

Même si les doses utilisées sont nettement inférieures que lors du traitement de cancers ou de rejets de greffe, leur action immunosuppressive leur confère de nombreux effets indésirables potentiellement graves.

L'initiation d'un traitement par immunosuppresseur doit se faire après :

- Une analyse de la fonction hépatique ; De par leur effet hépatotoxique (risque de fibrose hépatique), ils sont contre-indiqués en cas de troubles sévères de la fonction hépatique et d'alcoolisme chronique.

Une radiographie thoracique et une mise à jour du calendrier vaccinal ; Les traitements immunosuppresseurs augmentent fortement le risque d'infection. Il est donc nécessaire d'éviter tout risque d'infection en mettant en évidence notamment, tout foyer de tuberculose avant l'initiation du traitement et en mettant à jour le calendrier vaccinal. D'autant plus que les vaccins vivants atténués ne peuvent pas être administrés pendant toute la durée du traitement.

Pendant le traitement, il est recommandé de faire un suivi de :

- La NFS et un bilan biologique complet ; On observe des leucopénies, thrombopénies voire des agranulocytoses chez les patients sous immunosuppresseurs. Une altération de la fonction hépatique peut survenir

pendant le traitement. La fonction rénale est à surveiller puisque le méthotrexate est éliminé par voie rénale.

La fonction pancréatique ; Des cas de pancréatite aiguë peuvent survenir dans les 6 semaines après l'initiation du traitement par Imurel® ou Purinethol®. Toute survenue d'une douleur abdominale intense doit mener à l'étude des lipases du patient. Si les lipases sont 3 fois supérieures à la norme, le traitement sera alors arrêté et une autre stratégie thérapeutique sera envisagée.

D. Les biothérapies

Les médicaments en biothérapie utilisés dans le traitement des MICI ont été développés dans le but de cibler spécifiquement les protéines pro-inflammatoires impliquées dans l'hyperactivité inflammatoire au niveau digestif. Ce sont des anticorps monoclonaux partiellement ou totalement humanisés qui ont des récepteurs spécifiques pour le TNF alpha, certaines interleukines et certaines intégrines. (20)

1. Les anti-TNF α

Les Anti-TNF α vont former des complexes anticorps-TNF α stables empêchant la liaison du TNF α à ses récepteurs. Les molécules utilisées sont l'infliximab (Remicade®, Remsima®), adalimumab (Humira®), le golimumab (Simponi®) et le certolizumab (Cimzia®).

Ce sont des médicaments utilisés principalement en deuxième intention après échec des corticoïdes ou des immunosuppresseurs. Ils sont également utilisés en première intention des formes modérées à sévères.

L'infliximab, connu également sous le nom commercial Remicade®, est administré par perfusion sous contrôle d'un professionnel de santé sur une durée de 2 heures, le patient est ensuite gardé en observation à cause d'un risque élevé de réaction post perfusion. La stratégie thérapeutique pour l'infliximab est d'une perfusion de 5 mg/kg suivie d'une perfusion deux semaines après, d'une perfusion à 6 semaines puis une toutes les 8 semaines en entretien. Le traitement par Remicade® est arrêté s'il n'y a pas de réponse :

- Après 2 doses chez le patient atteint de maladie de Crohn active, modérée à sévère.
- Après 3 doses chez le patient atteint de maladie de Crohn active fistulisée.
- Après 14 semaines de traitement chez le patient atteint de rectocolite hémorragique. (27)

Le biosimilaire du Remicade®, Remsima®, est disponible sous forme de seringue préremplie. Le patient commence le traitement par deux perfusions de 5 mg/kg à l'hôpital à deux semaines d'intervalle. Les autres injections se font en voie sous

cutanée toutes les deux semaines à la dose de 120mg, quatre semaines après les deux perfusions. Le traitement est arrêté s'il n'y a pas de réponse :

- Après 2 perfusions et 4 injections chez le patient atteint de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn active fistulisée.
- Après 2 perfusions chez le patient atteint de maladie de Crohn active, modérée à sévère. (28)

Les autres anti-TNF α sont toujours administrés avec un professionnel de santé à la première injection mais le patient peut par la suite s'injecter le médicament lui-même en sous cutané après une formation à la technique d'injection.

L'adalimumab est introduit à la dose de 160 mg en sous cutané puis 80 mg deux semaines plus tard et 40 mg toutes les deux semaines en phase d'entretien. La réponse au traitement est obtenue au bout de 2 à 8 semaines de traitement pour la rectocolite hémorragique et 12 semaines pour la maladie de Crohn. Passé ces délais, le traitement devra être arrêté.

Le golimumab est introduit à la dose de 200 mg puis la dose d'entretien est déterminée en fonction du patient, 50 mg si il fait moins de 80 kg, 100 mg si il fait plus de 80 kg. Il est utilisé hors AMM dans le traitement de la maladie de Crohn.

Le certolizumab est également utilisé hors AMM dans le traitement des MICI.

2. Les anti-intégrines

Le seul anti-intégrine commercialisé dans le traitement des MICI est le vedolizumab (Entyvio®). C'est un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. Présente à la surface des lymphocytes T, l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ permet leur migration vers les cellules endothéliales intestinales. Le vedolizumab empêche donc la migration des lymphocytes T au niveau du tissu intestinal. (29)

Entyvio® est utilisé en seconde voire troisième intention dans les formes modérées à sévères ne répondant pas aux traitements conventionnels ou aux anti-TNF α (intolérance, réponse insuffisante, perte d'efficacité). (30)

Le vedolizumab est administré en perfusion sous la surveillance d'un professionnel de santé. Le schéma recommandé pour Entyvio® par voie intraveineuse est d'une perfusion de 300 mg à S0, S2, S6 puis une perfusion toutes les 8 semaines en entretien. Si la réponse est insuffisante, les perfusions sont réalisées toutes les 4 semaines. Le traitement est arrêté si la réponse est insuffisante au bout de 10 semaines pour la rectocolite hémorragique et 14 semaines pour la maladie de Crohn.

Le vedolizumab peut également être administré par voie sous cutanée à la dose de 108 mg en stylo ou seringue pré remplis. Le traitement d'entretien est d'une injection

sous cutanée sous les deux semaines quatre semaines après deux perfusions par voie intraveineuse à S0 et S2.

3. Les anti-interleukines

L'anti-interleukine utilisé dans le traitement des MICI est l'ustekinumab (Stelara®). Il est utilisé dans les formes modérées à sévères ne répondant pas aux traitements conventionnels ou aux TNF α (réponse insuffisance, intolérance, perte d'efficacité). (31)

L'ustekinumab est un inhibiteur de la protéine p40 des IL-12 et IL-23 empêchant leur liaison aux lymphocytes T et leur différenciation en lymphocyte Th1 (IL-12) et Th17 (IL-23). (29)

La première injection se fait en perfusion sous la surveillance d'un professionnel de santé, les doses suivantes sont administrées en sous cutanée. Le patient peut donc s'injecter son traitement lui-même après une formation au geste.

4. Surveillance et effets indésirables

Globalement, les biothérapies présentent toutes les mêmes effets indésirables principaux. On retrouve augmentation du risque d'infections, des réactions au site d'injection et des douleurs musculaires/articulaires.

De par leurs effets immunomodulateurs, il est important de rechercher toute infection en cours ou latente avant d'initier le traitement. Il est notamment important de réaliser une radiographie pulmonaire afin de détecter la présence ou non de foyer de tuberculose.

Le calendrier vaccinal est mis à jour avant d'initier le traitement et on vérifie notamment qu'il est à jour pour les vaccins vivants qui sont interdits pendant la durée du traitement (rougeole, oreillons, rubéole par exemple).

Pendant, la durée du traitement, des prises de sang régulières seront faites afin de vérifier qu'il n'y ait pas d'anomalies de la NFS et d'atteinte hépatique causées par le traitement.

E. Tofacitinib

Tofacitinib est un inhibiteur de la famille des Janus Kinases (JAK). Il inhibe les kinases JAK 1 et 3, ce qui inhibe la production de cytokines pro inflammatoires (interleukines et interférons) au niveau du tube digestif.

Il est utilisé dans les formes modérées à sévères de rectocolites hémorragiques chez les patients réfractaires aux traitements conventionnels et aux autres biothérapies.

Des études ont montré une rémission clinique significative de RCH modérée à sévère au bout d'un an chez les patients traités par tofacitinib (étude octave (32)). Le traitement n'a pas montré de résultats significatifs dans la maladie de Crohn.

Tofacitinib est administré sous forme de comprimés. La dose recommandée est de 10 mg deux fois par jour en phase d'attaque pendant 8 semaines puis 5 mg deux fois par jour en traitement d'entretien. Si la réponse thérapeutique n'est pas suffisante au bout de la 8ème semaine, la dose à 10 mg deux fois par jour peut être maintenue pendant 8 semaines supplémentaires. (33)

Suite à l'observation d'un risque augmenté thromboembolique, la dose de 10 mg deux fois par jour ne doit pas être administrée chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque d'embolie pulmonaire (insuffisance cardiaque, trouble de la coagulation, contraception orale, chirurgie lourde...).

De par son action immunosuppressive, il est important de vérifier la présence d'un foyer infectieux avant la mise en place du traitement et de ne pas l'utiliser en cas de cancer survenu au cours des 5 dernières années. On surveillera également la fonction hépatique. (29)

F. Thalidomide

La thalidomide est une molécule aux propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices inhibant la production excessive de TNF α .

Utilisé dans le traitement des myélomes multiples non traités, le thalidomide (Celgene®) a obtenu une ATU nominative pour les formes sévères de maladie de Crohn ne répondant pas ou étant contre-indiquées aux traitements conventionnels (corticoïdes, immunosuppresseurs, anti-TNF alpha).

Une étude a été réalisée sur des patients atteints de la maladie de Crohn avec un score CDAI¹ supérieur ou égal à 250 sous corticoïdes. Les patients recevaient soit 50 mg soit 100 mg par jour. Les doses de corticoïdes sont restées stables pendant 4 semaines de traitement puis ont diminué progressivement les semaines suivantes. L'étude a révélé une amélioration de la maladie dans les 12 semaines malgré une diminution des corticoïdes. Les effets indésirables observés sont des dermatites, des œdèmes, somnolence et neuropathie. (20)

¹ Indice clinique d'évaluation de l'activité de la maladie de Crohn calculée sur 7 jours.

CDAI < 150 : maladie non active ;

150 ≤ CDAI < 220 : activité légère ;

220 ≤ CDAI < 450 : activité modérée ;

CDAI ≥ 450 : activité sévère.

La thalidomide est donc un traitement prometteur pour les formes réfractaires de la maladie de Crohn puisqu'il est plutôt bien toléré sur les 12 semaines avec une amélioration significative de la condition des patients. En effet, 70% des patients ont répondu au traitement et 20% ont eu une rémission.

G. La chirurgie

La chirurgie est le traitement de dernier recours dans les MICI. Elle consiste en l'ablation de la partie du tube digestif atteinte. Elle est pratiquée lorsque le patient se trouve dans une situation critique incontrôlée par les médicaments, lorsque les traitements utilisés à dose maximale ne permettent pas une amélioration de l'état physiopathologique du patient et lorsque la gravité de la maladie est telle que les traitements utilisés sont fortement dosés et induisent de nombreux effets indésirables. (34)

Dans tous les cas, la chirurgie doit être envisagée après échec des traitements d'urgence, jamais systématiquement et elle consiste en l'ablation du plus petit segment possible du tube digestif. Une attention plus particulière est accordée chez les patients sous corticothérapie. En effet, les corticoïdes diminuent la cicatrisation et donc favorisent les complications post chirurgicales (poche de stomie).

Lors de la chirurgie, l'intégralité de l'intestin sera sorti et examiné pour mettre en évidence les éventuelles lésions distales et retirer toutes les parties endommagées.

1. Chirurgie et RCH :

Dans le cas de la RCH, la chirurgie est envisagée en cas de :

- Poussée grave nécessitant une hospitalisation lorsque les traitements médicamenteux ont été inefficaces : colite grave, hémorragie importante ou colectasie.
- Colite chronique avec maintien des symptômes et des lésions après plusieurs essais médicamenteux
- Cancer du côlon

La chirurgie peut aboutir à la guérison du patient lorsqu'il s'agit d'une coloproctectomie totale puisque la RCH ne touche que le côlon et le rectum. Cependant, elle est quand même évitée au maximum puisque l'ablation totale du côlon entraîne des troubles digestifs irréversibles chez le patient, l'invalidant à vie. Elle est également fortement déconseillée chez les femmes en âge de procréer puisqu'elle peut aboutir à une diminution de la fertilité, la patiente doit être avertie du risque de baisse de fertilité avant tout accord pour la chirurgie.

Le traitement de fond médicamenteux peut être arrêté après une coloprotectomie totale puisque tout risque de récurrence est écarté. Cependant, l'apparition d'inflammation chronique de la poche, la pochite ou d'inflammation de l'intestin grêle peut nécessiter une prise en charge médicamenteuse.

2. Chirurgie et maladie de Crohn :

La chirurgie est plus délicate chez un patient Crohn. Le but est de retirer le segment le plus petit possible atteint. On limitera notamment le plus possible le segment enlevé lorsque celui-ci concerne l'intestin grêle puisqu'il est indispensable à l'assimilation des aliments. Cependant, après la chirurgie si la maladie n'est pas contrôlée par un traitement médicamenteux un autre segment peut être ulcéré puisque la maladie peut toucher tous les segments du tube digestif. Cette particularité de la maladie de Crohn rend donc la guérison impossible par chirurgie. Un suivi post-chirurgical par endoscopie et contrôle de la calprotectine (dans les selles) le plus tôt possible est indispensable puisque le risque de rechute reste malgré tout important (15% de rechute dans les 5 ans et 60% de patients réopérés dans les 15 ans). Une réévaluation du traitement de fond peut également être envisagée après la chirurgie.

La chirurgie est envisagée en cas de :

- Fistules
- Sténoses lorsque celles-ci ne sont ni trop nombreuses, ni trop dispersées. Dans le cas contraire, on préférera l'utilisation du ballonnet gonflable pour préserver au maximum la longueur de l'intestin.

H. Les traitements annexes

Les patients atteints de MICI peuvent également bénéficier de traitements annexes au traitement de la maladie en elle-même lorsque des complications surviennent. (20)

On retrouve notamment :

1. La supplémentation en Fer:

Souvent prescrite lorsque le diagnostic est établi car l'anémie est souvent la conséquence d'une maladie active ou non contrôlée. La supplémentation peut se faire par voie orale ou intraveineuse lorsque la voie orale est inadaptée ou que l'anémie doit être prise en charge rapidement. En effet, la correction de l'anémie par voie orale est assez longue, plusieurs mois et peut être accompagnée de troubles digestifs (diarrhée, constipation, selles noires). La voie intraveineuse nécessite une hospitalisation de jour demandée par le gastro-entérologue. Un suivi biologique est pratiqué pour vérifier l'efficacité du traitement.

2. L'antibiothérapie :

Une des manifestations cliniques souvent observée dans la maladie de Crohn et révélatrice d'une forme active de la maladie, est la présence d'abcès ou de fistules. Pour traiter l'infection, une antibiothérapie est instaurée par voie intraveineuse. Les antibiotiques les plus utilisés sont le métronidazole et la ciprofloxacine.

DEUXIEME PARTIE : LES MANIFESTATIONS EXTRADIGESTIVES

Les MICI ne sont pas des maladies ayant seulement des signes digestifs. En effet, des manifestations extra digestives peuvent survenir et ne doivent pas être ignorées. L'apparition d'une manifestation extra digestive est un signal à prendre en compte immédiatement et nécessite une consultation. D'ailleurs un suivi médical est recommandé chez ces patients afin de prévenir les complications graves.

Elles peuvent apparaître lors du déclenchement de la maladie, lorsque celle-ci est fortement active et peuvent donc servir au diagnostic de la maladie. On peut les retrouver également en périodes de poussées ou lorsque la maladie n'est pas totalement stabilisée.

Il est donc important en tant que professionnel de santé de ne pas sous-estimer ses signes qui peuvent servir d'aide au diagnostic ou alerter le patient lorsque des manifestations sont ressenties afin de pouvoir le prendre en charge correctement.

Les origines des manifestations extra digestives sont mal connues. Cependant, les facteurs de risques semblent être comparables aux facteurs de risque pour les formes graves des MICI. On pourrait notamment trouver une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux (tabac) ou la présence d'épitopes auto-immuns qui s'attaquent à d'autres organes.

I. TROUBLES CARDIOVASCULAIRES

A. Péricardite et myocardite

La péricardite et la myocardite sont des inflammations du péricarde et du muscle cardiaque. Lorsque les deux sont observées en simultanée, on parle alors de myopéricardite. C'est la manifestation extra digestive cardiovasculaire la plus courante. L'augmentation du risque chez les patients atteints de MICI peut s'expliquer par l'exposition aux auto-antigènes qui peut provoquer une cytotoxicité des myocytes qui active les médiateurs de l'inflammation et le système immunitaire. Si ces épisodes sont répétés et non détectés, les myocytes sont peu à peu détruits et cela peut aboutir à une myocardite chronique. (35)

Les symptômes de la myocardite sont non spécifiques. L'ECG non plus n'est pas spécifique, il peut être normal ou il peut y avoir un décalage du segment ST, une onde T ou un rythme négatif ou des troubles de la conduction. La biologie peut mettre en évidence des marqueurs de lésions cardiaques (troponine, alanine aminotransferase), une hyperleucocytose et une augmentation de la CRP ou VS.

La myopéricardite doit être suspectée lorsque le patient présente un dysfonctionnement du ventricule gauche, une fraction d'éjection faible ou une accumulation de liquide péricardique observé par échocardiographie. On peut également réaliser une IRM cardiaque qui pourra mettre en évidence un œdème myocardique, une nécrose ou une fibrose. La biopsie endomyocardique est l'examen le plus sûr pour diagnostiquer une myocardite. On observe alors deux types de myocardites : la myocardite lymphocytaire et la myocardite à cellules géantes.

Lorsque le patient est hémodynamiquement instable, il est placé en soins intensifs où il sera mis sous ventilation mécanique et oxygénation. Lorsqu'il est hémodynamiquement stable, il reçoit le traitement de l'insuffisance cardiaque (bêta bloquants, inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone) avec un immunosuppresseur en soutien (azathioprine, cyclosporine) et une restriction de l'activité physique pendant la phase aiguë et les 6 mois suivants. Pour l'atteinte péricardique, on utilisera des anti-inflammatoires stéroïdiens.

B. Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque aiguë peut être causée par une myocardite ou une péricardite et l'insuffisance cardiaque chronique peut être causée par une myocardite non diagnostiquée et un état inflammatoire chronique. Ce qui explique que la prévalence soit plus importante chez les patients atteints de MICI. L'état inflammatoire chronique touche le métabolisme du collagène, provoque des dépôts de collagènes dans les organes cibles qui associés à d'autres désordres provoque une fibrose. Il y a alors une atteinte du ventricule gauche systolique ou diastolique. On utilise l'échocardiographie transthoracique pour diagnostiquer l'insuffisance cardiaque et le dysfonctionnement du ventricule gauche. (35)

C. Thrombose veineuse

Les patients atteints de MICI ont un risque augmenté de thrombose veineuse, notamment de thrombose veineuse profonde et de thromboembolisme veineux. La triade de Virchow prédispose à la thrombose. On retrouve l'hypercoagulabilité, la dysfonction endothéliale et la stase veineuse. (35)

On suspecte une thrombose veineuse lorsque le patient a une dyspnée inexpliquée, une hypoxie ou une douleur unilatérale de la jambe avec gonflement. En prévention ou en traitement, on utilise les anticoagulants comme l'héparine fractionnée ou de bas poids moléculaire. Pour le traitement des thromboses veineuses massives, on utilise la thrombolyse locale ou systémique.

D. Thrombose artérielle

Plusieurs mécanismes contribuent à l'augmentation du risque de thrombose artérielle chez les patients MICI. En plus des facteurs de risques connus de thrombose artérielle, un patient atteint de MICI peut présenter de l'hyperhomocystéinémie, une leucocytose, une anémie, une thrombocytose, des hauts niveaux de CRP et une augmentation de la sédimentation des érythrocytes. (35)

L'état inflammatoire chronique augmente l'athérogenèse et donc le risque de thrombose artérielle. L'augmentation de la perméabilité intestinale augmente le risque d'athérosclérose. Il y a un passage de lipopolysaccharides et autres endotoxines qui modifient l'oxydation du LDL-cholestérol et maintiennent l'état inflammatoire dans le sang par l'activation des macrophages. Le microbiote intestinal modifié, diminue la N-oxyde de triméthylamine et l'induction de l'expression des récepteurs de type Toll 2 et 4 ce qui augmente l'activation des plaquettes. La calprotectine se lie aux récepteurs Toll 4 et augmente l'inflammation et l'athérosclérose.

Les patients sont souvent asymptomatiques. Le diagnostic se fait de manière fortuite par imagerie (échocardiographie transthoracique ou transoesophagienne ou IRM). Les symptômes observés sont des douleurs thoraciques, des symptômes d'insuffisance cardiaque, les extrémités pâles, froides et douloureuses.

Le traitement consiste à éviter la récurrence en limitant les hormonothérapies, les contraceptifs oraux, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires et la supplémentation en vitamines B6/B12 et B9 en cas d'hyperhomocystéinémie.

E. Endocardite

Les endocardites sont des infections de l'endocarde. Le risque de développer une endocardite est plus important chez les patients atteints de MICI. En effet, en plus des facteurs de risque habituels (immunosuppresseurs, cathéter sur veine centrale, valvulopathies préexistantes) l'augmentation de la perméabilité transmucoale augmente le risque de bactériémie. (35)

Les symptômes de la myocardite sont la fièvre, les souffles cardiaques et les phénomènes thromboemboliques. Le traitement repose sur l'antibiothérapie à haute dose par voie intraveineuse. Pour minimiser les risques d'endocardite, l'antibioprophylaxie est recommandée en cas de gestes invasifs ou de pose de cathéters sur voie centrale et on restreint l'utilisation des immunosuppresseurs.

F. Arythmies et troubles de la conduction

Les patients atteints de MICI ont une prédisposition aux arythmies auriculaires, ventriculaires et aux troubles de la conduction. Les protéines pro-inflammatoires

comme la CRP, l'IL-6 et le TNF- α provoquent une destruction du myocarde par ischémie et stress oxydatif. A terme une fibrose s'installe, le courant calcique intracellulaire est altéré et une modification structurelle se met en place. On observe également un dérèglement autonome qui diminue la variation de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle QT. (35)

Le diagnostic passe par l'observation d'une dispersion des ondes P sur l'ECG. On évalue la conduction intra et inter auriculaire par échocardiographie Doppler. Le traitement est basé sur l'implantation d'un stimulateur cardiaque.

II. MALADIES CUTANÉES

A. Erythème noueux

L'érythème noueux (figure 7) est la complication cutanée la plus commune chez les patients atteints de MICI (4-15% des malades Crohn et 3-10% des RCH) avec une prépondérance chez les femmes, les patients atteints de maladie de Crohn et ceux présentant d'autres manifestations extra digestives. (36)

Ils se caractérisent par la présence de nodules sous cutanés douloureux rouges ou violets présents sur le tibia essentiellement et souvent associés à des manifestations systémiques comme de la fièvre, des arthralgies ou de l'arthrite. Ces nodules apparaissent souvent lors des exacerbations des MICI, leur survenue est cependant indépendante de la sévérité ou de l'étendue de la MICI.



FIGURE 7 : ERYTHEME NOUEUX (37)

L'érythème noueux guérit généralement sans laisser de cicatrices. Les traitements utilisés sont l'élévation des jambes, les bas de compression, les analgésiques, les comprimés d'iodure de potassium et les corticoïdes par voie orale. Lorsque l'atteinte est plus sévère, on recherche l'absence d'infection avant de traiter avec des corticoïdes par voie orale, des immunosuppresseurs ou des anti-TNF alpha.

B. Pyoderma gangrenosum

Le *pyoderma gangrenosum* (figure 8) est la complication cutanée la plus grave et la plus rare. Elle est invalidante et son évolution imprévisible. Elle est associée à des facteurs de prédispositions. Elle est plus fréquente chez les femmes, les patients

d'origine africaine noire, les patients RCH ou lorsque la MICI est initiée avec une pancolite. Elle est souvent associée à un érythème noueux, une stomie permanente ou une atteinte oculaire et survient plus souvent lorsqu'il y a une atteinte du côlon ou que la MICI est active et sévère.



FIGURE 8 : PYODERMA GANGRENOSUM (37)

Le *pyoderma gangrenosum* commence par l'apparition de pustule ou de nodule érythémateux qui se propage rapidement. La pustule érythémateuse ou le nodule de départ se creuse rapidement en ulcère aux bords violacés irréguliers. Les ulcérations peuvent être simples ou multiples, uni- ou bilatérales et leur taille peut varier de quelques centimes à un membre entier. L'atteinte peut toucher l'ensemble du corps mais les zones les plus touchées sont les membres inférieurs et les zones adjacentes aux stomies. La gravité de la maladie est due en partie à son évolution rapide. En effet, l'évolution est telle que lorsque le patient est pris en charge en général, on est déjà au stade de l'ulcération. (38)

Pour les cas bénins, on utilise un traitement local à base d'injections dans les lésions de corticostéroïdes et des pansements hydroactifs avec du cromoglycate de sodium pour maintenir un milieu humide.

Même si son évolution est indépendante de l'activité de la MICI, le traitement de la MICI sous-jacente peut faire disparaître le *pyoderma gangrenosum*. Le traitement systémique est donc constitué des mêmes traitements que pour les MICI : sulfasalazine, corticostéroïdes, azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine, méthotrexate; ou d'immunosuppresseurs comme le mycophénolate ou le tacrolimus. Pour les formes les plus sévères réfractaires aux traitements systémiques, on opte plutôt pour les biothérapies (adalimumab ou infliximab).

C. Aphtose ou ulcération orale

Les manifestations extra digestives des MICI peuvent s'étendre aux muqueuses avec notamment des atteintes labiales, buccales et du nasopharynx. On retrouve chez ces patients des cas de stomatite aphteuse et de pyostomatite pyodermite végétante. Cela touche 10% des patients atteints de MICI. (36)

La stomatite aphteuse (figure 9) se caractérise par la présence de lésions ulcéreuses. Les ulcères sont petits, multiples et de forme ronde. Ils se localisent principalement au niveau labial et buccal mais peuvent toucher également la langue et l'oropharynx. Ce sont des lésions très fréquentes dans la population générale mais bénignes. Le traitement est symptomatique. On utilisera en première intention des bains de bouche antiseptiques qui permettent de diminuer les douleurs et la gêne occasionnée par les lésions.



FIGURE 9 : STOMATITE APHTEUSE (37)

La pyostomatite pyodermite végétante est plus rare que la stomatite aphteuse. Elle se caractérise par de multiples pustules blanches jaunâtres non douloureuses. Les pustules peuvent se trouver au niveau de la sphère orale mais aussi au niveau cutané (aisselles, cuir chevelu et aines). Les lésions cutanées sont des plaques annulaires vésiculo-pustuleuses. Les personnes peuvent avoir des atteintes spécifiques d'une zone ou les deux en même temps. La pyostomatite végétante est une affection qui est souvent associée aux MICI et plus spécifiquement à la maladie de Crohn.

Ces manifestations ne sont pas à négliger puisqu'elles peuvent mettre en évidence une MICI sous-jacente et aider à déterminer son stade. La pyostomatite végétante a notamment une évolution comparable à l'évolution de la MICI, elle est donc un marqueur spécifique de la MICI.

D. Sweet syndrome

Le syndrome de Sweet (figure 10) est une dermatose aiguë fébrile neutrophile. C'est une maladie inflammatoire rare qui est souvent associée à diverses maladies et notamment aux MICI. La dermatose se caractérise par un exanthème douloureux ou papulosquameux ou des nodules ou de papules squameuses généralement localisées

sur les bras, les jambes, les mains, le visage et le tronc. Son évolution est corrélée avec l'activité de la MICI et peut parfois apparaître avant le diagnostic de la MICI. (39)

Les manifestations cutanées s'accompagnent de désordres de la NFS avec une leucocytose, la présence d'infiltrats de neutrophiles dans le derme. Les symptômes sont systémiques, le patient présente de la fièvre, des troubles oculaires comme la conjonctivite et de l'arthrite.



FIGURE 10 SYNDROME DE SWEET (37)

Il est très bien traité par corticoïdes par voie locale ou orale. Dans la plupart des cas, les patients guérissent sans garder de cicatrices.

E. Psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui se traduit par une hyperprolifération des kératinocytes, une altération de la fonction barrière et une infiltration de cellules immunitaires actives. C'est une maladie chronique avec des périodes de poussées et de rémission. Il y a plusieurs formes de psoriasis (figure 11) : (40)

- Le psoriasis en plaques : lésions cutanées rouges, squameuses, nettement délimitées sur des zones précises du corps. Le plus souvent sur le cuir chevelu, les plis du coude ou les genoux.
- Le psoriasis en goutte : lésions squameuses petites et généralisées souvent liée à une infection de la gorge.
- Le psoriasis érythrodermique: forme sévère et rare où les lésions touchent l'ensemble du corps.
- Le psoriasis pustuleux: lésions comportent des pustules non infectieuses diffuses.

Les plus fréquents sont le psoriasis en plaques et le psoriasis en goutte.

Le psoriasis est plus fréquent chez les patients MICI avec une prévalence de 3-4% et notamment chez les patients atteints de maladie de Crohn. Les symptômes du psoriasis apparaissent mêmes parfois avant les premiers symptômes de la MICI. Cela peut s'expliquer en partie par le fait que les deux maladies ont beaucoup de points communs dans leur pathogenèse (tabac, stress, génétique). (40)

Les cytokines impliquées dans les deux maladies sont importantes dans la prise en charge de celles-ci. Le mécanisme du TNF α et de l'IL-23 semblent similaires alors que ceux de l'IL-17 et l'IL-22 semblent différents. Il est donc judicieux de choisir un traitement qui cible les deux maladies comme les anti-TNF alpha (humira) ou les anti-IL-12/23 (Stelara®).



FIGURE 11 LES DIFFERENTS TYPES DE PSORIASIS (41)

Psoriasis en plaque (1, 2), psoriasis érythémateux (3), psoriasis pustulaire (4, 5)

III. TROUBLES HÉPATOBILIAIRES

A. Cholangite sclérosante primitive

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est la manifestation hépatobiliaire la plus fréquente chez les patients atteints de MICI. Elle se manifeste par une inflammation et une fibrose des voies biliaires. On observe un rétrécissement des voies biliaires avec une dilatation segmentaire. En clinique, cela s'observe par une douleur dans le quadrant supérieur droit, de la fièvre, de la fatigue, une jaunisse, des démangeaisons

et une perte de poids. La CSP peut causer une cirrhose, une hypertension portale et une insuffisance hépatique. (42)

La CSP est plus fréquente chez les patients atteints de RCH avec environ 7% des patients RCH développant une CSP. Lorsque la CSP est diagnostiquée sans antécédent de MICI chez le patient, celle-ci est recherchée puisque 75% des patients atteints de CSP développent une MICI. (37) Cette recherche est systématique puisque la CSP peut précéder un diagnostic de MICI. Une coloscopie est alors recommandée chez ses patients afin de vérifier l'absence ou la présence de MICI. La présence de CSP chez les patients MICI influe sur l'évolution de la MICI, L'association à une MICI augmente le risque de développer un cancer colorectal.

La CSP est confirmée la cholangiographie par résonance qui permet d'observer l'alternance des zones de dilatation et rétrécissement et le bilan sanguin hépatique permet de mettre en évidence l'atteinte hépatique.

Le traitement de la MICI ne suffit pas pour traiter la CSP. On utilise l'acide désoxycholique, la dilatation des voies biliaires par cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique ou la transplantation hépatique dans les cas les plus avancés.

B. Cholangite liée aux IgG4

Moins commune que la cholangite sclérosante primitive, la cholangite associée aux IgG4 (CAI) a été observée chez des patients atteints de RCH. Comme la CSP, elle se manifeste par des lésions inflammatoires et une fibrose associée. Elle se définit spécifiquement par une infiltration importante de lymphocytes et plasmocytes IgG4 positifs avec des taux sériques élevés d'IgG4 et un ictère obstructif. (42)

La clinique est peu spécifique, les patients présentent une perte de poids, des douleurs abdominales légères à modérés et un ictère obstructif. L'imagerie radiologique confirme la présence de nombreuses lésions sclérosantes et la cholangiographie met en évidence des rétrécissements biliaires.

Le traitement de première intention de la cholangite associée aux IgG4 est la corticothérapie. L'AZA est utilisé en deuxième intention ou si le patient présente une sténose proximale intrahépatique. Le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20, peut être utilisé dans le traitement de la CAI. Il présente un taux de rémission satisfaisant chez les patients résistants aux corticostéroïdes et dans les formes avancées. (43)

C. Abcès hépatique

Observés le plus souvent dans la maladie de Crohn, les abcès hépatiques sont des complications rares des MICI. Ils peuvent être issus de d'aggravation d'un abcès intra-abdominal, d'une pyémie dans le système porte ou de fistules. Ils sont souvent présents dans le lobe droit. Ils sont parfois observés avant les premiers signes de la MICI. (42)

Les patients présentent de la fièvre, une douleur abdominale, des diarrhées, une jaunisse et une hépatosplénomégalie. La biologie met en évidence une élévation des transaminases hépatiques. Les signes biologiques et cliniques étant non spécifiques, le diagnostic est basé sur l'imagerie, l'échographie ou la tomodensitométrie.

Les abcès sont traités par antibiothérapie intraveineuse, drainage percutané ou une ponction à l'aiguille. Certains médicaments utilisés dans le traitement des MICI causent ou gravent les abcès comme les corticoïdes ou le métronidazole.

IV. MALADIES PANCRÉATIQUES

A. Pancréatite chronique

La pancréatite chronique est une inflammation associée à une fibrose du parenchyme pancréatique qui entraîne des lésions irréversibles du pancréas. (44)

L'incidence de développer une pancréatite chronique est plus élevée en cas de MICI préexistante. Elle se développe chez 56% des patients atteints de la maladie de Crohn. Les patients ayant une pancréatite chronique associée à une RCH ont développé plutôt une pancolite ou une colectomie totale. Les patients MICI présentent souvent des altérations fonctionnelles pancréatiques et des anomalies du canal pancréatique. On peut retrouver également une altération de la fonction exocrine plus présente chez les patients atteints de RCH.

Le traitement de la pancréatite chronique est adapté à la sévérité de la maladie et est multifactoriel (arrêt du tabac, surveillance glycémique, changement de mode de vie) associé parfois un traitement endoscopique et/ou chirurgical des calculs pancréatiques.

B. Pancréatite auto-immune

La pancréatite auto-immune se manifeste comme une succession de pancréatites aiguës. C'est une forme particulière de pancréatite chronique. Il existe deux types de pancréatite auto-immune : la pancréatite de type I et de type II.

La pancréatite de type I est caractérisée par un taux IgG4 élevé. Elle est sclérosante, présente des lymphocytes plasmatiques avec des cellules IgG4 positives. Bien que la

PAI de type I ne soit pas considérée comme une manifestation des MICI, on retrouve chez les patients atteints de MICI et notamment les patients atteints de RCH, un taux élevé d'IgG4. Elle peut donc servir d'indicateur pour la différencier la RCH de la maladie de Crohn et sa gravité.

La pancréatite auto-immune de type II est plus rare et ne présente pas de taux IgG4 élevés. C'est une pancréatite canalaire avec des lésions épithéliales granulocytaires. La prévalence de la PAI de type II chez les patients MICI est de 0,4%. (45)

Le diagnostic de la PAI repose sur l'imagerie, les taux d'IgG4, l'atteinte d'autres organes, l'histologie et la réponse à la corticothérapie. Dans la PAI de type I, il y a une atteinte d'autres organes, une réponse aux corticoïdes, des lymphocytes plasmocytaires sur l'histologie. Pour la PAI de type II, il faut la confirmation histologique ou la présence de MICI. Le diagnostic d'une PAI concomitante avec une MICI est important puisque la présence des deux augmente le risque de PAI récidivante et de colectomie.

V. MALADIES MUSCULO-ARTICULAIRES

A. Arthrites périphériques

Les arthrites périphériques surviennent chez 5-14% des patients atteints de maladie de Crohn et 10-20% des patients RCH. On note deux types d'arthrites principales : l'arthropathie de type 1 et l'arthropathie de type 2. (39)

L'arthropathie de type I est caractérisée par une atteinte asymétrique des grosses articulations (hanches, genoux, épaules, coudes, poignets). Les douleurs se manifestent sous forme de crises de moins de 10 semaines, associées à des manifestations digestives et extra digestives comme une uvéite ou des érythèmes noueux.

L'arthropathie de type II est polyarticulaire et symétrique. Elle touche en général 5 articulations. Contrairement au type I, la douleur vise les petites articulations et plutôt de manière chronique. Elle peut durer plusieurs mois ou années.

Le diagnostic est basé sur la clinique ou la mise en évidence d'une inflammation par imagerie (échographie musculosquelettique, IRM). Le bilan biologique n'est pas fiable pour le diagnostic, il n'existe pas de marqueurs spécifiques en biologie et une absence d'inflammation (CRP ou VS faible) n'exclut pas la présence d'arthrite périphérique.

L'arthrite périphérique de type I est liée à l'activité de la MICI alors que l'arthrite de type II ne l'est pas. Le traitement de l'arthrite de type I passe donc par le traitement de la MICI (infliximab, sulfasalazine, immunomodulateurs) alors que le traitement de

l'arthrite de type II vise à réduire les douleurs. On utilisera par exemple des injections intra articulaires de stéroïdes.

B. Arthropathies axiales

Les arthropathies axiales comprennent la spondylarthrite ankylosante et la sacro-iliite. Ce sont les manifestations inflammatoires chroniques et dépendantes de l'activité de la MICI.

La spondylarthrite ankylosante touche principalement le rachis et le bassin avec une raideur matinale et une douleur augmentée au repos. Elle survient chez 5 à 10% des patients atteints de MICI. Les patients présentent une flexion vertébrale et une expansion thoracique limitées. L'imagerie révèle des scléroses plus ou moins importantes en fonction du stade de la maladie. Les lésions squelettiques sont permanentes. (39)

La sacro-iliite est une touche spécialement les articulations du bassin entre le sacrum et les os iliaques. L'atteinte peut être unilatérale ou bilatérale, symptomatique ou asymptomatique. Lorsqu'elle est associée aux MICI, la sacro-iliite est souvent bilatérale et peut évoluer vers une spondylarthrite ankylosante.

Les traitements des arthrites axiales sont la sulfasalazine, la mesalamine, le méthotrexate, l'azathioprine, la thalidomide et les anti-TNF alpha (infliximab, adalimumab)

VI. TROUBLES OCULAIRES

A. Episclérite et sclérite

L'épisclérite est une inflammation des vaisseaux épiscléraux. Ces vaisseaux se situent sous la sclère et la conjonctive. Cela peut se manifester par des yeux secs, une irritation et des yeux rouges. (36)

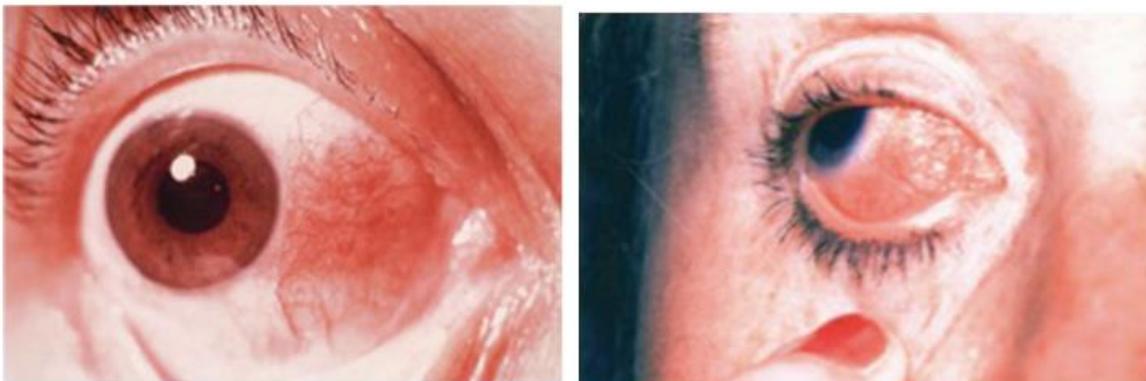


FIGURE 12 : EPISCLERITE LOCALE (A GAUCHE) ET EPISCLERITE DIFFUSE (A DROITE) (36)

L'épisclérite peut être locale ou diffuse (figure 12) Bien que la rougeur puisse s'étendre sur la totalité de l'œil (figure 13), c'est une maladie sans conséquences graves pour le patient. La vision n'est jamais altérée. C'est une maladie assez commune qui est souvent suspectée en cas d'irritation, sécheresse et rougeur au niveau de l'eau chez un patient atteint de MICI.

La guérison se fait en général spontanément mais un traitement symptomatique peut être proposé pour le confort du patient. On peut alors appliquer des compresses froides ou des collyres à base de corticoïdes. Les AINS sont également efficaces mais leur utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints de MICI.

La sclérite (figure 12) est une inflammation du plexus vasculaire profond situé sur la sclère (couche présente sous l'épisclère). Elle est moins commune que l'épisclérite mais est plus dangereuse avec une altération possible de la vision. Les symptômes sont plus sévères avec une douleur profonde constante et sévère. La sclère peut être amincie par l'inflammation et donner une couleur bleutée/violacée.

La sclérite est une manifestation à prendre au sérieux puisque l'inflammation répétée de la sclère peut provoquer une perforation du globe oculaire et une perte de l'œil. C'est la sclérite nécrosante.

Contrairement à l'épisclérite, le traitement est nécessaire pour éviter les complications. On utilisera alors des corticoïdes par voie orale ou IV ou des immunosuppresseurs comme le mycophénolate.

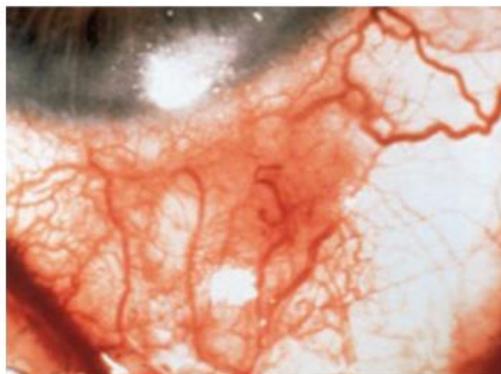


FIGURE 13 : SCLERITE (36)

B. Uvéite

L'uvéite (figure 14) désigne un groupe de maladies qui se caractérisent par une inflammation des structures internes de l'œil, notamment l'inflammation des couches vasculaires. Elle peut concerner l'iris, les corps ciliaires ou la choroïde. Si l'uvéite touche tout l'œil, on parle alors de panuvéite. L'uvéite n'est pas très fréquente, indépendante de l'activité de la MICI et est souvent associée à des arthralgies ou un érythème noueux. (36)

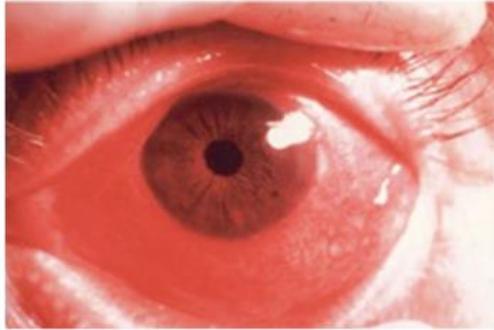


FIGURE 14 : UVEITE (36)

L'uvéite antérieure (atteinte de l'iris et des corps ciliaires) se caractérise par un œil rouge et douloureux avec une vision floue et une photophobie. Le diagnostic est confirmé par l'observation à la lampe à fentes de précipités kératiques sur la surface endothéliale de la cornée. L'uvéite peut entraîner un glaucome secondaire à l'inflammation chronique ou une cataracte si elle n'est pas traitée.

Les traitements utilisés sont, en premier lieu, les collyres à base de corticoïdes. Les corticoïdes par voie orale sont utilisés pour les manifestations bilatérales ou lorsque les collyres ne répondent plus. Pour les patients ne répondant pas aux stéroïdes, l'azathioprine, le méthotrexate, le mycophénolate ou la ciclosporine peuvent être utilisés.

VII. MALADIES RÉNALES

A. Néphrolithiase

Le risque de développer des néphrolithiases chez un patient MICI est plus élevé que chez un sujet sain, il est de 9-18% environ. Il varie en fonction de l'âge, il est plus élevé chez les adultes que chez les enfants et il est plus élevé chez les patients atteints de la maladie de Crohn que de la RCH. (46)

Il existe plusieurs facteurs de risque de développement de calculs rénaux. La malabsorption intestinale et les diarrhées chez le patient atteint de MICI liées à un faible pH de l'urine entraînent une hyperoxalurie et la formation de calculs d'acide urique et d'oxalate de calcium.

En effet, les acides gras libres sont moins bien absorbés au niveau du côlon. Il y a donc une compétition entre les acides gras non absorbés et l'oxalate pour la liaison avec le calcium. L'excès d'oxalate non lié sera alors éliminé par voie rénale. L'accumulation entraîne la formation de calculs d'oxalate. Les patients les plus touchés sont donc les patients atteints de MC iléo-colique et les patients atteints de RCH avec une poche iléale et une anastomose anale.

Les calculs d'acide urique sont plus facilement formés à cause des diarrhées fréquentes chez les patients atteints de MICI. Les diarrhées amènent à une perte d'alcali dans les selles et une déplétion volémique qui engendre une saturation en acide urique et acidification des urines.

B. Glomérulonéphrite

Différents types de glomérulonéphrite ont été décrits, la plus connue est la néphrite à IgA puisqu'il s'agit du diagnostic le plus courant. L'évolution de la néphrite à IgA est corrélée à l'évolution de la MICI. (46)

Le lien entre la MICI et la néphrite à IgA n'est pas totalement connu. Plusieurs mécanismes semblent expliquer que le risque de développer une néphrite à IgA est plus important chez les patients atteints de MICI et spécialement pour les patients atteints de maladie de Crohn. Cela peut s'expliquer par une modification de la tolérance antigénique et une dérégulation de la production d'anticorps liée à un terrain inflammatoire actif.

Les gènes impliqués dans la néphrite à IgA sont liés aux gènes de susceptibilité de la MICI et de la perméabilité intestinale. Des cytokines augmentent la perméabilité intestinale et glomérulaire. La perméabilité de l'intestin l'expose aux antigènes et engendre la formation de complexes immuns circulants dérivant du côté podocyte de la membrane basale glomérulaire. On retrouve par exemple, des antigènes alimentaires à la fois dans l'intestin et dans l'éluit rénal.

Les IgG4 et le dysfonctionnement des cellules T augmentent également le risque de néphrite dans la MICI. Les complexes d'IgG4 qui se déposent directement dans les glomérules et l'inflammation sévère liée à l'activité des cellules T semblent être des mécanismes essentiels dans l'apparition de la néphrite à IgA.

C. Néphrite tubulo-interstitielle

L'activité de la néphrite tubulo-interstitielle est liée à l'activité de la MICI. Une MICI active peut s'associer à une inflammation des tubules rénaux ainsi que des tissus interstitiels qui les entourent provoquant les lésions. Les diarrhées fréquentes chez les patients MICI causent de l'hyperoxalurie, l'amylose rénale et l'hyperkaliémie qui peuvent évoluer vers une néphrite tubulo-interstitielle. (47)

D. Amylose secondaire

L'amylose AA ou amylose secondaire est appelée ainsi puisqu'elle est liée à une maladie inflammatoire active. La maladie de Crohn est la quatrième cause d'amylose

secondaire. C'est une manifestation extra digestive rare des MICI qui se manifeste par un dépôt extracellulaire de fragments de protéine amyloïde A sérique. (46)

Elle se manifeste par une protéinurie et peut évoluer vers une insuffisance rénale. Son évolution dépend de l'activité de la MICI. Les patients atteints d'amylose secondaire ont souvent une maladie de Crohn agressive, une forme fistulissante ou d'autres manifestations extra digestives.

Pour traiter l'amylose secondaire, il est donc important de stabiliser la MICI. La colchicine peut également être utilisée comme traitement de l'amylose, cela permet d'éviter l'insuffisance rénale sévère et les dialyses

TROISIEME PARTIE : LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET LA THROMBOSE VEINEUSE ASSOCIEES AUX MICI

I. SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

A. Présentation de la maladie

La spondylarthrite est un terme qui regroupe plusieurs maladies d'arthrite inflammatoire touchant les articulations et la colonne vertébrale. Les spondylarthropathies comptent la spondylarthrite ankylosante (SA), l'arthrite réactive, l'arthropathie psoriasique, l'arthrite associée aux MICI et les spondylarthropathies indifférenciées. (48)

Les spondylarthropathies ont les mêmes caractéristiques de base. On retrouve des douleurs inflammatoires, une raideur et un gonflement des articulations, une arthrite, une enthésite (inflammation des tendons, ligaments ou capsules articulaires) associées parfois à une atteinte extra-articulaire (uvéite, MICI...).

La SA est une maladie auto-immune touchant principalement les articulations vertébrales et sacro-iliaques ainsi que les articulations périphériques, 50% des cas sont touchés aux hanches et aux genoux. (49)

1. Physiopathologie

a) HLA-B27

La présence du gène HLA-B27 joue un rôle crucial dans la physiopathologie de la SA. Même si le mécanisme précis n'est pas connu, il existe plusieurs hypothèses à cela. L'hypothèse du peptide arthritogène, l'hypothèse de l'UPR (Unfold Protein Response) et l'hypothèse de la formation d'homodimères. (50)

L'hypothèse du peptide arthritogène suggère que la présentation de peptides antigéniques dérivés de bactéries par les allèles de HLA-B27 aux cellules T CD8 entraîne par réactions croisées, une réponse nocive des lymphocytes T CD8+ dans les articulations.

L'hypothèse de l'UPR s'appuie sur le fait que les molécules HLA-B27 se replient mal et s'accumulent dans le réticulum endoplasmique créant un stress qui conduit à une autophagie. Les cytokines pro inflammatoires tels que l'IL-17, l'IL-9 et l'INF- γ sont alors produites.

L'hypothèse de la formation d'homodimères est la formation d'homodimères des chaînes lourdes de HLA-B27 qui agissent alors comme ligand pro-inflammatoires et provoquent la hausse de l'IL-17.

L'aminopeptidase 1 du réticulum endoplasmique (ERAP1) ajuste les peptides à une taille optimale pour la présentation de l'antigène. Dans les spondylarthropathies une perte de fonction d'ERAP1 peut modifier la présentation de HLA-B27 avec une accumulation de chaînes lourdes qui peuvent entraîner une prise en charge des peptides qui est pathologique.

HLA-B27 peut aussi participer à la modification du microbiote intestinal. La modification du microbiote intestinal joue un rôle dans l'activation de la réponse immunitaire et la perméabilité intestinale. Le rôle de HLA-B27 dans la formation d'une dysbiose n'est pas connu entièrement mais il altère l'immunité innée et adaptative et facilite l'infection et la survie des bactéries Gram -.

b) Les cytokines dans la Spondylarthrite ankylosante

Chez les patients atteints de SA, on a une activation de la cyclooxygénase-2 après un stress mécanique. Ce qui va entraîner l'augmentation des taux de prostaglandines E et la surproduction d'IL-17A. (51)

En parallèle, l'IL-17 agit avec le TNF et induit la sécrétion de GM-CSF. Cela perturbe l'activité des cellules souches hématopoïétiques, en particulier la pathogénicité des Th17. L'IL-23 joue un rôle dans l'activation des lymphocytes $\gamma\delta$ dans les enthèses. Les lymphocytes $\gamma\delta$ vont augmenter l'expression d'IL-17A et d'autres cytokines pro inflammatoire qui participent au développement des enthésites.

L'IL-17A est une cytokine pro inflammatoire impliquée dans le maintien de l'immunité et de la fonction barrière notamment au niveau de la peau et de l'intestin. L'IL-17A aurait un rôle dans l'augmentation des taux de granulocytes et macrophages.

Les patients avec une SA ont une augmentation des IL-17 et 23 circulants ainsi qu'une augmentation des cellules Th17, Th22 et des cellules $\gamma\delta$ sécrétrices d'IL-17 dans le sang périphérique et dans les articulations. L'augmentation de ces cellules immunitaires dans les tendons et les enthèses de la moelle épinière participent à la formation d'une inflammation chronique.

L'IL-17A et le TNF α stimulent également l'activité des ostéoblastes entraînant une réponse osseuse exacerbée et provoquant des lésions tissulaires.

2. Symptômes, diagnostic

Les patients atteints de SA présentent une lombalgie avec une atteinte de l'articulation sacro-iliaque et des enthèses. Le symptôme principal observé chez les patients atteints de SA est la lombalgie inflammatoire. Les douleurs sont associées à une raideur matinale due à une inflammation du squelette axial. D'abord unilatérales et intermittentes, les douleurs deviennent persistantes et bilatérales. Les articulations

sacro-iliaques et de la colonne vertébrale fusionnent, provoquant une perte de mouvement, une perte de la lordose et de la cyphose lombaire et une gêne des mouvements respiratoires. (48)

L'inflammation au niveau des enthèses est très douloureuse, récurrente et peut entraîner des dommages structurels. On retrouve notamment la tendinite d'Achille, la tendinite des muscles intercostaux et la dactylite.

On peut également avoir une atteinte périphérique (genou, hanche, épaule) qui est moins importante que pour les autres spondylarthropathies. On retrouve des synovites périphériques qui sont des oligoartrites asymétriques plus fréquentes sur les membres inférieurs. L'atteinte périphérique est majoritairement non érosive et auto-résolvante.

Le patient présente également une altération de l'état général avec une fièvre légère, de l'anorexie, de la fatigue et une perte de poids.

Le diagnostic de la SA repose sur les symptômes cliniques et l'observation radiologique. Il faut au moins un paramètre radiologique et un paramètre clinique pour établir le diagnostic définitif de la SA. Cependant, si les critères ne sont pas remplis, la SA ne doit pas être définitivement écartée puisque les signes radiologiques sont difficiles à observer la première année. Il faut donc prendre en compte également la positivité à HLA-B27, l'âge d'apparition des symptômes (avant 40 ans), les antécédents familiaux et le sexe de l'individu (plus fréquente chez les hommes).

Parmi les paramètres cliniques, on retrouve :

- des douleurs inflammatoires et une raideur matinale lombaire pendant au moins trois mois qui s'améliorent avec l'exercice et ne sont pas soulagées au repos
- des mouvements lombaires limités
- une limitation de l'expansion de la poitrine

Parmi les paramètres radiologiques, on retrouve :

- la présence d'une sacro iliite bilatérale de grade 2 à 4 ou unilatérale de grade 3 à 4
- une sclérose et une oblitération de l'interligne articulaire
- des calcifications ligamentaires
- un équerrage des vertèbres
- la colonne vertébrale dite en bambou due à une soudure des vertèbres, signe d'une SA avancée

B. La spondylarthrite associée aux MICI

La spondylarthrite ankylosante est observée chez 17 à 39% des patients atteints de MICI. C'est la manifestation extra-intestinale la plus fréquente. Elle est plus commune

chez les patients atteints d'une maladie de Crohn. En général, les manifestations articulaires suivent les manifestations intestinales mais il existe 20% de patients pour lesquels la SA a une évolution indépendante de la MICI. (52)

Il n'est pas rare de voir une MICI et une spondylarthrite ankylosante (SA) chez un patient. La prévalence des manifestations de SA chez les patients atteints de MICI est de 17%. (53)

On identifie deux types de manifestations articulaires chez les patients atteints MICI. Les arthrites type I et de type II.

L'arthrite de type I ou arthrite pauci/oligoarticulaire et une atteinte de moins de 5 articulations visant plutôt les grosses articulations des membres inférieurs. Elle est aiguë, spontanément résolutive et son évolution est corrélée à celle de la MICI.

L'arthrite périphérique de type II est polyarticulaire (plus de 5 articulations touchées), touche principalement les membres supérieurs et est symétrique. Elle peut être chronique et son évolution est indépendante de celle de la MICI.

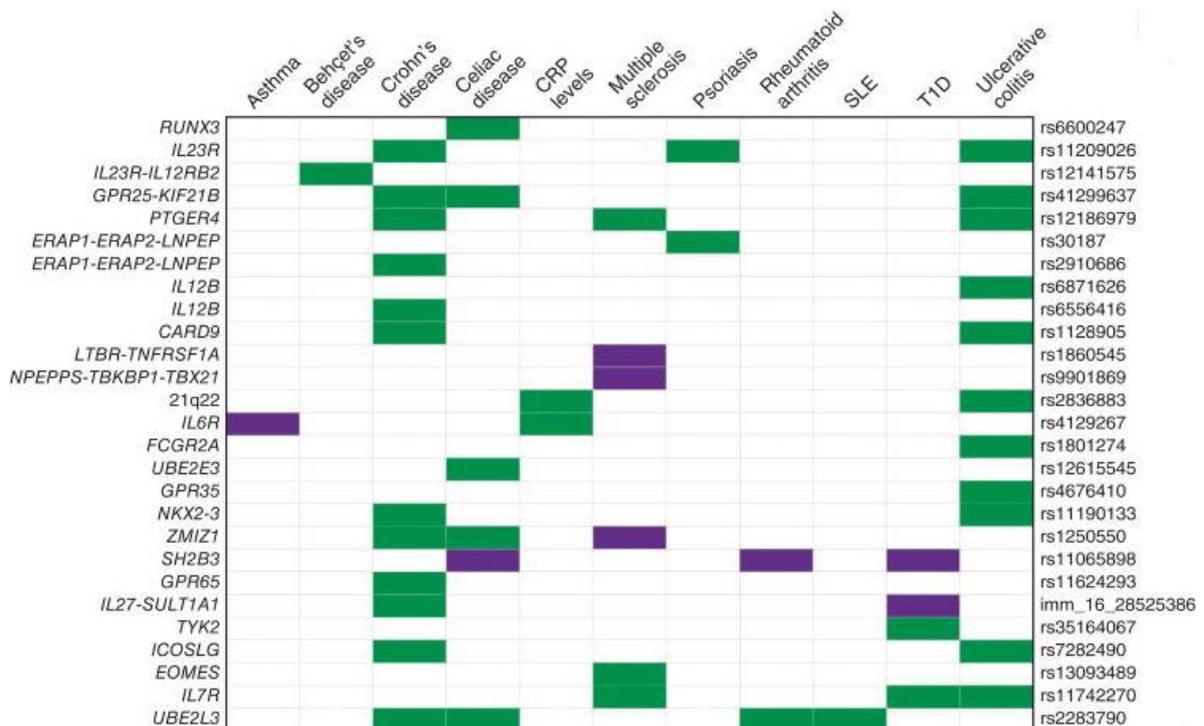
Chez les patients MICI, l'arthropathie peut se manifester par une sacro-iliite isolée, des douleurs dorsales ou une SA. On parle de SA lorsqu'on a la sacro-iliite associée aux douleurs dorsales et une raideur pendant plus de 3 mois.

L'axe intestin-articulation est important à comprendre pour étudier le lien entre la SA et les MICI. L'inflammation débute dans l'intestin et s'étend aux articulations par différents phénomènes communs aux MICI et à la SA. La dysbiose intestinale, la présence de certaines cytokines, la prédisposition à certains gènes impliqués dans les processus inflammatoires ainsi que la migration de lymphocytes de l'intestin vers les articulations sont un ensemble d'éléments pouvant expliquer la présence élevée de SA chez les patients atteints de MICI.

Comprendre quelles mécanismes interviennent dans la survenue de la SA chez les patients atteints de MICI pourrait servir à l'identification précoce de la SA et donc permettre une meilleure prise en charge du patient.

1. La génétique

La prédisposition génétique semble avoir un rôle important dans le lien entre les MICI et la SA. Il existe au moins 163 loci signalés comme étant associé au MICI et beaucoup d'entre eux sont communs avec la SA. (54) On peut retrouver notamment les polymorphismes des gènes CARD9, PTGERG4, TYK2, IL-27, GPR65, IL23R, NKX2-3 ou ICOSLG. (Tableau 2)



TABEAU 2 COMPARAISON DES GENES A RISQUE DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES (54)

a) **CARD 9**

CARD9 (caspase recruitment domain family member 9) est une protéine adaptatrice immunitaire dans les cellules myéloïdes, impliquée dans la signalisation de la lectine de type C et l'immunité antifongique. Elle est essentielle pour la signalisation de voies immunitaires.

Sans CARD9, les cellules dendritiques et macrophages présentent des défauts de signalisation en aval des récepteurs de lectine de type C, des récepteurs de domaines d'oligomérisation de liaison nucléotidiques (NOD-like) des récepteurs de type I inductibles par l'acide rétinoïque (RIG-like) et des récepteurs de type Toll (TLR). Les cellules dendritiques produisent moins de cytokines lors de la stimulation par TLR2 et TLR4. Ce qui entraîne un défaut de contrôle lors d'une infection bactérienne. (55)

Le complexe CARD9-BCL10-MALT1 qui est formé par l'activation du récepteur Dectin-1 et la phosphorylation de récepteurs à base de tyrosine kinase commande le recrutement et l'activation de la kinase Syk qui active NF-κB et les voies de signalisation de la protéine kinase par les mitogènes (MAPK).

La mutation de CARD9 peut causer une déficience immunitaire contre les infections fongiques et parfois des symptômes d'hyper-inflammation qui peut conduire à formation de MICI ou de SA. Par exemple, la mutation CARD9-S12N amène à une polarisation des macrophages alvéolaires dans les cellules productrices IL-5. La

réponse immunitaire Th2 est alors facilitée et une activation accrue du facteur NF- κ B est observée. L'inflammation est donc favorisée.

L'analyse de CARD9 a montré un lien étroit avec l'activité de la kinase Lyn. La kinase Lyn a un rôle dans l'activation et l'inhibition du système immunitaire. La suppression de la kinase Lyn associée à une mutation de CARD9 amène à une hyperactivation de la signalisation déclenchée par TLR dans les cellules dendritiques, une production d'auto-anticorps et un développement spontanée de maladie auto-immune et/ou maladie inflammatoire intestinale.

Le blocage de CARD9 pourrait empêcher la formation du complexe CARD9-BCL10-MALT1 entraînant une diminution de la réponse inflammatoire et donc inverser l'état hyper-inflammation. L'inhibition de la signalisation CARD9 pourrait être une option de traitement pour les patients atteints de MICI et SA ayant des polymorphismes dans CARD9.

b) PTGER4

PTGER4 est le gène qui code pour le récepteur de type 4 (EP4) de la prostaglandine E2. Les prostaglandines jouent un rôle important dans l'inflammation, la fièvre, la douleur, la régulation de la pression sanguine et la protection de l'intégrité gastrique. EP4 a un rôle dans la différenciation des cellules Th1 et la prolifération des cellules Th17.

Chez les patients atteints de MICI et de SA, une variation du gène EP4 est observée et peut entraîner sa surexpression. EP4 est un allèle à risque pour la SA et les MICI. Il a été démontré que certains polymorphismes d'EP4 associés à la SA se chevauchent avec les polymorphismes associés au MICI. (56)

Ces polymorphismes causent une expression plus élevée d'EP4 accompagnée d'une augmentation de la fréquence des cellules Th17.

EP4 régule à la hausse également IL-23R. La fixation d'une agoniste sur EP4 entraîne une diminution de l'expression de FoxO1 qui est un facteur de transcription inhibant ROR γ T, régule positivement le récepteur IL-23R. (57) Cela aboutit à une augmentation de cellules Th17 qui surexpriment EP4 exerçant une boucle rétroactive positive sur EP4. Plus l'activité de la maladie est importante, plus les quantités d'EP4 sont élevées. (Figure 15)

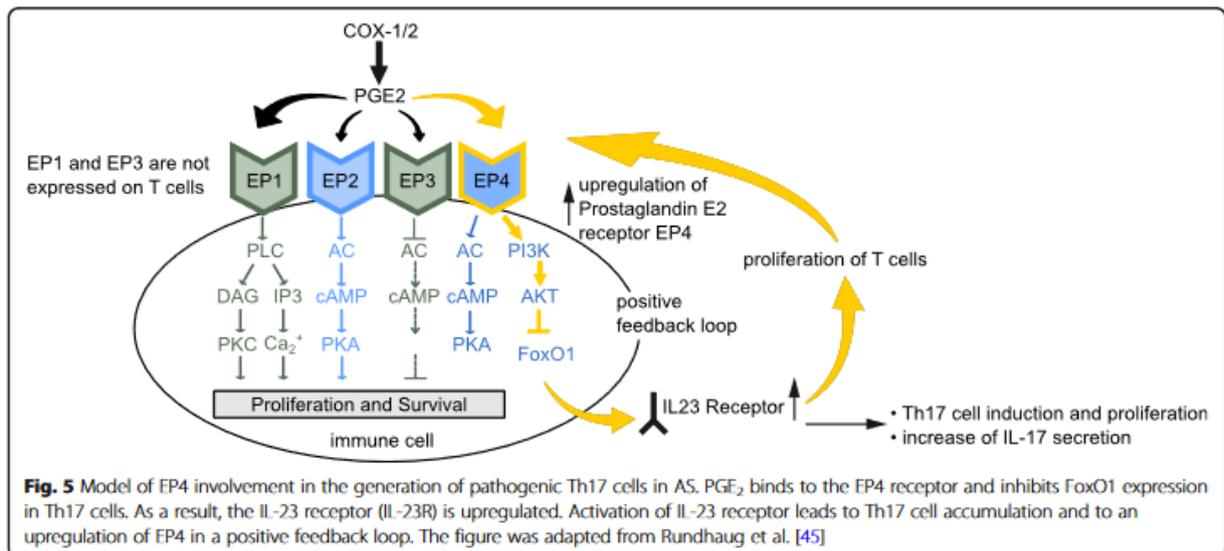


FIGURE 15 : IMPLICATION D'EP4 DANS LA GENERATION DE CELLULES TH17 DANS LA SA (57)

2. Le microbiote intestinal

a) L'état du microbiote

Depuis plusieurs années, l'étude du microbiote intestinal est une piste dans la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques. Des désordres du microbiote pourraient expliquer l'apparition de certaines maladies inflammatoires et leur lien. Pour s'assurer que le microbiote intestinal ait un rôle dans l'apparition de manifestations articulaires chez les patients MICI, il est important d'observer les microbiotes dans différentes situations.

Une revue systématique a combiné les résultats d'études de microbiote de 1950 à 2018. On peut ainsi comparer respectivement entre eux (58) :

- les microbiotes chez les patients atteints de MICI
- les microbiotes chez les patients atteints de maladie rhumatoïdes
- les microbiotes chez les patients atteints des deux maladies chroniques

Les microbiotes des patients atteints de RCH et MC sont similaires. On remarque globalement un microbiote moins diversifié et moins dense. Les modifications communes et fréquentes sont liées à l'activité de la maladie. Dans les MICI, les variations du microbiote intestinal concernent principalement les *phylums Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Proteobacteria*. (Figure 16)

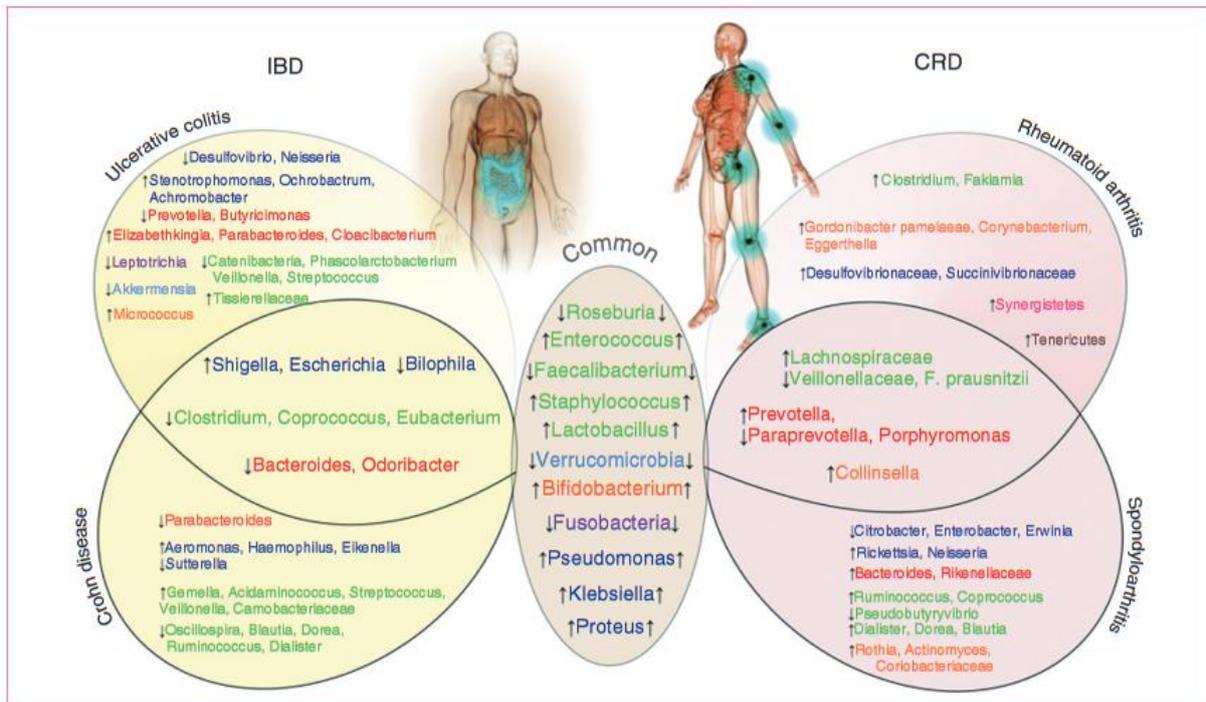


FIGURE 16 : COMPARAISON DES MICROBIOTES INTESTINAUX DES MICI ET DES MALADIES IMMUNITAIRES RHUMATOÏDES (58)

Dans le *phylum Firmicutes* qui joue un rôle important dans la relation entre les bactéries intestinales et la santé humaine, on observe notamment :

- une diminution des espèces de l'ordre de *Clostridiales*,
- un accroissement des *Ruminococcus gnavus* (bactérie provoquant des inflammations intestinales),
- une diminution des genres *Lachnospiraceae* qui sont impliquées dans la production d'AGCC (source d'énergie pour les cellules épithéliales) et qui participe probablement à l'intégrité de la barrière épithéliale et activation immunitaire,
- une augmentation de genres *streptococcus*,
- une diminution de *Faecalibacterium prausnitzii*, *roseburia* (rôle anti-inflammatoire).

Dans le *phylum bacteroidetes*, qui sont des bactéries qui peuvent favoriser ou supprimer l'inflammation, on observe une restriction de la biodiversité associée à une augmentation de bactéries inhabituelles. On retrouve par exemple, une diminution des genres *parabacteroides* et de la famille *Odori Bacteriaceae* dans la maladie de Crohn. Alors qu'on retrouve plutôt une augmentation des *parabacteroides* et *Elizabethkingia*.

Dans le *phylum Proteobacteria*, on a des altérations quantitatives des genres *Escherichia*, *Shigella*, *Bilophila*, *Desulfovibrio*, *Neisseria*, *Stenotrophomonas*, *Ochrobactrum* et *Achromobacter*.

Dans le *phylum actinobacteria*, on a globalement une augmentation des genres *bifidobacterium* qui n'est cependant pas homogène. En effet, on a une réduction des taux au niveau des sites enflammés par rapport aux sites non enflammés et une diminution de certaines espèces.

Les variations du microbiote intestinal chez les patients atteints de Spondylarthrite ankylosante concernent principalement les *phyla Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*.

Dans le *phylum Firmicutes*, on a une augmentation de la famille des *Lachnospiraceae*, notamment les *Ruminococcus*, *doria*, *coprococcus* et *blautia* genera. L'augmentation de *Blautia* et *Ruminococcus* va de paire avec la présence du HLA-B27. On a des altérations de *Roseburia*, *Lactobacillus*, *Facklamia*, *Staphylococcus*, *Clostridium* et la famille des *Veillonellaceae*. Dans les sites enflammés, on a une augmentation du genre *Dialister*, qui peut être un marqueur de la maladie. On retrouve également une diminution de *F. Prausnitzii*.

Dans le *phylum Bacteroidetes*, on a des taux différents des familles *Prevotellaceae*, *Paraprevotelleceae* et *Porphyromonas*. Globalement, ils diminuent avec parfois des augmentations dans la partie iléale terminale.

Dans le *phylum Actinobacteria*, on retrouve une augmentation des bactéries de la famille des *Coriobacteriaceae* et du genre *Bifidobacterium*. On a également la présence de bactéries comme *Collinsella* qui contribue à la perméabilité intestinale et active la production de cytokines pro-inflammatoires.

Globalement, chez les patients ayant une MICI ou une SA seule ou les deux, on a la même tendance concernant le microbiome intestinal. Les dysbioses observées sont un appauvrissement général de la diversité du microbiote intestinal avec la modification de *phylum* bactérien commun. On a une augmentation du microbiote favorisant la fermentation protéolytique, une augmentation des bactéries productrices d'acide lactique et une diminution des bactéries produisant du butyrate.

On retrouve une abondance accrue des genres *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Bifidobacterium*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* et *Proteus*. Contrairement aux genres *Faecalibacterium* et *Roseburia* ainsi que les *phyla Verrucomicrobia* et *Fusobacterium* qui sont diminués (Figure 17)

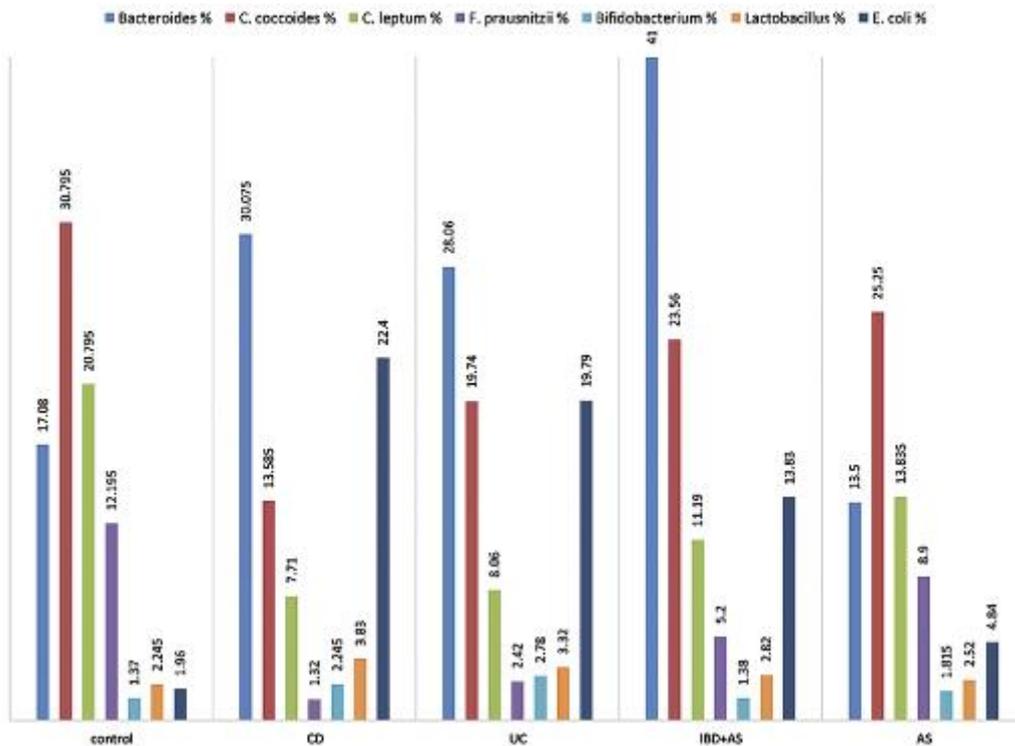


FIGURE 17 : COMPARAISON DES MICROBIOTES CHEZ LES PATIENTS MICI,SA ET MICI-SA AVEC DES TEMOINS SAINS (59)

Il a été montré que certaines dysbioses étaient associées à des scores d'activité de la maladie rhumatismale plus élevés. L'activité des deux maladies mesurées par les scores CDAI et Mayo associée à l'étude des microbiotes intestinaux, a révélé que plus les scores étaient élevés, plus la dysbiose est importante. En cas de MICI et SA actives, *bifidobacterium* et *lactobacillus* sont augmentés. (59) Cela montre que le microbiote joue un rôle dans l'activité et le développement de la MICI associée ou non à la SA.

b) *Escherichia Coli* et l'inflammation dépendante de Th17

Chez les patients MICI, le microbiote est modifié et on retrouve une augmentation de microbes associés aux IgA qui sert de patho-symbiote et qui exacerbe le phénotype de la maladie. L'étude des microbes recouverts d'IgA par séquençage de l'ARN16s permet d'isoler le microbiote reconnu par le système immunitaire.

Dans la maladie de Crohn active, on retrouve un accroissement des *Enterobacteriaceae*. Parmi elle, se trouve *E-coli adhérente invasiva* (ECAI) qui est capable d'adhérer et envahir les cellules épithéliales et de se répliquer dans les macrophages.

Dans une étude, reposant sur une analyse de ECAI chez les patients MICI et SA, il a été démontré que le microbiote associé aux IgA participait au développement des deux maladies, qu'il existe un lien entre le microbiote et inflammation systémique en

démontrant l'implication d'*E-coli* recouvert d'IgA dans le phénotype immunitaire Th17. L'étude est basée sur des patients avec une maladie active, sans antibiotiques pendant au moins 8 semaines et HLA-b27 négatifs. (60)

ECAI protège contre les lésions aiguës et induit des lymphocytes T ROR γ t/Foxp3+ CD4+ coliques qui participent à la maîtrise de la colite inflammatoire. Chez les patients MICI-SA, la réponse immunitaire est inadaptée, ECAI favorise une réponse Th17 inflammatoire importante. Pour qu'il y ait une réponse immunitaire Th17, l'attachement aux cellules épithéliales du microbiote est indispensable, ECAI couplée à pduC (propanethiol deshydratase) a des facilités pour adhérer aux cellules épithéliales et induire une immunité Th17 systémique.

3. De l'Inflammation intestinale à l'inflammation articulaire

La spondylarthrite ankylosante est une complication commune des MICI, souvent associée à des symptômes intestinaux et les mécanismes pathogènes communs, les manifestations articulaires et intestinales sont similaires. L'inflammation active présente au niveau de l'intestin pourrait donc se déplacer au niveau des articulations. L'apparition de la SA chez les patients MICI serait dû à une relocalisation de la réponse immunitaire induite dans le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT). La médiation se ferait par des cellules immunitaires comme des lymphocytes T, macrophages/monocytes ou lymphocytes de type inné qui expriment des molécules d'adhésion dirigées vers le GALT et les tissus articulaires. (61)

L'inflammation microscopique de l'intestin est souvent observée chez les patients atteints de Spondylarthrite ankylosante. La perte de la barrière intestinale est donc un facteur de risque de développement de la SA, or la perte de la barrière intestinale est un facteur de risque important pour le développement d'une MICI. La présence de la MICI est donc un facteur de risque évident pour le développement de la SA.

a) L'axe IL-17/IL-23

L'axe IL-17/IL-23 est impliqué dans les maladies auto-immunes comme les MICI et la SA. L'IL-23 fait partie de la famille de la cytokine IL-12. C'est une cytokine sécrétée par toutes les cellules présentatrices d'antigènes, ainsi que les neutrophiles et les cellules épithéliales sécrétoires respiratoires et gastro-intestinales. Elle a un rôle dans l'homéostasie de tissus barrières. L'IL-23, constituée de protéines transmembranaires IL-12R β 2 et IL-R ont une forte affinité pour p 40 et p19. La liaison de p 40 et p19 va entraîner, par cascade, l'activation de STAT4 et STAT3 avec une prédominance pour STAT3 qui régule l'expression de gènes de l'immunité de type 17 comme RORC, IL-17A, IL-22 ou TNF. (Figure 18). La production de cytokines de type 17 par IL-23 permet le développement de cellules Th17, de cellules NKT de cellules T invariantes associées aux muqueuses et de cellules lymphoïdes innées. Dans la SA,

ces cellules de type inné sont plus nombreuses au niveau des articulations et participent à la production d'IL-17. (62)

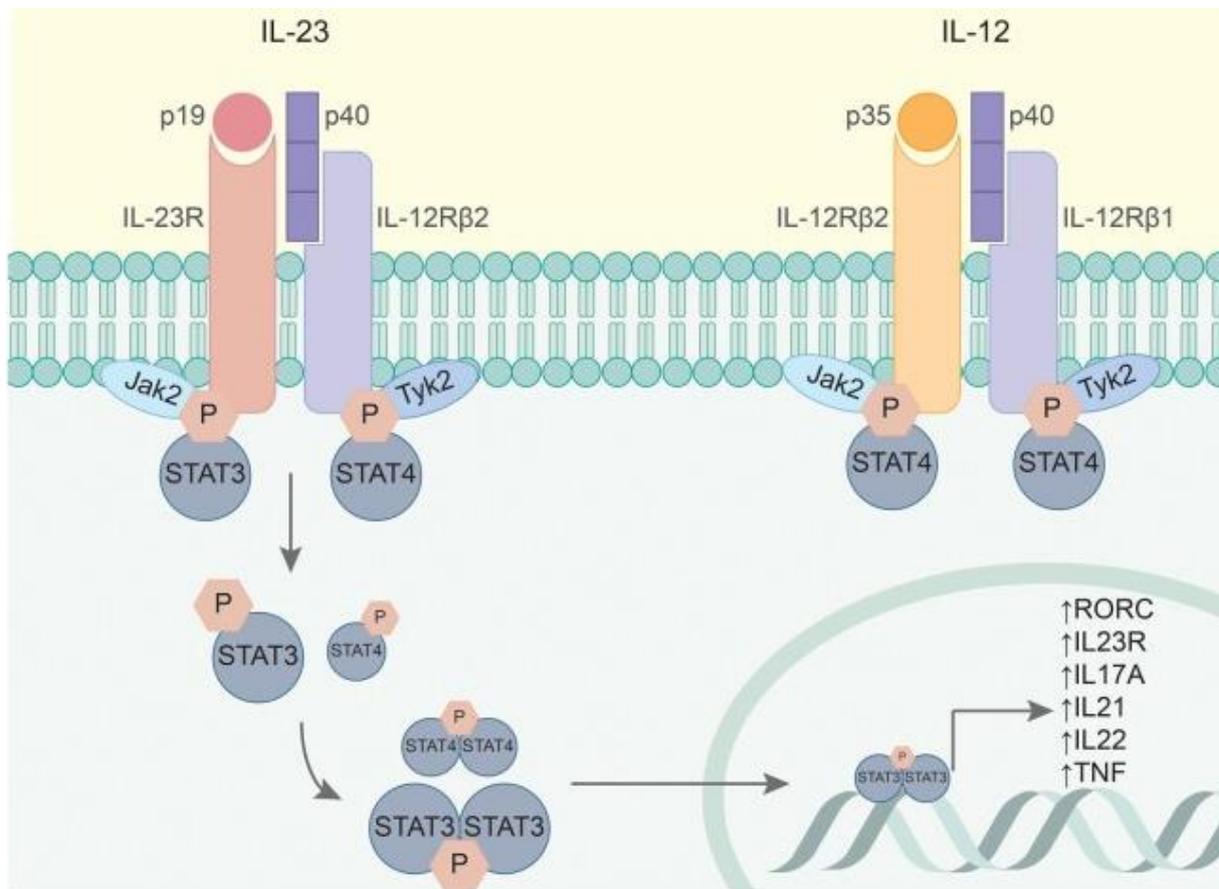


FIGURE 18 : MECANISME D'ACTION D'IL-23 ET IL-12 ET FORMATION DE CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES (62)

Chez les patients atteints de MICI, on retrouve des taux élevés d'IL-23 associés à une diminution de l'intégrité de la barrière intestinale qui favorisent l'inflammation intestinale. La fuite intestinale mène à une surproduction d'IL-23 qui joue un rôle clé dans la pathogenèse de la SA. On ne sait pas si c'est la dysbiose intestinale ou la surproduction d'IL-23 qui est à l'origine de l'inflammation mais les deux mécanismes s'auto-entretiennent.

Au niveau intestinal, on retrouve des cellules immunitaires possédant le complexe immunitaire IL-23 productrices d'IL-22. Les cellules épithéliales possèdent également le complexe IL-23 mais ne produisent pas d'IL-22 et d'IL-17. Dans la MICI, lorsque la barrière intestinale est altérée, on a une inflammation induite par diminution des cellules immunitaires productrices d'IL-22 associée à une augmentation des bactéries flagellées et des agents pathogènes. Or, l'IL-22 favorise la prolifération des cellules épithéliales ainsi que la production de mucine et de peptides microbiens. Pour contrer cette perte d'IL-22, on retrouve une augmentation des ILC3 pro-inflammatoires producteurs d'IL-22 au niveau intestinal et dans le sang. La fuite intestinale, favorise

donc l'inflammation chronique intestinale et la circulation de cytokines pro-inflammatoires dans le sang et les tissus périphériques.

b) La lipocaline 2

La lipocaline 2 (LCN2) est une protéine qui joue un rôle de défense contre les infections. Lors d'une infection, les taux de lipocaline 2 sont augmentés pour limiter la croissance des agents pathogènes. Elle est produite par différents types de cellules dans différents tissus notamment dans l'intestin et les articulations. (63)

PPAR γ (récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes) qui est un récepteur nucléaire et un facteur de transcription, régule l'inflammation intestinale et la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en ostéoblastes. PPAR γ serait impliqué dans la régulation de l'expression de la lipocaline 2. Le lien entre LCN2 et PPAR γ pourrait intervenir dans l'axe intestin/articulation et faire le lien entre la MICI et la SA.

Les études sont pour l'instant insuffisantes mais ont révélé que chez les patients atteints de SA associée à une MICI, on retrouve une surexpression de LCN2 par PPAR γ . De plus, l'augmentation des taux sériques de LCN2 est observée lors d'une inflammation intestinale associée à une ankylose. Les taux sériques de LCN2 ne sont pas augmentés lorsqu'il a seulement l'inflammation intestinale ou l'ankylose. Ce qui pourrait confirmer son rôle dans le lien MICI/SA. (63)

Une autre hypothèse suggère que les cytokines inflammatoires augmentent l'expression de LCN2. Cela provoquerait une régulation positive possible par l'inflammation en cours.

c) Les lymphocytes intra épithéliaux (IEL)

Les lymphocytes intra épithéliaux sont comme leur nom l'indique, dans l'épithélium à l'interface avec le monde environnemental. Ils exercent un rôle dans l'immunité innée et adaptative lors d'infections. Les lymphocytes intra épithéliaux font partie du GALT (gut associated lymphoid tissue). (64)

Chez un patient atteint de SA, On retrouve dans les articulations deux types de lymphocytes : Les lymphocytes produisant de l'Il-17 et TNF et des lymphocytes ayant une fonction régulatrice.

Le trafic des lymphocytes intra épithéliaux du côlon vers l'enthèse participe au lien de l'inflammation intestinale et de l'inflammation périphérique où ils exacerbent les réponses inflammatoires. Les lymphocytes intra épithéliaux gagneraient leur fonction pro et anti inflammatoire par le biais de la présentation d'un antigène microbien.

Dans l'articulation, on trouve une production de chimioattractants dûs aux activités quotidiennes qui entraîne le recrutement de cellules immunitaires de circulation dont certains lymphocytes intra épithéliaux pro ou anti inflammatoires. En fonction de l'activation intestinale, les lymphocytes peuvent alors soit inhiber soit exacerber l'inflammation quotidienne des articulations. En sachant que le microbiote intestinal est modifié et que la fonction barrière intestinale est altérée dans les MICI, l'activation microbienne des lymphocytes intra épithéliaux est sûrement modifiée en faveur de signaux pro-inflammatoires.

4. Les traitements

Etant donné que la SA et les MICI ont de nombreux mécanismes pathogéniques communs, les traitements des deux maladies sont similaires (tableau 3). Le traitement d'une maladie peut traiter la deuxième. Dans le cas d'une SA associée à une MICI, il est donc intéressant d'utiliser des traitements capables de cibler les deux maladies auto immunes.

Il y a cependant quelques subtilités. En effet, les AINS utilisés dans les crises de SA sont contre indiquées chez les patients atteints de MICI. En effet les AINS peuvent exacerber la maladie notamment dans les MC actives. D'un autre coté les stéroïdes utilisés pour soulager les articulations douloureuses et traiter l'inflammation des tendons, sont inefficaces par voie orale dans la SA, on utilise donc des formes injectables. (65)

Les médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie sont des médicaments efficaces pour induire une rémission de la SA. Les plus utilisés sont le méthotrexate et sulfasalazine. Les deux traitements sont efficaces dans la spondylarthrite axiale mais pas pour la spondylarthrite périphérique. La sulfasalazine a cependant une efficacité limitée dans les MICI. Le méthotrexate semble donc plus adapté dans le traitement de la SA associée à la maladie de Crohn puisqu'il n'est pas recommandé en première intention dans la RCH.

Lorsque les médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie sont inefficaces, le traitement de seconde intention sont les TNF. Cependant, tous les TNF ne sont pas égaux dans leur ciblage. Par exemple, Etanercept est inefficace dans les MICI. Les plus adaptés sont l'infliximab et l'adalimumab.

L'axe II-23/II-17 est important dans la physiopathologie commune des MICI et de la SA. Cependant, l'étude des anti-interleukines mis sur le marché a montré une divergence d'efficacité dans les MICI et la SA. Par exemple, l'ustekinumab efficace dans les formes sévères de MC semble inefficace dans la SA. Le secukinumab (anticorps monoclonal anti IL-17) a montré une efficacité dans la SA mais pas dans la MC.

En troisième ligne, après échec des anti-TNF et/ou anti-interleukines, on retrouve le tofacitinib qui a montré une efficacité dans le traitement de la SA (66). Il pourrait être utilisé dans les formes de SA associées à la RCH. Il est inefficace dans la maladie de Crohn.

	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique	Spondylarthrite ankylosante
<i>AINS</i>	-	-	Traitement des poussées
<i>Corticoïdes</i>	Traitement des poussées (voie orale)	Traitement des poussées (voie orale)	Traitement des poussées (voie injectable)
<i>Dérivés aminosalicylés</i>	Poussées d'intensité faible ou modérées	Poussées d'intensité faible ou modérées	-
<i>Méthotrexate</i>	Formes légère à modérée	-	Traitement de fond
<i>Azathioprine 6-mercaptopurine</i>	Formes sévères	Formes sévères	Traitement de fond
<i>Ciclosporine</i>	-	Poussées sévères	-
<i>Anti TNFα</i>	Formes actives modérées à sévères	Formes actives modérées à sévères	Forme sévère et persistante
<i>Anti interleukine</i>	Formes actives modérées à sévères	Formes actives modérées à sévères (3ème ligne)	Formes actives modérées à sévères
<i>Anti intégrine</i>	Formes actives modérées à sévères	Formes actives modérées à sévères	-
<i>Tofacitinib</i>	-	Formes actives modérées à sévères	Formes actives modérées à sévères
<i>Etanercept</i>	-	-	Forme active et sévère
<i>Thalidomide</i>	Formes actives modérées à sévères	-	-

TABLEAU 3 COMPARAISON DES TRAITEMENTS UTILISES DANS LA MC, LA RCH ET LA SA

II. LA THROMBOSE VEINEUSE

La thrombose est le résultat de la cascade de coagulation. C'est la formation d'un caillot de fibrine dans une veine ou une artère. La thrombose est un phénomène normal mais elle peut avoir des conséquences graves comme la survenue d'infarctus du myocarde, d'embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde. On retrouve quatre étapes majeures de la coagulation : la vasoconstriction des vaisseaux, le recrutement des plaquettes, la formation du bouchon de fibrine et la fibrinolyse lorsque la lésion a cicatrisé. Il existe des facteurs de risque communs à la survenue d'une thrombose. On retrouve par exemple, les plaques d'athérosclérose, le tabac, l'âge, l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque. (67)

La présence d'une MICI est un facteur de risque de développer une thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Chez les patients MICI, le risque de développer une thromboembolie veineuse est trois fois plus élevé que la population générale et le risque est encore plus élevé quand la maladie est active. (68) 90% des événements thromboemboliques observés sont des thromboses veineuses profondes ou des embolies pulmonaires. (69) Le risque de récurrence dans les 5 ans suivant l'arrêt du traitement anticoagulant est plus élevé chez les patients MICI et notamment lorsque celle-ci est active.

Les accidents thromboemboliques ne sont pas dus à un mécanisme en particulier. Chez les patients atteints de MICI, plusieurs mécanismes entrent en jeu, comme l'augmentation des facteurs de coagulation, l'activation du système immunitaire, l'augmentation de certaines cytokines, l'augmentation des plaquettes ou la diminution de protéines anticoagulantes. On retrouve également une augmentation de la numération plaquettaire pendant les phases actives de la maladie.

A. Les facteurs de risque chez les patients MICI

Tous les patients MICI ne sont pas égaux face au risque de développer un événement thromboembolique veineux (ETEVE). Cependant chez les patients MICI, on parle de triade de Virchow avec une stase du flux veineux (alitement), la présence de lésion endothéliale (chirurgie), et l'hypercoagulabilité (présence d'inflammation). Un consensus international a établi que les MICI sont associées à un risque deux fois plus élevé d'événements thromboemboliques et que les patients MICI devraient faire l'objet d'un dépistage des facteurs de risque d'événements thromboemboliques. En effet, on remarque que les risques liés à la maladie sont associés aux risques classiques d'ETEVE chez les patients MICI. Tous les risques doivent donc être étudiés et la prise en charge doit être adaptée à ces risques. (70)

1. Les caractéristiques du patient

Le risque de développer un ETEV augmente avec l'âge du patient. Globalement, les risques les plus élevés se trouvent chez les patients de plus de 60 ans avec ou sans MICI. Cependant, c'est chez les patients jeunes que l'écart entre les patients MICI et les témoins se creuse le plus. Dès le plus jeune âge, les patients MICI ont un risque augmenté d'ETEV et ce risque augmente avec l'âge. (71)

Le risque de développer un ETEV est plus élevé chez les femmes. La grossesse augmente le risque d'ETEV. L'ETEV est une des causes principales de mortalité maternelle liée à la grossesse. On a des altérations du flux sanguin veineux, l'obstruction mécanique par l'utérus gravide et des lésions vasculaires. Chez les patientes atteintes de MICI, ce risque est deux fois plus élevé. (68)

Les patients obèses ont également un risque plus élevé de développer un ETEV.

2. Les caractéristiques de la maladie

L'étendue et la localisation de la MICI sont associées au risque d'ETEV. Par exemple, les risques sont plus élevés lorsque la maladie est active, lorsqu'il s'agit d'une RCH, lorsque l'étendue des lésions est plus importante.

Les patients hospitalisés ou ayant une intervention chirurgicale ont également un risque plus important de développer un ETEV. Les risques liés à l'immobilisation et aux saignements couplés à une MICI active, une résection augmentent la survenue d'ETEV post opératoire malgré la mise en place d'une thromboprophylaxie. (69)

3. Le risque thromboembolique et les traitements MICI

Il existe une relation entre le traitement utilisé pour traiter les MICI et risque de développer un événement thromboembolique. Il est important de savoir quels traitements sont des facteurs de risque pour les thromboses afin de les éviter chez les patients les plus à risque de développer cette thrombose. (72)

a) Les corticostéroïdes

Les stéroïdes ont un effet thrombogène indépendant du processus inflammatoire. Chez les patients non atteints de MICI, on remarque que l'utilisation de corticostéroïdes augmente les taux de facteur de coagulation et de fibrinogène. On remarque également que les risques augmentent lorsque les doses de corticostéroïdes augmentent. Chez les patients MICI, ayant une maladie active, une inflammation importante, l'utilisation de corticostéroïdes augmente drastiquement le risque d'ETEV. Ce risque est deux fois plus élevé lors des poussées de MICI lorsque des corticostéroïdes sont utilisés.

b) Les aminosalicylates (5-ASA)

L'activation plaquettaire joue un rôle dans les ETEV chez les patients atteints de MICI. L'utilisation du 5-ASA peut diminuer l'activation plaquettaire spontanée et induite par la thrombine. Aucune donnée n'a montré à ce jour de lien précis entre l'utilisation de 5-ASA et le risque de thrombose chez les patients MICI. Cependant, les agents 5-ASA ne semblent pas augmenter le risque de thrombose et pourraient même le diminuer par diminution de l'activité plaquettaire.

c) Les anti-TNF α

Le TNF α est connu pour activer la coagulation en augmentant l'activation plaquettaire. L'étude des anti-TNF α ont montré qu'ils diminuent l'hypercoagulabilité et donc les risques d'ETEV. Lorsque les patients MICI répondent au traitement par anti-TNF α , les risques de thrombose se normalisent.

d) Le tofacitinib et les inhibiteurs JAK

Il a été démontré que les mutations JAK2 augmentent l'adhésion cellulaire des érythrocytes et ont une augmentation de l'expression de l'intégrine β 1 sur la surface des cellules leucocytaires améliorant l'attachement à l'endothélium et augmentant le risque de formation de caillots. Suivant cette logique, les inhibiteurs JAK diminuent ces phénotypes et peuvent diminuer le risque de thrombose veineuse. Cependant, des doutes ont été émis sur le tofacitinib. (70)

Le tofacitinib a été associé à des altérations du profil lipidique des patients avec une hypercholestérolémie, facteur de risque pour les événements thromboemboliques. Cependant, les changements observés sur cholestérol sont faibles, transitoires et sont réversibles avec un traitement par statines.

Après la commercialisation du tofacitinib, une comparaison du risque de thrombose des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tofacitinib et anti TNF alpha a été réalisée. Le risque s'est avéré plus élevé chez les patients traités par tofacitinib lorsqu'ils ont des facteurs de risque de thrombose préexistants. Mais il n'y a pas de différence significative entre les patients traités par anti tnf et tofacitinib.

Les études comparatives sur le risque de thrombose veineuse chez les patients atteints de RCH traité par tofacitinib sont arrivées à la même conclusion. Les risques sont seulement augmentés lorsque les patients présentent déjà des facteurs de risque pour la thrombose et sont les mêmes que pour tous les patients RCH.

B. Pathogenèse de la thrombose veineuse chez les patients MICI

1. Altération de l'hémostase

L'hémostase survient lorsqu'il y a une inflammation chronique, une intervention chirurgicale ou une perturbation de la muqueuse épithéliale avec exposition du sang au niveau du tissu conjonctif sous endothélial. L'hémostase est en deux étapes. L'hémostase primaire avec la formation du bouchon plaquettaire puis l'hémostase secondaire avec l'activation des protéines de coagulation plasmatiques. La coagulation est initiée par le complexe facteur tissulaire (FT) et facteur VII activé. On a alors une cascade de coagulation avec génération de thrombine puis de fibrine et l'activation plaquettaire.

Le complexe FT-facteur VII est inhibé par le TFPI², ce entraîne la diminution de la fabrication de thrombine et une diminution de la conversion de fibrinogène en fibrine. Chez les patients MICI, une diminution du TFPI a été observée, la cascade de coagulation est donc moins régulée. (73)

Le TAFI (inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine) a une activité anti-fibrinolytique et anti-inflammatoire. Activé par la thrombine en TAFIa, il enlève les résidus lysine sur la fibrine. Les résidus lysine permettent à la fibrine de se lier à la plasmine et la cascade de coagulation. L'analyse des taux de TAFI chez les patients MICI a montré une baisse globale de TAFI. Cela peut s'expliquer par son importante transformation en TAFIa et couplé avec une diminution de TFPI, cela créer un environnement thrombogène. (Figure 19)

Le facteur de Von Willebrand (vWF) joue également un rôle très important dans l'agrégation plaquettaire. Le facteur de Von Willebrand peut être soit très actif prothrombotique sous forme libre dans le plasma soit sous forme moins active transformé par une désintégrine et une métalloprotéinase à motif thrombospondine-13 (ADAMTS-13)

Si ADAMTS-13 est défectueuse, les multiformes libres du vWF sont augmentés et cela entraîne une augmentation de l'agrégation plaquettaire et purpura thrombopénique. L'agrégation plaquettaire peut alors devenir incontrôlée et des thrombus intra vasculaires se forment. Chez les patients MICI, les niveaux ADAMTS13 sont plus faibles que la population générale créant un environnement prothrombotique favorable par augmentation des multiformes libres du vWF.

² TFPI : tissu factor pathway inhibitor

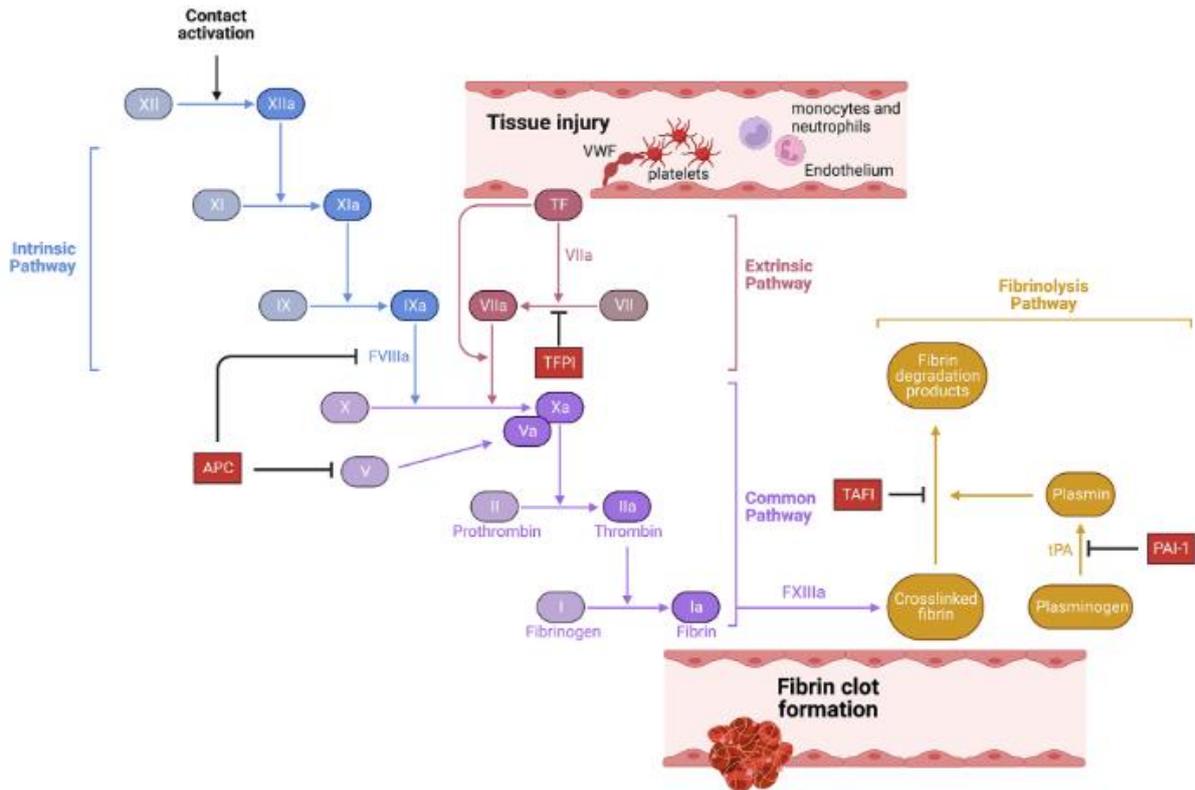


FIGURE 19 : LES MECANISMES DE FORMATION D'UN CAILLOT DE SANG (74)

2. L'immuno-thrombose

Les dérèglements de l'hémostase sont liés à l'inflammation excessive observée chez les patients atteints de MICI. En effet, la formation de caillots peut être une réponse antibactérienne pour diminuer la propagation des pathogènes à diffusion hématogène. Lorsque la formation de caillots devient aberrante à cause d'une réponse inflammatoire excessive, on parle d'immuno-thrombose. (Figure 20) (74)

Lors d'une infection, les cellules immunitaires innées (monocytes, macrophage c dendritique) reconnaissent les pathogènes, induisent une réponse immunitaire et une mémoire immunitaire. Dans le sang, la reconnaissance des pathogènes bactériens, fongiques et protozoaires se fait via les TLR entraînant ainsi une phagocytose et une dégranulation avec en parallèle la sécrétion de cytokines et chimiokines inflammatoires qui permettent le recrutement de cellules innées et adaptatives, augmentant ainsi la réponse inflammatoire.

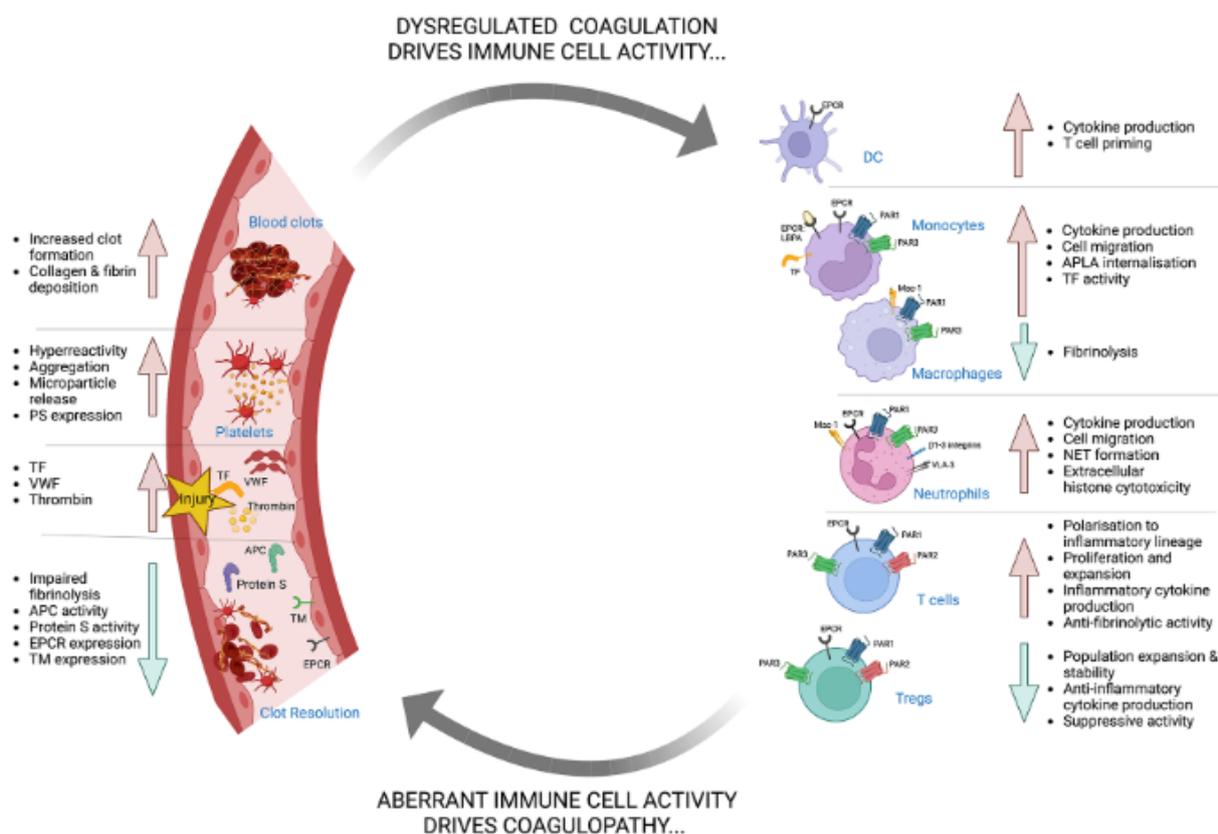


FIGURE 20 : LES MECANISMES DE L'IMMUNOTHROMBOSE (74)

Les cellules immunitaires recrutées peuvent être impliquées dans la formation de thrombose via différents mécanismes. Les neutrophiles libèrent, par exemple, des pièges extracellulaires de neutrophiles (NET) qui est une approche ultime de limitation des dommages pour tuer les microbes mais cause des dégâts dans le système vasculaire. Les NET sont impliqués dans la pathogenèse de maladies auto-immunes et inflammatoires et dans le développement aberrant de thrombus en activant le facteur XII. Certaines enzymes neutrophiles peuvent cliver et inactiver le TFPI empêchant la régulation de la coagulation. Les histones extracellulaires au sein des NET, favorisent l'activation des plaquettes et interagissent avec le vWF. Le nombre de monocytes est corrélé à la taille et la croissance du thrombus.

3. Activation mutuelle de la coagulation et de l'inflammation

Il existe un lien étroit entre l'inflammation et la coagulation. L'inflammation régule la coagulation et active le système fibrinolytique. Une inflammation aiguë peut entraîner une augmentation du fibrinogène médié par les cytokines pro inflammatoires. Le fibrinogène peut également activer l'inflammation et entraîner la libération de cytokines pro inflammatoires. L'inflammation et la coagulation sont donc des systèmes qui s'entretiennent mutuellement. (75)

Les MICI et les événements thromboemboliques veineux sont toutes les deux des affections inflammatoires chroniques qui partagent des mécanismes communs. Ce qui explique le risque accru de thrombose chez les patients MICI.

Les cytokines pro inflammatoires comme le TNF α et l'IL1 sont élevées au niveau des lésions intestinales et peuvent avoir une action procoagulante et supprimer l'activité anticoagulante de la thrombomoduline. Ils peuvent initier la coagulation par induction des TF dans les monocytes, macrophages, cellules endothéliales et plaquettes.

On retrouve des microparticules qui sont des composants cellulaires dans le plasma chez les patients MICI. On trouve des vésicules de membranes cellulaires provenant de plaquettes activées avec une expression de TF à leur surface. Les plaquettes jouent un rôle dans le recrutement des leucocytes au niveau du site inflammatoire via le ligand CD40 (CD40L). Or dans les MICI, on a une expression plaquettaire accrue de CD40L et une augmentation du taux plasmatique de CD40L soluble dans les plaquettes. Les plaquettes qui sont impliquées dans l'hémostase et les thromboses agissent donc également comme des cellules immunitaires.

La thrombine et la protéine C jouent également un rôle dans le lien entre la coagulation et l'inflammation. En effet, la thrombine est un médiateur dans l'activation des récepteurs activés par la protéase (PAR). Elle peut activer PAR 1, 3 et 4 et entraîner une perturbation de la barrière au niveau des cellules endothéliales. La voie de la protéine C, qui est un inhibiteur de la coagulation, joue un rôle dans le maintien des jonctions serrées et est altérée dans les MICI. Elle a donc un double rôle dans la régulation de l'hémostase et dans le maintien de la perméabilité intestinale.

C. Prévention et traitement des événements thromboemboliques

1. Prévention thromboembolique

La mise en place d'une prophylaxie commence par l'évaluation des risques de thrombose et le risque de saignement avec différents scores (score de prédiction Padoue, score de risque de Caprini). La thromboprophylaxie passe par des anticoagulants sauf si le patient présente une hémorragie massive accompagnée d'anémie sévère, de tachycardie et une hypotension. Chez les patients MICI ayant une hémorragie gastro-intestinale grave avec une instabilité hémodynamique, la thromboprophylaxie sera non pharmacologique.

La thromboprophylaxie non pharmacologique comprend de la rééducation ou la suppression des facteurs de risque de thrombose. On peut alors utiliser des bas à compression graduée ou une compression pneumatique intermittente. Éviter les risques, c'est aussi éviter l'augmentation de l'inflammation et les phases qui favorisent les thromboses. On peut également adapter les traitements utilisés par le patient. En

limitant par exemple la corticothérapie et en utilisant des traitements chroniques plutôt protecteurs comme les anti-TNF α ou les aminosalicylates. On diminue également les risques en corrigeant la coagulopathie et/ou l'anémie préopératoire, améliorant l'état nutritionnel, en opérant tôt pour éviter les opérations d'urgence et les anesthésies prolongées

La stratégie la plus efficace reste la thromboprophylaxie par anticoagulants chez les patients hospitalisés avec une maladie active. Les anticoagulants recommandés sont l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), l'héparine non fractionnée ou le fondaparinux. L'activité de la maladie n'est pas un problème pour la thromboprophylaxie puisque celle-ci n'augmente pas le risque de saignements gastro-intestinaux liés aux MICI. (70)

Chez les patients atteints de MICI, une hospitalisation s'accompagne toujours d'une thromboprophylaxie et la durée de la prophylaxie en post opératoire dépend des facteurs de risques personnels du patient. L'utilisation des anticoagulants est poursuivie 4 semaines environ après l'hospitalisation pour éviter les risques post opératoires liés à une chirurgie abdominale.

Il est important également d'évaluer le risque des patients non hospitalisés avec une maladie active puisque leur risque de développer une thrombose est très élevé. Il faut donc évaluer le risque absolu de thrombose en prenant en compte tous les risques liés au patient (antécédents personnels ou familiaux, contraceptifs oraux, maladies cardiovasculaires et/ou respiratoires, obésité, tabac... etc).

2. Le traitement de la thrombose veineuse chez les patients MICI

Le traitement des thromboses est similaire au traitement chez les patients non atteints de MICI. S'il n'y a pas d'hémorragie, le traitement le plus adapté est HBPM. Puis, l'HBPM est remplacé par un antagoniste de la vitamine K. Le traitement est d'au moins 3 mois pour la thrombose symptomatique chez le patient MICI. Lorsque la MICI est active, le traitement est poursuivi jusqu'à ce que la MICI soit en rémission depuis au moins 3 mois et lorsqu'il y a un facteur de risque, on maintient le traitement jusqu'à ce que le facteur de risque soit résolu et éliminé depuis au moins 1 mois. (75)

L'utilisation au long court sera évaluée au cas par cas, le but étant de prévenir l'extension du thrombus et la formation d'un nouveau. La présence d'un syndrome post-thrombotique 3 à 6 mois après la thrombose veineuse profonde (retard de recanalisation, thrombose résiduelle) nécessite un traitement au long court. Le patient prend un anticoagulant associé à des bas de contention.

Les anticoagulants oraux directs (inhibiteurs de la thrombine et du facteur Xa) sont de plus en plus utilisés car ils sont moins contraignants que les antagonistes de la vitamine K (surveillance de l'INR).

Pour traiter la thrombose aiguë, il est possible de pratiquer une thrombolyse locale dirigée par cathéter. On utilise alors des agents thrombolytiques comme l'urokinase ou la streptokinase. La thrombolyse dirigée par cathéter est recommandée en cas de thrombose sévère provoquant une ischémie des membres inférieurs. Chez les patients atteints de MICI, la thrombolyse dirigée par cathéter semble plus efficace pour éviter les syndromes post-thrombotiques comparé à l'utilisation d'anticoagulants et les incidents hémorragiques ne sont pas significativement plus nombreux.

CONCLUSION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont caractérisées par une inflammation d'une partie du tube digestif causée par une altération de la fonction barrière. Cette inflammation chronique est la base de toutes les complications intra et extra digestives observées chez le patient MICI. L'altération de la fonction barrière libère de nombreux acteurs qui sont responsables d'altérations d'organes et peuvent sur le long terme provoquer des maladies chroniques secondaires à la maladie de Crohn ou à la rectocolite hémorragique. On retrouve une libération de cytokines pro-inflammatoires, de bactéries ou de cellules immunitaires qui causent tous à leur échelle des dégâts chez le patient MICI.

La plupart des complications observées sont liées à l'activité de la maladie inflammatoire intestinale. Elles surviennent principalement lorsque la MICI est active. L'inflammation s'étend via des médiateurs de l'inflammation (lymphocytes, cytokines pro inflammatoires) et on observe alors des inflammations chroniques aux niveaux d'organes périphériques. Le traitement de ces complications passe donc par le traitement est la stabilisation de la MICI est cours.

Les MICI peuvent également avoir des facteurs risques communs avec leurs complications. Les mutations génétiques, les médiateurs inflammatoires en jeu ou les altérations du microbiote intestinal présentes chez le patient MICI, peuvent être les mêmes que ceux observés dans les complications extra digestives. La complication peut alors devenir une maladie inflammatoire chronique secondaire aux MICI, c'est le cas par exemple de la Spondylarthrite ankylosante. De par leurs mécanismes communs, la spondylarthrite ankylosante est une complication extra digestive fréquente des MICI et les MICI sont des complications extra articulaires fréquentes de la spondylarthrite ankylosante.

D'autres complications peuvent survenir de manière complètement indépendante de l'activité de la MICI. Le traitement de celles-ci sera alors différent de celui de la MICI en cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. Maladie de Crohn | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/maladie-de-crohn-0>
2. Rectocolite hémorragique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/rectocolite-hemorragique-0>
3. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(3):380-9.
4. 2020_fiche_maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales_0.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2020_fiche_maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales_0.pdf
5. Fumery M, Savoye G, Pariente B, Turck D, Gower-Rousseau C. Épidémiologie et histoire naturelle des maladies inflammatoires chroniques intestinales : 30 ans de registre EPIMAD. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 févr 2018;25(2):145-52.
6. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. avr 2017;389(10080):1741-55.
7. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *The Lancet*. avr 2017;389(10080):1756-70.
8. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 1 déc 2019;2019:7247238.
9. Annese V. Genetics and epigenetics of IBD. *Pharmacol Res*. sept 2020;159:104892.
10. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. mai 2001;411(6837):603-6.
11. FMC-HGE [Internet]. 2003 [cité 14 janv 2022]. Mutations du gène CARD15 et maladie de Crohn. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2003-paris/mutations-du-gene-card15-et-maladie-de-crohn/>
12. Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Research*. 24 avr 2020;9:F1000 Faculty Rev-294.
13. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. nov 2020;510:556-65.
14. Smids C, Horjus Talabur Horje CS, Groenen MJM, van Koolwijk EHM, Wahab PJ, van Lochem EG. The value of serum antibodies in differentiating inflammatory bowel

- disease, predicting disease activity and disease course in the newly diagnosed patient. *Scand J Gastroenterol*. 3 oct 2017;52(10):1104-12.
15. Cheung O, Regueiro MD. Inflammatory bowel disease emergencies. *Gastroenterol Clin North Am*. 1 déc 2003;32(4):1269-88.
 16. Desai J, Elnaggar M, Hanfy AA, Doshi R. Toxic Megacolon: Background, Pathophysiology, Management Challenges and Solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 19 mai 2020;13:203-10.
 17. Wang Y, Huang B, Jin T, Ocansey DKW, Jiang J, Mao F. Intestinal Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease and the Prospects of Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Front Immunol*. 18 mars 2022;13:835005.
 18. Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol*. 28 mai 2016;22(20):4794-801.
 19. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. nov 1990;323(18):1228-33.
 20. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep*. mai 2011;63(3):629-42.
 21. Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, Migliorati G. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice. *Front Immunol*. 3 juin 2021;12:691480.
 22. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front Med*. 20 déc 2021;8:765474.
 23. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 sept 2023]. IMUREL (azathioprine). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2563030/fr/imurel-azathioprine
 24. AZATHIOPRINE (IMUREL®) 6-MERCAPTOPYRINE (PURINETHOL®) [Internet]. GETAID. 2019 [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lazathioprine-imurel-la-6-mercaptopurine-purinethol>
 25. Herfarth HH. Methotrexate for inflammatory bowel diseases – New developments. *Dig Dis Basel Switz*. 2016;34(1-2):140-6.
 26. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 sept 2023]. METOJECT (méthotrexate). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2896738/fr/metoject-methotrexate
 27. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 sept 2023]. REMICADE (infliximab), anti-TNF α . Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2671825/fr/remicade-infliximab-anti-tnf
 28. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 mai 2022]. REMSIMA (infliximab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213533/fr/remsimainfliximab

29. Verstockt B, Ferrante M, Vermeire S, Van Assche G. New treatment options for inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 1 mai 2018;53(5):585-90.
30. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 mai 2022]. ENTYVIO (védolizumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202360/fr/entyvio-vedolizumab
31. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 sept 2023]. STELARA (ustékinumab), immunosuppresseur inhibiteur des interleukines. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2751848/fr/stelara-ustekinumab-immunosuppresseur-inhibiteur-des-interleukines
32. Sandborn WJ, Lawendy N, Danese S, Su C, Loftus EV, Hart A, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis: final analysis of OCTAVE Open, an open-label, long-term extension study with up to 7.0 years of treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. févr 2022;55(4):464-78.
33. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 sept 2023]. XELJANZ (tofacitinib). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912419/fr/xeljanz-tofacitinib
34. M'Koma AE. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview. *Medicina (Mex)*. 21 avr 2022;58(5):567.
35. Bunu DM, Timofte CE, Ciocoiu M, Floria M, Tarniceriu CC, Barboi OB, et al. Cardiovascular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Preventive Strategies. *Gastroenterol Res Pract*. 13 janv 2019;2019:e3012509.
36. Fine S, Nee J, Thakuria P, Duff B, Farraye FA, Shah SA. Ocular, Auricular, and Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 1 déc 2017;62(12):3269-79.
37. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1 août 2015;21(8):1982-92.
38. Keyal U, Liu Y, Bhatta AK. Dermatologic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Discov Med*. 23 mai 2018;25(139):225-33.
39. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. oct 2021;161(4):1118-32.
40. Hedin C r. h., Sonkoly E, Eberhardson M, Ståhle M. Inflammatory bowel disease and psoriasis: modernizing the multidisciplinary approach. *J Intern Med*. 2021;290(2):257-78.
41. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 23 mars 2019;20(6):1475.
42. Current approach to hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2022 [cité 5 janv 2023]; Disponible sur: <https://doi.org/10.26402/jpp.2021.5.01>

43. Lanzillotta M, Della-Torre E, Wallace ZS, Stone JH, Karadag O, Fernández-Codina A, et al. Efficacy and safety of rituximab for IgG4-related pancreato-biliary disease: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 1 oct 2021;21(7):1395-401.
44. Montenegro ML, Corral JE, Lukens FJ, Ji B, Kröner PT, Farraye FA, et al. Pancreatic Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 1 févr 2022;67(2):423-36.
45. Fukuda S, Akiyama S, Tarakji A, Hamdeh S, Suzuki H, Tsuchiya K. Prevalence and clinical features of patients with autoimmune pancreatitis and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(8):1474-84.
46. van Hoeve K, Hoffman I. Renal manifestations in inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Gastroenterol*. 1 sept 2022;57(9):619-29.
47. Dincer MT, Dincer ZT, Bakkaloglu OK, Yalin SF, Trabulus S, Celik AF, et al. Renal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study During the Biologic Era. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 16 juin 2022;28:e936497-1-e936497-10.
48. Ebrahimiadib N, Berijani S, Ghahari M, Pahlaviani FG. Ankylosing Spondylitis. *J Ophthalmic Vis Res*. 29 juill 2021;16(3):462-9.
49. Wang CR, Tsai HW. Seronegative spondyloarthropathy-associated inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 21 janv 2023;29(3):450-68.
50. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules*. 20 oct 2020;10(10):1461.
51. Voruganti A, Bowness P. New developments in our understanding of ankylosing spondylitis pathogenesis. *Immunology*. oct 2020;161(2):94-102.
52. Ossum AM, Palm Ø, Lunder AK, Cvancarova M, Banitalebi H, Negård A, et al. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease: Results From 20 Years of Follow-up in the IBSEN Study. *J Crohns Colitis*. 5 janv 2018;12(1):96-104.
53. Zioga N, Kogias D, Lampropoulou V, Kafalis N, Papagoras C. Inflammatory Bowel Disease-related Spondyloarthritis: The Last Unexplored Territory of Rheumatology. *Mediterr J Rheumatol*. 15 avr 2022;33(Suppl 1):126-36.
54. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet*. juill 2013;45(7):730-8.
55. Ma J, Abram CL, Hu Y, Lowell CA. CARD9 mediates dendritic cell-induced development of Lyn-deficiency-associated autoimmune and inflammatory diseases. *Sci Signal*. 8 oct 2019;12(602):eaao3829.

56. Wu PB, Qian R, Hong C, Guo Y tian, Yu Y jie, Zhang G, et al. Association between PTGER4 polymorphisms and inflammatory bowel disease risk in Caucasian. *Medicine (Baltimore)*. 21 août 2020;99(34):e19756.
57. Klasen C, Meyer A, Wittekind PS, Waqué I, Nabhani S, Kofler DM. Prostaglandin receptor EP4 expression by Th17 cells is associated with high disease activity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:159.
58. Salem F, Kindt N, Marchesi JR, Netter P, Lopez A, Kokten T, et al. Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: Similarities and differences. *United Eur Gastroenterol J*. oct 2019;7(8):1008-32.
59. Cardoneanu A, Mihai C, Rezus E, Burlui A, Popa I, Prelipcean CC. Gut microbiota changes in inflammatory bowel diseases and ankylosing spondylitis. *J Gastrointestin Liver Dis*. 12 mars 2021;30(1):46-54.
60. Viladomiu M, Kivolowitz C, Abdulhamid A, Dogan B, Victorio D, Castellanos JG, et al. IgA-coated E. coli enriched in Crohn's Disease Spondyloarthritis Promote Th17-dependent Inflammation. *Sci Transl Med*. 8 févr 2017;9(376):eaaf9655.
61. Kontny E, Dmowska-Chalaba J, Kwiatkowska B, Maśliński W. Cytokines and integrins related to inflammation of joint and gut in patients with spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Reumatologia*. 2017;55(6):276-83.
62. Łukasik Z, Gracey E, Venken K, Ritchlin C, Elewaut D. Crossing the boundaries: IL-23 and its role in linking inflammation of the skin, gut and joints. *Rheumatol Oxf Engl*. 7 mai 2021;60(Suppl 4):iv16-27.
63. Lin A, Inman RD, Streutker CJ, Zhang Z, Pritzker KPH, Tsui HW, et al. Lipocalin 2 links inflammation and ankylosis in the clinical overlap of inflammatory bowel disease (IBD) and ankylosing spondylitis (AS). *Arthritis Res Ther*. 2020;22:51.
64. Lefferts AR, Norman E, Claypool DJ, Kantheti U, Kuhn KA. Cytokine competent gut-joint migratory T Cells contribute to inflammation in the joint. *Front Immunol*. 7 sept 2022;13:932393.
65. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol*. 14 mai 2019;25(18):2162-76.
66. Navarro-Compán V, Wei JC -Chung, Van den Bosch F, Magrey M, Wang L, Fleishaker D, et al. Effect of tofacitinib on pain, fatigue, health-related quality of life and work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *RMD Open*. 1 juin 2022;8(2):e002253.
67. Gala D, Newsome T, Roberson N, Lee SM, Thekkanal M, Shah M, et al. Thromboembolic Events in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Overview. *Diseases*. 30 sept 2022;10(4):73.

68. Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 28 mars 2020;26(12):1231-41.
69. Sleutjes JAM, van Lennep JER, van der Woude CJ, de Vries AC. Thromboembolic and atherosclerotic cardiovascular events in inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and clinical management. *Ther Adv Gastroenterol.* 28 juill 2021;14:17562848211032126.
70. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, Regnault V, Al Awadhi S, Bossuyt P, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(12):857-73.
71. Zhang XY, Dong HC, Wang WF, Zhang Y. Risk of venous thromboembolism in children and adolescents with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 28 avr 2022;28(16):1705-17.
72. Lambin T, Faye AS, Colombel JF. Inflammatory Bowel Disease Therapy and Venous Thromboembolism. *Curr Treat Options Gastroenterol.* sept 2020;18(3):462-75.
73. Yüzbaşıoğlu B, Ustaoglu M, Yüzbaşıoğlu Ş, Akbulut UE, Özdil K. Levels of TAFI, TFPI and ADAMTS-13 in inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol.* déc 2019;30(12):1025-9.
74. Klavina PA, Leon G, Curtis AM, Preston RJS. Dysregulated haemostasis in thrombo-inflammatory disease. *Clin Sci Lond Engl* 1979. déc 2022;136(24):1809-29.
75. Stadnicki A, Stadnicka I. Venous and arterial thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 28 oct 2021;27(40):6757-74.
76. entyvio-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_fr.pdf

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : PAUWELS
Prénom : Tiphaine

Titre de la thèse : MICI et complications extra digestives

Mots-clés : MICI, Rectocolite hémorragique, complications extra digestives

Résumé :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont des pathologies de plus en plus fréquentes. Ce sont des maladies qui peuvent entraîner de nombreuses complications. Les complications peuvent être digestives et également extra digestives. Etudier ces complications extra digestives permet de mieux comprendre leur contexte d'apparition et d'informer les différents professionnels de santé afin de mieux les appréhender. Les complications pouvant être rare et dangereuses, le pharmacien se doit savoir quel comportement adopter si le cas se présente au comptoir pour accompagner au mieux le patient.

Nous ferons donc un aperçu des différentes complications connues et nous nous pencherons plus particulièrement sur deux d'entre elles : la spondylarthrite ankylosante et la thrombose veineuse.

Membres du jury :

Président : (Nom, Prénom, titre et lieu de fonction)

Assesseur(s) : (Nom, Prénom, titre et lieu de fonction)

Membre(s) extérieur(s) : (Nom, Prénom, titre et lieu de fonction)