

THÈSE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Nadège CADIO

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2010

La maladie de Crohn et sa prise en charge :
mieux comprendre la maladie pour mieux
accompagner les patients à l'officine

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie,
Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nantes

Membres du jury : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences
de Pharmacologie
M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences
de Toxicologie
M. Thierry BOUARD, Pharmacien

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
I – GENERALITES SUR LA MALADIE DE CROHN	12
1. Définitions	12
2. Epidémiologie	12
2.1. Dans le monde	13
2.2. En France	13
2.3. Influence de l'âge et du sexe	13
3. Physiopathologie	14
3.1. Les facteurs immunologiques	14
3.2. Les facteurs génétiques	16
➤ Locus IBD1 et gène NOD2 / CARD15	17
➤ Autres loci et gènes	19
3.3. Les facteurs environnementaux	19
➤ Le tabac	19
➤ L'alimentation	20
➤ Les contraceptifs oraux	20
➤ L'allaitement maternel	20
➤ Le stress	20
3.4. Les facteurs infectieux	20
➤ La flore endogène	21
➤ Paramyxovirus	22
➤ <i>Listeria monocytogenes</i>	22
➤ <i>Clostridium difficile</i>	22
➤ <i>Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis</i> (MAP)	22
➤ Agents pathogènes non spécifiques	22
4. Manifestations cliniques et complications	23
4.1. Signes digestifs	23
➤ Douleur abdominale	23
➤ Diarrhée	23
➤ Sang et/ou glaires dans les selles	24
➤ Atteinte périnéale	24
➤ Retentissement général	25
4.2. Complications digestives	25
➤ Sténoses et occlusions	25
➤ Abscesses intra-abdominaux et fistules	25
➤ Risque de cancer digestif	26
4.3. Manifestations extra-intestinales.....	26
➤ Manifestations articulaires	26

➤ Déminéralisation osseuse et ostéoporose	27
➤ Manifestations cutanées	27
➤ Manifestations oculaires	29
➤ Manifestations hépatobiliaires	29
➤ Manifestations pancréatiques	29
➤ Risque thromboembolique	29
➤ Manifestations urinaires	29
➤ Manifestations pulmonaires	30
➤ Manifestations neurologiques	30
5. Diagnostic	31
5.1. Interrogatoire et examen clinique	31
5.2. Examens de laboratoire	31
5.3. Imagerie	32
➤ Endoscopie	32
➤ Opacifications digestives	33
➤ Echographie	33
➤ Scanner	34
➤ IRM	34
➤ Capsule endoscopique	35
5.4. Examen histologique de biopsies	35
5.5. Diagnostic différentiel	36

II – PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE LA MALADIE DE CROHN 37

A – Les principaux médicaments utilisés	38
1. Les dérivés salicylés	38
➤ Présentations – Propriétés	38
➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn	39
➤ Principaux effets indésirables	40
➤ Conseils associés	40
2. Les corticoïdes	40
2.1. Corticoïdes à effet systémique	41
➤ Présentations – Propriétés	41
➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn	41
➤ Principaux effets indésirables	42
➤ Conseils associés	42
2.2. Corticoïdes à action locale	43
➤ Présentations – Propriétés	43
➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn	43
➤ Principaux effets indésirables	43
➤ Conseils associés	43
3. Les immunosuppresseurs	44
3.1. Thiopurines	44
➤ Présentations – Propriétés	44
➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn	44
➤ Principaux effets indésirables	45
➤ Conseils associés	45

3.2. Méthotrexate	46
➤ Présentations – Propriétés	46
➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn	46
➤ Principaux effets indésirables	46
➤ Conseils associés	47
3.3. Autres immunosuppresseurs	47
4. Les biothérapies	47
4.1. Infliximab	47
➤ Présentations – Propriétés	47
➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn	48
➤ Principaux effets indésirables	48
➤ Conseils associés	48
4.2. Adalimumab	49
➤ Présentations – Propriétés	49
➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn	49
➤ Principaux effets indésirables	49
➤ Conseils associés	50
5. Les antibiotiques	50
➤ Présentations – Propriétés	50
➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn	50
➤ Principaux effets indésirables	50
➤ Conseils associés	51
B – Les stratégies thérapeutiques	51
1. Le traitement de la poussée	51
2. Le traitement d’entretien	53
C – Les traitements adjuvants	54
1. Traitements symptomatiques	54
2. Vitamines et sels minéraux	55
3. Tranquillisants, antidépresseurs, psychothérapie	55
4. Médecines « douces »	55
III – PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DE LA MALADIE DE CROHN	56
A – Les principes généraux du traitement chirurgical	56
1. Place de la chirurgie	56
2. Critères essentiels	57
3. Bilan des lésions	57
4. Préparation du patient	58

5. Voies d'abord	58
6. Suites de la chirurgie	59
B – Les interventions utilisées	59
1. Les interventions sur l'intestin grêle	59
1.1. Les interventions en urgence	59
➤ Les perforations intestinales	59
➤ Les abcès intra-abdominaux	60
➤ Les hémorragies intestinales	60
➤ Le tableau d'appendicite aiguë	60
1.2. Les interventions à froid	60
➤ Les résections intestinales	60
➤ Les stricturoplasties	61
2. Les interventions sur le côlon et le rectum	62
2.1. Les interventions en urgence	62
2.2. Les interventions à froid	63
➤ Les colectomies segmentaires	63
➤ Les colectomies subtotaux ou totales avec anastomose	63
➤ Les coloproctectomies totales avec iléostomie	64
➤ Les proctectomies ou amputations abdominopérinéales	64
➤ Les coloproctectomies totales avec anastomose iléo-anale	65
➤ Les stomies de dérivation	65
3. Les interventions sur l'anus et le périnée	66
C – Les stomies digestives	67
1. Les différents types de stomies	67
2. Appareillage des stomies	68
2.1. Les poches	68
2.2. Les supports	69
2.3. Les accessoires	70
3. Soins de la stomie	70
4. Cas particulier de la technique d'irrigation colique	71
5. Complications éventuelles	71
6. Vie quotidienne et stomie	72
IV – PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DE LA MALADIE DE CROHN	73
A – Conséquences nutritionnelles de la maladie de Crohn	73
1. Nature des anomalies d'origine nutritionnelle	73
1.1. Malnutrition protéino-énergétique	73
1.2. Carences sélectives	75
1.3. Problèmes osseux	76

1.4. Troubles de la croissance	76
2. Causes des anomalies nutritionnelles	77
2.1. Diminution des apports alimentaires	78
2.2. Malabsorptions, pertes intestinales augmentées	78
2.3. Anomalies métaboliques	79
2.4. Rôle des médicaments	79
B – Alimentation par voie orale	80
1. Régimes alimentaires	80
1.1. Régime des malades en rémission	80
1.2. Régime des malades en poussées	80
1.3. Régime et corticothérapie	81
1.4. Régime après chirurgie	82
1.5. Régime des patients stomisés	82
2. Lutte contre les carences sélectives	83
3. Nutrition clinique orale et dénutrition	84
3.1. Intérêt et place de la nutrition clinique orale	84
3.2. Remboursement et prescription des SNO	85
3.3. Choix des SNO	85
3.4. Conseils pour l'utilisation des SNO	86
C – Alimentation artificielle par voie entérale ou parentérale	87
1. Indications de l'alimentation artificielle	87
1.1. Prise en charge de la dénutrition	87
1.2. Traitement de la maladie	88
2. Modalités d'administration	89
2.1. Nutrition entérale	89
2.2. Nutrition parentérale	90
3. Choix des produits	92
3.1. Produits de nutrition entérale	92
3.2. Produits de nutrition parentérale	92
4. Surveillance et complications	93
4.1. Nutrition entérale	93
4.2. Nutrition parentérale	94
D – Modulation de l'inflammation par les nutriments	94
1. Acides gras de la série $\omega 3$	94
2. Acide gras à courte chaîne : le butyrate	95
3. Glutamine	95
4. TGF $\beta 2$	96
5. Probiotiques et prébiotiques	96

V – VIVRE AVEC UNE MALADIE DE CROHN AU QUOTIDIEN	98
1. Maladie de Crohn et vie professionnelle	98
2. Maladie de Crohn et droits des malades	100
3. Maladie de Crohn et loisirs	101
4. Maladie de Crohn et grossesse	102
4.1. La fertilité	102
4.2. La grossesse et l'accouchement	103
4.3. Médicaments et grossesse	104
4.4. Le risque de transmission aux enfants	105
5. Maladie de Crohn et traitements intercurrents	106
CONCLUSION	108
ANNEXE 1 : Anatomie du tube digestif	109
ANNEXE 2 : Appareillages de stomies des laboratoires Coloplast®	110
ANNEXE 3 : Arrêté du 2 décembre 2009 relatif aux SNO, extrait du journal officiel de la République Française du 8/12/2009	112
ANNEXE 4 : Critères retenus par la SFNEP pour évaluer l'état nutritionnel, les besoins énergétiques et les ingesta des patients avant toute prise en charge nutritionnelle	117
LISTE DES FIGURES	118
LISTE DES TABLEAUX	120
BIBLIOGRAPHIE	121

LISTE DES ABREVIATIONS

AGPI : Acides Gras Poly Insaturés

AIEC: Adherent Invasive *E. Coli*

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

pANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

4-ASA : Para-aminosalicylate de sodium

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique

ASCA: Anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*

AZA: Azathioprine

CAG : Colite Aiguë Grave

CARD: CAspase Recruitment Domain

CRP: Protéine C réactive

DCI : Dénomination Commune Internationale

DHA : Acide docohexaénoïque

EPA : Acide eicosapentanoïque

Getaid : Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif

IBD: Inflammatory Bowel Disease

IDR : Intradermoréaction

IFN: Interféron

IGF: Insulin Growth Factor

IL: Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LRR: Leucin Rich Repeats

MAP: *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*

MC : Maladie de Crohn

MDP: Muramyl dipeptide

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MNA : Mini Nutritional Assessment

6-MP : 6-mercaptopurine

MTX : Méthotrexate

NBD: Nucleotide Binding Domain

NE : Nutrition Entérale

NEAD : Nutrition Entérale A Domicile

NFS : Numération Formule Sanguine

NP : Nutrition Parentérale

NPAD : Nutrition Parentérale A Domicile

NRI: Nutrition Risk Index

RCH: Recto-Colite Hémorragique

SFNEP : Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme

SNO: Suppléments Nutritionnels Oraux

TGF β : Transforming Growth Factor β

TNF: Tumor Necrosis Factor

VS : Vitesse de Sédimentation

INTRODUCTION

La maladie de Crohn est une pathologie inflammatoire chronique touchant essentiellement le tube digestif et qui est devenue un véritable problème de santé publique depuis une quarantaine d'années avec environ 60 000 personnes concernées par la maladie en France aujourd'hui.

Cette maladie peut survenir à tout âge mais elle touche le plus souvent de jeunes adultes voire des enfants qui devront donc apprendre à vivre au quotidien avec cette maladie souvent imprévisible pouvant rester latente plusieurs mois voire plusieurs années puis se manifester brutalement.

Dans ce contexte de maladie chronique la prise en charge des patients doit être globale faisant intervenir différents professionnels de santé (médecin généraliste, gastroentérologue, infirmier, diététicien...) qui devront travailler en collaboration étroite pour le bien être des patients.

Le pharmacien a lui aussi un rôle à jouer dans la prise en charge de cette maladie à travers, bien sûr, la délivrance de médicaments ou accessoires mais aussi en profitant de sa proximité avec les patients et leur entourage pour les écouter et les informer au mieux.

Le but principal de ce travail est donc de fournir au pharmacien les informations essentielles à une meilleure compréhension de la maladie de Crohn et de sa prise en charge pour pouvoir accompagner au mieux les malades à l'officine.

Nous aborderons d'abord quelques notions générales sur la maladie de Crohn, son épidémiologie, les principales hypothèses évoquées pour expliquer sa physiopathologie, les symptômes les plus fréquemment décrits par les patients mais aussi les complications éventuelles et les moyens utilisés pour établir le diagnostic de cette pathologie.

Nous ferons ensuite le point sur les principaux médicaments utilisés pour traiter les poussées de cette maladie ou pour la maintenir en rémission et sur les places respectives de ces traitements dans la stratégie thérapeutique.

Puis, nous évoquerons les principes généraux du traitement chirurgical et les principales interventions pouvant être utilisées dans ce cadre en insistant notamment sur la place des stomies digestives.

Par la suite, nous exposerons les conséquences nutritionnelles de la maladie et l'importance de l'alimentation, à la fois par voie orale mais aussi plus rarement par voie entérale ou parentérale, dans le cadre d'une prise en charge globale de la maladie.

Enfin, nous nous interrogerons sur l'impact qu'exerce la maladie de Crohn sur la vie des malades au quotidien, aussi bien au travail que dans leurs loisirs mais aussi dans les moments importants de la vie comme la naissance de leurs enfants.

I - GENERALITES SUR LA MALADIE DE CROHN

1. Définitions

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire, de cause précise encore inconnue, et qui peut toucher toutes les portions du tube digestif ; de la bouche à l'anus.

Elle peut s'accompagner de manifestations extra-digestives avec parfois des atteintes articulaires, cutanées ou oculaires par exemple.

C'est une pathologie chronique au cours de laquelle se succèdent des périodes d'activité de la maladie, souvent appelées « poussées », et des périodes de rémission plus ou moins complète. (1) (2)

On parle souvent de façon plus large de MICI c'est-à-dire de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin.

Ce terme regroupe essentiellement deux maladies : la Maladie de Crohn (MC) et la Recto-Colite Hémorragique (RCH).

Au cours de cette thèse nous nous intéresserons plus particulièrement à la maladie de Crohn mais on peut tout de même déjà noter que la principale différence entre ces deux maladies réside dans leur localisation. En effet, la rectocolite hémorragique touche uniquement le rectum et le côlon alors que la maladie de Crohn peut intéresser tous les segments du tube digestif, successivement ou simultanément.

Le terme de MICI est aussi plus rarement utilisé pour désigner les Maladies Inflammatoires « Cryptogénétiques » de l'Intestin autrement dit de cause précise inconnue où différents facteurs sont retrouvés et discutés. (3) (4)

La maladie de Crohn tire son nom d'un médecin américain, Burril B Crohn, qui, en 1932, a décrit 14 cas d' « iléite terminale ». La description des lésions était déjà assez complète et peu de progrès ont eu lieu depuis dans ce domaine.

En revanche, plus tard, d'autres médecins constatèrent que le même type de lésions pouvait être observé sur d'autres portions du tube digestif tels que le côlon, l'anus ou le périnée ce qui a conduit à la définition actuelle de la maladie. (4)

2. Epidémiologie

Les MICI ont d'abord émergé dans le monde occidental dans les années 1930 à 1950 puis dans les pays en voie d' « occidentalisation » dans les années 1980.

Cependant, elles ne sont devenues un véritable problème de santé publique que depuis une quarantaine d'années et on estime aujourd'hui que le risque cumulé au cours de la vie de développer une MICI (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique confondues) est de l'ordre de 0,5 à 1 %. (5)

2.1. Dans le monde

Si on s'intéresse plus particulièrement à la fréquence de la maladie de Crohn dans le monde on constate que celle-ci est très variable et qu'il existe un gradient nord-sud très marqué.

En effet, la maladie prédomine largement en Europe et en Amérique du nord avec, au sein même de ces localisations, un gradient nord-sud. On compte aujourd'hui environ 750 000 patients en Europe et 550 000 aux Etats-Unis. Ainsi, une étude européenne a montré que les plus fortes incidences (c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas observés dans l'année) étaient retrouvées aux Pays Bas et dans la Somme et les plus faibles en Grèce.

De même, en Amérique du Nord, les incidences les plus élevées sont retrouvées au Canada et dans les états du Nord des Etats-Unis.

Cependant, au fil de l'industrialisation ou de l'« occidentalisation » des populations, ce gradient a tendance à légèrement s'estomper. On constate par exemple au Royaume Uni que l'incidence chez les populations migrantes tend à rattraper celle des populations résidentes. (5) (6) (7)

2.2. En France

En France, la maladie de Crohn touche aujourd'hui environ un habitant sur 1000 et on estime donc à 60 000 le nombre de patients concernés par la maladie.

L'incidence est quant à elle comprise entre 5 et 10 nouveaux cas diagnostiqués tous les ans pour 100 000 habitants.

Cette incidence est, comme dans le reste du monde, variable selon les régions et elle est globalement plus élevée dans le tiers Nord de la France. Ainsi, les incidences sont beaucoup plus élevées dans le Nord Pas de Calais, la Picardie, ou la Lorraine qu'en Aquitaine, Midi Pyrénées ou dans le Limousin.

Cette incidence s'est plus ou moins stabilisée chez l'adulte depuis une dizaine d'années. En revanche, depuis la même époque, l'incidence de la maladie de Crohn chez les moins de 18 ans augmente (+ 48 % dans le Nord de la France par exemple entre 1990 et 2005) alors que celle de la rectocolite hémorragique se stabilise. La maladie de Crohn est d'ailleurs devenue la plus fréquente des MICI chez l'enfant alors que chez l'adulte c'est la rectocolite hémorragique qui est deux fois plus fréquente. (2) (5) (7)

2.3. Influence de l'âge et du sexe

La maladie de Crohn peut survenir à tout âge mais elle touche plus souvent les adultes jeunes avec un pic d'incidence entre 20 et 30 ans. Il existe aussi des cas pédiatriques puisque parmi les malades on compte environ 15 % de moins de 17 ans : il y a donc environ 9000 enfants ou adolescents concernés par la maladie en France.

La maladie de Crohn touche les deux sexes avec toutefois sans doute une légère prépondérance féminine. (6) (8) (9)

3. Physiopathologie

Depuis la découverte de la maladie de Crohn de nombreuses recherches ont été effectuées afin d'en comprendre les mécanismes et d'en déterminer la ou les causes. Toutefois, la cause précise de cette maladie reste encore inconnue aujourd'hui.

Les travaux de recherche ont tout de même permis d'établir des hypothèses mettant en jeu notamment des facteurs immunologiques, environnementaux ou encore infectieux ainsi qu'une probable prédisposition génétique. Cependant, il est parfois difficile au sein de ces facteurs de distinguer les causes et les conséquences de la maladie.

De plus, il semble établi que la maladie de Crohn est une maladie dite multifactorielle et que c'est donc la coexistence de plusieurs de ces facteurs qui détermine l'apparition de la maladie chez un patient. (4)

3.1. Les facteurs immunologiques

Certaines observations cliniques (en particulier les manifestations articulaires ou cutanées), la nature des lésions histologiques (c'est à dire visibles au microscope), et l'efficacité de certains traitements immunosuppresseurs sont en faveur d'une participation du système immunitaire dans la maladie.

En effet, la maladie de Crohn se caractérise par des anomalies de la régulation de la réponse immunitaire au sein de la muqueuse intestinale dont la conséquence est une inflammation de cette muqueuse.

A l'heure actuelle les causes précises de ces anomalies, qui concernent aussi bien l'immunité innée que l'immunité spécifique, restent inconnues. Cependant, on pense que l'inflammation chronique serait en fait le résultat d'une réponse immunitaire anormale à une flore intestinale a priori normale dans un contexte de prédisposition génétique.

(4) (10) (11) (12) (13)

L'activation anormale du système immunitaire au cours de la maladie de Crohn se traduit notamment par une augmentation marquée de la production de cytokines qui sont des molécules clés de l'immunité.

Ces cytokines sont des facteurs solubles produits principalement par les cellules du système immunitaire (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes) qui interviennent dans la communication entre cellules et assurent l'activation et le recrutement de nouvelles cellules dans le tissu intestinal. Elles semblent jouer un rôle majeur dans la régulation de la réponse immunitaire et donc de l'inflammation au sein de l'intestin. (10) (11)

Certaines de ces cytokines, les cytokines inflammatoires, vont notamment agir sur des cellules cibles en se fixant sur des récepteurs spécifiques ce qui va activer les deux principales voies de transduction du signal : la voie de NFκB et la voie des kinases de stress (à l'origine des facteurs de transcription p38 et JNK surtout).

Il a été démontré une augmentation de l'activation de ces voies au cours des MICI ce qui aboutit donc à une augmentation de l'expression de nombreux gènes impliqués dans la production de médiateurs de l'inflammation : cytokines, chimiokines et molécules d'adhésion.

Ces médiateurs produits en grande quantité vont jouer un rôle important dans la persistance et la propagation de l'inflammation. Les molécules d'adhésion vont notamment permettre le recrutement d'autres cellules inflammatoires au niveau de l'intestin ce qui aboutit à la formation, dans la paroi intestinale, d'un infiltrat de cellules pro-inflammatoires activées. Certaines cytokines vont quant à elles aller de nouveau activer ces deux voies de transduction ce qui conduit à une boucle d'activation de ces voies pouvant expliquer la chronicité de l'inflammation.

De plus, on observe une diminution des mécanismes d'apoptose (mort cellulaire) ce qui peut aussi expliquer la persistance de l'infiltrat de cellules inflammatoire dans la muqueuse intestinale et par conséquent la chronicité de l'inflammation.

(10) (11) (12) (Figure 1)

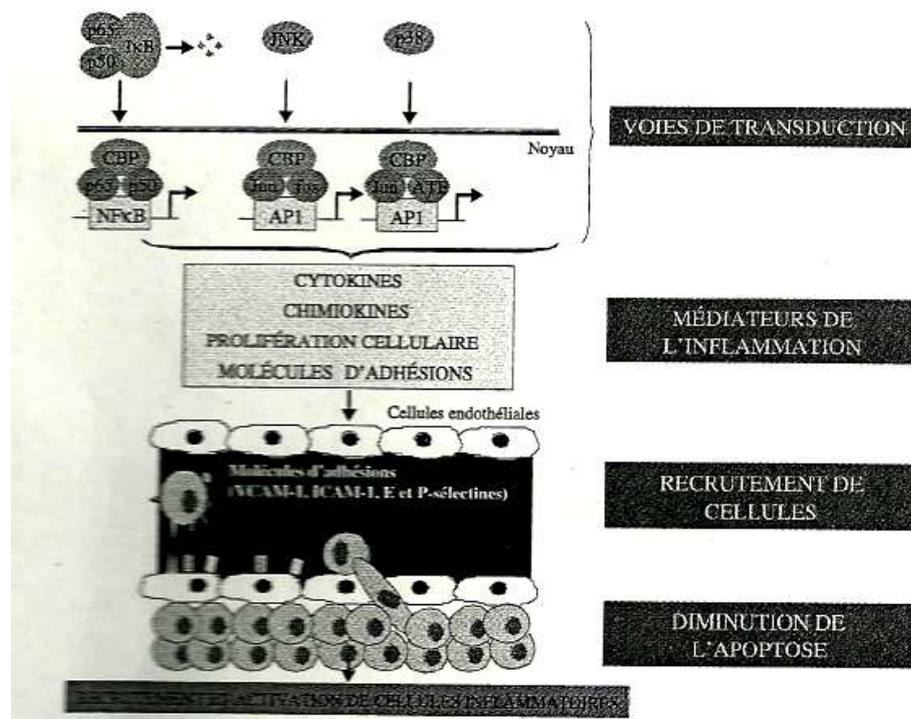


Figure 1 : Cascades d'événements impliqués au cours de l'inflammation (12)

Il existe deux grands groupes de cytokines : les cytokines inflammatoires/anti-inflammatoires et les cytokines immunorégulatrices.

Dans la maladie de Crohn on a pu observer une augmentation de la synthèse des cytokines inflammatoires (IL 1, IL 6, IL 8 et TNF α) et un déficit relatif en cytokines anti-inflammatoires (antagoniste du récepteur de l'IL 1, IL 10 et TGF β). Or, c'est l'équilibre entre ces deux types de cytokines qui gère localement l'intensité et la durée de l'inflammation.

De plus, on a pu noter que les taux sanguins de ces cytokines, et surtout du TNF α , étaient corrélés à la sévérité de l'inflammation. D'autre part, des études cliniques ont montré une amélioration de l'état de santé des patients traités par les antis TNF (Infliximab

notamment) ce qui confirme le rôle important de ces cytokines dans l'apparition et la persistance des lésions inflammatoires des patients. **(10) (12) (13)**

Les lymphocytes T CD4 activés sécrètent des cytokines immunorégulatrices de deux types : type 1 ou profil Th1 (IL 2, IFN γ) et type 2 ou profil Th2 (IL 4, IL 5 IL 10, IL 13). La balance entre ces deux profils de cytokines joue un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire et détermine en partie le caractère susceptible ou résistant de l'hôte aux infections.

Au cours de la maladie de Crohn on observe un profil Th1 au niveau des lésions chroniques et un profil Th2 au niveau des lésions aiguës ce qui laisse supposer que les mécanismes immunologiques à l'origine de l'induction et de la chronicité des lésions pourraient être différents. **(10) (13)**

Les MICI sont aussi caractérisées par une anomalie de la régulation de la réponse immunitaire par les lymphocytes T : on observe une sensibilisation anormale des lymphocytes de la muqueuse intestinale vis-à-vis d'antigènes appartenant à la flore bactérienne normale. En temps normal ces lymphocytes hyper-réactifs ou auto-réactifs sont éliminés grâce à l'intervention de lymphocytes T dits régulateurs mais ce phénomène est perturbé au cours des MICI à cause d'un défaut d'activation ou d'expansion de cette sous population de lymphocytes.

Ce défaut de régulation de l'activité des lymphocytes T semble jouer un rôle dans le développement et le maintien de l'inflammation. **(11) (12)**

Toutes ces observations montrent bien l'existence d'anomalies du système immunitaire dans la maladie de Crohn mais ne permettent toutefois pas de classer cette maladie dans le cadre des maladies auto-immunes. **(6)**

3.2. Les facteurs génétiques

Le rôle de facteurs génétiques a été suspecté devant l'existence de cas familiaux de la maladie puisqu'environ 10 % des patients ont des antécédents familiaux. L'histoire familiale de maladie de Crohn est d'ailleurs le facteur de risque le mieux établi.

De même, les études chez les jumeaux confirment la part génétique des MICI puisqu'on observe une concordance plus importante chez les monozygotes que chez les dizygotes. Cependant, la concordance incomplète observée entre jumeaux monozygotes montre que la maladie n'obéit pas à une transmission mendélienne simple.

On peut considérer aujourd'hui que les MICI sont des maladies polygéniques à transmission non mendélienne avec d'importantes interactions avec des facteurs environnementaux.

Devant ces observations de nombreuses études ont été réalisées afin d'identifier un ou plusieurs gènes de prédisposition à la maladie.

Ceci a abouti à la découverte de loci chromosomiques associés à un risque accru de développer la maladie, en particulier sur le chromosome 16. **(14) (15) (16) (17)**

➤ Locus IBD1 et gène NOD2 / CARD15

Le locus de prédisposition à la maladie de Crohn le mieux caractérisé est le locus IBD1 (pour Inflammatory Bowel Disease) qui est situé sur le bras court du chromosome 16.

Ce locus contient un gène nommé NOD2 ou CARD15 sur lequel trois grandes mutations et une trentaine de mutations mineures ont été observées chez les malades atteints de maladie de Crohn.

Environ 50% des malades ont une de ces mutations sur un chromosome (sujets hétérozygotes simples) et 15% ont une mutation sur les deux chromosomes (sujets homozygotes ou hétérozygotes composites). (16) (18) (Figure 2)

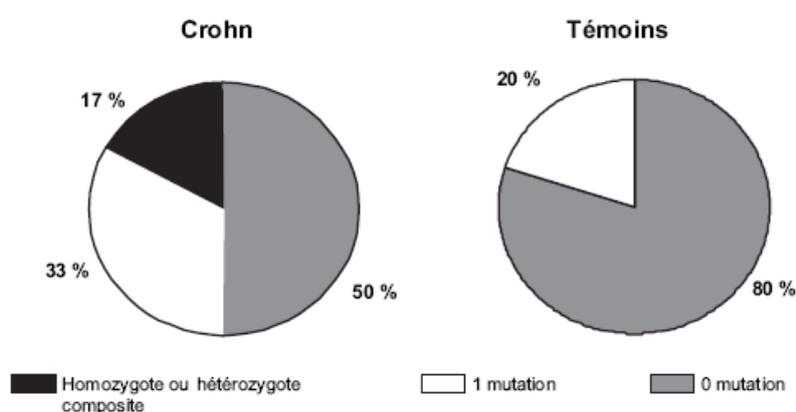


Figure 2 : Prévalence des principales mutations de CARD15 chez les malades atteints de maladie de Crohn et chez les sujets contrôle (18)

A partir de ces résultats on peut estimer le risque relatif d'être malade à environ 20 à 40 fois celui de la population générale pour les sujets doublement mutés et le même risque est de l'ordre de 2 à 3 pour les sujets avec une seule mutation.

Ces chiffres démontrent bien que les mutations du gène NOD2 / CARD15 ne sont ni nécessaires ni suffisantes pour le développement d'une maladie de Crohn ce qui confirme l'hypothèse d'une pathologie multifactorielle.

En revanche, la présence de ces mutations est associée à une fréquence accrue d'atteinte iléale et à un début de la maladie à un âge jeune (vers 17 ans). (18) (19) (20)

Le gène NOD2 / CARD15 code pour une protéine dont le rôle précis n'est pas encore totalement élucidé et qui est constituée de trois régions distinctes :

- Deux domaines CARD (CAspase Recruitment Domain) dans la partie N-terminale qui interviennent dans la reconnaissance de protéines impliquées dans les voies de l'apoptose et de l'activation de NFκB.

- Un domaine NBD (Nucleotide Binding Domain) qui intervient dans l'oligomérisation de la protéine avec elle-même ou avec d'autres protéines.

- Un domaine LRR riche en leucines (Leucine Rich Repeats) dans la partie C-terminale qui est impliqué dans les phénomènes de reconnaissance bactérienne. C'est au

niveau de ce domaine que sont retrouvées les trois principales mutations impliquées dans la maladie de Crohn, comme l'illustre la figure qui suit. (19) (20) (Figure 3)

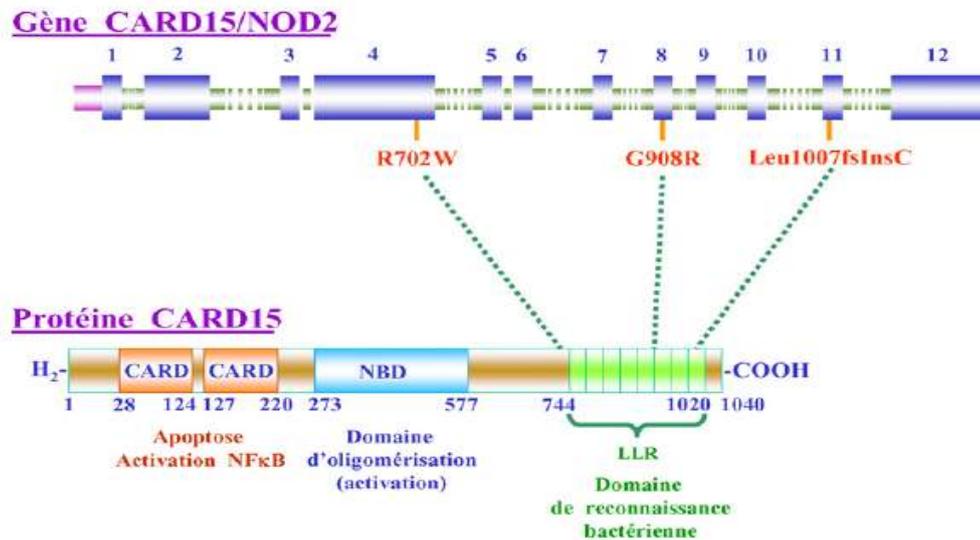


Figure 3 : Structure du gène et de la protéine CARD15 (20)

Dans la population générale, cette protéine CARD15 semble jouer un rôle important dans la défense immunitaire innée et la protection de l'hôte contre les invasions bactériennes (bactéries Gram positif et négatif) via la reconnaissance d'un motif particulier de la paroi bactérienne : le muramyl-dipeptide (MDP).

La reconnaissance de ce motif provoquerait une cascade d'événements intracellulaires et aboutirait, via l'activation de la voie NFκB, à l'activation de nombreux gènes pro-inflammatoires codant d'une part pour la production de cytokines pro-inflammatoires et notamment de TNFα mais aussi de peptides antimicrobiens jouant un rôle majeur dans la défense contre les pathogènes, les défensines.

De plus, après activation, cette protéine semble aussi posséder une activité antibactérienne via le déclenchement de phénomènes d'apoptose. (19) (20)

Chez les patients atteints de maladie de Crohn, et plus particulièrement chez ceux possédant une mutation sur le gène NOD2 / CARD15, on observe une réduction parfois marquée de la sécrétion des défensines en réponse à l'invasion bactérienne et, par là même, un défaut de régulation de l'inflammation induite par les bactéries.

La protéine CARD15 est sécrétée par de nombreux types cellulaires comme les monocytes, macrophages, cellules dendritiques mais aussi par les cellules de Paneth. Ces cellules de Paneth jouent un rôle important dans la défense antimicrobienne en sécrétant des défensines et sont particulièrement nombreuses au niveau de l'iléon ce qui pourrait expliquer la fréquence accrue d'atteinte iléale en cas de mutation génétique.

Le mécanisme exact par lequel les mutations du gène modifient l'activité de la protéine reste encore inconnu et les résultats des études menées dans ce domaine sont parfois contradictoires puisque certaines montrent une augmentation de l'activation de la voie NFκB en présence d'une mutation et d'autres une diminution de celle-ci. Cependant, il semble

établi que les mutations modifient la réponse immunitaire innée aux bactéries d'où une élimination moins efficace de ces dernières et une inflammation chronique. (20)

➤ Autres loci et gènes

D'autres loci et gènes ont été identifiés comme potentiellement associés à la maladie de Crohn mais leur rôle reste encore très controversé et leur étude ne présente pas d'intérêt majeur à l'heure actuelle pour mieux comprendre ou traiter la maladie.

3.3. Les facteurs environnementaux

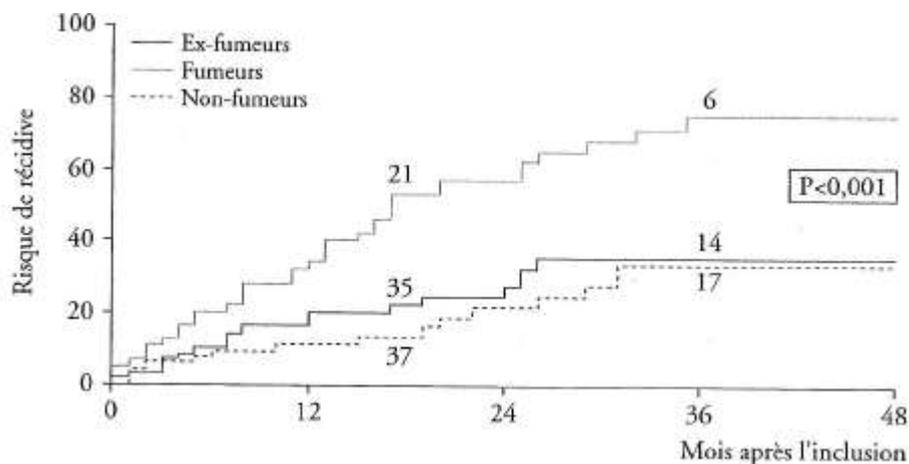
Les observations épidémiologiques et surtout l'inégalité de répartition nord / sud, l'augmentation du nombre de cas chez les populations migrantes et la modification de l'incidence de la maladie avec le temps dans un même endroit ont conduit à envisager le rôle de facteurs environnementaux dans la genèse de la maladie. (21)

➤ Le tabac

Le rôle du tabac dans l'apparition de la maladie de Crohn est très bien établi et on sait avec certitude aujourd'hui que le tabagisme double le risque de voir apparaître une maladie de Crohn. De plus, le tabac aggrave aussi l'évolutivité de la maladie et augmente notamment le risque de récurrence postopératoire avec une relation dose-effet.

L'effet du tabac semble être influencé par le sexe, les femmes étant plus sensibles que les hommes.

A l'inverse, l'arrêt du tabac améliore le pronostic de la maladie et diminue en particulier le risque de rechutes comme l'a très bien montré une étude française. (Figure 4)



*Figure 4 : Effet du tabac sur le risque de récurrence de MC. (22)
(d'après Cosnes et al)*

L'arrêt du tabac permet aussi de diminuer le risque de recours à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs. Cependant, il semblerait que l'effet bénéfique de cet arrêt ne soit véritablement visible qu'après quatre ans.

Le tabagisme passif pourrait également jouer un rôle dans la maladie de Crohn mais cela reste discuté. (6) (10) (21) (22)

➤ L'alimentation

Le rôle de l'alimentation est soutenu par la fréquence plus élevée de la maladie en Europe et en Amérique du Nord où on consomme plus de sucres raffinés et moins de fibres.

Cependant, aucun véritable facteur alimentaire n'a encore été identifié même si certaines études suggèrent qu'une alimentation type « fast-food » augmenterait le risque alors qu'un régime riche en fibres diminuerait le risque de maladie de Crohn. (10) (23)

➤ Les contraceptifs oraux

Les résultats des études concernant l'influence des contraceptifs oraux sur l'incidence et l'évolution de la maladie sont contradictoires. Une méta-analyse a conclu à un risque légèrement accru pour les femmes sous pilule de développer la maladie mais cette association est trop modeste pour qu'on puisse retenir un lien causal. De plus, l'évolution de la maladie ne semble pas modifiée par la poursuite ou non des contraceptifs oraux et il n'est donc pas justifié de déconseiller la pilule aux femmes atteintes de la maladie de Crohn. (6) (24)

➤ L'allaitement maternel

Il semblerait que l'allaitement maternel réduise le risque d'apparition d'une maladie de Crohn chez les enfants. (6)

➤ Le stress

Le stress est le plus souvent un facteur associé et son rôle déclenchant n'a jamais été démontré bien qu'une étude française ait montré une fréquence non négligeable d'évènements de vie dans les semaines ayant précédé l'apparition de la maladie. (23)

3.4. Les facteurs infectieux

Plusieurs arguments suggèrent le rôle de facteurs microbiens dans la maladie comme l'aggravation de colites expérimentales par certaines bactéries, l'efficacité de certains antibiotiques ou encore la preuve d'anomalies de la flore intestinale.

Au cours des années plusieurs agents microbiens ont été suspectés comme ayant un rôle dans l'initiation ou la persistance des lésions mais on a aussi envisagé un rôle important de la flore endogène saprophyte du tube digestif. (10) (14)

➤ La flore endogène

Les études de composition de la flore digestive ont montré une rupture de la balance entre les bactéries « bénéfiques » et les « mauvaises » bactéries avec une diminution du nombre d'espèces bénéfiques au profit des espèces pathogènes. (25) (26)

On a également montré une baisse de la biodiversité de l'ordre de 30 à 50% chez les sujets avec une MICI comparativement aux sujets « sains ». Or, la biodiversité est souvent considérée comme bénéfique car elle confère au système immunitaire une certaine réactivité. Ainsi, avec l'amélioration des conditions d'hygiène ces dernières années, on a vu diminuer la mortalité infectieuse mais, en contrepartie, on a aussi vu augmenter le nombre de maladies allergiques ainsi que les MICI en éloignant l'homme de microorganismes qui jouaient un rôle régulateur pour le système immunitaire. (24) (27)

L'une des principales modifications dans la composition de la flore intestinale est la présence anormalement élevée de certaines souches d'*E.Coli* au sein de la muqueuse intestinale des malades atteints de maladie de Crohn.

Ces souches AIEC (Adherent Invasive *E. coli*) sont dotées de capacités d'adhérence particulières, vont envahir les cellules de l'épithélium intestinal des malades et s'y multiplier.

Cette adhésion est secondaire à l'interaction entre de fins filaments bactériens, les pili de type 1, et un récepteur des cellules intestinales, le CEACAM 6, qui est anormalement exprimé au niveau de l'iléon chez 35 % des malades de Crohn.

L'adhésion des bactéries va elle-même déclencher une augmentation de l'expression du récepteur CEACAM 6 et une boucle de colonisation se met alors en place. (Figure 5)

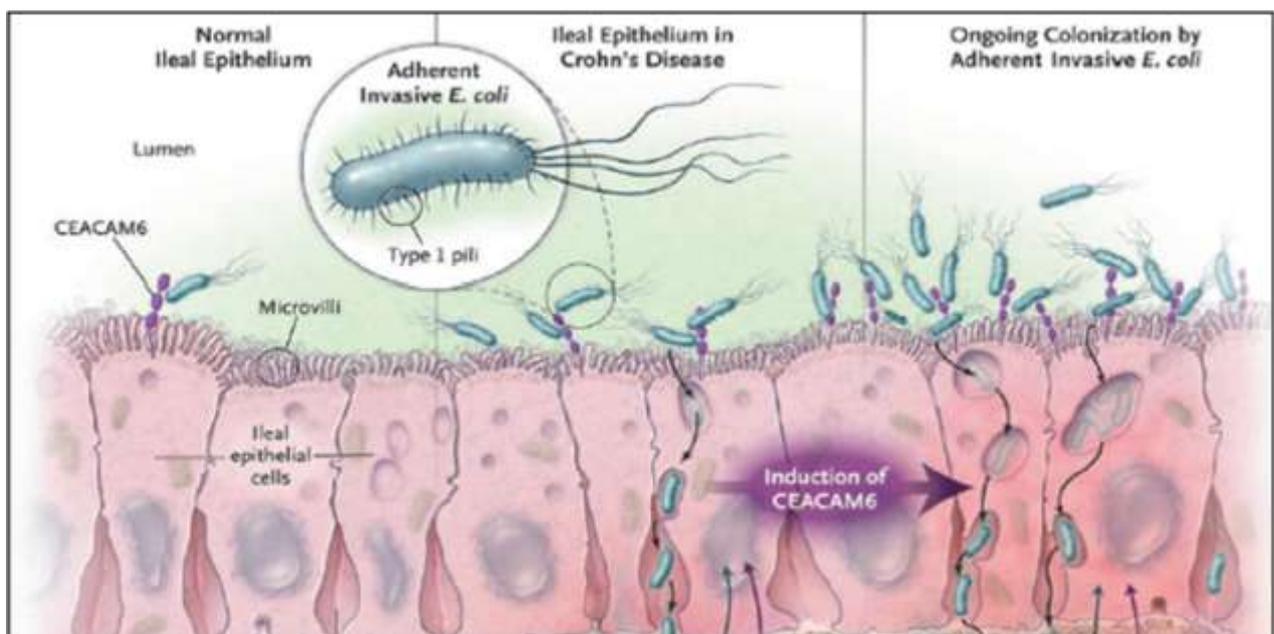


Figure 5 : Invasion de la muqueuse intestinale par AIEC au cours de la MC (28)

Les bactéries AIEC, une fois l'adhésion terminée, peuvent passer la barrière intestinale et se multiplier dans les macrophages en induisant la production de molécules pro-inflammatoires ce qui contribue à la pérennisation de l'inflammation. (24) (28)

➤ Paramyxovirus

Le virus de la rougeole a été mis en évidence dans les cellules endothéliales de l'intestin de malades faisant émettre l'hypothèse que la maladie de Crohn serait une vascularite chronique secondaire à la persistance du virus dans la muqueuse.

Certains ont aussi suggéré un rôle du vaccin contre la rougeole dans la maladie mais ceci paraît peu probable.

Une exposition au virus du fœtus durant la grossesse pourrait aussi être un facteur de risque mais ceci est très controversé.

Au total on peut a priori écarter le rôle du virus de la rougeole. (24) (29)

➤ Listeria monocytogenes

Cette bactérie a été détectée dans les tissus de 75% des malades atteints de maladie de Crohn suggérant un rôle potentiel de cet agent infectieux qui n'a pas encore été confirmé à ce jour. (10)

➤ Clostridium difficile

On a noté une augmentation très nette de cette bactérie chez les malades mais le rôle exact de cette bactérie est encore inconnu. (29)

➤ Mycobacterium avium subsp paratuberculosis (MAP)

La bactérie MAP a été détectée plus fréquemment au sein des tissus de malades que chez des sujets contrôle. Elle a été isolée à la fois dans l'intestin des malades et dans le lait de femmes allaitantes atteintes de la maladie de Crohn.

De plus, on a noté de nombreuses similitudes entre la maladie de Crohn et une maladie animale due à MAP, la maladie de John, ce qui renforce l'hypothèse d'un rôle important de cette bactérie.

Cependant, ce rôle reste controversé notamment parce qu'une étude a montré qu'une thérapeutique anti-mycobactéries n'apportait pas d'amélioration clinique significative chez les patients traités. (29) (30)

➤ Agents pathogènes non spécifiques

Des infections intestinales mais aussi respiratoires, bactériennes ou virales, peuvent précéder la révélation de la maladie ou être à l'origine de poussées. **(10)**

Pour résumer on peut dire que la similarité entre la maladie de Crohn et certaines entérocrites infectieuses étant assez marquée les chercheurs ont envisagé le rôle de nombreux agents infectieux dans la maladie mais à l'heure actuelle il n'y a pas de preuve qu'un facteur infectieux spécifique intervienne dans la genèse des MICI. **(24) (31)**

4. Manifestations cliniques et complications

La maladie de Crohn évolue en général par poussées d'intensité variable entrecoupées de phases de rémission plus ou moins complète et prolongée.

Les manifestations cliniques sont essentiellement déterminées par la nature et le siège des lésions touchant le tube digestif. L'atteinte inflammatoire la plus fréquente étant celle de l'iléon terminal et du côlon droit les signes cliniques les plus fréquents sont les douleurs chroniques de la fosse iliaque droite et une diarrhée.

Cependant, on peut aussi observer des manifestations générales et extradigestives au cours de cette maladie. **(6) (32)**

4.1. Signes digestifs

La maladie pouvant toucher tous les segments du tube digestif les modes de présentation peuvent être très différents. Néanmoins, on distingue surtout quatre symptômes d'appel : les douleurs, la diarrhée, les signes digestifs spécifiques (sang et glaire dans les selles) et un retentissement sur l'état général.

De plus, dans les formes dites ano-périnéales où la maladie touche l'anus on observe aussi fréquemment des fissures, fistules ou abcès. **(33)**

➤ Douleur abdominale

La douleur peut être de siège et d'intensité variable et est présente chez environ 70% des patients au moment du diagnostic.

La douleur est souvent peu intense, évoluant par crises survenant généralement au moment du passage du contenu intestinal dans un segment digestif inflammatoire et rétréci.

Parfois, l'inflammation pariétale peut provoquer une douleur permanente dont le siège se rapporte approximativement à la zone atteinte.

Lorsqu'une sténose du tube digestif s'est formée on peut observer un syndrome de Koenig comprenant une douleur postprandiale tardive favorisée par la prise de résidus, associée à un météorisme et cédant brutalement avec une débâcle de gaz et de selles.

(6) (32) (34)

➤ Diarrhée

La diarrhée est habituelle au cours de la maladie : c'est le plus commun des symptômes initiaux de la maladie.

Ses mécanismes sont multiples ce qui explique les nombreuses formes cliniques possibles. En effet, la diarrhée peut être due à une atteinte directe du tube digestif mais aussi à une résection intestinale, à une colonisation bactérienne chronique de l'intestin ou encore à une intolérance médicamenteuse.

Ainsi, on observera plutôt une diarrhée d'allure motrice en cas d'atteinte iléale inflammatoire ; une diarrhée glairo-sanglante d'allure sécrétoire en cas de lésions coliques étendues et des exsudations muco-purulentes en cas de colite distale. **(6) (32) (34)**

➤ Sang et/ou glaires dans les selles

Environ 40 à 50% des patients atteints de maladie de Crohn présentent des évacuations anormales glairo-sanglantes. Le plus souvent ces évacuations sont peu intenses et accompagnent les émissions de selles. Les hémorragies massives sont peu fréquentes (1 à 2%) mais graves car récidivantes. **(6) (32) (34)**

➤ Atteinte périnéale

Les manifestations ano-périnéales de la maladie de Crohn sont fréquentes et peuvent se voir à n'importe quel stade de la maladie y compris avant le début des troubles intestinaux dans 36% des cas.

Le risque de présenter ce type de lésions est d'autant plus grand qu'il existe des lésions intestinales distales.

Ces manifestations sont de deux types :

- les fissures (coupures au niveau de l'anus) et les ulcérations
- les fistules (communication entre le tube digestif et la peau ou un autre organe) et les abcès (cavités pleines de pus)

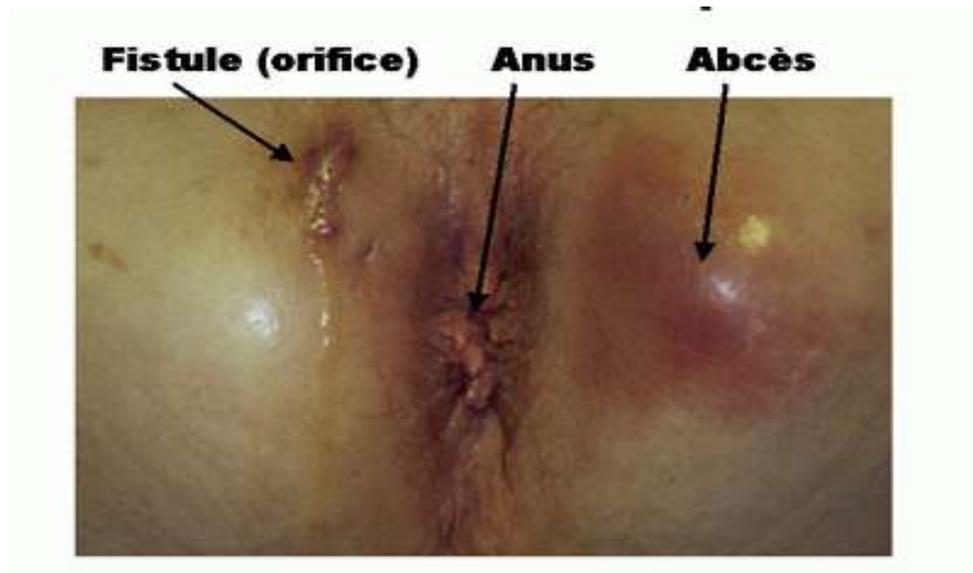


Figure 6 : Maladie de Crohn avec lésions péri-anales (35)

Les fistules et les abcès sont en fait des lésions secondaires résultant de l'infection des lésions primaires que sont les fissures et les ulcérations.

L'importance de ces symptômes est telle qu'il faut savoir évoquer le diagnostic de maladie de Crohn devant toute fissure anale qui n'est pas située dans la commissure postérieure et a fortiori en présence d'autres signes de la maladie ou en cas d'antécédents familiaux. (6) (14) (32) (36)

➤ Retentissement général

Une anorexie et un amaigrissement parfois secondaires à une restriction volontaire des apports alimentaires liée à la peur de manger sont souvent présents.

On observe aussi souvent une asthénie à prédominance vespérale et après l'effort.

La fièvre est généralement modérée et doit faire rechercher une complication infectieuse, particulièrement un abcès, quand elle devient trop importante. (6) (14) (32)

4.2. Complications digestives

La plupart des complications peuvent être évitées ou stoppées dans leur évolution par le traitement surtout si elles sont décelées à temps ce qui justifie un suivi régulier du patient.

Ces complications s'observent à plus ou moins long terme et peuvent nécessiter parfois une prise en charge en urgence.

➤ Sténoses et occlusions

Les sténoses, c'est à dire les rétrécissements, surviennent le plus souvent sur l'intestin grêle et sont le résultat de la cicatrisation des lésions. Leur manifestation la plus typique est le syndrome de Koenig qui est en fait dû à une distension de l'intestin en amont de la sténose.

Malheureusement, la reconnaissance de ce syndrome est souvent tardive, lorsque survient un épisode occlusif typique, parfois lié à l'ingestion inhabituelle d'une grande quantité d'aliments riches en fibres. Des vomissements et une constipation sévère peuvent précéder une occlusion complète qui, quand elle est présente, nécessite rapidement une intervention chirurgicale. (4) (6) (14)

➤ Abcès intra-abdominaux et fistules

Les fistules surviennent chez 20 à 40% des malades atteints de maladie de Crohn. Elles mettent en communication le segment intestinal malade avec un autre segment digestif ou avec un autre organe de voisinage (vessie, vagin chez la femme ou peau.) Ces communications anormales sont dues à l'extension en profondeur d'une lésion intestinale et s'accompagnent souvent de douleurs, d'une altération de l'état général et de fièvre.

Ces fistules sont ano-périnéales dans 54% des cas, entéro-entériques dans 24% des cas et recto-vaginales dans 9% des cas.

On peut aussi observer des fistules entéro-cutanées chez les sujets ayant subi une ou des interventions chirurgicales antérieures : le trajet fistuleux suit alors une cicatrice ou un trajet de drainage. De plus, une fistule entéro-vésicale doit être évoquée devant des infections urinaires à répétition, une dysurie voire une fécalurie.

Le retentissement des fistules dépend de l'importance de la communication anormale et de son siège mais une intervention chirurgicale est souvent nécessaire.

(4) (32) (33) (37) (38)

L'abcès intra-abdominal survient chez environ 15 à 20% des patients atteints d'une maladie de Crohn.

Le plus souvent l'abcès est la conséquence d'un mauvais drainage d'une fistule interne et se manifeste par des douleurs fixes, lancinantes, associées ou non à une masse abdominale et généralement accompagnées de manifestations systémiques marquées et notamment de fièvre. (6) (32) (38)

➤ Risque de cancer digestif

Le risque de cancer de l'intestin grêle ou du côlon est plus élevé chez les patients atteints de maladie de Crohn depuis plus de vingt ans que dans la population générale mais cette complication reste heureusement rarissime.

Sa prévention passe par des contrôles endoscopiques réguliers, essentiellement dans les formes touchant l'ensemble du gros intestin, après un certain temps d'évolution. (4) (33)

4.3. Manifestations extra-intestinales

La maladie de Crohn est une maladie systémique et peut donc parfois toucher d'autres organes que le tractus digestif. Les manifestations extra-intestinales les plus couramment observées sont les manifestations ostéoarticulaires, cutanées, oculaires et hépatiques.

Cependant, il est parfois difficile au sein de ces symptômes de distinguer les véritables manifestations de la maladie des complications extra-intestinales causées par l'inflammation chronique, la malnutrition ou les effets indésirables des traitements. (39) (40)

➤ Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires sont les manifestations extra-intestinales les plus courantes au cours des MICI et touchent environ 20 à 30% des patients, aussi bien des hommes que des femmes. (39)

On distingue deux grands types de manifestations articulaires que l'on appelle le rhumatisme périphérique et le rhumatisme axial et qui associent des douleurs articulaires prédominant la nuit à une raideur. Il existe parfois un gonflement de l'articulation qui témoigne de la présence de liquide synovial dans l'articulation.

Le rhumatisme périphérique touche les articulations des membres et concerne 10 à 20% des patients. En général, les poussées de rhumatisme périphérique sont parallèles à l'évolution de la maladie digestive et peuvent même précéder les poussées digestives. Le traitement de ce rhumatisme est donc avant tout le traitement de la maladie digestive les articulations redevenant normales en dehors des poussées.

Le rhumatisme axial, moins fréquent, touche la colonne vertébrale et le bassin et évolue quant à lui indépendamment de la maladie digestive. S'il n'est pas traité à temps il peut provoquer un enraidissement des articulations et des déformations de la colonne vertébrale. Son traitement est plus compliqué et nécessite un suivi par un rhumatologue qui prescrira souvent des infiltrations et une rééducation de la colonne. (4) (40) (41)

➤ Déminéralisation osseuse et ostéoporose

Une déminéralisation osseuse (ostéopénie ou ostéoporose) touche 50% des patients les exposant à un risque fracturaire accru.

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la survenue de la perte osseuse. Certains sont liés à la maladie (inflammation intestinale, étendue des lésions, ancienneté de la maladie), d'autres aux malades (état nutritionnel, statut hormonal), et enfin d'autres aux traitements (corticoïdes, résection chirurgicale).

Le mécanisme exact n'est pas encore totalement élucidé mais une majoration de la résorption osseuse avec une diminution de la formation osseuse sont les facteurs les plus souvent incriminés. (14) (42)

La déminéralisation osseuse reste longtemps silencieuse, sans aucune traduction clinique. Ce n'est que dans les formes avancées du déficit minéral que des fractures peuvent survenir soit spontanément, soit après un léger traumatisme. Le risque majeur est celui de fracture vertébrale : le risque est 40% plus élevé chez les sujets avec une maladie de Crohn que dans la population générale.

Il semble nécessaire d'effectuer un bilan osseux par densitométrie chez les patients présentant une maladie de Crohn évolutive surtout s'ils sont âgés, s'ils fument ou s'ils ont bénéficié d'une corticothérapie au long cours. En effet, en détectant tôt la déminéralisation osseuse on peut espérer diminuer le risque fracturaire ultérieur par une prise en charge précoce et adaptée (mesures hygiéno-diététiques, traitement vitamino-calcique voire traitement anti-ostéoporotique.) (39) (43)

➤ Manifestations cutanées

Les manifestations cutanées surviennent au moment des poussées évolutives de la maladie et peuvent se présenter sous différentes formes. (6)

L'érythème noueux est la plus fréquente des manifestations cutanées et touche plus de 15% des patients avec une légère prédominance féminine. Il se présente sous forme de nodules, sensibles, rouge-violacé siégeant sous la peau au niveau des jambes ou des avant-bras. (4) (39)



Figure 7 : Erythème noueux chez un patient avec MC (39)

Plus rarement, chez 0,5 à 2% des patients on observe des ulcérations cutanées à rebord violacé appelées *Pyoderma gangrenosum* ou « Crohn métastatique ». C'est la plus sévère des manifestations cutanées : elle est très douloureuse, elle peut persister malgré un traitement adéquat et en absence de traitement les lésions peuvent persister des années et s'étendre. (4) (6) (39)



Figure 8 : Pyoderma gangrenosum chez un patient avec MC (39)

D'autre part il ne faut pas négliger la fréquence des ulcérations cutanées sous forme d'aphtes buccaux ou génitaux notamment. (6)

➤ Manifestations oculaires

Les lésions oculaires se manifestent elles aussi parallèlement aux poussées digestives de la maladie. 2 à 5% des patients présentent au moins une fois des manifestations oculaires qui peuvent aller de la simple conjonctivite à des manifestations inflammatoires plus sévères pouvant toucher l'iris, la scléreuse, l'épi scléreuse ou encore l'uvéa.

De plus, en cas de traitement prolongé par les corticoïdes on risque de voir apparaître des problèmes de cataracte. Il semble donc utile de réaliser des examens ophtalmologiques réguliers chez les patients atteints de maladie de Crohn. (6) (39)

➤ Manifestations hépatobiliaires

On peut observer chez 4% des patients avec une maladie de Crohn une maladie inflammatoire chronique du tractus biliaire appelée cholangite sclérosante primitive et pouvant se compliquer d'hypertension portale ou de cirrhose biliaire secondaire.

Les calculs biliaires sont fréquents, surtout quand la maladie touche l'iléon, car on a alors une moins bonne résorption des sels biliaires. Ces calculs restent le plus souvent latents mais peuvent entraîner des complications, et notamment une infection des voies biliaires, en cas de migration. (4) (38) (39)

➤ Manifestations pancréatiques

Il y a un risque accru de pancréatite aiguë aussi bien que chronique au cours de la maladie de Crohn. Elle peut être due au traitement, aux lithiases, aux fistules digestives adjacentes ou encore à l'atteinte duodénale. (38) (39)

➤ Risque thromboembolique

On observe une fréquence accrue des maladies thromboemboliques au cours de la maladie de Crohn probablement en partie corrélée à l'activité inflammatoire.

Les thromboses veineuses sont plus fréquentes que les thromboses artérielles et sont, avec les embolies pulmonaires, une cause majeure de mortalité dans cette maladie. (6) (39)

➤ Manifestations urinaires

La présence d'une fistule entéro-vésicale peut être à l'origine d'infections urinaires voire d'une émission de gaz et de selles par les voies urinaires.

Rarement, une masse inflammatoire ou un abcès peuvent comprimer l'uretère entraînant une dilatation au dessus de l'obstacle puis une souffrance du rein.

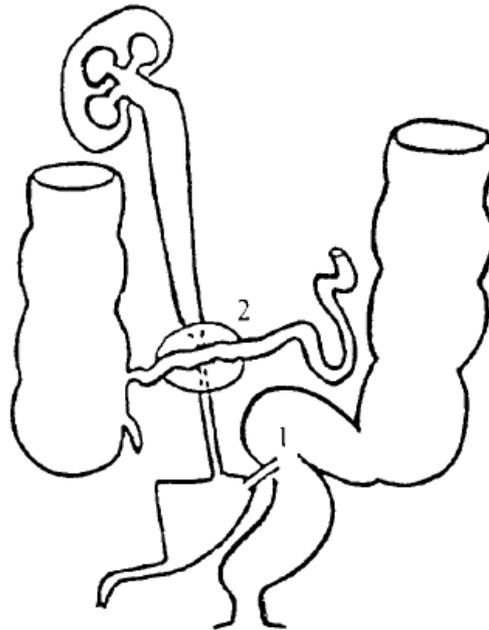


Figure 9 : Complications urinaires de la maladie de Crohn (4)

1 : Fistule entérovésicale

2 : Compression urétérale par une masse inflammatoire

Les calculs rénaux sont plus fréquents que dans la population générale et peuvent être aussi bien à base d'acide urique que d'acide oxalique. La prévention de ces calculs passe par une hydratation suffisante et un régime pauvre en oxalates. (4) (39)

➤ Manifestations pulmonaires

Les atteintes pulmonaires sont fréquentes et souvent infra cliniques.

Ainsi, on observe chez de nombreux patients des anomalies des tests pulmonaires ; beaucoup plus fréquemment que dans la population générale ; sans pour autant que ces patients soient symptomatiques.

De plus, l'asthme correspond à l'une des comorbidités les plus communes au cours de la maladie de Crohn et les femmes atteintes de Crohn font significativement plus de bronchites que dans la population générale.

Concernant les principales causes de mortalité l'atteinte respiratoire est la première cause rapportée par les auteurs. (40)

➤ Manifestations neurologiques

Il existe une augmentation significative de la prévalence de pathologies neurologiques telles que les pathologies démyélinisantes, les névrites optiques et la sclérose en plaque chez les sujets porteurs de MICI.

Il paraît très probable que les MICI puissent être responsables de lésions neurologiques et il semble donc indispensable d'examiner les patients sur le plan neurologique avant de proposer des thérapies ciblées ayant elles-mêmes des complications neurologiques. (40)

5. Diagnostic

Les symptômes qui conduisent les patients à consulter peuvent être très variés et comprennent donc souvent une diarrhée, des douleurs abdominales et une perte de poids.

Cependant, ces symptômes ne sont pas toujours présents et parfois c'est une simple douleur abdominale qui conduit le patient à consulter.

Pour certains, seuls des signes extra-intestinaux sont présents sans véritables signes digestifs. Dans certains cas les symptômes sont présents depuis des mois voire des années avant que le diagnostic ne soit établi.

Cette grande variabilité entre les patients et le fait que les symptômes ne soient pas spécifiques de la maladie rend le diagnostic difficile et nécessite le recours à des examens complémentaires (examens de laboratoire et examens morphologiques).

Le diagnostic est souvent établi en période de poussées et il repose sur la démonstration de la présence de lésions inflammatoires de l'intestin et sur l'exclusion d'autres causes (diagnostic différentiel). (2) (14) (44)

5.1. Interrogatoire et examen clinique

Pour pouvoir établir le diagnostic de la maladie de Crohn il faut tout d'abord effectuer un examen clinique complet en s'intéressant en premier lieu à l'état général du patient et en vérifiant donc le pouls, la tension artérielle, la température et le poids.

Ensuite une palpation abdominale doit être effectuée à la recherche d'une éventuelle masse abdominale pouvant évoquer un abcès ou des lésions fibro-graisseuses inflammatoires. Cet examen provoque souvent une douleur en regard de la fosse iliaque droite ou de la région hypogastrique.

Enfin l'examen proctologique est essentiel et doit rechercher d'éventuelles fissures, fistules ou abcès au niveau anal. (32) (34)

L'interrogatoire doit être le plus complet possible et s'intéresser à la nature et à l'évolution des symptômes, aux voyages récents, aux éventuelles intolérances alimentaires et aux traitements récents ou en cours (en particulier les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens). De plus il faut s'intéresser particulièrement aux antécédents familiaux car l'existence d'autres cas de MICI dans la famille est un facteur de risque important. (34)

5.2. Examens de laboratoire

Les examens de laboratoire ne permettent pas de faire le diagnostic mais sont utiles pour mettre en évidence un phénomène inflammatoire, étudier le retentissement de la maladie ou éliminer une cause infectieuse ou parasitaire. (33)

On recherche notamment les signes d'une inflammation aiguë ou chronique à travers le dosage de la protéine C réactive (CRP), la mesure de la vitesse de sédimentation (VS) ou encore la recherche d'une thrombocytose.

En effet, ces paramètres sont des marqueurs de l'inflammation et leur augmentation peut donc permettre de mettre en évidence un syndrome inflammatoire. Cependant, l'élévation de ces paramètres ne témoigne pas toujours d'une poussée évolutive de la maladie car d'autres causes peuvent les augmenter comme une simple infection intercurrente. De même, leur normalité n'exclut pas forcément une MICI et les résultats doivent donc être interprétés en tenant compte des autres arguments diagnostiques. (4) (6)

Lorsque la maladie devient chronique, ou quand elle est assez sévère, on peut voir apparaître une anémie qui peut être inflammatoire ou liée à une carence en vitamine B12 par malabsorption ou encore à une carence en fer par saignements chroniques. De même, une hypoalbumémie suggérant une dénutrition peut survenir dans les cas les plus sévères. (6) (45)

Une coproculture et un examen parasitologique des selles peuvent être utiles afin d'éliminer une cause infectieuse de diarrhée chronique surtout si le sujet est un voyageur ou a reçu des antibiotiques. (14) (33)

Certains anticorps pourront être recherchés, surtout en cas de colite indéterminée : ce sont les anticorps anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) et anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (pANCA). En effet, la combinaison ASCA+/pANCA- a une valeur prédictive positive supérieure à 90% dans le diagnostic de la maladie de Crohn. (6) (45)

5.3. Imagerie

La présence de lésions inflammatoires est parfois décelée dès l'examen physique (masse abdominale, lésions périnéales) mais nécessite le plus souvent des examens complémentaires morphologiques. (14)

➤ Endoscopie

L'endoscopie digestive est indispensable pour établir le diagnostic de la maladie et pour en évaluer la topographie.

L'iléocoloscopie sera réalisée systématiquement car elle permet de décrire les lésions élémentaires et de réaliser des biopsies étagées qui seront ensuite examinées au microscope.

Cet examen révèle généralement la présence d'ulcérations plus ou moins profondes et/ou de rétrécissements au niveau du grêle ou du côlon.

Les lésions endoscopiques les plus évocatrices de maladie de Crohn sont les ulcérations linéaires ou en rail, les ulcérations aphtoïdes et les ulcérations en carte de géographie.

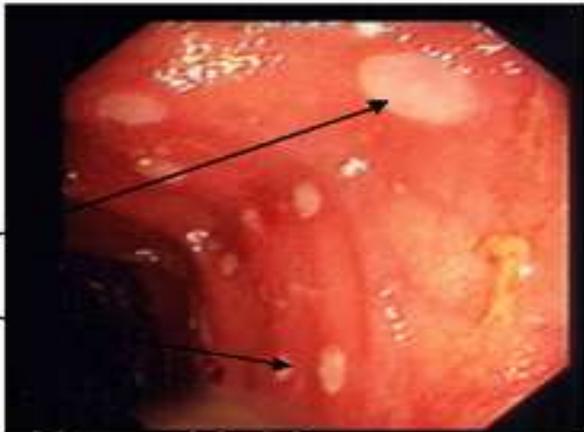


Figure 10 : Ulcérations visibles à l'endoscopie au cours d'une MC

A gauche : ulcérations aphtoïdes de l'iléon (35)

A droite : ulcérations en carte de géographie (8)

Dans la maladie de Crohn on observe généralement des lésions dites segmentaires c'est à dire que les lésions sont séparées par des intervalles de muqueuse d'apparence normale.

Dans certains cas on peut aussi réaliser une endoscopie digestive haute (oeso-gastro-duodénale) qui peut être utile pour visualiser d'éventuelles lésions gastriques ou duodénales. (8) (33) (46)

➤ Opacifications digestives

Les opacifications digestives sont en fait des radiographies effectuées après administration au patient d'un produit de contraste et qui permettent de visualiser l'intestin grêle (transit du grêle) ou le côlon (lavement baryté).

Leur place a considérablement diminué au profit de l'endoscopie et ces examens sont surtout utilisés aujourd'hui en cas d'échec de l'endoscopie notamment quand il existe une sténose infranchissable. (33) (47)

➤ Echographie

L'exploration de la paroi des viscères creux de l'abdomen est réalisable dans de bonnes conditions par échographie mais les lésions sont sous estimées par rapport à l'endoscopie ce qui limite l'intérêt de cet examen.

Cet examen est surtout utile pour rechercher des complications comme les abcès ainsi que chez la femme enceinte ou l'enfant. (33) (47)

➤ Scanner

Le scanner est l'examen de choix pour la recherche de complications abdominales liées à la maladie de Crohn. Il permet une étude fine de l'ensemble de la cavité abdominale, à la recherche de fistules ou d'abcès, et est indispensable au cours des formes sévères.

(33) (38)

➤ IRM

L'IRM du grêle (entéro-IRM) permet une bonne évaluation du grêle et des structures adjacentes et présente l'avantage de ne pas être contre indiqué en cas de sténose ce qui en fait une technique prometteuse.

Les anomalies radiologiques retrouvées au cours de la maladie de Crohn sont généralement, comme en endoscopie, segmentaires. On retrouve très souvent l'association d'une rigidité et/ou d'un épaississement des parois, de rétrécissements, d'ulcérations et d'un aspect nodulaire de la muqueuse. Il peut en résulter des aspects de pavage, des images de fissures et de fistules ainsi que des sténoses. (6) (8)

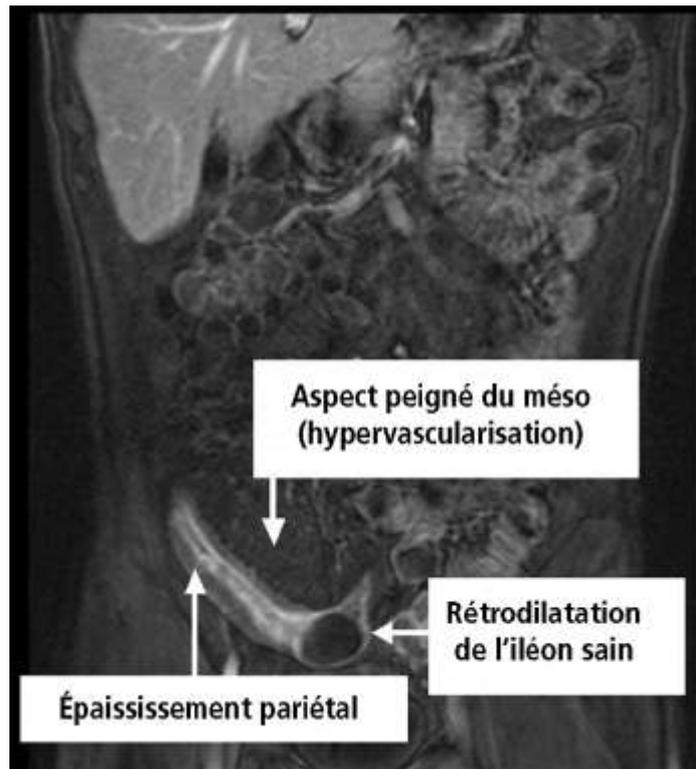


Figure 11 : Aspect radiologique (entéro-IRM) d'une maladie de Crohn de l'iléon terminal (8)

➤ Capsule endoscopique

Cet examen consiste à faire ingérer au patient une capsule contenant une micro caméra et permet donc d'explorer l'intestin grêle. Il semble utile en cas de suspicion de maladie de Crohn non prouvée par les explorations usuelles. Le risque principal est la rétention de la capsule et il est donc impératif de vérifier au préalable l'absence de sténose par un autre examen. (6) (33)

5.4. Examen histologique de biopsies

Des biopsies (c'est à dire des prélèvements de tissus) sont réalisées systématiquement au cours de l'endoscopie afin d'être examinées par la suite. Pour un diagnostic fiable, ces biopsies doivent être multiples, réalisées en zones saines et malades de l'iléon et du côlon et examinées sur plusieurs recoupes. Il faut un minimum de deux échantillons pour chaque site de prélèvement.

Les meilleurs critères histologiques permettant le diagnostic sont l'irrégularité focale de l'architecture des cryptes, une inflammation chronique focale ou irrégulière et la présence de granulomes non caséux et non associés à des lésions des cryptes.

Les granulomes sont présents environ une fois sur deux et sont très évocateurs de la maladie de Crohn. Ce sont des groupements de cellules contenant en proportion variable des cellules épithélioïdes, des cellules géantes et des lymphocytes.

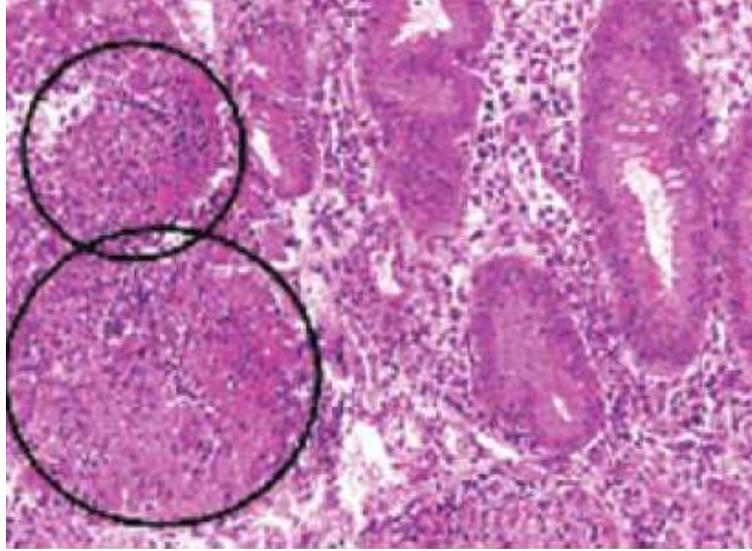


Figure 12 : Granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires au cours de la MC (35)

Cependant, la lecture des biopsies est difficile et présente une grande variabilité inter-observateurs et le diagnostic ne peut donc pas reposer uniquement sur l’histopathologie mais sur un ensemble de signes. (6) (34) (35)

5.5. Diagnostic différentiel

Certaines affections ressemblent en beaucoup de points à la maladie de Crohn et il est donc nécessaire d’effectuer un diagnostic différentiel précis avant d’affirmer le diagnostic de maladie de Crohn. (4)

Ainsi, certaines infections intestinales ou certains médicaments (*Tableau 1*) peuvent être à l’origine d’inflammations importantes pouvant être confondues avec une première poussée de maladie de Crohn.

Infections
- Bactériennes : <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Escherichia coli</i> (entérohémorragique), <i>Clostridium difficile</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>
- Parasitaires : <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Cryptosporidium</i>
- Virales : <i>CMV</i>
Médicaments
Antibiotiques
Chimiothérapie
Œstrogènes (ischémie)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Chlorure de potassium
Sels d'or
Laxatifs
Nombreuses préparations rectales
Ticlopidine

CMV : cytomégalovirus.

Tableau 1 : Principales causes de colites (14)

L'exclusion de ces causes peut se faire grâce à un interrogatoire précis, à la recherche de prises de médicaments ou d'un voyage récent, éventuellement complété d'une coproculture et d'un examen parasitologique des selles. Un traitement antibiotique présomptif est parfois proposé pour éliminer une éventuelle cause infectieuse. (8) (14)

La maladie de Crohn peut aussi parfois être confondue avec une tuberculose intestinale quand celle-ci ne survient pas sur un terrain à risque avéré (migrant récent, malade dénutri et/ou immunodéprimé, notion de contagé récent) et quand elle n'est pas associée à une tuberculose pulmonaire active (cas le plus fréquent). Dans ce cas, les lésions peuvent mimer celles d'une maladie de Crohn et il faut alors s'aider de l'histologie et du contexte (notion de contagé, IDR...) pour effectuer le diagnostic différentiel. Si le doute persiste malgré ces éléments on peut décider de mettre en place un traitement antituberculeux d'épreuve. (8)

Enfin, quand l'inflammation est strictement localisée au côlon, il est parfois difficile de distinguer une poussée de maladie de Crohn colique d'une rectocolite hémorragique et on parle alors parfois de MICI inclassée.

Le diagnostic différentiel entre ces deux MICI se fait alors ultérieurement en s'aidant d'un certain nombre de critères épidémiologiques (RCH plus fréquente chez les non fumeurs, non appendicectomisés) ; sérologique (anticorps ANCA et ASCA) et morphologiques (Tableau 2). (8)

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

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

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

Tableau 2: Principales caractéristiques différentielles des lésions intestinales de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique (8)

Au cours de ces MICI dites inclassées c'est surtout l'évolution qui permettra de poser le diagnostic exact. (4)

En résumé, il faut donc se souvenir que le diagnostic de la maladie de Crohn repose sur l'existence d'un faisceau d'arguments cliniques et para cliniques car aucune des anomalies prise isolément n'est spécifique de la maladie. (4)

II - PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE LA MALADIE DE CROHN

Avant toute chose il faut se souvenir que la maladie de Crohn est une maladie chronique et qu'il n'existe donc pas, à ce jour, de traitement médical curatif. Cependant, les traitements actuels permettent d'obtenir de plus en plus souvent un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante.

Toutefois, comme pour tout traitement, l'efficacité dépend en grande partie de l'observance des patients et le pharmacien a donc son rôle à jouer dans la prise en charge. En effet, il est important que le pharmacien connaisse parfaitement les médicaments utilisés et leur place dans la stratégie thérapeutique afin de pouvoir répondre aux inquiétudes des patients ou à leurs doutes quant à l'intérêt de suivre leur traitement pendant les périodes de rémission.

Il est en particulier nécessaire de pouvoir informer les patients sur les rapports bénéfiques/risques de leurs traitements et pour cela le pharmacien peut s'aider de fiches thérapeutiques destinées aux patients, et régulièrement mises à jour, disponibles sur le site web du Getaid (Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif) : <http://www.getaid.org/>. (2) (48)

A - Les principaux médicaments utilisés

Cinq catégories de médicaments sont utilisées dans le traitement de base des MICI. Ce sont : les dérivés salicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les biothérapies et les antibiotiques. Tous ces médicaments ont prouvé leur efficacité de manière irréfutable. (49)

1. Les dérivés salicylés

➤ Présentations - Propriétés

Le plus ancien des salicylés est représenté par la sulfasalazine qui est en fait une molécule composée d'acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA (partie active) et d'un sulfamide (la sulfapyridine) qui sert de transporteur jusqu'au niveau colique mais qui est aussi à l'origine de la majorité des effets indésirables (intolérance digestive et allergies).

Devant ces observations des dérivés aussi efficaces et mieux tolérés ont été élaborés : ce sont la mésalazine (5-ASA), l'olsalazine (dimères de 5-ASA) et le para-aminosalicylate de sodium ou 4 - ASA. (49) (50)

Ces molécules existent sous différentes formes galéniques (*Tableau 1*) et exercent une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses intestinales et coliques des patients.

Par voie orale, on peut opposer la mésalazine (libération progressive dès le grêle) et l'olsalazine (95% libérés dans le côlon). (49) (51) (52)

Nom de la molécule	Nom commercial du médicament	Formes
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Orale à 500 mg
Mésalazine	Fivasa®	Orale à 400 et 800 mg Suppositoires à 500 mg
Mésalazine	Pentasa®	Orale à 500 mg et 1g Suppositoires à 1 g Solution pour lavement à 1 g
Mésalazine	Rowasa®	Orale à 250 et 500 mg Suppositoires à 500 mg
Olsalazine	Dipentum®	Orale à 250 mg et 500 mg
Acide para-aminosalicylé	Quadrasa®	Solution pour lavement à 2 g

Tableau 3 : Les différentes présentations des dérivés salicylés (52)

➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn

La sulfasalazine est proposée dans les formes coliques à une dose de 3 à 6 g par jour.

Les autres salicylés peuvent être proposés dans les poussées évolutives de la maladie à la dose de 4 g par jour de 5-ASA ou en traitement d'entretien à la dose de 2 g par jour.

Il a été démontré par des études cliniques que la sulfasalazine est significativement plus efficace qu'un placebo pour induire une rémission de la maladie.

Les preuves de l'efficacité des autres dérivés semblent plus faibles mais leur bien meilleure tolérance par les patients explique qu'ils soient malgré tout beaucoup plus utilisés.

(50) (51) (53)

➤ Principaux effets indésirables

Dans l'ensemble ces médicaments sont bien tolérés et la plupart des effets indésirables sont transitoires et deux fois moins fréquents avec le 5-ASA et ses dérivés qu'avec la sulfasalazine.

Des manifestations d'hypersensibilité peuvent survenir dans les premiers jours de traitement, surtout avec la sulfasalazine, et associent un ou plusieurs symptômes : fièvre, céphalées, frissons, prurit...

En début de traitement on observe assez souvent de façon transitoire des céphalées, nausées, vomissements, vertiges ou une asthénie.

Les autres effets indésirables sont beaucoup plus rares et comprennent des néphropathies, des anomalies biologiques (sanguines et hépatiques), des pancréatites ou encore des myocardites.

De plus, par voie rectale on peut observer des réactions d'intolérance locale (difficultés à garder le lavement, prurit, ténésme.) (50) (51)

➤ Conseils associés

Il est important de conseiller aux patients une prise des comprimés au cours des repas pour limiter les troubles digestifs associés à la prise de ces médicaments.

Il faut également leur rappeler qu'une surveillance biologique régulière de la NFS (numération formule sanguine), de la fonction rénale et des enzymes hépatiques est nécessaire pour surveiller l'apparition d'éventuels effets indésirables.

De plus, il est souhaitable de conseiller aux patients traités d'assurer des apports hydriques importants afin de limiter le risque de toxicité rénale. (4) (50)

2. Les corticoïdes

Les corticoïdes représentent un point de passage quasi obligatoire à un moment ou à un autre de l'évolution de la maladie. Ils constituent en effet le traitement de référence des poussées de MICI d'intensité moyenne à sévère.

Ils peuvent être prescrits selon les besoins :

- sous forme injectable ;
- par voie orale ;
- localement (lavements, mousses)

De plus, il existe un corticoïde un peu particulier, le budésonide, qui va exercer une action essentiellement locale et non pas systémique malgré une administration par voie orale.

(6) (49) (51)

2.1. Corticoïdes à effet systémique

➤ Présentations – Propriétés

Les corticoïdes utilisés dans la maladie de Crohn sont des corticoïdes de synthèse puisqu'ils ont moins d'effets indésirables que les glucocorticoïdes physiologiques tout en conservant leur effet anti-inflammatoire, ce qui est recherché dans cette indication. A forte dose les corticoïdes ont aussi un effet immunosuppresseur qui peut s'avérer intéressant dans cette indication.

Les plus employés sont la prednisonne (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®) par voie orale. Dans les poussées les plus sévères on utilise parfois des formes injectables, par voie intraveineuse ou intramusculaire (Solumédrol® ou Célestène®).

Lorsque la maladie touche le rectum ou la partie basse du côlon on peut aussi administrer les corticoïdes par voie rectale sous forme de mousses (Colofoam®) ou de lavements (Betnesol® ou lavement de Solupred®). (54) (55)

➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn

Les corticoïdes sont le traitement de choix dans les poussées modérées à sévères de maladie de Crohn : ils sont rapidement efficaces et permettent d'obtenir une rémission dans environ 70% des cas.

La prednisonne et la prednisolone par voie orale sont indiquées d'emblée dans ce type de poussées et, secondairement, quand une poussée légère n'a pas répondu au traitement par les salicylés. La posologie recommandée en France est de 1 mg/kg/jour, puis, lorsque la rémission est obtenue, on diminue progressivement la posologie en faisant des paliers de 10 ou 5 mg chaque semaine. En effet, une corticothérapie ne doit jamais être interrompue brutalement pour limiter le risque de rechutes à l'arrêt du traitement et pour limiter le risque d'insuffisance surrénalienne.

Une corticothérapie intraveineuse est indiquée dans certaines formes sévères de poussées, en cas d'intolérance alimentaire et en cas de résistance à la corticothérapie orale.

Les corticoïdes ne sont en revanche pas efficaces pour prévenir les récurrences post-opératoires ou pour prévenir les rechutes chez les patients. (51) (53) (55) (56)

Au cours de la maladie de Crohn deux phénomènes limitant l'intérêt des corticoïdes peuvent être observés chez certains patients : une corticorésistance ou une corticodépendance.

La corticorésistance se définit comme la persistance d'une maladie active en dépit d'un traitement à une dose d'au moins 0,75 mg/kg/jour d'équivalent prednisonne pendant quatre semaines.

La corticodépendance s'observe chez des patients chez qui :

on ne peut pas diminuer la dose de corticoïdes en deçà de 10 mg/jour d'équivalent prednisonne après trois mois de traitement sans voir apparaître de rechute
ou on observe une récurrence moins de trois mois après l'arrêt de la cure.

(6) (34)

➤ Principaux effets indésirables

Les effets indésirables des corticoïdes sont nombreux et surviennent surtout en cas de traitement prolongé à doses élevées.

Les effets les plus fréquemment signalés par les malades, car les plus gênants pour eux, sont surtout d'ordre « cosmétique » (acné, faciès lunaire, œdèmes, hirsutisme) mais comportent aussi des troubles de l'humeur et du sommeil ainsi que du comportement alimentaire (effet orexigène).

D'autres effets sont assez fréquents, y compris pour les traitements assez courts, comme une hypokaliémie, une intolérance au glucose ou encore une hypertension artérielle. Des troubles digestifs avec un risque d'ulcère voire d'hémorragie digestive peuvent aussi s'observer.

Les effets indésirables associés à un usage prolongé comportent un risque d'ostéoporose, d'arrêt de croissance chez l'enfant, de cataracte, de myopathie ou encore de susceptibilité accrue aux infections.

Enfin, il ne faut pas oublier le risque d'insuffisance cortico-surrénalienne en particulier en cas d'arrêt trop brutal du traitement. (6) (51) (54)

➤ Conseils associés

En raison de leurs nombreux effets indésirables potentiels les corticoïdes n'ont pas toujours bonne réputation auprès des patients et il est donc parfois difficile pour eux d'accepter ce traitement. L'un des rôles du pharmacien dans ce cadre est de donner aux patients des conseils appropriés pour limiter la survenue de ces effets et donc faciliter l'observance.

Il est important d'insister sur le moment des prises : les corticoïdes doivent être pris le matin au cours du repas afin de limiter les troubles digestifs et les troubles du sommeil notamment. Ce moment de prise permet aussi de limiter le risque d'inertie surrénalienne et, pour la même raison, il est nécessaire d'insister auprès des patients sur la nécessité de ne jamais arrêter brutalement leur traitement. De même, au moment de la fin de leur traitement il faudra insister sur l'importance de respecter les paliers successifs prévus par le médecin.

D'autre part, au moment de la délivrance de ce type de traitement, il faut insister sur les conseils hygiéno-diététiques associés et conseiller une alimentation riche en protides, calcium et potassium et pauvre en glucides, lipides et sodium.

Dans certains cas, pour limiter encore un peu plus le risque d'effets indésirables, le médecin peut prescrire des traitements associés à base de sels de potassium, calcium, vitamine D ou encore d'antiacides et il faut alors insister sur l'importance de l'observance de ces traitements.

Enfin, le pharmacien peut aussi s'assurer qu'une surveillance régulière du poids, de la tension artérielle, de la kaliémie ou encore de la glycémie est bien effectuée.

(54)

2.2. Corticoïde à action locale

➤ Présentations – Propriétés

Le budésonide est un corticoïde qui exerce une action anti-inflammatoire essentiellement locale au niveau de l'intestin.

En effet, il est métabolisé très rapidement par les enzymes hépatiques et a donc très peu d'effets systémiques comparé aux corticoïdes classiques.

Il se présente sous forme de gélules gastro-résistantes (Entocort®) conçues pour libérer le médicament au niveau de l'iléon et du côlon ascendant. (53) (57)

➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn

Le budésonide est indiqué uniquement dans le traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant.

La posologie recommandée est de 9 mg/jour en une prise pendant huit semaines, à diminuer progressivement.

Il a été prouvé par des études cliniques que le budésonide était beaucoup plus efficace qu'un placebo pour induire une rémission. En revanche, comme les corticoïdes systémiques, il est inefficace pour le maintien de la rémission. (6) (53) (54)

➤ Principaux effets indésirables

Les effets indésirables potentiels du budésonide sont les mêmes que pour les corticoïdes systémiques.

Cependant, du fait de son faible passage systémique, la fréquence de ces effets est largement diminuée ce qui en fait un corticoïde relativement bien toléré. (57)

➤ Conseils associés

Les conseils associés à la prise de budésonide peuvent être les mêmes que pour les autres corticoïdes puisqu'il a potentiellement les mêmes effets indésirables.

Il faut surtout conseiller la prise du budésonide le matin, les gélules devant être avalées avec un verre d'eau sans être ouvertes ni mâchées. De plus, il faut insister sur le fait que le traitement ne doit pas être arrêté brutalement. (57)

3. Les immunosuppresseurs

Au cours des MICI, les immunosuppresseurs s'adressent avant tout aux formes corticodépendantes ou corticorésistantes de la maladie qui représentent une part importante des patients. De plus, les corticoïdes ne permettent pas d'éviter le risque de rechute et les immunosuppresseurs peuvent donc être intéressants dans la prévention de ces rechutes.

Les immunosuppresseurs les plus couramment utilisés dans la maladie de Crohn sont les thiopurines ; azathioprine (AZA) et 6-mercaptopurine (6-MP) ; et, en cas d'échec ou d'intolérance à ces derniers, le méthotrexate. On peut déjà signaler que tous ces traitements puissants contre indiquent l'emploi des vaccins vivants atténués (fièvre jaune, rougeole, oreillons, tuberculose). (14) (48)

3.1. Thiopurines

➤ Présentations – Propriétés

La 6-mercaptopurine ou 6-MP (Purinethol[®] comprimés) et l'azathioprine ou AZA (Imurel[®] comprimés) sont des immunodépresseurs à action cytotoxique de la famille des analogues des bases puriques agissant principalement sur les lymphocytes T mais aussi sur l'ensemble des cellules hématopoïétiques. L'AZA est en fait le précurseur de la 6-MP et est donc rapidement transformée en 6-MP dans les globules rouges.

En France, seule l'AZA a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication mais on utilise tout de même parfois la 6-MP notamment en cas d'intolérance digestive à l'AZA. (6) (48) (58)

➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont des médicaments ayant une efficacité lente puisqu'il faut en moyenne deux à trois mois pour observer un effet. Ainsi, ces médicaments sont plus souvent utilisés pour maintenir une rémission que pour traiter une poussée de la maladie : ils représentent actuellement le traitement de fond de première intention dans la maladie de Crohn pour éviter la rechute chez des malades en rémission.

Ces molécules ont aussi démontré un effet bénéfique dans les formes chroniques actives de la maladie pour diminuer les symptômes et permettre un sevrage en corticoïdes ainsi que dans les formes plus banales pour aider au sevrage en corticoïdes.

La posologie est habituellement de 2 à 2,5 mg/kg/j pour l'Imurel[®] et de 1 à 1,5 mg/kg/j pour le Purinethol[®]. Cette dose peut être augmentée ou diminuée selon l'efficacité ou la tolérance sachant qu'avant de conclure à l'échec du traitement il faut s'assurer que celui-ci a été pris régulièrement pendant au moins 6 à 9 mois. La durée optimale du traitement n'est pas connue mais tous les spécialistes considèrent qu'elle doit être longue (plusieurs années) si le traitement est efficace et bien toléré. (48) (53) (59)

➤ Principaux effets indésirables

Dans la maladie de Crohn les posologies utilisées restent assez faibles donc la tolérance de ces médicaments est relativement bonne.

Une intolérance au traitement peut s'observer dans les premières semaines de traitement, le plus souvent c'est une intolérance digestive à l'AZA qui peut alors être remplacée avec succès par la 6-MP dans 50 à 75% des cas.

Ces médicaments ont surtout une toxicité hématologique dose dépendante avec en particulier un risque de leucopénie, plus rarement de thrombopénie et/ou d'anémie.

Des complications hépatiques (hépatite cholestatique) sont parfois observées et une pancréatite aiguë peut survenir chez environ 5% des patients ce qui contre indique alors définitivement ces médicaments. Cet effet indésirable semble beaucoup plus fréquent chez les patients atteints de maladie de Crohn que dans la population générale.

Enfin, certaines infections virales sont plus fréquentes (à cytomégalo virus notamment) et un risque accru de lymphome en cas d'usage prolongé est discuté mais non encore confirmé. (48) (58)

➤ Conseils associés

Il est important de conseiller la prise d'AZA au cours des repas pour avoir une meilleure tolérance digestive. A l'inverse, pour des raisons de biodisponibilité, la 6-MP doit être prise de préférence en une prise le matin à jeun.

Il faut aussi insister sur l'importance d'un suivi biologique régulier pour surveiller la toxicité hématologique surtout, mais aussi hépatique ou pancréatique.

Le patient doit être informé des valeurs biologiques pour lesquelles une diminution de la posologie voire un arrêt du traitement seront nécessaires et le tableau suivant peut l'aider à interpréter les résultats de sa NFS.

Globules blancs (leucocytes) < 3000/mL ou Polynucléaires neutrophiles < 1500/mL ou Lymphocytes < 400/mL ou Plaquettes (thrombocytes) < 100.000/mL ou Hémoglobine < 8 g/dL	Appelez votre médecin pour décider ou non d'un changement de posologie Si vous ne parvenez pas à le joindre, vous pouvez interrompre l'Imurel® ou le Purinethol® en attendant la décision
Globules blancs (leucocytes) < 1500/mL ou Polynucléaires neutrophiles < 1000/mL ou Lymphocytes < 200/mL ou Plaquettes (thrombocytes) < 70.000/mL ou Hémoglobine < 7g/dL	Arrêtez l'Imurel® ou le Purinethol® immédiatement Appelez impérativement votre médecin avant de tenter de le reprendre après changement de posologie

Tableau 4: Aide à l'interprétation de la NFS des patients traités par thiopurines (59)

Enfin, l'exposition solaire doit être évitée au cours du traitement et le pharmacien a donc un rôle à jouer en proposant une protection solaire adaptée. (58) (59)

3.2. Méthotrexate

➤ Présentations – Propriétés

Le méthotrexate (MTX) est un des immunosuppresseurs utilisé dans la maladie de Crohn même s'il n'a pas obtenu l'AMM dans cette indication. C'est un analogue de l'acide folique qui, à fortes doses, a un effet cytotoxique (recherché en cancérologie) mais aux doses plus faibles utilisées dans cette indication a surtout un effet immunosuppresseur et anti-inflammatoire par des mécanismes encore mal connus.

Le méthotrexate est disponible sous forme injectable par voie intra musculaire ou sous cutanée (Metoject[®]) ou sous forme de comprimés (Novatrex[®]). (48)

➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn

Le méthotrexate peut être utilisé dans les mêmes indications que les thiopurines mais il est en général réservé au traitement des formes actives ou des rechutes chez les patients qui sont réfractaires ou intolérants au traitement par AZA. Il est surtout considéré comme un traitement de fond de seconde ligne.

Son efficacité a été prouvée pour l'induction de la rémission et le sevrage des corticoïdes à la dose de 25 mg par semaine par voie intra musculaire.

La dose et la voie d'administration ne font pas l'objet d'un consensus mais il est souhaitable de s'en tenir à une injection par semaine, les voies intra musculaire et sous cutanée semblant équivalentes. En revanche, la voie orale semble moins efficace et est donc moins souvent utilisée. De plus, comme avec les thiopurines, il semblerait que le traitement doive être long (plusieurs années) s'il est bien toléré. (48) (60) (61)

➤ Principaux effets indésirables

Aux doses utilisées dans la maladie de Crohn les effets indésirables les plus fréquents sont mineurs : intolérance digestive (nausées, vomissements, diarrhée) et ulcères buccaux.

Le méthotrexate peut aussi être à l'origine d'une toxicité hématologique ou hépatique voire plus rarement d'une toxicité pulmonaire se révélant par une simple toux mais pouvant évoluer vers une fibrose pulmonaire.

De plus, par voie injectable, il est possible de voir apparaître dans les heures suivant l'injection des nausées, une fatigue ou encore des myalgies.

Enfin, il ne faut pas oublier que le méthotrexate est fortement tératogène et est donc formellement contre indiqué durant la grossesse ainsi qu'au moment de la conception chez les parents. (48) (51)

➤ Conseils associés

Pour limiter les effets indésirables du méthotrexate il est fréquent de voir une prescription de 5 à 10 mg d'acide folique le lendemain ou le surlendemain de l'injection.

Il est alors important d'insister auprès des patients sur la nécessité de bien suivre ce traitement en leur expliquant son intérêt pour améliorer la tolérance du méthotrexate.

De plus, il faut là encore insister sur l'importance du suivi biologique pour surveiller la toxicité ;

Enfin, il est nécessaire de rappeler aux patients en âge de procréer qu'ils devront avoir recours à une contraception efficace pendant toute la durée de leur traitement. (48)

3.3. Autres immunosuppresseurs

D'autres immunosuppresseurs comme la ciclosporine, le tacrolimus ou encore le mycophénolate mofétil ont été étudiés chez un petit nombre de sujets atteints de maladie de Crohn au cours d'essais cliniques. Cependant, l'expérience limitée avec ces médicaments ne permet pas de recommander pour l'instant leur utilisation dans cette indication et leur emploi est donc encore réservé à des situations d'impasse thérapeutique. (13) (51) (60)

4. Les biothérapies

Les biothérapies correspondent à l'emploi de produits dérivés de substances présentes dans l'organisme vivant. Dans cette classe on compte surtout l'infliximab et l'adalimumab, d'introduction plus récente, mais de nombreuses recherches sont en cours et cette classe a de grandes chances de s'étoffer dans l'avenir. (6) (49)

4.1. Infliximab

➤ Présentations – Propriétés

L'infliximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal chimérique (partiellement murin) dirigé contre le TNF α qui est un médiateur important de l'inflammation, produit en excès au cours des MICI. Il s'utilise en perfusions et est réservé à l'hôpital. (62) (63)

➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn

L'infliximab est utilisé dans les poussées sévères de maladie de Crohn non contrôlées par les corticoïdes ou les immunosuppresseurs ou chez les patients qui ne tolèrent pas ces traitements. La deuxième indication est la maladie de Crohn fistulisée chez les malades qui n'ont pas répondu à un traitement classique bien conduit.

L'infliximab est administré en perfusions intraveineuses de 1 à 2 heures lors d'une courte hospitalisation à raison d'une perfusion à 0, 2 et 6 semaines (phase d'induction) , puis, en cas de réponse au traitement, des perfusions régulières toutes les huit semaines peuvent être proposées. En effet, l'effet tend à s'estomper au fil des semaines mais peut être soutenu par des perfusions répétées. La posologie habituelle est de 5 mg/kg.

Une surveillance des paramètres vitaux pendant la perfusion et les 2 heures qui suivent est recommandée. **(6) (63)**

➤ Principaux effets indésirables

Le risque principal de ce traitement est la possibilité de réactions allergiques pouvant être sévères et survenant le plus souvent au cours de la perfusion ce qui justifie l'hospitalisation (possible prévention par de l'hydrocortisone en IV ou des antihistaminiques). De rares réactions tardives ont été décrites avec fièvre, arthralgies et myalgies surtout après des interruptions thérapeutiques prolongées.

De plus, un risque d'immunisation contre cette protéine étrangère à l'organisme est possible et peut être à l'origine de réactions allergiques ou d'une baisse d'efficacité. Ce risque semble être diminué par une association à un traitement immunosuppresseur.

D'autres effets indésirables sont fréquents comme des troubles digestifs, des infections en particulier respiratoires (possible réveil de tuberculose) et parfois sévères, une fatigue, des éruptions cutanées ou encore des douleurs thoraciques. L'apparition d'un lupus médicamenteux est possible mais rare. Enfin, l'infliximab pourrait favoriser la survenue de lymphomes mais cette hypothèse n'est pas encore confirmée à ce jour. **(6) (62)**

➤ Conseils associés

Ce traitement est réservé à l'usage hospitalier ce qui limite le rôle du pharmacien d'officine. Cependant, il est important que celui-ci soit informé du traitement de façon à orienter rapidement le patient vers son médecin devant tout symptôme pouvant être dû à la prise de ce médicament, notamment en cas de syndrome infectieux.

4.2. Adalimumab

➤ Présentations – Propriétés

L'adalimumab (Humira®) est aussi un anticorps monoclonal dirigé contre le TNF α mais, contrairement à l'infliximab, il est totalement humanisé. L'adalimumab est administré par voie sous cutanée ce qui apporte une souplesse dans l'utilisation de ce produit qui peut d'ailleurs être administré à domicile. **(6) (64)**

➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn

L'adalimumab est efficace dans les poussées sévères de maladie de Crohn non contrôlées par les corticoïdes ou les immunosuppresseurs ou en relais de l'infliximab quand celui-ci est devenu inefficace ou mal toléré. Ce traitement peut aussi être utile comme traitement de fond de la maladie pour éviter les rechutes.

L'adalimumab s'administre par voie sous cutanée à raison d'une injection aux semaines 0 et 2 (phase d'induction) puis un traitement d'entretien peut être proposé avec une injection toutes les deux semaines. Lors du traitement d'induction deux schémas sont possibles : 160 mg en semaine 0 puis 80 mg en semaine 2 ou bien 80 mg puis 40 mg.

Le traitement peut être administré à domicile par une infirmière, ou par le malade lui-même ou son entourage après une formation à la technique des injections. **(64)**

➤ Principaux effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions locales au point d'injection (douleur, érythème, prurit...)

Les manifestations d'allergie plus importantes sont exceptionnelles.

Le risque d'immunisation existe mais est plus rare qu'avec l'infliximab.

On a aussi noté une augmentation du risque de certaines infections (réveil de tuberculose possible aussi), une asthénie, des troubles digestifs, des céphalées ou encore une éruption cutanée.

Enfin, le rôle de l'adalimumab dans la survenue de lymphomes ne peut pas non plus être écarté. **(62) (63)**

➤ Conseils associés

Il est important, comme avec l'infliximab, d'être attentif à l'apparition d'éventuels effets indésirables de façon à consulter rapidement en cas de symptôme d'alerte.

5. Les antibiotiques

La plupart des antibiotiques constituent un traitement d'appoint au cours des MICI et sont réservés au traitement des abcès et des complications infectieuses de la maladie. En effet, il n'y a que très peu de preuves de l'efficacité des antibiotiques, y compris des agents antituberculeux pourtant très étudiés, dans le traitement de la maladie de Crohn active ou dans son traitement d'entretien ce qui limite leur place dans l'arsenal thérapeutique.

Toutefois, deux d'entre eux occupent une place particulière dans la prise en charge de la maladie de Crohn : ce sont le métronidazole et la ciprofloxacine qui sont en particulier réputés efficaces pour le traitement des lésions anopérinéales. **(2) (6) (49)**

➤ Présentations – Propriétés

Le métronidazole (Flagyl[®]) et la ciprofloxacine (Ciflox[®]) sont des antibiotiques respectivement de la famille des nitro-imidazolés et des quinolones utilisables par voie orale (comprimés, suspension buvable) au cours de la maladie de Crohn. **(65)**

➤ Intérêt et modalités dans la maladie de Crohn

Le métronidazole et la ciprofloxacine sont réputés efficaces pour le traitement symptomatique des lésions anopérinéales et sont donc parfois utilisés, seuls ou en association, dans le traitement des fistules au cours de la maladie de Crohn.

Il semblerait que ces deux antibiotiques puissent être efficaces dans les poussées légères à modérées touchant le côlon ou l'iléo-côlon mais pas dans celles touchant uniquement l'iléon. Cependant, leur emploi comme thérapies de première ligne dans la maladie de Crohn est peu documenté et n'est donc pas recommandé.

Il n'y a aucune preuve de l'efficacité des antibiotiques dans le maintien de la rémission et leur emploi n'est donc pas recommandé non plus dans cette indication. **(60) (66)**

➤ Principaux effets indésirables

Le métronidazole est surtout à l'origine de troubles digestifs (nausées, modifications du goût, diarrhée...) et d'un effet antabuse avec l'alcool. Les autres effets indésirables sont plus rares et comprennent notamment un prurit, une urticaire ou des troubles neurologiques.

La ciprofloxacine peut, quant à elle, être responsable d'arthro-myalgies et/ou de tendinopathies, d'altération des cartilages de conjugaison chez l'enfant, de troubles digestifs et d'une phototoxicité. Les autres effets indésirables sont rares et comprennent des réactions allergiques, des céphalées, des vertiges ainsi que certaines anomalies biologiques. (65)

➤ Conseils associés

Il est important de signaler aux patients traités par métronidazole qu'ils doivent éviter la consommation d'alcool au cours de leur traitement afin d'éviter de voir apparaître un effet antabuse. Ce médicament doit être pris au cours des repas afin de limiter les troubles digestifs. D'autre part, il faut signaler aux patients qu'une coloration rouge-brun des urines est possible avec ce traitement.

La ciprofloxacine doit elle aussi être prise au cours des repas en évitant de l'associer avec des topiques gastro-intestinaux ou des laitages (prise à distance). Il faut aussi rappeler aux patients de ne pas s'exposer au soleil durant leur traitement et leur proposer une protection solaire adaptée. (65)

B - Les stratégies thérapeutiques

Schématiquement, on distingue deux grands types de traitements au cours de la maladie de Crohn : le traitement de la poussée qui a pour but de mettre le plus rapidement possible le tube digestif au repos et le traitement d'entretien qui vise à maintenir le plus longtemps possible la rémission ainsi obtenue.

Le choix du médicament sera fonction de la localisation et de l'étendue des lésions mais aussi du profil évolutif de la maladie (première poussée ou récurrence). (49) (60)

1. Le traitement de la poussée

Lors d'une poussée de la maladie de Crohn une stratégie thérapeutique par étapes (stet-up) est actuellement recommandée. On recourt donc de préférence aux traitements à effet essentiellement topique puis, si besoin, on passe aux corticoïdes systémiques voire aux immunosuppresseurs et aux biothérapies. (6)

En général, dans les poussées d'intensité légère à modérée, on peut éviter le recours aux corticoïdes systémiques qui ne seront employés qu'en seconde intention.

Le choix du traitement se fait alors selon la localisation des lésions et peut faire appel au budésônide en cas de localisation iléale ou iléocolique droite ; aux corticoïdes topiques associés ou non à la mésalazine orale et/ou topique dans les formes distales ; voire aux salicylés seuls en cas d'atteinte colique très légère. Certains médecins font aussi appel dans ce cadre au métronidazole ou à la ciprofloxacine.

En cas d'échec de ces traitements au bout de douze semaines on recourt généralement aux corticoïdes systémiques et surtout à la prednisone orale. De même, dans les poussées sévères, on emploie d'emblée ces corticoïdes systémiques par voie orale voire même directement par voie parentérale. (6) (67)

La figure peut résumer la prise en charge classique des poussées légères à modérées de la maladie de Crohn.

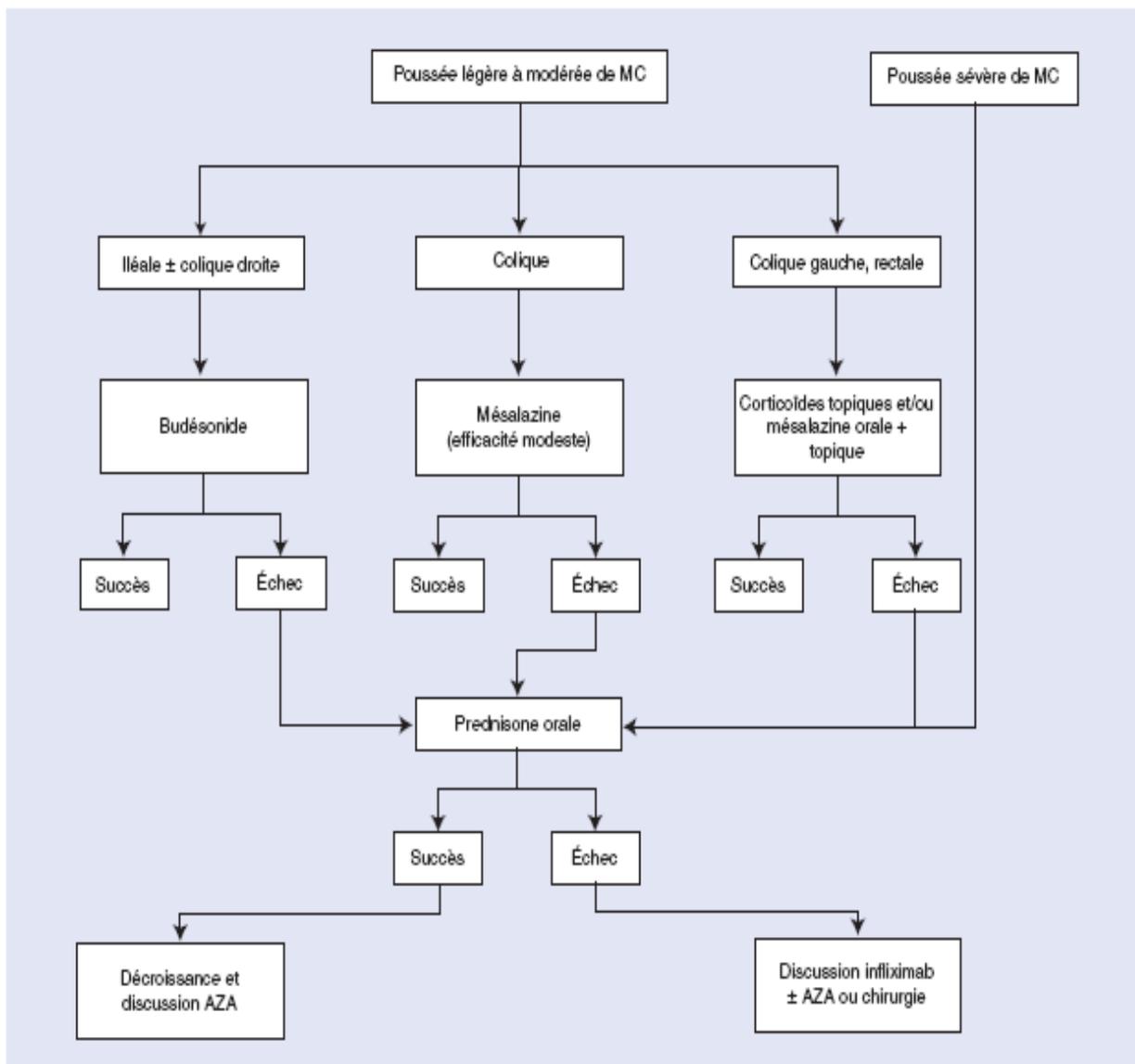


Figure 13 : Arbre décisionnel. Stratégie thérapeutique dans le traitement des formes légères à modérées de maladie de Crohn. (6)

Les immunosuppresseurs et les biothérapies sont plutôt réservés aux formes corticorésistantes ou corticodépendantes de la maladie comme l'illustre la figure. Ces traitements sont aussi proposés aux patients présentant une rechute précoce de leur maladie (c'est-à-dire < 3 mois de rémission). (6) (60)

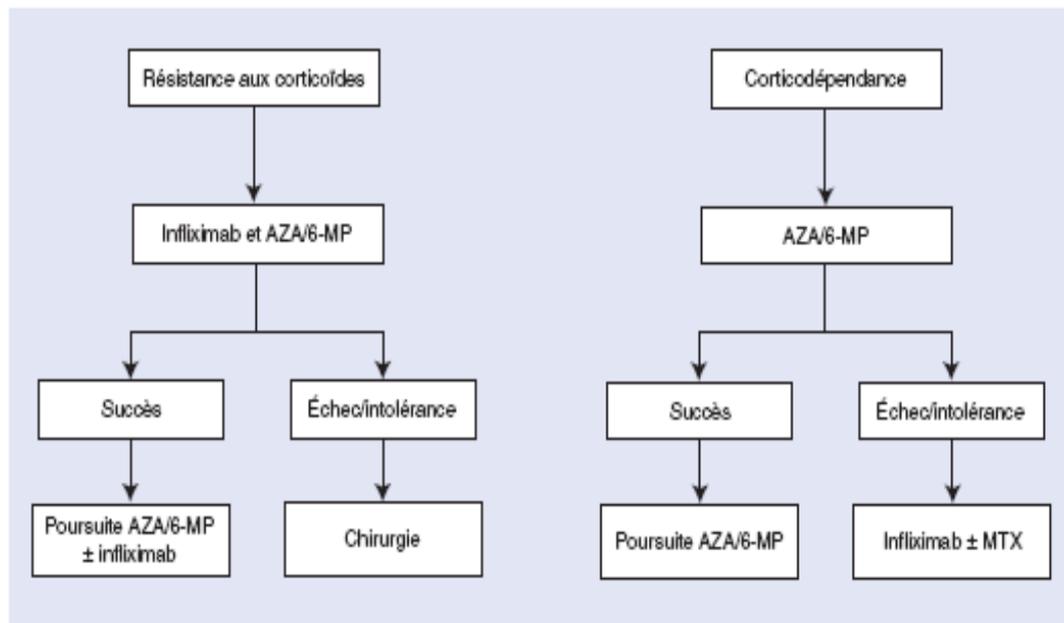


Figure 14 : Arbre décisionnel. Stratégie thérapeutique en cas d'échec du traitement par corticostéroïdes : corticorésistance et corticodépendance. (6)

Les traitements immunosuppresseurs et les biothérapies sont donc plutôt pour l'instant des traitements de seconde ligne dans les poussées. Cependant, une stratégie utilisant d'emblée ces traitements (top-down) est actuellement à l'étude et ils pourraient donc gagner du terrain dans l'avenir. (6)

2. Le traitement d'entretien

Chez les malades chez qui une rémission clinique a été obtenue grâce à un traitement médical il peut être intéressant de proposer un traitement visant à maintenir cette rémission le plus longtemps possible.

Le choix de ce traitement se fait alors selon trois grands facteurs : l'évolutivité de la maladie (fréquence et sévérité des poussées surtout) ; la localisation et l'extension des lésions ; et enfin l'efficacité et la tolérance des traitements envisagés.

Quand un traitement d'entretien est jugé utile, trois grands types de traitements peuvent être utilisés : la mésalazine, les immunosuppresseurs (et surtout l'AZA en première intention) voire l'infliximab. En général la mésalazine est donnée pour une durée de deux ans alors que les immunosuppresseurs et l'infliximab peuvent être utilisés sur des périodes beaucoup plus longues, parfois même à vie pour l'AZA notamment.

Le choix d'un traitement d'entretien se fait véritablement au cas par cas et tous les malades ne nécessitent pas un traitement préventif des rechutes. Cependant, quand ce traitement est jugé utile par le médecin il est important qu'il soit bien suivi de façon notamment à retarder le recours à la chirurgie. **(6) (60) (67)**

C - Les traitements adjuvants

A côté des traitements classiques de la maladie de Crohn, visant à traiter les poussées ou à maintenir une rémission, les malades peuvent être amenés à utiliser d'autres médicaments qu'on appelle alors traitements adjuvants et qui visent à améliorer leur qualité de vie. **(49)**

1. Traitements symptomatiques

Au cours de la maladie de Crohn les symptômes digestifs sont parfois très marqués et ne sont pas complètement atténués par le traitement classique de la poussée. Dans ce cadre, il peut être utile de proposer aux patients le recours à certains traitements symptomatiques.

Ainsi, les antalgiques de palier I et II (paracétamol, codéine...) peuvent être utilisés pour lutter contre les douleurs parfois intenses des patients. En revanche, le recours aux AINS doit être évité (à l'exception bien sûr des dérivés salicylés) car ils peuvent être agressifs pour l'estomac surtout en cas de prise associée de corticoïdes.

Les antispasmodiques type Spasfon[®], Débridat[®], Duspatalin[®] ou Viscéralgine[®] ont eux aussi bien sûr un rôle important à jouer dans la prise en charge des douleurs abdominales et ce quel que soit leur mode d'action (musculotrope, neurotrope ou mixte).

En cas de diarrhée très intense et liée à une accélération du transit on peut aussi avoir intérêt à faire appel à des médicaments ralentisseurs du transit type Lopéramide.

Chez certains patients à l'inverse la diarrhée est en fait une « fausse diarrhée » liée en réalité à une constipation et le traitement est alors celui de la constipation.

Chez d'autres patients, et en particulier chez ceux ayant subi une résection de l'iléon, la diarrhée est liée à une malabsorption des sels biliaires qui vont irriter la muqueuse colique. Le traitement fait alors appel à la colestyramine ou Questran[®] qui va se lier aux sels biliaires et donc limiter leur pouvoir irritant.

Enfin les pansements digestifs comme le Smecta[®] par exemple peuvent aussi avoir un intérêt pour lutter contre les ballonnements, la diarrhée ou les douleurs abdominales.

(2) (4) (14)

2. Vitamines et sels minéraux

Au cours de la maladie de Crohn, les carences en vitamines ou minéraux sont assez fréquentes et leurs conséquences sont plus ou moins marquées. Certaines carences seront évitées ou corrigées par des conseils diététiques assez simples tandis que d'autres carences plus sévères nécessiteront une supplémentation par voie orale à l'aide de médicaments ou de compléments alimentaires amenant les éléments déficitaires.

La prise en charge de ces carences sera abordée plus précisément dans le chapitre concernant la prise en charge nutritionnelle de la maladie mais on peut déjà noter ici l'intérêt de certains de ces micronutriments pour limiter les effets indésirables des traitements médicamenteux.

Ainsi, pour prévenir les effets secondaires liés à la corticothérapie on peut avoir intérêt à prescrire du calcium et / ou de la vitamine D ou encore des sels de potassium. De même, la prescription d'acide folique en cas d'utilisation du méthotrexate peut être intéressante. Enfin, la colestyramine peut diminuer l'absorption des vitamines liposolubles et une supplémentation en vitamines A, D, E et K peut donc être utile en cas d'utilisation au long cours du Questran®. (49)

3. Tranquillisants, antidépresseurs, psychothérapie

La maladie de Crohn est une maladie chronique et elle peut avoir un retentissement psychologique plus ou moins important selon les patients mais aussi selon la sévérité de la maladie. Les craintes des patients sont nombreuses et concernent notamment le caractère imprévisible de la maladie ou le risque du recours à la chirurgie. Parfois, l'anxiété générée par la maladie peut être plus marquée et nécessiter la prescription de médicaments à visée psychique (anxiolytiques, antidépresseurs) et éventuellement une psychothérapie. (6) (49)

4. Médecines « douces »

Les médecines dites « douces » ou « alternatives » comme l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie ou encore l'acupuncture peuvent être utiles pour soulager certains symptômes de la maladie. De nombreux patients ont déjà recours à ces thérapies et certains semblent très satisfaits mais on ne dispose à l'heure actuelle d'aucune preuve scientifique de leur efficacité. Ces thérapies peuvent être utilisées en association avec les traitements classiques de la maladie mais en aucun cas dans un but de remplacement de ces derniers. (49)

III – PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DE LA MALADIE DE CROHN

Le recours à la chirurgie au cours de la maladie de Crohn reste encore très fréquent aujourd'hui malgré l'amélioration des traitements médicaux et il semble donc important que le pharmacien d'officine connaisse ses indications, ses risques et les différentes interventions utilisées de façon à pouvoir informer les patients et répondre à leurs inquiétudes.

A - Les principes généraux du traitement chirurgical

1. Place de la chirurgie

La prise en charge chirurgicale de la maladie de Crohn a considérablement évolué durant les dernières années avec l'amélioration des traitements médicaux et on a notamment noté une baisse du recours à la chirurgie au cours de la poussée initiale.

En revanche, le caractère chronique et récidivant de la maladie fait que le pourcentage de malades nécessitant une intervention chirurgicale au cours des années ultérieures a été peu modifié et reste très élevé puisque plus de trois quarts des malades devront être opérés à un moment ou à un autre.

C'est donc surtout le moment du recours à la chirurgie dans l'histoire naturelle de la maladie qui a été modifié mais la chirurgie reste la première crainte des malades atteints de MICI. (60) (68) (69)

Plusieurs circonstances peuvent amener à envisager une opération mais la principale indication reste l'échec du traitement médical. En effet, quand celui-ci n'est pas suffisamment efficace pour assurer une qualité de vie satisfaisante au patient ou bien quand il entraîne des effets indésirables trop gênants la chirurgie est alors une éventualité.

L'autre indication fréquente de la chirurgie concerne la prise en charge de certaines complications de la maladie comme les abcès ou les fistules.

Quelle que soit l'indication de la chirurgie dans la maladie de Crohn il faut se souvenir que celle-ci doit toujours être envisagée en association avec un traitement médical qui encadre généralement l'intervention.

La chirurgie peut apporter au patient une amélioration spectaculaire en retirant la zone malade mais ne protège en aucun cas des récidives. En effet, dans la majorité des cas, le patient reste exposé à plus ou moins long terme à une récidive sur l'intestin restant et, selon la localisation de la maladie, entre 26 et 65 % des patients devront être réopérés après dix ans d'évolution. (68) (70) (71)

2. Critères essentiels

Selon la localisation de la maladie de Crohn il existe une grande variété d'interventions chirurgicales dont le but est soit de traiter une complication, soit de retirer l'organe ou la partie d'organe malade. (70)

Dans tous les cas, il faut obéir à deux critères essentiels :

- n'opérer que les formes compliquées et résistantes au traitement médical
- pratiquer une résection intestinale la plus limitée possible

En effet, on sait maintenant qu'une résection radicale de l'intestin (c'est-à-dire faite avec une marge de sécurité importante) ne protège en aucun cas d'un risque de récurrence de la maladie. De plus, les résections trop importantes exposent par la suite les malades à des problèmes de malabsorption pouvant aller jusqu'à ce que l'on appelle un syndrome du grêle court qui nécessiterait alors une nutrition artificielle. Ainsi, il est maintenant bien établi que la résection doit être « minimale » et concerner uniquement les zones responsables des symptômes observés. On conserve tout de même une marge de sécurité mais celle-ci doit être la plus courte possible (environ 2 cm).

La chronicité de la maladie et le risque de récurrence doivent faire prévaloir le principe d'épargne intestinale c'est-à-dire que puisque les récurrences sont inévitables le but principal doit être de sauver le maximum de tissu intestinal. (68) (69) (72) (73)

3 : Bilan des lésions

Avant d'envisager une intervention chirurgicale il est nécessaire de réaliser un bilan le plus complet possible des lésions digestives. Ce bilan préopératoire fait appel à des examens morphologiques permettant de visualiser l'ensemble de l'intestin grêle et du côlon. Les patients doivent donc subir au minimum un transit du grêle et une coloscopie. De plus, on réalise aussi très souvent un scanner abdominopelvien à la recherche d'éventuelles complications à type de masses inflammatoires, abcès intra-abdominaux ou fistules.

Certaines lésions apparaissent sous une forme discrète et peuvent donc passer inaperçues lors du bilan préopératoire c'est pourquoi un bilan per opératoire (c'est-à-dire au cours de l'opération) doit aussi être effectué. Ce bilan fait appel à l'inspection visuelle et à la palpation de l'intestin par le chirurgien lui-même. De plus, une sonde à ballonnet que l'on gonfle jusqu'à un certain diamètre peut être utilisée pour repérer des sténoses passées inaperçues jusque là (le ballonnet ne passe pas quand la sténose rend le passage trop étroit). On profitera alors de l'intervention pour retirer ces sténoses pouvant être à l'origine de symptômes ultérieurs ou de complications de la chirurgie. (68) (73)

4. Préparation du patient

La chirurgie est une crainte des patients et il est donc important, avant d'envisager une intervention, de les informer correctement sur les modalités de l'opération et les éventuels risques encourus et notamment la possibilité d'avoir recours à une stomie (abouchement direct à la peau de certaines portions du tube digestif). Dans certains cas plusieurs éventualités sont possibles et le patient peut être amené à donner son avis mais pour cela il doit être correctement informé des avantages et des inconvénients propres à chaque solution. (68) (70)

De plus, en dehors de l'urgence, une préparation peut être nécessaire chez les patients traités par corticoïdes. En effet, dans ce cas on peut envisager d'effectuer un sevrage en corticoïdes avant l'intervention de façon à limiter le risque ultérieur de fistule qui est augmenté par une corticothérapie au long cours. (68)

De même, chez les patients présentant une dénutrition sévère on peut discuter de l'intérêt de réaliser une assistance nutritionnelle préopératoire dans le but de limiter les complications de la chirurgie. Cependant, cette renutrition qui semble intéressante en théorie ne diminue a priori pas la morbidité ou la mortalité et s'avère donc inutile dans la majorité des cas ; elle doit donc être discutée au cas par cas. (68)

5. Voies d'abord

Le chirurgien peut travailler « à ciel ouvert » en effectuant une ouverture chirurgicale de l'abdomen appelée laparotomie.

Le plus souvent on fait appel à une laparotomie médiane qui permet d'éviter de multiplier les incisions et donc les cicatrices en cas de réintervention ultérieure.

De plus, si une stomie latérale devenait nécessaire une laparotomie transversale pourrait s'avérer gênante ce qui plaide aussi pour une laparotomie médiane. (4) (73)

Un abord cœlioscopique est techniquement possible pour l'ensemble des interventions proposées au cours de la maladie de Crohn : on parle alors de laparoscopie.

Cette voie d'abord présente un certain nombre d'avantages puisqu'elle permet un moindre traumatisme de la paroi abdominale non négligeable étant donné le taux de récidives, une réduction de la douleur postopératoire ainsi qu'une diminution de la durée d'hospitalisation.

Cependant, malgré ces avantages théoriques, la place de la laparoscopie reste encore peu importante pour l'instant puisque c'est une technique très délicate qui doit faire appel à un chirurgien expert à la fois des MICI et de la cœlioscopie. On peut tout de même penser que cette technique risque de gagner du terrain dans l'avenir. (70) (74)

6. Suites de la chirurgie

Le patient doit être informé très tôt que la chirurgie ne le guérira pas définitivement et que le risque majeur est celui de la survenue d'une récurrence. Pour limiter ce risque un traitement médical préventif des rechutes peut parfois être proposé aux malades faisant appel le plus souvent au 5-ASA voire dans les cas plus sévères aux immunosuppresseurs ou aux biothérapies.

Une hospitalisation et un arrêt de travail, d'une durée variable selon l'intervention, seront nécessaires immédiatement après l'opération mais, par la suite, le malade pourra reprendre une activité normale dans la plupart des cas. Cependant, le patient devra être informé du risque d'éventration et de la nécessité de limiter certaines activités sollicitant la paroi abdominale.

Généralement, en dehors de la phase postopératoire immédiate qui nécessite des précautions particulières quant à l'alimentation et fait souvent appel à un régime sans résidus, on essaiera de limiter au maximum les contraintes alimentaires. Un régime particulier devra toutefois être envisagé dans certains cas pour limiter notamment les problèmes de diarrhée assez fréquents en cas de résection étendue de l'intestin.

Enfin certaines complications ou séquelles sont propres à chaque type de chirurgie et le patient devra en être informé au cas par cas. (69)

B - Les interventions utilisées

Le type d'intervention utilisé au cours de la maladie de Crohn dépend de la localisation des lésions et de la nature des complications éventuelles. Certaines interventions devront être effectuées en urgence tandis que d'autres pourront être programmées à l'avance et on parlera alors d'interventions à froid.

1. Les interventions sur l'intestin grêle

1.1. Les interventions en urgence

➤ **Les perforations intestinales**

Le plus souvent les perforations siègent sur l'iléon terminal, au niveau d'une zone d'intestin malade, et peuvent être à l'origine de péritonites. Ces perforations doivent être traitées par laparotomie et l'intervention consiste à retirer le segment perforé. L'intervention se termine en général par une stomie provisoire et la continuité de l'intestin n'est rétablie que quelques mois plus tard après un bilan d'extension complet de la maladie. (68) (71)

➤ Les abcès intra-abdominaux

Les abcès sont généralement la conséquence d'une perforation de l'intestin ce qui explique qu'un simple drainage de l'abcès est rarement suffisant et qu'une résection intestinale l'accompagne souvent.

Dans la mesure du possible on préfère réaliser un drainage percutané de l'abcès, sous contrôle échographique ou tomodensitométrique, suivi d'une résection à froid quelques semaines plus tard. On rétablit alors souvent directement la continuité digestive par anastomose (raccord chirurgical de deux segments digestifs).

Quand l'abcès n'est pas accessible pour un drainage percutané on réalise alors une laparotomie de façon à retirer les lésions et, selon le risque septique, on termine soit par une stomie, soit par une anastomose immédiate. (67) (68)

➤ Les hémorragies intestinales

Ces hémorragies sont peu fréquentes et nécessitent rarement un recours à la chirurgie en urgence. La principale difficulté est de localiser le siège exact du saignement et parfois ce repérage s'avère impossible en pré opératoire. Dans ce cas on préfère ne pas perdre de temps et utiliser l'entéroscopie per opératoire pour localiser le segment à réséquer. (67) (68)

➤ Le tableau d'appendicite aiguë

Il est possible de découvrir devant ce type de tableau un appendice normal mais une iléite terminale qui est alors révélatrice d'une maladie de Crohn. Dans ce cas on effectue au minimum une appendicectomie voire une résection associée des lésions iléales.

En effet, quand l'aspect des lésions permet d'établir avec une quasi-certitude le diagnostic de maladie de Crohn il peut être intéressant d'effectuer directement une résection intestinale puisque 92% des patients nécessiteront de toute façon une résection dans les trois ans. (67) (68)

1.2. Les interventions à froid

➤ Les résections intestinales

Ces résections sont utiles pour traiter des sténoses, fistules ou masses inflammatoires symptomatiques résistantes à tout traitement médical.

Selon la localisation des lésions on peut réaliser deux grands types de résections : des résections segmentaires du grêle quand l'iléon terminal n'est pas touché ou des résections iléo-caecales dans le cas contraire.

En effet, quand la fin de l'iléon est touchée il faut, pour des raisons techniques, effectuer une résection à la fois de la portion de grêle lésée et de la partie initiale du côlon, le caecum.

Dans tous les cas il faut limiter l'étendue des résections et préférer, en cas de lésions multiples, réaliser plusieurs résections courtes du grêle plutôt qu'une seule résection étendue.

Généralement, on effectue un rétablissement immédiat de la continuité par anastomose mais on peut aussi dans certains cas effectuer une stomie provisoire (patient jugé fragile ou découverte d'un abcès en per opératoire). La continuité est alors rétablie ultérieurement.

La mortalité est quasi nulle et la principale complication à craindre, en dehors du risque de récurrence toujours présent, est une fistule au niveau de l'anastomose pouvant entraîner une péritonite et donc une nouvelle intervention. Une diarrhée liée à une malabsorption des sels biliaires est souvent présente durant les semaines ou mois qui suivent l'intervention mais elle est généralement efficacement traitée par colestyramine (Questran®).

(68) (73) (75)

➤ Les stricturoplasties

La stricturoplastie est une technique chirurgicale qui permet de lever des sténoses de l'intestin grêle sans effectuer de résections : on réalise simplement un élargissement des zones sténosées ce qui permet de conserver le tissu intestinal.



*Figure 15 : Aspect final d'une stricturoplastie sur sténose courte (< 5 cm)
(Technique de Heineke-Mikulicz). (68)*

Cette technique est surtout utile dans les atteintes diffuses de l'intestin où plusieurs sténoses sont retrouvées à des étages différents et nécessiteraient donc de faire plusieurs résections. De même, chez les patients ayant déjà subi une ou plusieurs résections, il peut être intéressant de faire appel à cette technique afin de limiter le risque de syndrome du grêle court.

Les résultats à long terme de cette technique sont plutôt bons avec une mortalité quasi nulle et un taux de récurrence comparable à celui observé après une résection. De plus, la récurrence survient le plus souvent en dehors des zones ayant subi une plastie et correspond donc à une nouvelle localisation de la maladie et non à un échec de l'intervention.

On observe aussi un risque de complications septiques à type d'abcès ou fistules et se pose la question d'un risque de dégénérescence de cette zone d'intestin peu voire non fonctionnelle que l'on laisse en place. Ce risque de cancer ne paraît pas significativement augmenté mais justifie tout de même de contre indiquer ce type d'intervention en cas de suspicion de cancer et de réaliser des biopsies de ces zones en cas de doute.

(68) (73)

2. Les interventions sur le côlon et le rectum

2.1. Les interventions en urgence

Dans la maladie de Crohn colorectale on utilise essentiellement une intervention en urgence : la colectomie subtotala avec double stomie. Le principe de l'intervention est de retirer la quasi-totalité du côlon malade (on retire le côlon jusqu'au haut sigmoïde inclus) sans effectuer d'anastomose de façon à limiter les complications postopératoires. On réalise donc une iléostomie et une sigmoïdostomie temporaires et le rétablissement de la continuité digestive est effectué ultérieurement.

La principale indication en urgence de ces colectomies est la colite aiguë grave (CAG) résistant au traitement médical. Le diagnostic de ces CAG est clinicobiologique ou endoscopique. Plus rarement, cette intervention est réalisée en urgence avant tout traitement médical en cas de complications septiques, de perforations coliques ou encore d'hémorragies graves.

Le rétablissement de la continuité est envisagé deux à trois mois après la colectomie et fait appel le plus souvent à une anastomose iléo-rectale dans la mesure où le rectum est jugé conservable. Dans les cas où le rectum n'est pas conservable on devra réaliser une ablation totale du côlon et du rectum suivie d'une iléostomie définitive.

(68) (74) (76)

2.2. Les interventions à froid

➤ Les colectomies segmentaires

Quand les lésions du côlon sont parfaitement localisées il peut sembler excessif de réaliser une résection totale du côlon. Il est alors possible d'effectuer des colectomies segmentaires et l'opération consiste donc à retirer uniquement le ou les segments lésés.

La colectomie est ensuite suivie d'une anastomose iléo-colique, colo-colique ou colorectale selon la localisation du segment résecté.

Ce type d'intervention semble offrir un meilleur résultat fonctionnel qu'une colectomie totale en permettant de conserver les capacités d'absorption du côlon. Généralement, ces interventions ne modifient pas le nombre et le poids des selles.

Cependant, ces colectomies segmentaires pourraient exposer à un risque plus élevé de récurrences ce qui explique que souvent on préfère encore réaliser d'emblée une colectomie totale. (68) (69) (74) (76)

➤ Les colectomies subtotaux ou totales avec anastomose

En dehors du contexte d'urgence les colectomies sont utiles pour traiter les atteintes coliques symptomatiques mal contrôlées par le traitement médical ainsi qu'en cas de dysplasie voire de cancer.

Dans ces interventions à froid on supprime généralement l'étape de double stomie et on réalise directement une anastomose. Cette anastomose reliera l'iléon au bas sigmoïde en cas de colectomie subtotale et l'iléon au rectum en cas de colectomie totale. (Figure 16)

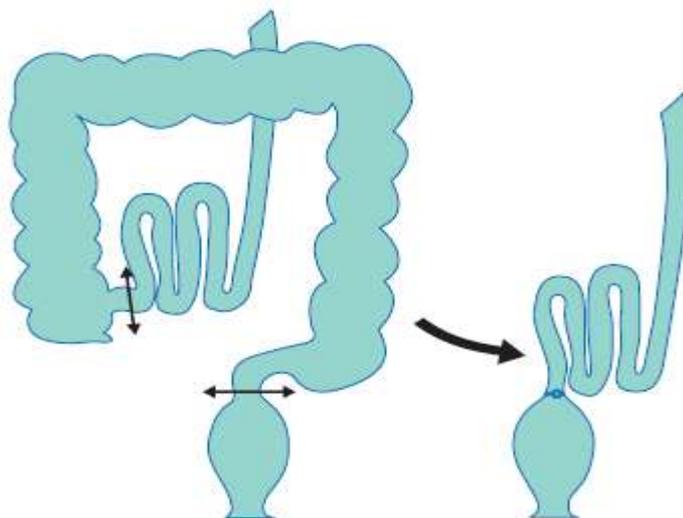


Figure 16 : Colectomie totale avec anastomose iléo-rectale. (70)

Ce type d'intervention n'est possible que quand le rectum n'est pas trop malade.

Dans ce cas le fait de conserver le rectum offre un résultat fonctionnel acceptable avec tout de même une augmentation du nombre et du poids des selles et parfois quelques troubles de la continence.

Le risque principal en post opératoire est la possibilité de survenue d'une fistule au niveau de l'anastomose et c'est pourquoi il peut être utile de protéger cette anastomose par une iléostomie provisoire chez les patients présentant une altération sévère de l'état général. L'autre risque majeur est comme toujours le risque de récurrence qui est dans ce cas de l'ordre de 60 % à dix ans et environ 30 % des patients devront avoir recours plus tard à une résection du rectum. (68) (69) (76)

➤ Les coloproctectomies totales avec iléostomie

Une coloproctectomie correspond à une ablation totale à la fois du côlon et du rectum et est alors suivie d'une iléostomie terminale définitive.

Ce type d'intervention est réservé aux atteintes coliques résistantes au traitement médical associées à des lésions rectales incompatibles avec une anastomose iléo rectale ou à des lésions périnéales majeures. Le plus souvent on propose cette intervention après échec de la colectomie totale avec anastomose iléo rectale et on réalise donc en fait une proctectomie ou amputation abdominopérinéale secondaire. Habituellement on réalise une résection de l'anus pendant l'intervention et le périnée est fermé.

Le principal risque à court terme est un retard à la cicatrisation du périnée avec sepsis (appelé sinus périnéal quand la cicatrisation dure plus de 6 mois). Les autres complications sont liées à la stomie avec notamment un risque de déshydratation dont les patients doivent être informés. De plus, comme toujours il existe un risque de récurrence sur l'intestin restant.

(68) (69) (76)

➤ Les proctectomies ou amputations abdominopérinéales

La proctectomie isolée qui consiste à retirer uniquement le rectum, sans toucher au côlon est une intervention rare dans la maladie de Crohn et seuls 3 % des patients sont concernés. Cette intervention se termine par une colostomie.

Les deux indications principales de ces proctectomies sont les lésions anopérinéales sévères et récidivantes et la présence d'un cancer du rectum.

Le risque principal est là encore un retard de cicatrisation du périnée avec sinus périnéal dans près de 25 % des cas. De plus, une ablation du rectum peut provoquer des troubles sexuels mais ce risque est extrêmement faible. (68) (70)

➤ Les coloproctectomies totales avec anastomose iléo- anale

La maladie de Crohn colorectale constitue une contre indication à ce type d'intervention pour de nombreux auteurs en raison du risque très élevé de récurrences et de complications à type de fistules sur l'anastomose ou de sepsis. En effet, le taux d'échec est de l'ordre de 50 % et les ré interventions sont parfois très difficiles.

Cependant, certaines études ont montré que ces anastomoses (*Figure*) pouvaient être proposées comme une alternative à l'iléostomie définitive chez certains malades parfaitement sélectionnés mais ceci reste une situation exceptionnelle.

Ces malades ne doivent pas présenter de lésions du grêle ou de lésions anopérinéales pour prétendre à ce type de chirurgie. (68) (76)

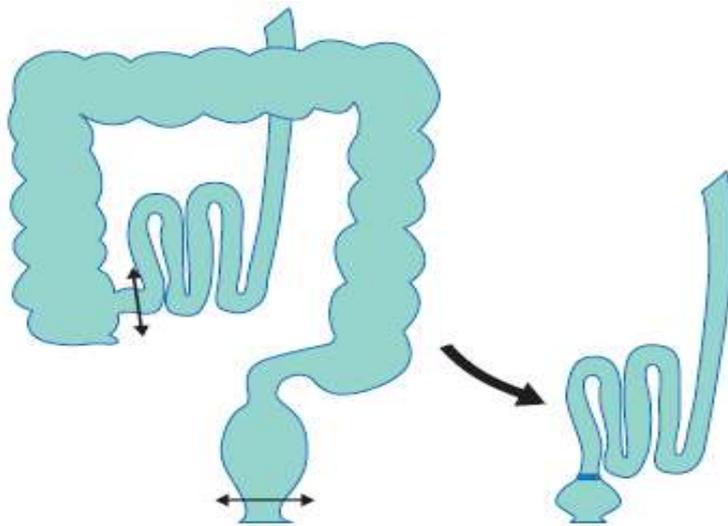


Figure 17 : Coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale. (70)

➤ Les stomies de dérivation

Une iléostomie latérale de dérivation est parfois proposée afin de dévier le flux fécal chez certains patients présentant des lésions coliques ne nécessitant pas de colectomie immédiate mais associées à des lésions anopérinéales sévères. Ceci permet de faciliter la cicatrisation colique et périnéale et donc de retarder une éventuelle coloproctectomie totale.

Cependant, en réalité, la continuité digestive est rarement rétablie et on finit très souvent par avoir recours à une iléostomie définitive mais la dérivation permet au moins de ne pas réaliser cette intervention lourde en urgence et donc de limiter les complications post opératoires. (68) (76)

3. Les interventions sur l'anus et le périnée

Au cours de la maladie de Crohn, le traitement chirurgical des manifestations anopérinéales est particulièrement délicat et il faut toujours avoir à l'esprit que le geste chirurgical peut être plus délétère qu'efficace en exposant notamment au risque d'incontinence. La chirurgie doit donc être réservée aux lésions résistantes au traitement médical et aux lésions surinfectées que sont les fistules et les abcès.

La chirurgie ne peut être envisagée qu'après un bilan soigneux des lésions grâce à un examen clinique minutieux ; éventuellement réalisé sous anesthésie en raison de son caractère douloureux ; et à des examens radiologiques (IRM anopérinéale ou écho endoscopie anorectale). De plus, il faut toujours commencer par les traitements chirurgicaux peu agressifs et n'utiliser les traitements radicaux (proctectomie notamment) qu'en dernier recours.

(6) (37) (77)

Le but du traitement chirurgical des abcès et des fistules anopérinéales est d'éradiquer le processus infectieux tout en limitant au maximum les conséquences sur la fonction sphinctérienne.

Ainsi, seules quelques rares fistules très basses ou superficielles peuvent être traitées directement par fistulotomie, c'est-à-dire par résection totale des tissus infectés, sans compromettre cette fonction sphinctérienne.

Dans la majorité des cas, la chirurgie des abcès et des fistules fait appel à un drainage par fils de séton. Ce procédé consiste à introduire dans le trajet de la fistule des fils non résorbables (soie, fil métallique, fil de Nylon...) dont les extrémités sont reliées entre elles à l'extérieur. La traction progressive de ces fils permet ensuite un remplacement progressif des tissus inflammatoires par de la fibrose et une superficialisation de la fistule.



Figure 18 : Fistules anales trans-sphinctériennes multiples avec fils de drainage en place. (36)

Ces sétons peuvent rester en place plusieurs mois et ils permettent une évacuation complète du pus ce qui est indispensable à la guérison.

Cependant, une fois les sétons retirés les récurrences sont assez fréquentes puisqu'environ un malade sur trois en sera victime ce qui explique qu'après drainage on propose très souvent un autre traitement (perfusions d'Infliximab et/ou injection de colle biologique dans le trajet fistuleux).

Récemment on a aussi proposé un traitement des fistules par « flap muqueux rectal » ce qui consiste en fait à recouvrir l'orifice de la fistule à l'aide d'un lambeau muqueux rectal.

(6) (69) (78)

En cas d'échec de ces traitements chirurgicaux on peut être amené à utiliser des techniques plus « radicales » pour traiter les lésions anopérinéales sévères : ce sont les stomies de dérivation voire, en dernier recours, l'amputation abdominopérinéale. **(77)**

Les lésions anopérinéales et les suites de chirurgie de ces lésions sont souvent très douloureuses et nécessitent un traitement antalgique adapté ainsi que des conseils hygiéno-diététiques. Les patients peuvent être amenés à utiliser des bouées en caoutchouc pour limiter les douleurs en position assise. De même, on peut leur conseiller d'effectuer des bains de siège tièdes qui ont un effet antalgique démontré. L'hygiène périnéale doit être soignée et on peut conseiller l'utilisation de lingettes et le changement fréquent des sous vêtements. En cas de dermatites il faut faire appel à des soins locaux antiseptiques et on peut aussi conseiller l'utilisation de médicaments topiques à visée antalgique. De plus, il est important de lutter contre la diarrhée elle-même à l'origine de douleurs périnéales. **(69)**

C - Les stomies digestives

Comme nous l'avons vu en abordant les différentes techniques opératoires utilisées au cours de la maladie de Crohn il peut s'avérer nécessaire d'avoir recours à une stomie, qu'elle soit temporaire ou définitive. Cette situation n'est pas facile à accepter pour les patients et est source de nombreux questionnements auxquels le pharmacien peut être amené à répondre en profitant en particulier du moment de la délivrance de l'appareillage nécessaire à la stomie.

1. Les différents types de stomies

Le mot stomie vient du grec « stoma » qui signifie bouche ou orifice. Une stomie digestive correspond donc à un abouchement direct à la peau d'une portion du tube digestif pour permettre l'évacuation des gaz et des selles dans une poche de recueil. Ces stomies sont nécessaires quand les matières fécales ne peuvent plus être éliminées d'une façon naturelle parce qu'une portion de l'intestin doit être enlevée ou mise au repos.

Selon la portion d'intestin concernée on distingue deux grands types de stomies : les iléostomies (abouchement de l'iléon à la peau) et les colostomies (abouchement du côlon à la peau).

De même, au sein des colostomies, on distingue trois types en fonction de la portion du côlon concernée par la stomie : les colostomies transverses droites (abouchement du côlon ascendant droit) ; les colostomies transverses gauches (abouchement du côlon transverse gauche) ; et les colostomies gauches ou sigmoïdostomies (abouchement du côlon gauche descendant). (79) (80) (81)

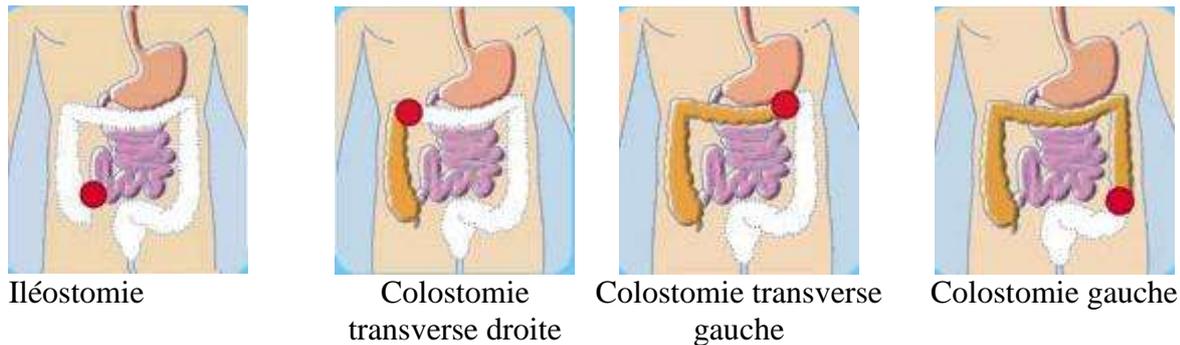


Figure 19 : Localisations des différents types de stomies (82)

2. Appareillage des stomies

L'appareillage d'une stomie se compose obligatoirement de deux parties : la poche de recueil et le support protecteur, adhérent à la peau. Dans tous les cas, pour le bien être des patients, l'appareillage doit être étanche (pas de fuite ni d'odeur), protecteur pour la peau, facile à manipuler, confortable et discret. (83)

2.1. Les poches

Les poches sont en matière plastique imperméable et munies d'un filtre à charbon actif qui permet l'évacuation des gaz tout en retenant les odeurs.

On distingue deux grands types de poches : les poches fermées qui doivent être entièrement changées une à deux fois par jour et les poches vidables qui peuvent être vidées puis refermées à plusieurs reprises. Il est malgré tout recommandé de changer ces poches vidables une fois par jour pour que le fonctionnement du filtre soit optimal.

Le choix entre les deux types de poches se fait surtout en fonction de la consistance des selles, variable selon la localisation de la stomie. Généralement, les poches fermées sont utilisées quand les selles sont solides ou au moins pâteuses (colostomies gauches) et on réserve les poches vidables aux cas où les selles sont liquides (iléostomies et colostomies droites). (81) (83)

2.2. Les supports

Le support protecteur peut être solidaire de la poche: on parle alors de système une pièce. Dans ce cas, le changement de la poche nécessite aussi un changement du support adhésif. Ce type de système doit donc être réservé aux cas où la peau autour de la stomie est saine et où les changements de poche ne sont pas trop fréquents (colostomie gauche surtout).

Le support et la poche peuvent aussi être séparés et la poche vient alors se fixer sur le support par emboîtement ou par adhésivité : on parle alors de système deux pièces. Dans ce cas le support peut rester en place plusieurs jours (en moyenne trois jours) et on se contente de changer la poche selon les besoins (au moins une fois par jour). Ce type de système est particulièrement utile quand la peau autour de la stomie est fragile ou irritée et que les changements de poche sont particulièrement fréquents (iléostomies).

Quel que soit le type de support les laboratoires proposent, selon les besoins, des systèmes avec poche fermée ou avec poche vidable. **(81) (83) Annexe 2**

En résumé, on peut donc distinguer quatre grands types de systèmes présentés sur les figures suivantes :



Figure 20 : Les systèmes « une pièce » avec poche fermée. (81)



Figure 21 : Les systèmes « une pièce » avec poche vidable. (81)



Figure 22 : Les systèmes « deux pièces » avec poche fermée. (85)



Figure 23 : Les systèmes « deux pièces » avec poche vidable. (85)

2.3. Les accessoires

En plus de ces deux parties indispensables on peut utiliser certains accessoires dans le but d'améliorer le confort de la stomie.

Ainsi, on utilise très souvent un protecteur cutané pour éviter de léser la peau autour de la stomie. Ce protecteur peut se présenter sous forme de pâte, de poudre ou encore de plaques à base d'hydro colloïdes.

On peut aussi avoir recours à des solutions désodorisantes à mettre dans la poche pour neutraliser les odeurs ou à des comprimés absorbants qui permettent de gélifier les selles dans le cadre des iléostomies. (83)

3. Soins de la stomie

Les soins de base de la stomie sont des soins d'hygiène simple qui doivent être faits au moins une fois par jour en profitant du moment de changement de la poche. Il faut choisir un moment calme, à distance des repas, de préférence le matin à jeun.

Il est important de ne pas agresser la peau autour de la stomie et il ne faut donc pas utiliser de produits irritants à base d'alcool ou contenant du parfum. La stomie n'est pas douloureuse mais elle est naturellement rouge vif ce qui ne doit pas inquiéter le patient. En revanche, elle saigne facilement et il est donc important de ne pas la froter eu cours de la toilette mais plutôt d'agir par tamponnement. (79) (84)

Pour retirer l'ancienne poche il est important d'effectuer un mouvement de haut en bas afin d'éviter de trop tirer sur la peau. Le nettoyage se fait avec de l'eau du robinet et un savon non irritant type savon de Marseille puis il est important de bien sécher la peau par tamponnement avant de poser la nouvelle poche. Le diamètre d'ouverture de la poche doit être parfaitement adapté à la taille de la stomie pour éviter toute fuite et il faut donc contrôler régulièrement la taille de la stomie car celle-ci peut varier avec le temps. (79) (81)

4. Cas particulier de la technique d'irrigation colique

En cas de sigmoïdostomie on peut utiliser une technique particulière dite méthode du lavement ou de l'irrigation colique qui consiste à injecter de l'eau dans le côlon tous les un ou deux jours afin d'en fluidifier le contenu et de le vider complètement. L'irrigation déclenche automatiquement une évacuation des selles et après ce type de lavement il n'y a pas de défécation pendant 24 à 48 heures. Entre deux irrigations l'orifice de stomie est recouvert d'un simple capuchon (stomacap) ou d'une mini-poche.

Cette technique permet de limiter l'appareillage et peut donc offrir un meilleur confort au patient mais elle n'est pas toujours possible et le patient doit donc posséder un matériel classique de stomie qu'il pourra utiliser en cas de problème (diarrhée par exemple). Ce lavement doit être effectué de préférence tous les jours à la même heure et nécessite environ une heure. (81)

5. Complications éventuelles

Un des principaux problèmes rencontrés est la survenue d'une irritation de la peau entourant la stomie pouvant se manifester par des boutons, une rougeur ou encore des picotements voire parfois une mycose. Ces problèmes sont le plus souvent dus à une ouverture mal appropriée de la poche et doivent être traités rapidement en réadaptant le matériel notamment pour éviter une lésion plus sévère de la peau.

Certaines personnes peuvent aussi présenter des problèmes d'allergie et il peut être utile dans ce cas d'effectuer des tests plus précis pour pouvoir choisir ensuite un matériel adéquat.

Un autre problème, particulièrement redouté par les patients, est le risque de fuites par mauvaise adhésion du support. Normalement, un matériel bien adapté évite ce genre de problème mais il est important que le patient vérifie régulièrement l'étanchéité au moment du changement de poche. Ainsi, une modification du poids du patient ou un changement du diamètre de la stomie doivent être signalés rapidement de façon à adapter le matériel.

En cas d'iléostomie se rencontre aussi un risque de déshydratation, quand le débit dans la poche est supérieur à un litre par jour, dont les patients doivent être informés afin de rester vigilants. (79) (81)

6. Vie quotidienne et stomie

Les patients stomisés doivent apprendre à accepter leur stomie et à vivre avec le mieux possible au quotidien.

Généralement, une stomie n'impose pas au patient de changer radicalement de style vestimentaire, il faut juste choisir des vêtements qui ne compriment pas trop la stomie.

L'appareillage pour stomies est parfaitement étanche et n'empêche en aucun cas les patients de prendre des bains ou des douches. De même, s'ils souhaitent aller à la mer ou à la piscine rien ne les en empêche et il existe d'ailleurs des maillots permettant de masquer au mieux le matériel. Les autres sports ne sont pas contre indiqués non plus même s'il est conseillé d'éviter les sports un peu plus violents comme la boxe, le judo ou le rugby et de préférer des sports comme la marche à pied ou le cyclisme.

Les voyages et les sorties entre amis ou en famille ne doivent surtout pas être arrêtés à cause de la stomie mais les patients doivent apprendre à toujours avoir avec eux le matériel nécessaire au changement de la poche en quantité suffisante pour parer à toute éventualité.

Une activité professionnelle est tout à fait compatible avec une stomie et est même souvent conseillée pour que les patients aient une vie la plus normale possible.

Pour résoudre les problèmes éventuels liés à la stomie il est important que le patient soit au contact permanent de professionnels spécialisés dans ce domaine et qui pourront les aider au mieux. Pour cela des infirmières stomathérapeutes sont présentes dans chaque département. (79) (81)

IV – PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DE LA MALADIE DE CROHN

La maladie de Crohn étant essentiellement à l'origine de symptômes d'ordre digestif il semble logique que les patients se posent souvent la question de savoir ce qu'ils doivent ou ne doivent pas manger. La réponse à cette question peut paraître décevante puisqu'en réalité la plupart du temps elle peut se résumer par ce simple conseil : « vous pouvez manger ce que vous supportez ». Cette formule n'est bien sûr qu'un simple raccourci dont le but est avant tout de montrer qu'il n'existe pas un régime propre à cette maladie mais que les conseils et les mesures hygiéno-diététiques seront différents selon les patients et leur état clinique (poussées ou rémission).

La nutrition a tout de même une place importante à jouer dans la prise en charge de la maladie et le pharmacien peut être amené à intervenir dans ce cadre. En effet, une intervention nutritionnelle adaptée peut être utile pour corriger un état nutritionnel parfois altéré ou pour permettre d'atténuer certains symptômes en période de crise. Certains patients ne nécessiteront que quelques changements assez simples de leur alimentation usuelle tandis que d'autres devront avoir recours à une alimentation artificielle. **(86) (87)**

A - Conséquences nutritionnelles de la maladie de Crohn

L'état nutritionnel des patients atteints de maladie de Crohn est plus ou moins altéré en fonction de différents facteurs comme l'activité et la durée de la maladie, la précocité du diagnostic, la qualité de la prise en charge ou encore l'extension et le type d'atteinte digestive.

C'est surtout au cours des poussées de la maladie que l'on observe une altération importante de l'état nutritionnel. En dehors de ces poussées l'état nutritionnel est perturbé essentiellement chez les patients qui suivent une corticothérapie au long cours ou un régime trop restrictif et chez ceux ayant subi une résection étendue du grêle. **(88) (89)**

1 : Nature des anomalies d'origine nutritionnelle

Les anomalies d'origine nutritionnelle observées peuvent consister en une dénutrition globale, des carences spécifiques en certaines vitamines ou micronutriments, des problèmes osseux ou encore un retard de croissance chez l'enfant ou l'adolescent. **(90)**

1.1. Malnutrition protéino-énergétique

La malnutrition est assez fréquente chez les patients souffrant d'une maladie de Crohn active et elle se manifeste notamment par une perte de poids faisant partie du tableau clinique classique de la maladie.

Ainsi, on a pu noter une perte de poids chez environ 70 à 80 % des patients hospitalisés pour une MICI et chez 20 à 40 % des patients en ambulatoire. Cette fréquence est encore plus élevée chez les enfants et adolescents puisqu'une perte de poids est présente chez près de 90 % de ces jeunes patients au moment du diagnostic.

Il a aussi été montré que, même chez les malades en rémission, on observe assez souvent un IMC (Indice de Masse Corporelle = poids en kg / taille² en m²) inférieur à celui observé dans une population témoin indemne de la maladie (22,8 ± 4,1 chez les malades *versus* 26,4 ± 3,5 chez les témoins). (90) (91) (92)

A côté de cette perte de poids, on a pu noter chez les malades une réduction parfois marquée de nombreux marqueurs de l'état nutritionnel. On note notamment très souvent une baisse de l'albuminémie et de la cholestérolémie qui sont de bons marqueurs de la sévérité de l'atteinte digestive. De plus, on peut observer une réduction significative de la force musculaire et ce aussi bien en période de rémission qu'en période de poussée. Cette perte de masse musculaire est d'autant plus marquée que l'IMC est bas et prédomine au niveau des membres inférieurs ce qui est parfois très gênant pour les malades. (88) (90)

Cette dénutrition doit être dépistée et prise en charge par un accompagnement nutritionnel adapté car elle risque d'affecter l'évolution de la maladie en augmentant la fréquence des infections ou des complications postopératoires et en diminuant la qualité de vie des malades. Un IMC inférieur à 18,5 (21 à partir de 75 ans) ou une perte de poids supérieure à 2 % en une semaine, 5 % en un mois ou 10 % en six mois sont des signes d'alerte. Dans ce cas il peut être utile de calculer l'indice de risque nutritionnel ou NRI (Nutrition Risk Index) qui permettra d'apprécier la sévérité de la dénutrition. Cet indice tient compte d'une perte de poids récente et d'une éventuelle hypo albuminémie. (89) (93)

$\text{NRI} = 1,519 \times \text{albumine (g/L)} + 4,17 \times \text{poids actuel/poids usuel}$	
NRI > 100 : pas de dénutrition	80 < NRI < 90 : dénutrition modérée
100 < NRI < 90 : dénutrition légère	NRI < 80 : dénutrition sévère

Tableau 5 : L'indice de risque nutritionnel (94)

Généralement, une dénutrition sévère conduit sans attendre au recours à une nutrition artificielle mais, même en présence d'une dénutrition légère, la prise en charge doit être précoce de façon à limiter au maximum les conséquences néfastes de cette dénutrition. (93)

1.2. Carences sélectives

A côté de la dénutrition globale, de nombreux déficits sélectifs en vitamines, électrolytes ou oligo-éléments ont été rapportés au cours de la maladie de Crohn et on estime que le risque global de développer une carence en vitamines est d'environ 40 % chez ces patients. (95)

Ce risque de carence existe aussi bien chez les patients en poussée que chez ceux en rémission. Ainsi, une étude effectuée chez des patients en rémission a mis en évidence, parfois chez plus de la moitié des sujets, des taux sériques inférieurs à ceux observés dans une population de référence pour de nombreux micronutriments. (96) (Figure 24)

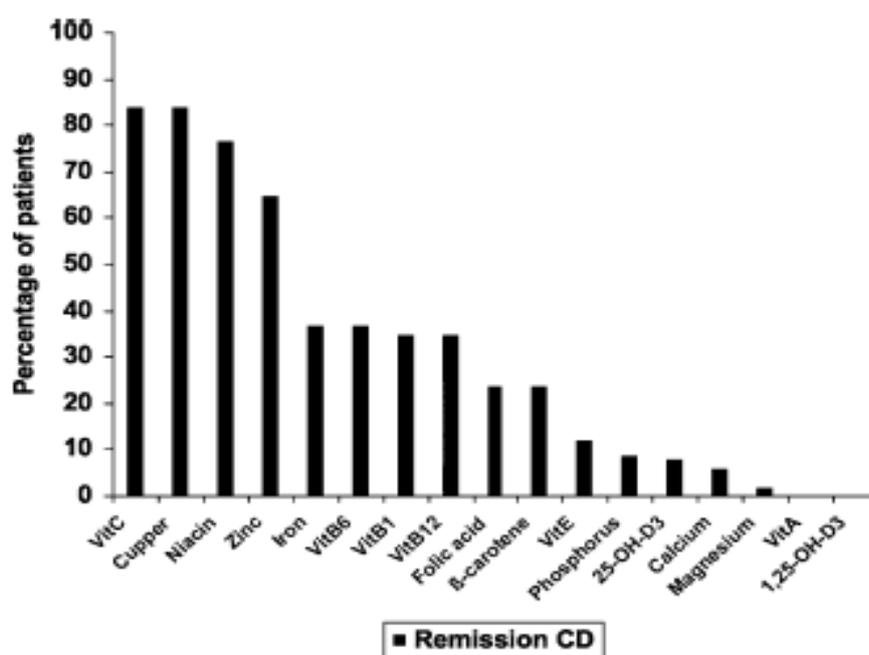


Figure 24 : Proportion de patients avec une maladie de Crohn en rémission présentant des taux sériques en micronutriments inférieurs aux valeurs de référence
(96)

Les conséquences sont très variables et dépendent surtout de la profondeur de la carence. Ainsi, dans la majorité des cas, on n'observe aucune manifestation clinique significative : les carences sont infra-cliniques.

A l'inverse, dans des cas extrêmes on a pu observer chez certains patients des cas de pellagre (peau rugueuse) par carence profonde en vitamine PP par exemple. De même des cas de scorbut par carence profonde en vitamine C ont été décrits chez des malades sous régime sans résidus strict pendant de nombreuses années.

La nature des micronutriments déficitaires est l'autre élément important à prendre en compte pour évaluer la gravité de la carence.

Ainsi, des carences en agents antioxydants comme les vitamines A, C et E ou le sélénium ont des conséquences importantes puisqu'elles diminuent les capacités de défense de l'organisme contre le stress oxydatif qui est l'un des facteurs qui perpétue l'inflammation.

De même, des carences en fer, vitamine B 12 (surtout en cas d'atteinte iléale) ou folates peuvent provoquer des anémies parfois marquées chez les patients.

De plus, au cours de la maladie de Crohn il existe un risque accru de thrombose qui semble être corrélé à l'existence d'une hyperhomocystéinémie elle-même plus fréquente en cas de carence en folates et/ou en vitamine B 12.

Devant ces observations un contrôle régulier du statut vitaminique des malades semble essentiel notamment en ce qui concerne les folates et la vitamine B 12. **(89) (95) (97)**

1.3. Problèmes osseux

Comme nous l'avons déjà évoqué (voir partie 1) de nombreux malades porteurs d'une MICI présentent des problèmes osseux au cours de l'évolution de leur maladie.

Ces troubles sont plus ou moins sévères et peuvent aboutir à des fractures.

De nombreux facteurs de risque sont associés à l'apparition de ces anomalies osseuses comme la dose cumulée de corticoïdes, une atteinte jéjunale et une résection intestinale mais ce sont surtout les facteurs nutritionnels qui jouent un rôle primordial.

Des études ont montré qu'il existait une importante corrélation entre la masse maigre des malades, diminuée en cas de dénutrition, et la densité minérale osseuse. De même, il semblerait qu'un taux bas de vitamine K pourrait aussi être une cause de l'ostéopénie. Enfin, une carence en calcium et en vitamine D peut aussi favoriser la déminéralisation osseuse et il a été montré que les apports de ces éléments étaient diminués chez de nombreux patients.

La nutrition fait partie intégrante de la prévention et du traitement de l'ostéoporose chez les patients atteints d'une MICI. **(89) (95) (98)**

1.4. Troubles de la croissance

Chez l'enfant et l'adolescent, la gravité de la maladie de Crohn est due au risque élevé de retard staturo-pondéral et de retard pubertaire. Ces anomalies peuvent même parfois être la seule expression clinique de la maladie pendant plusieurs mois voire plusieurs années avant que le diagnostic ne soit établi. On observe aussi très souvent un retard de la maturation osseuse (âge osseux inférieur à l'âge réel) chez ces enfants.

Les deux principaux facteurs responsables de ces anomalies sont la malnutrition et le syndrome inflammatoire. Aucune anomalie endocrinienne comme un déficit en cortisol, hormone de croissance ou thyroxine et pouvant expliquer ce retard de croissance n'a été démontrée. En revanche, on a constaté chez beaucoup d'enfants un taux sérique d'IGF1 (Insulin Growth Factor) fortement diminué et corrélé à la sévérité du retard staturo-pondéral. Ce taux d'IGF1 reflète l'état nutritionnel et se normalise rapidement avec la renutrition et ce avant même la normalisation de la croissance ce qui en fait un bon marqueur de suivi de l'efficacité du traitement nutritionnel.

L'importance du retentissement nutritionnel et le risque majeur de compromettre la taille définitive justifient de recourir beaucoup plus souvent que chez l'adulte à une assistance nutritionnelle chez les enfants ou adolescents. **(92) (100)**

2. Causes des anomalies nutritionnelles

Les facteurs à l'origine des anomalies nutritionnelles observées au cours de la maladie de Crohn sont multiples et interactifs. On ne peut pas isoler une cause précise de dénutrition mais on peut tout de même déjà noter que la réduction des apports alimentaires, le plus souvent volontaire et liée à une « peur alimentaire », paraît jouer un rôle déterminant dans la survenue d'un amaigrissement des malades. **(100)**

Les principales causes peuvent être résumées par le *Tableau 6* qui suit.

Facteurs favorisant la dénutrition	Mécanismes
Diminution des apports alimentaires	Anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, syndrome occlusif Trouble du contrôle de l'appétit dû à l'inflammation chronique (rôle des cytokines et de la leptine) Périodes de jeûne au cours des hospitalisations Régimes abusifs (« sans sel » au cours des corticothérapies, « sans résidu » prolongé)
Anomalies métaboliques	Augmentation de la dépense énergétique Augmentation de l'oxydation des lipides
Entéropathie exsudative, saignement chronique	Atteinte sévère, prolongée et étendue
Malabsorption	Atteinte jéjunale Résection intestinale étendue
Rôle des médicaments	Azathioprine, méthotrexate, salazopyrine : diminution de la synthèse de tétrahydrofolate Cholestyramine : diminution de l'absorption des vitamines liposolubles Corticoïdes : gain de poids et de masse grasse, perte de masse osseuse et de masse musculaire, trouble du métabolisme glucidique

Tableau 6 : Causes et mécanismes de la dénutrition au cours des MICI **(95)**

2.1. Diminution des apports alimentaires

Au cours de la maladie de Crohn on observe très souvent une diminution importante des ingesta chez les patients ce qui est un facteur clé dans la survenue d'une dénutrition.

Il a été démontré que les malades dénutris avaient ; pour une même dépense énergétique et les mêmes pertes énergétiques fécales ; une baisse significative des apports énergétiques comparativement aux sujets malades mais non dénutris. (95) (Figure 25)

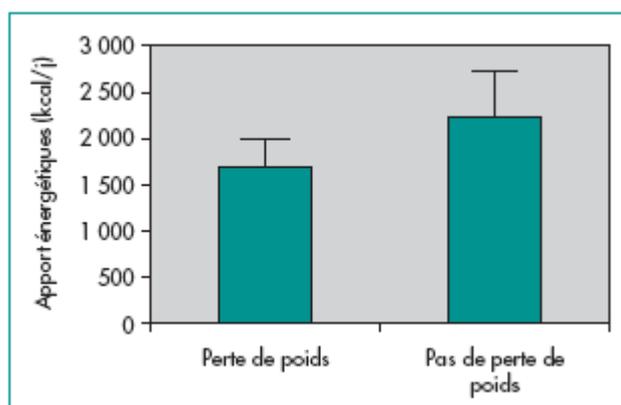


Figure 25 : Comparaison des ingesta quotidiens (kcal/ j) chez les malades porteurs d'une maladie de Crohn dénutris ou non dénutris. (95)

Les raisons qui conduisent les malades à diminuer leurs apports alimentaires sont nombreuses et parfois associées entre elles.

Parmi ces raisons on peut citer l'existence de symptômes digestifs ou la crainte de voir apparaître ces symptômes qui peuvent amener les patients à suivre des régimes trop stricts en pensant ainsi diminuer les troubles. Des séjours à l'hôpital ou l'intolérance digestive de certains traitements peuvent aussi conduire à une baisse des apports. De plus, on sait que certaines cytokines pro - inflammatoires, présentes en excès au cours de la maladie de Crohn, vont inhiber la prise alimentaire. Enfin, dans certains cas, les patients présentent un syndrome dépressif qui vient encore aggraver le tableau. (95) (100)

2.2. Malabsorptions, pertes intestinales augmentées

Un syndrome de malabsorption peut jouer un rôle dans la dénutrition des malades mais ses conséquences ne seront pas les mêmes selon la région et la longueur d'intestin atteint.

Le risque de dénutrition existe surtout en cas d'atteinte étendue du grêle ou de résection intestinale étendue (problème du « syndrome du grêle court » où la longueur d'intestin restant n'est pas suffisante pour assurer une absorption adéquate des fluides, électrolytes et nutriments).

En effet, tant que l'atteinte reste limitée les problèmes de malabsorption le sont aussi puisqu'on observe une compensation par le grêle restant. Cette malabsorption est en revanche très souvent responsable de carences en vitamines.

En cas d'atteinte sévère, étendue et prolongée on observe une augmentation importante des pertes digestives en protéines aussi appelée entéropathie exsudative. Ces pertes peuvent provoquer des carences profondes en protéines et notamment des hypo albuminémies parfois sévères et pouvant se compliquer d'un syndrome œdémateux dans les cas extrêmes. De plus, un saignement chronique et/ou un syndrome inflammatoire peuvent être à l'origine d'une carence martiale. **(95) (98) (100)**

2.3. Anomalies métaboliques

Le syndrome inflammatoire chronique présent au cours de la maladie de Crohn induit une dépense énergétique accrue liée à plusieurs facteurs tels que le rôle catabolique des cytokines, l'hyperthermie, l'infection, la douleur ou encore le renouvellement cellulaire intestinal intense. Cette augmentation de la dépense énergétique induit une augmentation des besoins ce qui renforce encore un peu plus le déséquilibre entre besoins et ingesta.

De plus, des études ont montré une augmentation de l'oxydation des graisses chez ces malades qui pourrait être responsable d'une balance lipidique négative et expliquer en partie la perte de poids et de masse grasse chez ces sujets. **(95) (100)**

2.4. Rôle des médicaments

Certains traitements utilisés au cours de la maladie de Crohn peuvent être délétères sur le plan nutritionnel.

Ainsi, le méthotrexate et, à un moindre degré, la sulfasalazine exposent à un risque, ou du moins majorent ce risque, de carence en acide folique.

La colestyramine, utilisée dans certaines diarrhées après résection iléale, majore la malabsorption des lipides et des vitamines liposolubles.

Les antibiotiques (quinolones et métronidazole) peuvent, à l'instauration du traitement, majorer des phénomènes de diarrhée et donc de pertes intestinales.

Enfin, c'est la corticothérapie qui engendre le plus de troubles métaboliques et nutritionnels : troubles de la croissance, amyotrophie, intolérance aux glucides ou encore baisse de l'absorption du calcium. **(95) (100)**

B - Alimentation par voie orale

1. Régimes alimentaires

Au cours de la maladie de Crohn, aucune preuve scientifique n'indique qu'un type d'aliment puisse provoquer ou aggraver la maladie et la plupart du temps il est donc inutile de s'imposer des restrictions alimentaires qui peuvent, au contraire, conduire à un déséquilibre alimentaire et à des carences.

Aucun aliment ne doit être interdit de manière systématique et il est important d'adapter le régime alimentaire à chaque patient ce qui explique qu'il n'existe pas un régime unique de la maladie mais des régimes tenant compte de la maladie (activité, localisation) et du patient (âge, poids, état général, tolérance, goûts). (101) (102)

1.1. Régime des malades en rémission

Pendant les phases de rémission de la maladie, le malade va généralement bien et il est donc inutile de lui imposer des restrictions alimentaires drastiques d'autant plus qu'aucun régime n'a fait la preuve de son efficacité dans la prévention des récives. Au contraire, le plus souvent les régimes sont mal tolérés au long cours et provoquent une baisse de l'appétit ce qui va à l'encontre de l'objectif nutritionnel recherché. Ainsi, le régime alimentaire doit être aussi équilibré que possible de façon à conserver un état nutritionnel normal et à ne pas perdre de poids à cause de restrictions inutiles.

Cependant, certains conseils simples peuvent s'avérer utiles pour ménager le tube digestif. Ainsi, il est préférable de faire plusieurs petits repas dans la journée plutôt qu'un seul gros repas. En effet, la tolérance à un aliment est meilleure quand on le consomme en petite quantité. Il est aussi important de manger calmement afin d'améliorer la digestion et d'éviter les repas trop riches en graisse ou en alcool qui peuvent ralentir la digestion. De plus, chez les malades présentant des sténoses de l'intestin il est nécessaire d'éviter certains aliments pouvant constituer un obstacle mécanique au niveau de ce rétrécissement comme les noyaux de fruits, les fruits secs incomplètement mâchés ou encore les fibres longues présentes dans certains légumes (céleri, poireaux...) (86) (101) (102) (103)

1.2. Régime des malades en poussée

C'est au cours des périodes de poussée que la prise en charge nutritionnelle prend une place importante car un régime adapté peut permettre de combattre l'inconfort digestif, les douleurs abdominales et la diarrhée.

Dans cette situation clinique il est courant de proposer aux patients de suivre un régime dit « d'épargne intestinale » en raison du peu de « déchets » qu'il entraîne.

Ce régime comporte une réduction voire une suppression des fibres alimentaires, de certains amidons et du lactose présent dans le lait. Selon l'intensité de la diarrhée, ce régime sans résidus sera plus ou moins strict et les aliments interdits seront donc plus ou moins nombreux. (102) (104)

Les fibres sont contenues dans les fruits, les légumes et les enveloppes des céréales. Les fibres les plus tendres, présentes dans les salades et les légumes cuits, sont les mieux tolérées et seront donc réintroduites en premier. Puis, on réintroduira les fruits, épluchés et sans pépins, et les légumes crus. Les légumes à fibres longues comme les choux, navets, radis, salsifis ou poireaux seront réintroduits en dernier. Les légumes secs, les artichauts et les champignons contenant des fibres très difficiles à tolérer seront eux aussi évités.

La consommation de pain, pommes de terre ou encore riz et tapioca qui sont des aliments riches en amidons sera elle aussi limitée, du moins en début de régime.

Enfin, la consommation de laitages sera réduite car l'intolérance au lactose est très fréquente au cours de la maladie de Crohn. Cependant, en raison du risque élevé de carence en calcium, les restrictions doivent être les plus limitées possibles et c'est surtout le lait qui sera écarté car c'est lui qui est le moins bien toléré. Généralement, les yaourts et les fromages sont plutôt bien tolérés et seront donc réintroduits le plus tôt possible en préférant au départ les fromages à pâte cuite qui contiennent très peu de lactose et sont riches en calcium et en énergie. Les laits sans lactose peuvent être intéressants chez les enfants mais ils sont très fades ce qui limite leur intérêt. (100) (102) (104)

Dans tous les cas, ce type de régime, parfois très restrictif, doit être élargi le plus tôt possible pour éviter d'aboutir à des carences et ce d'autant plus qu'il ne modifie pas le cours évolutif de la maladie mais agit uniquement sur les symptômes. Dès que les symptômes de la poussée se sont améliorés, en pratique quand les selles sont redevenues normales ou presque, il faut élargir progressivement le régime et retrouver très vite une alimentation aussi normale que possible. (102)

1.3. Régime et corticothérapie

De nombreux patients doivent suivre une corticothérapie au cours des poussées sévères de leur maladie et certains conseils seront alors nécessaires en plus des conseils classiques de la poussée.

Les corticoïdes favorisant la rétention hydro sodée il faut limiter les apports en sodium en évitant de resaler les aliments, de consommer des plats cuisinés naturellement riches en sel ou des eaux riches en sodium. Cependant, un régime sans sel strict est inutile et peut même s'avérer dangereux en cas de diarrhée importante car il favoriserait alors une déshydratation.

Les corticoïdes favorisent aussi les hyperglycémies et il faut donc limiter les apports en sucres « rapides » et donc les boissons sucrées, confiseries ou pâtisseries. A l'inverse, les apports en protéines doivent être renforcés en augmentant la portion de viande, poisson et œufs dans l'alimentation.

Enfin, les corticoïdes favorisant la déminéralisation osseuse, les apports en calcium doivent aussi être augmentés quand c'est possible, en tenant compte de l'éventuelle intolérance au lactose. (102) (104)

1.4. Régime après chirurgie

Après chirurgie, l'alimentation doit être reprise progressivement et on conseille donc un régime d'épargne intestinale immédiatement après l'intervention. Par la suite, le régime sera progressivement élargi pour retrouver le plus vite possible une alimentation normale.

En cas de résection étendue de l'intestin grêle, il est assez fréquent de voir apparaître une stéatorrhée, c'est à dire des selles grasses, ce qui se manifeste par une auréole grasse entourant les selles. Quand cette stéatorrhée est marquée, il faut conseiller aux patients de suivre un régime d'épargne intestinale et de modifier l'apport de matières grasses. En effet, les graisses usuelles (beurre, huiles, margarine, graisses constitutives du lait...) sont insuffisamment absorbées et il est donc conseillé de réduire leurs apports. Il est alors souhaitable de les remplacer par des huiles ou margarines riches en triglycérides à chaîne moyenne mais celles-ci sont malheureusement chères et non remboursées.

Au long cours, la stéatorrhée peut favoriser l'apparition de calculs urinaires à base d'acide oxalique puisque les graisses qui passent dans les selles emportent avec elles du calcium qui ne peut donc plus se lier aux oxalates de l'intestin. Les oxalates libres arrivent donc en plus grande quantité au niveau du rein et précipitent sous forme de cristaux. Il est alors nécessaire de réduire les apports alimentaires en oxalates (asperges, épinards, rhubarbe, oseille, thé, café...) et de conseiller une supplémentation en calcium à raison de 500 mg à 1 g par jour.

Enfin, quand la diarrhée reste importante malgré l'intervention chirurgicale, il faut veiller à assurer des apports en eau et en sel suffisants de façon à limiter le risque de déshydratation. (100) (102) (103)

1.5. Régime des patients stomisés

Après une stomie il n'est pas nécessaire de suivre un régime strict et il appartient au patient de découvrir par lui-même les aliments qu'il supporte moins bien.

Dans tous les cas, pour que le débit de la stomie soit à peu près constant, il faut insister auprès du patient sur l'intérêt de manger à heures régulières et de préférer faire plus de repas mais avec de plus petites portions.

De même, il est important de boire suffisamment et de façon régulière sur la journée mais en évitant les boissons alcoolisées ou gazeuses ainsi que le café.

Au départ il faut privilégier les féculents (riz, pommes de terre, pain...) puis introduire petit à petit les autres classes d'aliments en adaptant les quantités selon les goûts et la manière dont ces aliments sont supportés.

En cas de colostomie, il est important d'avoir une alimentation riche en fibres, qui vont faciliter le passage des selles dans le côlon, et de limiter tous les aliments très fermentescibles (choux, oignons, champignons...)

En cas d'iléostomie il est important de bien mastiquer les aliments et de ne pas consommer trop d'aliments riches en fibres car ceux-ci risquent de provoquer une obstruction de la stomie. De plus, les selles étant nombreuses et liquides il est conseillé d'avoir une alimentation bien salée car les selles sont elles-mêmes très riches en sel.

Enfin, les patients doivent surveiller leur poids et éviter les variations trop brutales de celui-ci qui pourraient être gênantes pour la stomie. **(79) (81) (85)**

2. Lutte contre les carences sélectives

Le plus souvent, une alimentation équilibrée et sans restrictions abusives suffit à prévenir d'éventuelles carences et quelques conseils simples concernant les aliments à privilégier, car riches en minéraux ou vitamines, peuvent aussi être utiles.

Ainsi, on conseille par exemple de renforcer les apports en viande rouge pour lutter contre les carences en fer assez fréquentes au cours de la maladie de Crohn et pouvant être à l'origine d'anémies.

Les apports en produits laitiers doivent eux aussi être renforcés de façon à limiter le risque de carence en calcium, en particulier quand le patient est sous corticothérapie.

Il est également important d'inciter les patients à consommer des fruits et légumes ; en dehors bien sûr des périodes de régime sans résidus ; car ces derniers sont des sources essentielles de nutriments antioxydants et peuvent donc aider à lutter contre le stress oxydatif présent au cours de la maladie. **(95) (96) (102)**

Quand les conseils diététiques ne suffisent pas à corriger ou à éviter les carences il est parfois nécessaire d'apporter les éléments déficitaires sous forme de médicaments ou compléments alimentaires.

Ainsi, on conseille par exemple le recours à une supplémentation en calcium et vitamine D en cas de corticothérapie prolongée et à forte dose pour limiter au maximum le risque de troubles osseux.

De même, une supplémentation en folinate de calcium (Lederfoline®) peut être conseillée en cas de traitement par azathioprine ou méthotrexate.

En cas d'anémie, la cause doit être recherchée par un contrôle des taux sanguins de fer, folates et vitamine B12 de façon à traiter l'anémie en apportant l'élément déficitaire responsable de cette anémie.

Enfin, chez certains patients dénutris chez qui le risque de carence est très élevé, on peut être amené à conseiller l'utilisation systématique de mélanges poly vitaminés. (95)

3. Nutrition clinique orale et dénutrition

Chez certains patients, les besoins nutritionnels ne sont pas complètement couverts par l'alimentation, malgré les mesures diététiques, et une véritable dénutrition peut alors s'installer. Dans ces situations, il peut s'avérer nécessaire de faire appel à la nutrition clinique dont le but est de « maintenir ou restaurer le bon état nutritionnel des patients dont les besoins ne peuvent être couverts par une alimentation normale ». La voie orale doit alors toujours être privilégiée tant qu'elle est utilisable, c'est-à-dire chez tous les patients conscients, sans risque d'inhalation bronchique et capables d'ingérer et de digérer les aliments. (105) (106)

3.1. Intérêt et place de la nutrition clinique orale

Les produits de nutrition clinique orale, aussi appelés Suppléments Nutritionnels Oraux (SNO), sont des mélanges destinés à être consommés par voie orale dont la formulation permet de garantir une alimentation adaptée et de remédier à des déficits spécifiques à certaines maladies.

Ces compléments alimentaires permettent d'apporter ; sous un faible volume et sous une forme facile à administrer ; des calories, des protéines, des vitamines et des minéraux.

Ils sont utiles pour couvrir les besoins énergétiques des malades dont les besoins sont augmentés et/ou insuffisamment couverts par les apports alimentaires.

Il est préférable de les utiliser en complément d'une alimentation aussi riche et variée que possible et non en remplacement de celle-ci.

Le but principal de ces suppléments est de permettre aux patients de reprendre du poids ou du moins d'éviter d'en perdre. (106) (107)

Dans le cadre de la maladie de Crohn, ces SNO sont principalement utilisés chez les patients anorexiques, donc à risque élevé de dénutrition, ainsi que chez les patients déjà dénutris.

Cette prise en charge par voie orale est souvent beaucoup mieux acceptée par les patients que l'éventualité d'une nutrition artificielle et constitue donc souvent la première étape de la prise en charge des patients dénutris, même en cas de dénutrition sévère.

Cependant, pour être efficace, cette prise en charge nécessite une participation active des malades et il est donc nécessaire de varier la forme et le goût pour éviter la lassitude et favoriser l'observance. (95) (108)

3.2. Remboursement et prescription des SNO

Jusqu'en décembre 2009, les MICI ne faisaient pas partie des pathologies donnant droit au remboursement des SNO, même si de nombreuses caisses se montraient tolérantes, ce qui pouvait limiter leur utilisation. Cependant, un arrêté du 2 décembre 2009 (**Annexe 3**) devrait permettre d'élargir l'emploi de ces SNO dans le cadre des MICI puisque ces derniers seront désormais pris en charge chez tous les adultes malades, dont la fonction intestinale est normale, et qui sont dénutris selon les critères suivants :

Pour les adultes de moins de 70 ans :

- perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
- ou indice de masse corporelle (IMC) $\leq 18,5$ (hors maigreur constitutionnelle)

Pour les adultes de plus de 70 ans :

- perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
- ou IMC ≤ 21
- ou mini nutritional assessment (MNA : test de dépistage de la dénutrition chez les plus de 70 ans) ≤ 17 (sur un total de 30)
- ou albuminémie ≤ 35 g/L

Pour être pris en charge, les produits de nutrition clinique orale doivent aussi avoir une composition et un conditionnement répondant à des critères précis détaillés dans cet arrêté.

La prescription de ces produits peut se faire pour une durée maximale de un mois lors de la prescription initiale, puis de trois mois lors des renouvellements.

Il est nécessaire de réévaluer régulièrement l'état clinique des patients ainsi que l'efficacité et la tolérance des SNO. **(95) (109)**

3.3. Choix des SNO

Il existe une grande variété de SNO avec des textures, des goûts et une composition variés et le choix de prescrire un SNO plutôt qu'un autre doit se faire en tenant compte de plusieurs critères concernant à la fois les produits mais aussi les patients et leurs goûts.

Le plus souvent les SNO employés pour prévenir ou corriger une dénutrition sont des mélanges équilibrés en macronutriments (glucides, lipides et protéines), minéraux et micronutriments.

Ces produits sont plus ou moins riches en calories et en protéines. On utilise généralement des produits riches en énergie chez les sujets dénutris dont les apports alimentaires spontanés semblent insuffisants par rapport aux besoins. De même, on utilise plutôt des produits riches en protéines chez les sujets dénutris en présence d'une situation d'hyper métabolisme ou d'hyper catabolisme.

Le choix des SNO doit aussi se faire en tenant compte de la présence ou de l'absence de gluten, de lactose et de fibres. L'intolérance au lactose étant fréquente au cours de la maladie de Crohn cet élément est particulièrement important à considérer en tenant compte du fait que le lactose donne tout de même une saveur agréable aux SNO et ne doit donc pas être exclu de façon systématique.

Enfin, il est nécessaire de tenir compte des goûts et des préférences alimentaires des patients pour ce qui est du choix des arômes et des textures. Il peut être utile de varier les produits pour éviter la lassitude et donc inciter les patients à poursuivre la prise de ces compléments. On peut notamment proposer au patient de goûter les compléments de plusieurs marques afin de choisir ceux qui lui semblent les plus agréables à consommer.

(105) (107) (108) (109)

3.4. Conseils pour l'utilisation des SNO

Pour augmenter les chances de succès de la nutrition clinique orale les SNO doivent être consommés régulièrement par les patients et de simples conseils quant à leur utilisation peuvent permettre de favoriser l'observance. Le pharmacien a un rôle important à jouer dans ce cadre en profitant du moment de la délivrance de ces produits pour donner ces quelques conseils.

Le moment de la prise des SNO est important : il faut rappeler aux patients que ces produits doivent venir compléter une alimentation aussi riche que possible et non la remplacer. Ils doivent donc plutôt être consommés sous forme de collations réparties dans la journée, de préférence après les repas ou une à deux heures avant les repas de façon à ne pas couper l'appétit. Ils peuvent aussi être utilisés pour remplacer un élément du repas. Ces SNO doivent être consommés lentement pour une meilleure tolérance car ils sont riches et concentrés et donc parfois difficiles à digérer.

Certains SNO sont disponibles dans des conditionnements munis de pailles mais il peut être judicieux de conseiller aux patients de les consommer dans une tasse, un bol ou un verre de façon à rendre leur consommation plus agréable.

Certains produits seront plus appréciés s'ils sont consommés tièdes (mélanges salés, certains compléments lactés...) tandis que d'autres à l'inverse (compléments alimentaires de saveur sucrée notamment) seront meilleurs s'ils sont consommés frais et on peut donc conseiller aux patients de les mettre au réfrigérateur.

Il existe aussi des compléments au goût neutre qui peuvent être utilisés comme ingrédients dans des préparations culinaires comme des purées, des potages ou des milk-shakes.

Enfin, il faut rappeler aux patients qu'une fois ouverts les SNO doivent être conservés au réfrigérateur et consommés dans les 24 heures pour une utilisation optimale. **(107)**

C - Alimentation artificielle par voie entérale ou parentérale

1. Indications de l'alimentation artificielle

1.1. Prise en charge de la dénutrition

Comme dans toute autre maladie, la nutrition artificielle peut être utilisée dans un but purement nutritionnel pour prévenir ou traiter une dénutrition chez les malades qui ne peuvent ou ne veulent s'alimenter suffisamment pour couvrir leurs besoins énergétiques et protéiques.

La nutrition artificielle est alors un support aux traitements classiques de la maladie.

Le plus souvent, on ne fait appel à ces techniques d'assistance nutritionnelle qu'après échec des mesures diététiques et de la supplémentation nutritionnelle orale et la nutrition entérale (NE) par sonde est toujours préférée à la nutrition parentérale (NP), tant que le tube digestif est fonctionnel, comme l'illustre l'arbre décisionnel ci-après.

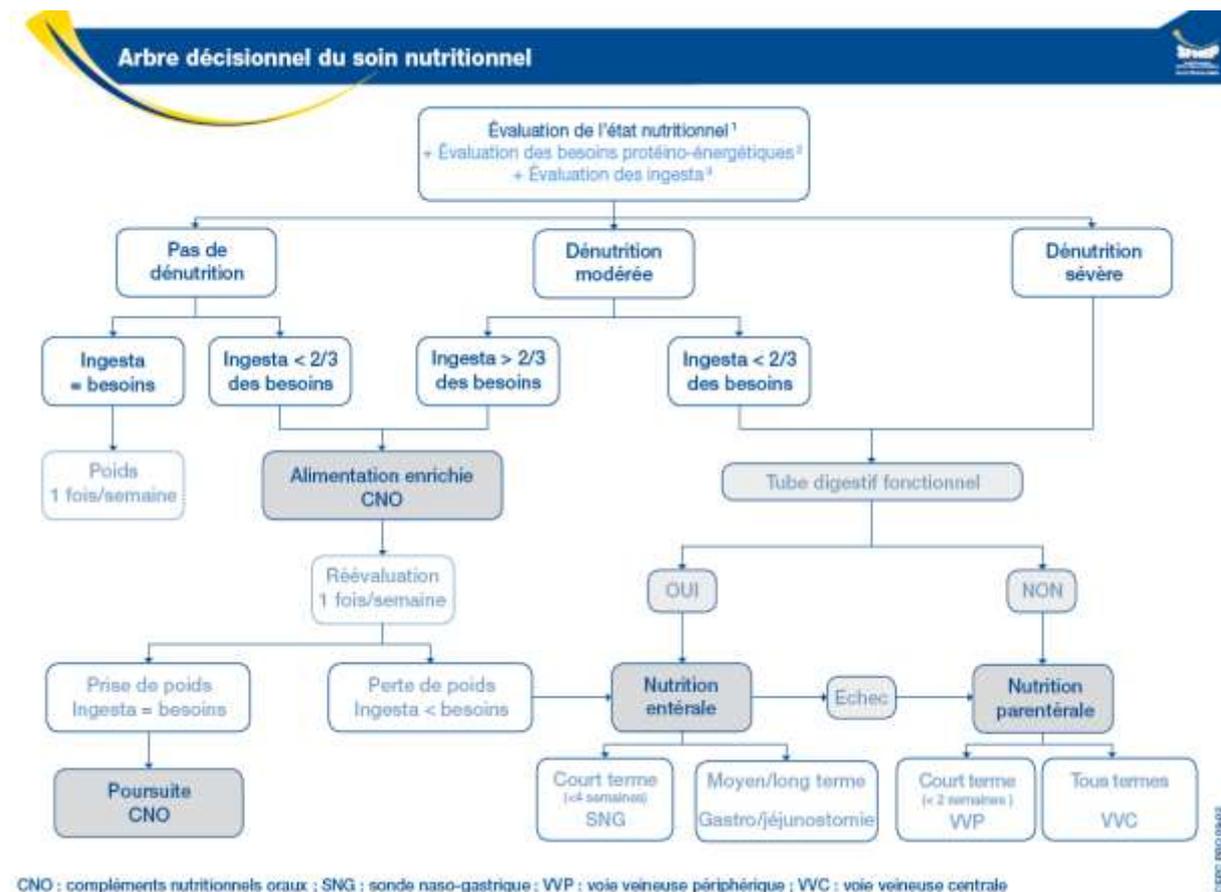


Figure 26 : Arbre décisionnel du soin nutritionnel (d'après la SFNEP) (110)

(1, 2 et 3 : se reporter à l'annexe 4)

En pratique, la voie entérale est de plus en plus utilisée même quand le tube digestif est déjà altéré, et on réserve la voie parentérale aux cas de malabsorptions graves, d'occlusions intestinales chroniques et/ou d'échec de la nutrition entérale.

Dans la maladie de Crohn près de 50 % des indications de la voie parentérale concernent des cas de syndromes du grêle court secondaires, le plus souvent, à des résections intestinales étendues ou répétées voire, plus rarement, à une poussée sévère de la maladie.

La nutrition artificielle permet, via l'amélioration du statut nutritionnel, une amélioration de la qualité de vie des patients dénutris.

C'est surtout chez l'enfant et l'adolescent que les bénéfices sont marqués en termes de croissance et de développement et la nutrition artificielle présente donc un grand intérêt dans le traitement du retard staturo-pondéral et / ou pubertaire. Cependant, pour être efficace dans ce cadre, elle doit absolument être débutée le plus tôt possible et on utilisera toujours de préférence une alimentation entérale nocturne associée à une alimentation orale normale pendant la journée pour permettre au patient d'avoir une vie sociale la plus normale possible.

(92) (94) (98) (111) (112)

1.2. Traitement de la maladie

Au cours de la maladie de Crohn, la nutrition artificielle a aussi des indications plus spécifiques et peut être utilisée en tant qu'outil thérapeutique à part entière pour traiter certaines poussées de la maladie.

La nutrition artificielle a en effet montré un effet favorable sur le processus inflammatoire et pour éteindre ou réduire l'activité de la maladie puisqu'elle permet d'obtenir une rémission dans 50 à 70 % des poussées modérées en trois à six semaines.

Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé et on distingue deux grandes hypothèses pour expliquer cette efficacité sur les poussées :

- un effet nutritionnel : stimulation de la synthèse protéique ou de l'immunité cellulaire, correction d'un trouble de la perméabilité intestinale
- un effet de « mise au repos du tube digestif » : exclusion d'antigènes, modification de la flore intestinale.

Cependant, cette seconde hypothèse est assez largement controversée en grande partie parce que la nutrition par voie parentérale n'est pas plus efficace que la voie entérale pour induire une rémission malgré une mise au repos plus marquée du tube digestif. **(88) (89)**

Chez l'adulte, la nutrition artificielle est significativement moins efficace que les corticoïdes pour traiter les poussées et n'est donc jamais utilisée en première intention : elle est réservée aux formes corticodépendantes ou corticorésistantes de la maladie.

De plus, l'essor récent des immunomodulateurs et des biothérapies a tendance à faire reculer un peu plus encore la place de l'assistance nutritionnelle dans le traitement de la maladie et on la réserve aujourd'hui aux échecs et contre indications de l'ensemble des traitements médicamenteux, anti TNF inclus. **(111) (112) (113)**

Chez l'enfant, en revanche, la nutrition entérale est aussi efficace que les corticoïdes pour le traitement des poussées et peut donc être une alternative intéressante aux corticoïdes, en particulier dans le traitement de première intention des enfants présentant des troubles de la croissance ou une dénutrition.

De plus, chez les enfants ne présentant ni trouble de la croissance ni dénutrition, on peut utiliser la nutrition artificielle pour le traitement des poussées résistantes aux traitements médicamenteux. (92) (111) (112)

Pendant les périodes de rémission la nutrition artificielle n'a pas montré d'effet bénéfique en dehors des situations où l'état nutritionnel est altéré et n'est donc pas recommandée comme traitement de maintien de la rémission.

2. Modalités d'administration

2.1. Nutrition entérale

La nutrition entérale consiste à administrer une alimentation équilibrée, de texture liquide et homogène, directement dans le tube digestif par l'intermédiaire d'une sonde selon deux grandes voies d'abord :

- par une sonde nasale qui sort par une narine et rejoint l'estomac (sonde naso-gastrique) ; le duodénum (sonde naso-duodénale) ou le jéjunum (sonde naso-jéjunale)
- par une sonde de stomie qui sort par l'orifice de stomie et rejoint l'estomac (gastrostomie) ou le jéjunum (jéjunostomie)

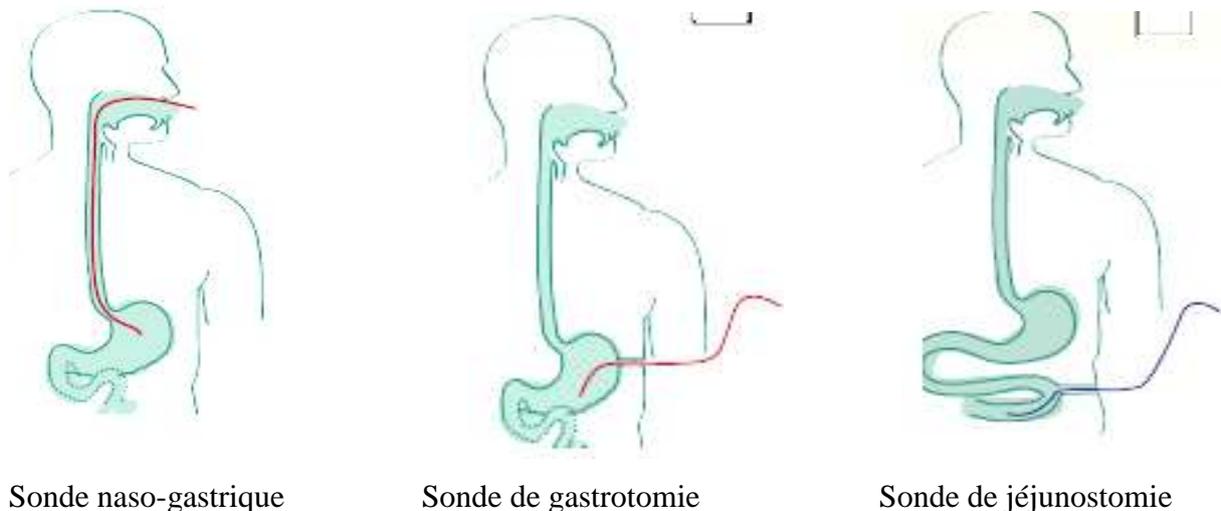


Figure 27 : Localisation des différentes sondes utilisées en NE (114)

Le choix entre l'une ou l'autre des voies d'abord se fait surtout en tenant compte de la durée prévue de la nutrition et on préfère recourir à une stomie dès lors que celle-ci dépasse un mois. En effet, cette technique est beaucoup plus confortable pour le patient et favorise le maintien d'une vie sociale, surtout dans le cadre d'une nutrition entérale à domicile (NEAD).

De même, on préfère amener les nutriments dans l'estomac plutôt que dans l'intestin car cette voie est beaucoup plus physiologique et plus facile à mettre en œuvre, l'estomac étant plus facile d'accès. Ainsi, le plus souvent aujourd'hui, les sondes de gastrostomie sont mises en place par voie endoscopique alors que les jéjunostomies restent encore couramment posées par voie chirurgicale. On réserve donc essentiellement le site intestinal aux cas où un reflux gastro-œsophagien important expose à un risque élevé d'inhalation.

Les solutés peuvent être administrés dans la sonde en bolus à l'aide d'une seringue ou de façon plus lente et régulière, par gravité ou à l'aide d'une pompe. L'utilisation de la pompe doit toujours être préférée car elle diminue les risques de complications digestives à type de diarrhées ou reflux gastro-œsophagien par rapport au bolus.

L'administration peut se faire de façon continue sur 24 heures ou de façon cyclique sur la journée (à la place des repas) ou la nuit (sur 10 à 14 heures). L'administration nocturne est particulièrement utile pour compléter une alimentation orale diurne insuffisante, notamment chez les enfants traités pour un retard de croissance.

Lors de l'administration de la nutrition et pendant l'heure qui suit, le patient doit être en position assise ou, au minimum, en position inclinée avec un angle de 30 degrés. Les patients qui souhaitent se déplacer pendant leur nutrition peuvent le faire en utilisant une pompe portable et un sac à dos adapté au transport de leur matériel.

La sonde doit être rincée à l'eau avant et après le passage du liquide nutritif de façon à limiter les risques d'obstruction.

Le volume d'eau consommé par le patient au cours de la journée doit être prescrit et l'eau utilisée pour le rinçage de la sonde doit être prise en compte dans le calcul.

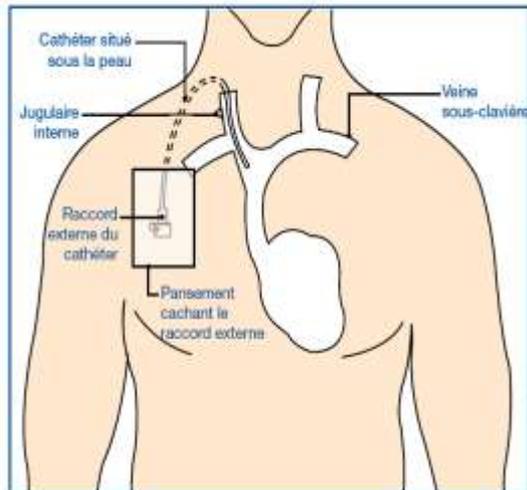
Si des médicaments doivent être administrés par la sonde il faut préférer les formes effervescentes ou les poudres et limiter au maximum les comprimés car leur broyage peut modifier leur biodisponibilité et ils risquent de boucher la sonde s'ils sont insuffisamment écrasés. (94) (114) (115)

2.2. Nutrition parentérale

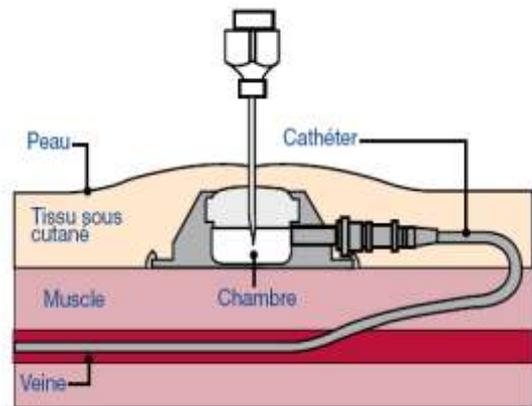
La nutrition parentérale consiste à administrer un mélange nutritif par voie intraveineuse selon deux grandes voies d'abord :

- la voie veineuse périphérique qui utilise un cathéter court placé de préférence dans les veines du dos de la main ou dans celles de l'avant bras. Elle impose un changement fréquent de point d'abord, toutes les 48 à 72 heures, et nécessite donc un bon capital veineux.

- la voie veineuse centrale qui utilise le plus souvent un cathéter à émergence cutanée placé dans le système cave supérieur voire un cathéter à chambre implantable s'il est déjà en place avant la NP (sa pose uniquement dans le but d'une NP n'est pas recommandée).



Cathéter à émergence cutanée



Cathéter à chambre implantable

Figure 28: Cathéters utilisés pour la NP par voie centrale (116)

La voie périphérique est réservée aux nutriments parentéraux d'une durée inférieure à trois semaines et on préfère la voie centrale au-delà de cette durée.

De plus, la voie centrale permet d'administrer des solutés hyperosmolaires puisque le débit dans la veine cave est élevé ce qui limite la toxicité veineuse.

A l'inverse, la voie périphérique est limitée aux produits d'osmolarité inférieure à 800 mosm/L pour réduire le risque d'inflammation des veines.

L'administration des nutriments peut, là aussi, se faire de façon continue ou, plus souvent, de façon discontinue et en particulier la nuit dans le cas des nutriments parentéraux à domicile (NPAD).

L'utilisation d'une pompe avec détecteur de bulles et alarmes (alarme de fin de perfusion et d'alimentation électrique) est indispensable en NP et toutes les pompes doivent répondre à des normes bien précises.

Le débit de perfusion doit être augmenté progressivement en début de perfusion et, de même, réduit progressivement à l'arrêt pour limiter les risques d'hypoglycémies.

Quel que soit l'abord, la manipulation du cathéter et de la ligne nutritive (branchement, débranchement, rinçage) doivent se faire dans des conditions d'asepsie rigoureuse, selon des protocoles validés et par du personnel informé et qualifié de façon à limiter au maximum le risque de complications, en particulier infectieuses.

Le cathéter doit être rincé avec du sérum physiologique ou de l'héparine avant et après le passage des nutriments.

En cas de traitement intraveineux associé il est recommandé d'utiliser un cathéter multivoies de façon à réserver une voie exclusivement à la nutrition et ainsi éviter tout risque d'incompatibilité. (94) (115) (117) (118)

3. Choix des produits

3.1. Produits de nutrition entérale

Les produits de NE sont généralement des produits sans saveur, sans lactose et sans gluten que l'on peut classer en fonction du degré d'hydrolyse des protéines qu'ils contiennent en deux grands groupes :

- les mélanges polymériques qui renferment des protéines et des glucides peu ou pas hydrolysés. Ils sont plus ou moins riches en énergie et en protéines ce qui permet de moduler les apports en fonction de l'état nutritionnel du malade et de son état d'agression, les besoins protéiques étant augmentés en situation d'agression. Certains d'entre eux sont enrichis en fibres pour pouvoir pallier aux troubles du transit fréquents au cours de la NE.

- les mélanges semi-élémentaires ou oligomériques qui renferment des protéines et des glucides partiellement hydrolysés et des triglycérides à chaîne moyenne ce qui permet une absorption directe dans l'intestin sans besoin d'une digestion intra-luminale complète.

Les mélanges élémentaires ou monomériques qui renfermaient des acides aminés et des mono ou disaccharides ne sont plus commercialisés en France.

La plupart des mélanges sont des mélanges ternaires qui renferment les trois grandes catégories de nutriments : glucides, lipides et protéines mais d'autres mélanges dits modulaires contiennent une classe de nutriments de façon prédominante (> 85 %) et ils servent alors à apporter un complément spécifique ou à préparer des mélanges adaptés.

Au cours de la maladie de Crohn l'efficacité des mélanges polymériques et des mélanges semi-élémentaires n'est pas significativement différente et on conseille donc l'utilisation des produits polymériques qui miment alors la composition classique d'un repas et permettent un apport en vitamines, minéraux et oligo-éléments correspondant aux recommandations habituelles.

Il existe aussi un mélange polymérique spécifique de la maladie de Crohn utilisable en NE ou comme SNO, le Modulen IBD[®], qui semble agir en modulant l'immunité grâce à sa richesse en une cytokine anti-inflammatoire le TGF β 2. (93) (105) (108) (111)

3.2. Produits de nutrition parentérale

Pour être utilisables les produits de NP doivent bien sûr être de qualité injectable, c'est à dire stériles et apyrogènes, et doivent fournir à la fois des macronutriments (glucides sous forme de glucose, lipides sous forme d'émulsions lipidiques et apport azoté sous forme d'acides aminés) et des vitamines, électrolytes et oligo-éléments.

Les produits peuvent se présenter en conditionnements unitaires avec un seul nutriment par contenant ou sous forme de mélanges préformés préparés par l'industrie ou, en cas de besoins plus spécifiques, sous forme de mélanges « à la formule » préparés par les pharmacies hospitalières.

L'utilisation de conditionnements unitaires augmente le nombre de manipulations et donc le risque d'infections et n'est par conséquent pas recommandée : on utilise principalement ces formes pour compléter des mélanges industriels ou pour fabriquer les mélanges « à la formule ».

Les mélanges industriels peuvent se présenter en flacons de verre ou, plus souvent aujourd'hui, en poches souples à un, deux ou trois compartiments. Ils renferment des mélanges binaires (acides aminés et glucides ou glucides et lipides) ou ternaires (acides aminés, glucides et lipides) et parfois aussi des électrolytes. En revanche, pour un problème de manque de stabilité, aucun mélange ne renferme de vitamines ou d'oligo-éléments et ces derniers doivent donc être systématiquement administrés en supplément. (117) (118)

4. Surveillance et complications

4.1. Nutrition entérale

Les principales complications de la NE sont des troubles du transit avec surtout des diarrhées au début et une constipation à long terme. Ces troubles doivent être dépistés et pris en charge rapidement par un traitement adapté (ralentisseurs du transit ou au contraire laxatifs) ou en modulant les apports de mélanges riches en fibres. D'autres troubles digestifs peuvent aussi survenir comme des douleurs abdominales, des ballonnements ainsi que des nausées ou vomissements.

Les autres complications sont surtout de type mécanique avec notamment le risque d'obstruction ou de déplacement de la sonde. Il est nécessaire de vérifier régulièrement la bonne position de celle-ci et d'effectuer des rinçages réguliers pour éviter ce genre de problèmes.

Les sondes nasales peuvent provoquer des épistaxis, sinusites ou encore otites et ces complications doivent être dépistées rapidement et il est notamment nécessaire de changer la sonde de narine en cas de douleur ou rougeur.

Enfin, la complication la plus grave concerne le risque de pneumopathie d'inhalation, c'est à dire de reflux du liquide nutritif dans les voies respiratoires, qui peut être limité en respectant la position assise et en préférant les débits lents et réguliers. L'existence d'une toux lors du passage du liquide nutritif doit faire évoquer un reflux.

Il est important de vérifier régulièrement l'efficacité de la NE par une surveillance du poids, des paramètres biologiques marqueurs d'une dénutrition (albumine notamment) et de l'état hydro électrolytique, clinique et biologique (pli cutané, œdèmes, diurèse, ionogramme). (115) (118)

4.2. Nutrition parentérale

Les complications de la NP peuvent être mécaniques, infectieuses ou métaboliques et sont potentiellement graves.

On peut notamment observer des complications liées au cathéter avec un risque d'infection de celui-ci mais aussi d'obstruction, de thrombose ou de pneumothorax.

Les complications métaboliques peuvent être des troubles hydro-électrolytiques, des troubles du métabolisme glucidique ou lipidique ou encore des carences en vitamines ou oligo-éléments et un suivi biologique régulier est donc nécessaire.

Les complications psychologiques ne doivent pas non plus être négligées et il faut donc proposer un suivi aux patients voire un traitement antidépresseur.

La surveillance de la NP est importante et comprend une surveillance clinique avec notamment un contrôle régulier du poids et de l'absence de fièvre mais aussi biologique. Il est notamment nécessaire de contrôler quotidiennement l'ionogramme sanguin et urinaire ainsi que la glycémie. D'autres contrôles doivent être effectués de façon plus espacée comme par exemple un contrôle de la NFS et de la calcémie deux fois par semaine ; un bilan d'hémostase une fois par semaine ou encore un bilan lipidique complet une fois par mois. **(115)**

D - Modulation de l'inflammation par les nutriments

Il a été démontré, *in vitro* et parfois *in vivo* chez l'animal, que certains nutriments spécifiques pouvaient moduler la sévérité du processus inflammatoire et donc améliorer l'efficacité des traitements nutritionnels : c'est le concept de pharmaco-nutrition ou d'immuno-nutrition.

Ces nutriments agissent notamment en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires (acides gras $\omega 3$) ; en apportant des cytokines anti-inflammatoires (TGF $\beta 2$) ou en rétablissant l'écologie bactérienne au niveau intestinal (probiotiques et prébiotiques). Ils peuvent être ajoutés dans certains SNO ou, en plus grande proportion, dans des produits de nutrition artificielle. De nombreuses recherches sont en cours dans ce domaine, dont les patients sont souvent informés, et il semble important de faire le point sur les faits établis et les simples allégations pour conseiller au mieux les malades. **(89) (106)**

1. Acides gras de la série $\omega 3$

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) de la série $\omega 3$, c'est à dire l'EPA et le DHA, ont des propriétés hypolipémiantes mais aussi un effet sur la réponse inflammatoire et immunitaire qui a conduit à proposer leur utilisation dans le cadre de la maladie de Crohn, et ce d'autant plus que certains travaux suggèrent une certaine carence en ces acides gras essentiels chez les malades.

En effet, ces AGPI semblent intéressants puisqu'ils permettent de diminuer la production de médiateurs de l'inflammation et particulièrement les prostaglandines mais aussi certaines cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α .

L'EPA et le DHA sont présents naturellement dans les huiles de poisson et on a envisagé une supplémentation orale des malades à l'aide de gélules renfermant ces deux acides gras (Maxepa[®] notamment) mais les résultats des études réalisées se sont révélés assez décevants et on ne peut donc pas, à l'heure actuelle, recommander l'emploi de ces spécialités riches en EPA et DHA pour le maintien de la rémission.

De même, en nutrition artificielle, des solutions riches en oméga 3 ont été proposées (Impact[®] par voie entérale ou Omegaven[®] par voie parentérale) mais on ne dispose pas à l'heure actuelle de preuves de leur supériorité par rapport aux produits classiques ce qui limite leur emploi.

Enfin, certains SNO riches en oméga 3 existent (Prosure[®], Forticare[®] ...) mais doivent encore être évalués dans le cadre des MICI avant de pouvoir être conseillés. (89) (113)

2. Acide gras à courte chaîne : le butyrate

Le butyrate est un acide gras à courte chaîne qui constitue la principale source d'énergie du colonocyte et dont la concentration colique semble diminuée au cours de la maladie de Crohn. Il est produit dans la lumière colique par fermentation bactérienne à partir de substrats dits butyrogènes.

Cet acide gras possède de nombreux effets physiologiques notamment sur l'immunité locale mais aussi sur la motricité ou encore sur la différenciation et la prolifération cellulaire d'où l'idée d'apporter du butyrate pour traiter les malades porteurs d'une MICI.

Par voie orale, le butyrate est très rapidement absorbé par l'intestin ce qui limite son intérêt et des recherches sont en cours pour tenter de résoudre ce problème (systèmes galéniques adaptés ou recours à des aliments butyrogènes comme des amidons résistants ou des graines de *Plantago ovata*). (113)

3. Glutamine

La glutamine est un acide aminé dit « conditionnellement essentiel » c'est à dire que dans certaines situations pathologiques, et notamment dans le cadre des MICI, son utilisation est telle que les apports alimentaires habituels et les réserves de l'organisme ne suffisent plus toujours à couvrir ces besoins augmentés.

C'est un substrat de choix pour l'entérocyte et les cellules immunocompétentes, et notamment les lymphocytes, et des travaux chez l'animal ont montré une amélioration de certaines MICI expérimentales en cas d'alimentation entérale enrichie en glutamine ce qui a conduit à envisager son utilisation en nutrition artificielle humaine.

Cependant, les études menées chez l'homme sont rares et assez décevantes puisqu'elles ne montrent ni amélioration de la perméabilité intestinale, ni amélioration nutritionnelle biologique ou clinique ce qui limite pour l'instant l'intérêt des produits enrichis en glutamine. **(89) (113)**

4. TGF β 2

Le TGF β 2 est une cytokine présente naturellement dans le lait et qui possède des propriétés anti-inflammatoires, immuno-régulatrices et de régulation de la croissance cellulaire et de la cicatrisation.

Au cours de la maladie de Crohn sa concentration est diminuée chez les malades ce qui pourrait participer à l'entretien de l'inflammation digestive et a conduit les laboratoires Nestlé à élaborer un produit de nutrition orale et entérale riche en TGF β 2 : le Modulen IBD[®].

Ce produit, utilisable chez l'adulte et l'enfant, a surtout fait la preuve de son efficacité chez l'enfant : il a permis d'obtenir une rémission clinique chez 79 % des enfants ayant reçu ce produit par voie orale pendant huit semaines avec une diminution significative des cytokines pro-inflammatoires dans la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon. De plus, ce produit a été globalement bien accepté par voie orale et bien toléré ce qui augmente encore son intérêt.

Cependant, les études chez l'adulte et les études comparant son efficacité à des produits polymériques standard manquent encore pour pouvoir conseiller l'utilisation systématique de Modulen IBD[®] plutôt que d'un produit de nutrition clinique standard aux patients porteurs d'une maladie de Crohn. **(89) (108) (113)**

5. Probiotiques et prébiotiques

Le rôle d'agents infectieux est souvent évoqué dans la physiopathologie de la maladie de Crohn ce qui a conduit à envisager l'utilisation de probiotiques ou de prébiotiques pour modifier l'écosystème intestinal des patients.

Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes non pathogènes qui, ingérés vivants, exercent une influence positive sur la santé ou la physiologie de l'hôte qui les ingère. Pour être utilisés les microorganismes doivent pouvoir rester vivants dans l'intestin grêle et le côlon où ils exercent leur activité selon des mécanismes encore mal connus : amélioration de l'équilibre de la flore intestinale, rôle de barrière mécanique ou fonctionnelle vis-à-vis des bactéries pathogènes ou encore modulation de la réponse immunitaire intestinale.

Les prébiotiques sont définis comme des ingrédients non digestibles (le plus souvent des oligosaccharides), qui stimulent de manière sélective la multiplication ou l'activité d'un groupe bactérien ou d'un nombre limité de groupes bactériens au niveau du côlon susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte.

A l'heure actuelle les prébiotiques utilisés sont essentiellement des substrats bifidogènes c'est à dire capables d'augmenter les populations coliques de bifidobactéries.

Les probiotiques et prébiotiques ont permis d'améliorer ou de prévenir des colites expérimentales chez l'animal mais chez l'homme les preuves de leur efficacité sont encore très faibles.

En effet, les probiotiques ont été testés sous forme de « médicaments » mais le niveau de preuve de leur efficacité reste très médiocre puisque les résultats des études étaient négatifs ou bien portaient sur des effectifs trop faibles pour pouvoir en tirer des recommandations générales.

De plus, on a aussi envisagé d'introduire certains probiotiques, en particulier des bactéries lactiques ou des bifidobactéries, dans des aliments fonctionnels (laits maternisés, laits fermentés...) ou dans des solutions de NE mais leurs effets sur la santé dans ce cadre sont encore très hypothétiques.

De même, les preuves de l'efficacité des prébiotiques sont très faibles et ne permettent donc pas de conseiller leur emploi pour l'instant. **(89) (113)**

En résumé on peut donc dire que le concept d'immuno-nutrition est sans aucun doute un concept d'avenir qui permettra probablement d'améliorer l'efficacité et la tolérance des traitements nutritionnels. Cependant, d'autres études sont nécessaires en particulier pour déterminer les sous groupes de patients chez qui ces nutriments spécifiques pourraient être réellement bénéfiques et leurs modalités optimales d'utilisation.

Les patients ayant entendu parler de ces nutriments pourraient être tentés de consommer de grandes quantités de produits laitiers renfermant des probiotiques ou des huiles riches en oméga 3 et il est donc nécessaire de leur rappeler que les preuves d'efficacité sont encore très faibles et qu'ils doivent suivre un régime le plus équilibré possible.

V – VIVRE AVEC UNE MALADIE DE CROHN AU QUOTIDIEN

L'existence d'une maladie de Crohn peut modifier la vie quotidienne des patients en raison des symptômes qu'elle entraîne, aussi bien au niveau gastro-intestinal qu'au niveau général, mais aussi de ses répercussions psychologiques et sociales.

Cependant, il est nécessaire de rassurer les patients en leur rappelant que l'amélioration des moyens thérapeutiques permet à l'heure actuelle de limiter les récurrences et que, le plus souvent, ils pourront exercer une activité professionnelle, avoir des loisirs mais aussi, s'ils le souhaitent, avoir des enfants.

Le principal conseil que l'on peut donner à ces malades est de ne pas s'isoler mais au contraire de partager leurs soucis avec leur entourage familial et leurs amis mais aussi avec les professionnels de santé qui les entourent et notamment leur pharmacien. **(119)**

1. Maladie de Crohn et vie professionnelle

Les malades se demandent souvent si, malgré leur maladie, ils pourront exercer une activité professionnelle normale ou s'ils devront choisir un métier en fonction de leur maladie ou du moins adapter leur rythme de travail à celle-ci.

La plupart des malades sera capable, du moins en période de rémission, de mener à bien une carrière professionnelle réussie et il n'y a, a priori, aucune profession interdite par la maladie en dehors de celles nécessitant des efforts physiques importants et constants qui seront sans doute difficiles à exercer.

Cependant, il est vrai que l'existence de la maladie et la survenue souvent imprévisible des poussées peuvent être à l'origine d'arrêts de travail itératifs susceptibles d'entraîner des difficultés professionnelles. **(119) (120)**

Au moment de l'embauche, il appartient au malade de décider s'il doit ou non parler de sa maladie à son employeur car rien dans le code du travail ne l'oblige à révéler ce genre d'informations. A l'inverse, si le malade souhaite parler de sa maladie mais est inquiet des répercussions éventuelles il faut le rassurer en lui rappelant que toute discrimination liée aux antécédents pathologiques est interdite.

Quand le malade décide de ne pas parler de son état de santé et que l'employeur demande à vérifier sa couverture sociale il peut être utile de demander une attestation de sécurité sociale ne mentionnant pas la prise en charge à 100% de la maladie ce qui est un droit puisque ce type d'information relève du secret médical.

De même, lors de la visite médicale d'embauche, le malade peut choisir de parler ou non de sa maladie au médecin du travail mais il est parfois difficile dans ce cadre de cacher toute une partie de ses antécédents médicaux. Il semble important d'être honnête avec cet interlocuteur puisque c'est lui qui sera chargé d'évaluer l'aptitude physique des salariés à exercer leur activité et qu'il est, de toute façon, soumis au secret professionnel et ne pourra donc révéler aucune information médicale à l'employeur. **(119) (120)**

En période de poussée de la maladie, il est fréquent que les symptômes ou la fatigue liés à la maladie obligent les malades à recourir à des arrêts de travail de façon plus ou moins fréquente.

Pendant ces périodes, le salarié continue à être rémunéré grâce aux indemnités journalières versées par la Sécurité Sociale et, dans la très grande majorité des cas, son emploi reste « protégé » puisque la simple absence pour maladie ne constitue pas un motif valable de licenciement.

Cependant, cette durée de protection de l'emploi est variable, selon les conventions collectives mais aussi l'ancienneté ou le statut du salarié, et de très rares licenciements ont pu être prononcés pendant un arrêt maladie quand l'absence du salarié entraînait une véritable désorganisation ou baisse de production pour l'entreprise.

Au-delà de six mois d'arrêt de travail le salarié entre dans la catégorie « maladie de longue durée » et est alors soumis à un suivi régulier de son état de santé par le médecin conseil de la Sécurité Sociale pour pouvoir continuer à percevoir ses indemnités. **(119) (120)**

Après un arrêt maladie, surtout si celui-ci a été prolongé (en moyenne au-delà de 21 jours), le salarié peut être amené à se soumettre à une visite médicale avec le médecin Conseil et avec le médecin du travail qui détermineront s'il est apte à reprendre son emploi. Le salarié sera généralement jugé apte à reprendre son travail s'il n'a pas perdu plus du 2 / 3 de ses capacités de travail.

Dans certains cas, le salarié peut être jugé apte à une reprise mais demeurer très fatigable et la reprise de travail peut alors se faire à temps partiel grâce au « mi-temps thérapeutique » à condition que l'employeur soit d'accord. Cette solution, qui n'est dans tous les cas que transitoire, peut permettre au salarié de se réadapter tranquillement à son travail.

Lorsque le salarié est jugé inapte à reprendre son travail antérieur l'entreprise est tenue, dans la mesure du possible, de lui proposer un reclassement ou bien elle doit procéder à son licenciement et lui verser des indemnités. **(119) (120)**

Chez certains malades, heureusement rares, les conséquences de la maladie sont telles qu'elles affectent leurs capacités à exercer un emploi et ils doivent alors être déclarés en état d'invalidité. C'est notamment le cas le plus souvent au-delà de trois ans de « maladie de longue durée ».

On distingue trois grandes catégories d'invalides selon le degré d'autonomie des patients :

- la catégorie 1 pour les patients qui sont capables d'exercer une activité rémunérée mais pas n'importe laquelle et uniquement à temps partiel

- la catégorie 2 pour les patients incapables d'exercer une activité professionnelle quelconque

- la catégorie 3 pour les patients qui non seulement ne peuvent pas travailler mais nécessitent en plus l'assistance d'une tierce personne

En fonction de l'évolution de leur état de santé les patients sont susceptibles de changer de catégorie d'invalidité. **(119) (120)**

2. Maladie de Crohn et droits des malades

Le fait de vivre avec une maladie chronique peut entraîner au quotidien quelques difficultés notamment d'ordre financier à cause du coût du traitement, de la difficulté à avoir des revenus réguliers en cas d'arrêts de travail fréquents ou encore des difficultés à souscrire un prêt pour pouvoir investir.

Pour pouvoir faire face à ces difficultés les malades disposent tout de même d'un certain nombre de droits et des dispositifs ont été mis en place pour leur permettre d'avoir une vie la plus « normale » possible. **(119) (121)**

La maladie de Crohn nécessite des soins fréquents et de longue durée qui peuvent être pris en charge à 100 % par la Sécurité Sociale puisque les MICI font partie de la liste des affections de longue durée (ALD) ouvrant droit à cette prise en charge.

Toute maladie de Crohn dont le diagnostic est établi avec certitude peut bénéficier de cette prise en charge et seules les formes opérées et « blanchies » chirurgicalement qui ne récidivent pas dans les deux ans qui suivent l'opération peuvent perdre ce bénéfice.

La demande de prise en charge doit être effectuée auprès de la caisse dont dépend le malade par l'intermédiaire du médecin traitant. Cette mise en ALD n'est pas définitive et la demande doit donc être renouvelée régulièrement.

Seuls les actes et prestations en lien direct avec la maladie chronique sont concernés par cette prise en charge à 100 % : le médecin établit un protocole de soins avec une liste précise de ces soins. Tous les autres traitements sans lien avec cette maladie seront remboursés aux taux habituels. **(119) (121)**

Les malades peuvent être amenés à recourir à une assurance complémentaire santé pour la prise en charge des soins non liés à leur maladie de Crohn.

Dans ce cas, il est indispensable de parler de sa maladie à son assureur sous peine de voir, par la suite, le contrat déclaré nul pour cause de dissimulation volontaire d'informations. Cependant, face à ce type d'informations les prix des mutuelles peuvent très vite devenir prohibitifs et il est donc indispensable de mettre les différentes compagnies en concurrence pour pouvoir obtenir de meilleurs prix.

Si aucune mutuelle classique n'accepte de prendre ces malades en charge ils peuvent faire éventuellement appel à la mutuelle Intégrance qui a été créée spécialement pour les personnes handicapées. **(119) (121)**

Pendant les périodes d'arrêt de travail les salariés ont le droit, comme nous l'avons déjà évoqué, de percevoir des indemnités journalières versées par la Sécurité Sociale. Ces indemnités sont versées tous les 10 à 15 jours et sont éventuellement complétées par une somme versée par l'employeur, selon les conventions collectives. Les malades doivent être informés du fait que ces indemnités ne sont pas à déclarer aux impôts.

En cas d'invalidité, les malades perçoivent une pension d'invalidité dont le montant est variable selon la catégorie d'invalidité (de 250 € à 980 € par mois environ). Cette pension est accessible uniquement aux personnes de moins de 60 ans justifiant d'au moins douze mois d'immatriculation à la Sécurité Sociale à la date d'interruption de travail.

Les patients qui ne peuvent bénéficier de cette pension d'invalidité mais ont un handicap reconnu peuvent percevoir l'Allocation Adulte Handicapé en effectuant une demande auprès de la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées). Ces personnes auront accès, par la même occasion, à la carte d'invalidité et aux avantages qui en découlent (priorité dans les transports, exonération de la taxe sur la télévision, demi-part supplémentaire pour le calcul de l'impôt...) (119) (121)

Lorsque les malades souhaitent effectuer un emprunt auprès d'une banque cette dernière exige une assurance vis-à-vis des différents aléas de la vie.

Les malades doivent donc se soumettre à un questionnaire relatif à leur état de santé et il est vivement recommandé d'être honnête quant à ses antécédents médicaux pour éviter les ennuis par la suite.

Malheureusement, l'existence d'une maladie chronique peut inciter l'assureur à demander une surprime pour couvrir le risque médical voire même, à l'extrême, à refuser de couvrir le risque et dans ce cas le prêt risque d'être refusé.

Dans ces situations, les malades peuvent être amenés à contacter différents assureurs de façon à trouver ceux qui permettent de souscrire une assurance sans pour autant exiger des sommes inacceptables.

Les patients qui rencontrent de grandes difficultés pour emprunter doivent être informés de l'existence de la convention Aeras qui permet de « s'assurer et emprunter avec un risque aggravé de santé ». Cette convention oblige les banquiers et assureurs à faire preuve de transparence vis-à-vis des malades et est censée limiter les abus. Ainsi, on impose aux banques un délai pour rendre leur réponse, tout refus doit être motivé, une médiation doit être proposée en cas de litige et surtout la surprime d'assurance est limitée. (119) (121) (122)

3. Maladie de Crohn et loisirs

En dehors des périodes de poussée de la maladie où la fatigue est souvent telle que les patients n'envisagent même pas de pratiquer une activité physique ou de partir en voyage il est fréquent que les malades se demandent quelles sortes de loisirs ils peuvent pratiquer sans risquer de réveiller leur maladie.

En matière de sport, il n'y a aucun sport totalement contre indiqué par la maladie et le choix des malades de pratiquer un sport plutôt qu'un autre peut donc se faire en tenant compte uniquement de leurs goûts personnels.

Cependant, il semble utile de conseiller aux malades en sortie de poussée de reprendre une activité physique de manière progressive en privilégiant les sports peu violents (marche, natation, vélo...) avant d'envisager éventuellement de pratiquer des sports plus violents (tennis, sports de combat...).

De plus, chez les malades ayant subi une intervention chirurgicale avec laparotomie il faut tout de même rappeler que la pratique du sport est totalement contre indiquée dans le mois qui suit l'opération et la reprise par la suite doit être très progressive, en limitant au maximum les sports violents. (123) (124)

En matière de voyages les questions des patients concernant les destinations à éviter et les précautions particulières à prendre avant le départ sont nombreuses. En réalité, il faut rassurer les patients en leur disant que, en dehors des périodes de poussées où les voyages doivent être évités, la maladie n'impose pas de restrictions particulières.

On peut toutefois conseiller aux malades d'aller consulter leur médecin avant le départ de façon à s'assurer que le traitement d'entretien de leur maladie est bien adapté. Par la même occasion, le médecin pourra effectuer les vaccinations rendues nécessaires par certaines destinations, à condition que celles-ci ne soient pas contre indiquées par un traitement immunosuppresseur (cas des vaccins vivants atténués).

De plus, il est nécessaire avant le départ de se munir d'une quantité suffisante de médicaments pour la totalité du séjour et il est judicieux de conseiller aux patients d'emmener avec eux la dernière ordonnance et les notices des médicaments pour limiter les problèmes à la douane. Le pharmacien peut être amené à donner aux patients les noms de leurs traitements en DCI pour que ceux-ci puissent se les procurer plus facilement à l'étranger en cas de besoin. On peut aussi leur conseiller de garder leur traitement dans un bagage à main qu'ils garderont avec eux lors du voyage en avion plutôt que dans la soute à bagages où le risque de perte est plus grand.

Le risque de rechute n'est pas augmenté par le voyage et il est important de rassurer les patients à ce sujet en insistant sur le fait que la survenue d'une éventuelle turista ne prédispose pas à une poussée ultérieure de la maladie. Il n'existe aucun traitement préventif à proposer aux patients avant le départ et seuls les conseils habituels en matière d'hygiène (lavage régulier des mains, utilisation d'eau en bouteille, pas de crudités...) s'appliquent.

Enfin, dans cette situation il semble indispensable de souscrire une assurance annulation et une assurance rapatriement pour parer à toute éventualité et ce d'autant plus si le patient se rend dans un pays faiblement médicalisé. (123) (124)

4. Maladie de Crohn et grossesse

La maladie de Crohn touche de nombreux sujets jeunes et par conséquent en âge d'avoir des enfants ce qui explique que des questions relatives à la grossesse soient fréquemment posées par les malades.

Ces questions sont nombreuses et peuvent concerner l'impact de la maladie et / ou des traitements sur la fertilité ; le déroulement de la grossesse et les modalités d'accouchement ; les médicaments utilisables pendant la grossesse ou encore le risque éventuel de transmettre la maladie aux enfants à naître. (125)

4.1. La fertilité

Chez les femmes atteintes de MICI on observe une baisse de 20 à 40 % du nombre de grossesses par rapport à la population générale mais il semble que cette diminution soit essentiellement liée à une crainte de ces femmes de démarrer une grossesse plutôt qu'à une baisse de leur fertilité.

En effet, globalement la fertilité de ces femmes ne diffère pas de façon significative de la population générale et seul un petit groupe de patientes est concerné par un risque accru de stérilité : celles ayant une maladie de Crohn active au moment du désir de grossesse et celles ayant des antécédents de chirurgie.

En période de poussée, l'inflammation et parfois la dénutrition associée peuvent être à l'origine d'une baisse de la fertilité avec souvent des cycles irréguliers voire une aménorrhée chez les patientes pendant ces périodes.

Parmi les gestes chirurgicaux exposant à un risque élevé de stérilité il faut surtout citer les colectomies totales avec anastomose iléo-anale ce qui conduit à conseiller de façon systématique, tant que l'état du rectum le permet, la réalisation d'une anastomose iléo-rectale chez toute femme jeune désireuse de grossesse. (125) (126) (127) (128)

Chez les hommes atteints de MICI la fertilité ne semble pas affectée par la maladie elle-même mais certains traitements, en revanche, peuvent la modifier, le plus souvent de façon réversible à l'arrêt du traitement.

Ainsi, on observe une stérilité réversible (par oligospermie et modification de la morphologie et de la motilité des spermatozoïdes) chez certains hommes traités par sulfasalazine ce qui n'est pas le cas avec les autres dérivés salicylés qui sont donc préférables chez les hommes désireux d'avoir des enfants.

De même, le méthotrexate peut provoquer une stérilité réversible chez certains hommes. De plus, il est vivement recommandé d'interrompre un traitement par méthotrexate au moins trois mois avant la date de conception souhaitée pour limiter le risque tératogène pour le futur fœtus. (125)

4.2. La grossesse et l'accouchement

L'impact de la maladie sur le déroulement de la grossesse dépend essentiellement de l'activité de la maladie, au moment de la conception et durant la grossesse.

Lorsque la maladie reste quiescente, la majorité des femmes aura une grossesse normale ce qui explique que l'on conseille à ces femmes d'attendre d'être en rémission depuis au moins un an avant de débiter une grossesse. Cependant, même en période de rémission, il existe une faible augmentation du risque de prématurité légère et d'hypotrophie chez le nouveau né qui justifie une surveillance obstétricale attentive lors du troisième trimestre de grossesse.

Lorsque la maladie est active, on observe un risque important d'arrêt spontané et précoce de la grossesse ainsi que de retard de croissance intra-utérin et de prématurité sévère et il est donc justifié d'effectuer une surveillance médicale et obstétricale plus étroite que pour la population générale.

Quelle que soit l'activité de la maladie, le risque de malformations congénitales n'est pas différent de celui de la population générale. (125) (128) (129)

La grossesse peut aussi, inversement, exercer une influence sur l'évolution de la maladie et, là encore, l'activité de la maladie au moment de la conception joue un rôle majeur.

Lorsque la maladie est en rémission au moment de la conception elle le reste tout au long de la grossesse dans la majorité des cas (environ 70 % des cas) et quand une rechute survient c'est alors le plus souvent au cours du premier trimestre de grossesse ou bien dans le post-partum.

Lorsque la maladie est active au moment de la conception l'évolution est très aléatoire avec environ un tiers des femmes qui évoluent vers la rémission, un tiers dont la maladie s'aggrave et les autres chez qui la maladie reste stable tout au long de la grossesse.

Dans l'ensemble, on considère que la grossesse ne modifie pas de façon significative l'histoire naturelle de la maladie. (125) (128)

La majorité des patientes menant leur grossesse à terme pourront accoucher par voie basse et le recours à la césarienne ne sera envisagé que chez les femmes chez qui la continence fécale risque d'être menacée par l'accouchement (en dehors des indications obstétricales classiques des césariennes). On discutera donc d'un recours à une césarienne chez les femmes ayant des antécédents d'anastomose iléo-anale et chez celles ayant des lésions anopérinéales actives au moment de l'accouchement. De même, l'épisiotomie doit être discutée au cas par cas et évitée autant que possible afin de limiter le risque de fistule recto-vaginale. (125) (129)

4.3. Médicaments et grossesse

La plupart des médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Crohn traversent le placenta et les études concernant leur sécurité d'emploi au cours de la grossesse sont rares ce qui peut être inquiétant pour les patientes.

Cependant, il a été établi qu'il était beaucoup plus risqué pour la mère et le fœtus de laisser persister une maladie active que de poursuivre un traitement médicamenteux préalablement efficace ce qui justifie souvent de poursuivre un traitement au cours de la grossesse.

La plupart des médicaments efficaces dans la maladie de Crohn peuvent être utilisés au cours de la grossesse en cas de nécessité même si leur innocuité n'est pas toujours parfaitement établie. (125) (127) (Tableau 7)

Autorisés	Innocuité moins bien établie	Contre-indiqués
Prednisone-Prednisolone Sulfasalazine 5-ASA jusqu'à 2 g/j Lopéramide Métronidazole	Budésonide 5-ASA > 2 g/j Azathioprine Ciclosporine Infliximab	Méthotrexate* Thalidomide* Ciprofloxacine

* Contre-indiqués également chez l'homme.

Tableau 7 : Traitements médicamenteux utilisables pendant la grossesse (127)

Les corticoïdes peuvent être utilisés au cours de la grossesse puisqu'ils sont rapidement dégradés par une enzyme placentaire, en particulier la prednisone et la prednisolone qui doivent donc être privilégiés. Il est tout de même recommandé de limiter les doses au moment de la date prévue de l'accouchement. L'innocuité du budésônide est moins bien établie et ce dernier doit donc être utilisé avec précaution pendant la grossesse.

Les dérivés salicylés peuvent aussi être utilisés sans problème, quelle que soit la dose pour la sulfasalazine et jusqu'à une dose de 2 grammes par jour pour les autres dérivés, à condition toutefois de prescrire une supplémentation systématique en acide folique pour limiter les risques de défaut de fermeture du tube neural.

L'usage des immunosuppresseurs (méthotrexate mis à part) et des biothérapies devra être discuté au cas par cas puisque leur innocuité n'est pas parfaitement établie, en particulier à long terme chez les enfants ou petits enfants des femmes traitées. Le choix de poursuivre ou non ce type de traitement se fera donc en tenant compte, d'une part, des risques éventuels de ces traitements et, d'autre part, des risques de rechute en cas d'arrêt de ces traitements : le rapport bénéfice / risque doit être évalué avec attention avant de prendre une décision.

En cas de manifestations anopérinéales l'emploi d'antibiotiques sur de courtes durées doit être discuté en privilégiant toujours le métronidazole qui n'a jamais montré de toxicité pour le fœtus. Le recours aux quinolones en revanche expose à un risque d'arthropathies chez les enfants à naître et doit donc être évité même si certaines études ont montré que leur emploi lors du premier trimestre de grossesse ne présentait a priori pas de risques pour le fœtus.

Le seul médicament absolument contre indiqué, à la fois pendant la grossesse mais aussi au moment de la conception, est donc le méthotrexate qui doit être arrêté au moins neuf semaines avant de débuter une grossesse en raison de son risque tératogène. Si, malgré l'obligation de contraception efficace pendant ce type de traitement, une grossesse survient il est nécessaire de stopper immédiatement le traitement et de discuter d'un éventuel avortement eugénique. (125) (127) (128)

4.4. Le risque de transmission aux enfants

L'une des craintes exprimée par les malades avant d'envisager une grossesse concerne le risque de transmettre la maladie à leur descendance et ce d'autant plus que l'on sait qu'il existe des « familles de MICI ».

Cependant, il faut rassurer les patients en leur rappelant que ce risque est relativement faible et n'est donc pas un motif suffisant pour s'abstenir de grossesse et encore moins pour interrompre une grossesse débutante. En effet, on estime que seuls 1 à 3 % des enfants développeront la maladie tant qu'un seul des parents est atteint. En revanche, quand les deux parents sont atteints ce risque est très largement supérieur puisqu'on estime qu'environ un tiers des enfants développeront la maladie.

A l'heure actuelle on ne dispose d'aucun traitement préventif à proposer aux enfants de malades ni aucune méthode permettant de prédire à l'avance si l'enfant sera malade ou non (la recherche de mutations génétiques notamment est sans intérêt). (125) (127)

5. Maladie de Crohn et traitements intercurrents

A côté du traitement de la maladie de Crohn elle-même les patients peuvent être amenés à prendre d'autres traitements pour traiter des pathologies intercurrentes ou les petits maux du quotidien et il est fréquent que les malades demandent à leur pharmacien si la prise de certains médicaments est contre indiquée par leur maladie. En réalité, la plupart des médicaments peuvent être utilisés sans précautions particulières et seuls un petit nombre doivent être utilisés un peu plus prudemment, après avoir évalué avec précision le rapport bénéfice / risque.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS (dérivés salicylés mis à part) peuvent être à l'origine d'ulcérations ou d'hémorragies intestinales et coliques et des cas de rechutes de la maladie de Crohn ont été décrits chez des patients traités par AINS. De plus, on a aussi observé des cas de rectites chez des patients traités avec des suppositoires d'AINS.

Il n'existe aucune étude permettant de montrer avec certitude que la prescription d'AINS expose à un risque accru de rechute de la maladie mais ces observations justifient de limiter au maximum l'utilisation de ces derniers. On préfère les réserver aux cas où leur emploi semble être indispensable au confort du patient, notamment dans le cadre des manifestations articulaires associées aux MICI qui sont parfois très invalidantes. **(130)**

Le rôle de la pilule contraceptive dans l'apparition et le maintien de la maladie de Crohn a été évoqué et certaines femmes, informées de cette hypothèse, hésitent à utiliser ce mode de contraception. Cependant, il est important de les rassurer en leur rappelant qu'il n'existe aucune preuve scientifique justifiant de se priver de ce mode de contraception si elles souhaitent l'utiliser. **(130)**

Les malades sont régulièrement amenés à effectuer des coloscopies pour surveiller l'évolution de leur maladie ce qui nécessite bien sûr d'effectuer une préparation colique. Pour cela il faut éviter l'emploi de produits renfermant du phosphate de sodium car celui-ci peut provoquer l'apparition de pseudo-lésions de la muqueuse colique qui pourraient être confondues avec d'authentiques lésions de MICI. **(130)**

La maladie de Crohn en elle même ne contre indique aucun vaccin, qu'ils soient inactivés ou vivants atténués. En revanche, ces vaccins vivants atténués sont contre indiqués chez les patients traités par immunosuppresseurs et donc par conséquent immunodéprimés car on risquerait de voir la maladie contre laquelle on souhaitait les protéger se développer.

Le tableau qui suit fait le point sur les vaccins utilisables ou non chez ces patients traités par immunosuppresseurs. **(130)** (*Tableau*)

Vaccins contre-indiqués	Vaccins autorisés
Oral contre la poliomyélite	Polio par vaccin inactivé
Rougeole	Diphtérie
Oreillons	Tétanos
Rubéole	Coqueluche
Fièvre jaune	Hépatites A et B
BCG	Pneumocoque <i>Haemophilus influenzae</i>

Tableau 8 : Vaccins contre-indiqués et autorisés avec un traitement immunosuppresseur (130)

Il est nécessaire de rappeler que l'emploi du vaccin contre la rougeole n'est pas contre indiqué par la maladie elle-même mais bien par son traitement puisqu'il n'existe aucune preuve scientifique du rôle de ce vaccin dans la pathogénie de la maladie justifiant de ne pas l'utiliser chez les malades ou leurs enfants. **(130)**

CONCLUSION

Les nombreuses recherches effectuées dans le domaine des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont permis, au fil du temps, de mieux comprendre et donc de mieux prendre en charge la maladie de Crohn.

Cependant, les causes précises de cette maladie restent encore inconnues aujourd'hui et on ne connaît pas, à l'heure actuelle, de traitement permettant de guérir définitivement les malades.

Les patients doivent donc apprendre à vivre avec cette maladie d'évolution imprévisible, sans aucun moyen de savoir à l'avance le moment que celle-ci choisira pour se manifester, ce qui est source de nombreuses craintes et interrogations.

L'un des rôles principaux du pharmacien dans ce contexte est de rassurer les patients en leur rappelant qu'une prise en charge adaptée permet, dans la très grande majorité des cas, un bon contrôle de la maladie avec, d'une part, une bonne gestion des symptômes des poussées et, d'autre part, des périodes de rémission de plus en plus longues.

Le pharmacien pourra, bien sûr, exercer son rôle de professionnel du médicament en insistant sur l'importance de l'observance des traitements médicamenteux et sur les conseils utiles pour mieux tolérer ces traitements au long cours.

Il pourra aussi, en tant que professionnel de santé à part entière, rassurer et informer les patients dans le cadre des prises en charge chirurgicale et nutritionnelle de la maladie. Il pourra, par exemple, leur expliquer simplement en quoi consistent les interventions chirurgicales ou leur donner quelques conseils diététiques leur permettant d'atténuer leurs symptômes.

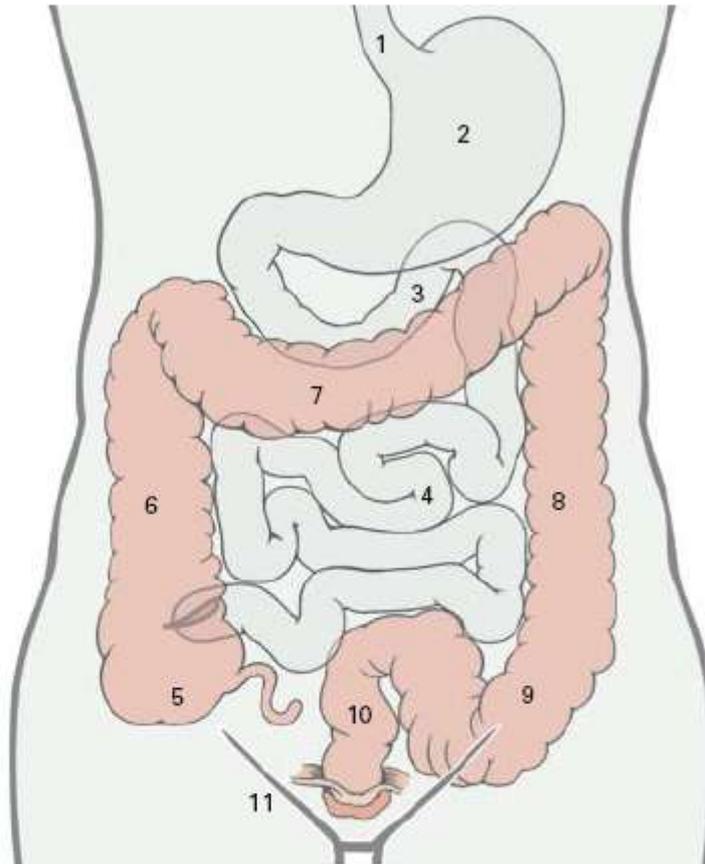
Enfin, il pourra mettre ses qualités d'écoute à profit et exercer son rôle de conseil en fournissant des réponses pratiques aux inquiétudes des patients quant aux répercussions de la maladie sur leur vie quotidienne.

La vie avec une maladie chronique s'accompagne de moments de doutes et d'un sentiment de solitude face à cet ennemi qu'est la maladie et il peut alors être judicieux de conseiller aux malades de se rapprocher d'associations de patients pour pouvoir rompre cette solitude. Ainsi, dans le cas des MICI, l'Association François Aupetit œuvre au quotidien pour faire connaître ces maladies, faire avancer la recherche et informer les malades et leur entourage.

La recherche sur la maladie de Crohn continue à progresser un peu plus chaque jour avec notamment le développement des biothérapies. Ceci laisse entrevoir pour les patients un espoir de découvrir un jour, dans un avenir plus ou moins proche, un traitement permettant, sinon de guérir, au moins de faire perdurer pour longtemps les périodes de rémission.

Le principal conseil à donner aux malades me semble être d'apprendre, plus que quiconque, à profiter du moment présent : ils doivent réussir à oublier leur maladie quand celle-ci se fait oublier.

ANNEXE 1 : Anatomie du tube digestif

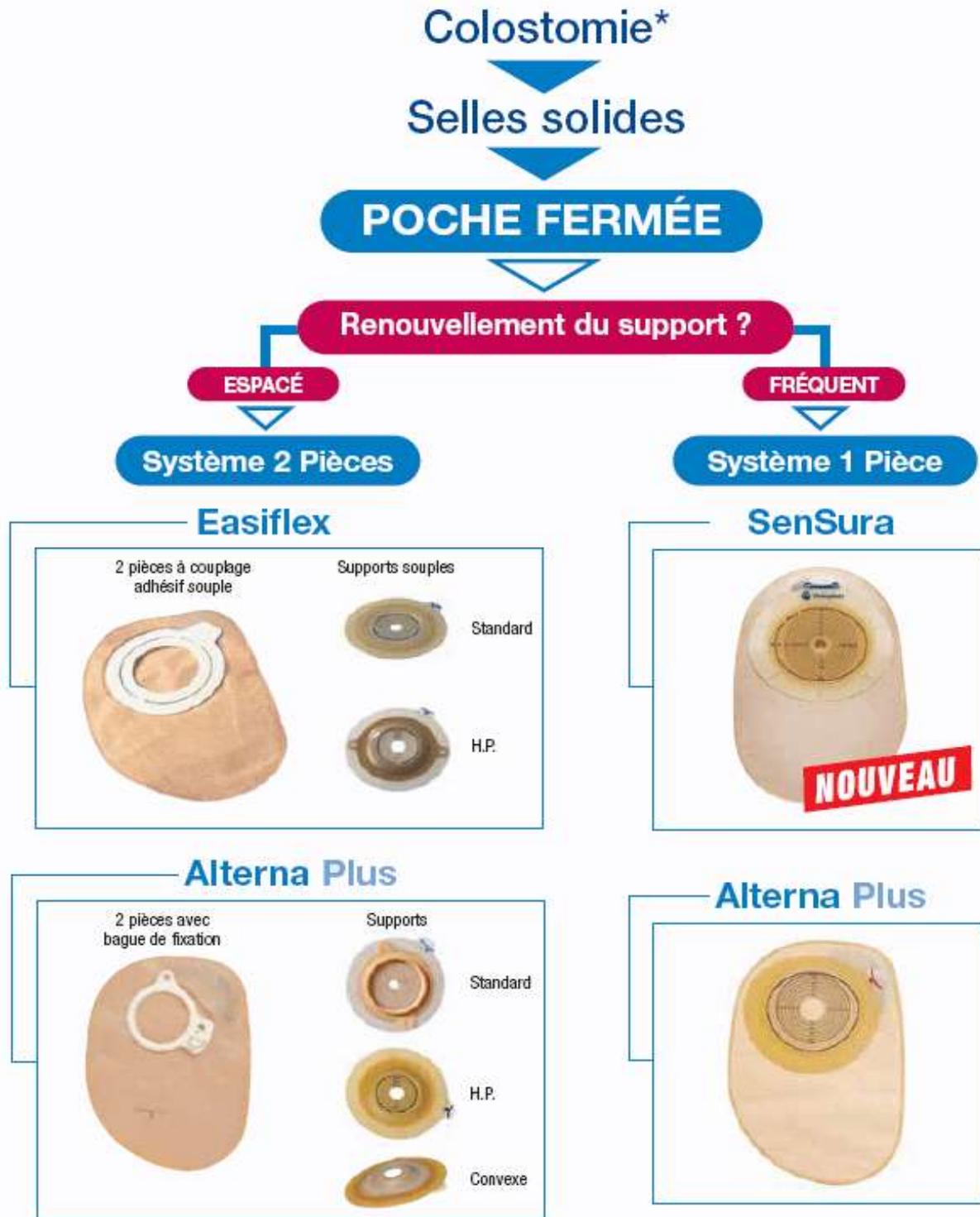


L'appareil digestif

- | | | | |
|---|----------------|----|------------------|
| 1 | Œsophage | 6 | Côlon ascendant |
| 2 | Estomac | 7 | Côlon transverse |
| 3 | Duodénum | 8 | Côlon descendant |
| 4 | Intestin grêle | 9 | Côlon sigmoïde |
| 5 | Caecum | 10 | Rectum |
| | | 11 | Sphincter |

(81)

ANNEXE 2 : Appareillages de stomies des laboratoires Coloplast®



Iléostomie

Selles liquides et abondantes

POCHE VIDABLE

Renouvellement du support ?

ESPACÉ

FRÉQUENT

Système 2 Pièces

Système 1 Pièce

Easiflex

SenSura



Alterna Plus

Alterna Plus



ANNEXE 3: Arrêté du 2 décembre 2009 relatif aux SNO, extrait du Journal officiel de la République Française du 8/12/2009

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS

Arrêté du 2 décembre 2009 relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge des nutriments pour supplémentation orale inscrits à la sous-section 1, section 5, chapitre 1^{er}, titre I^{er}, de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale

NOR : SASS0928909A

Le ministre du budget, des comptes publics, de la fonction publique et de la réforme de l'Etat et la ministre de la santé et des sports,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale, et notamment ses articles L. 165-1 à L. 165-5 et R. 165-1 à R. 165-30 ;

Vu les avis de la commission d'évaluation des produits et prestations ;

Vu l'avis de projet de modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge des nutriments pour supplémentation orale inscrits à la sous-section 1, section 5, chapitre 1^{er}, titre I^{er}, de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale publié le 8 août 2008,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – Au titre I^{er} de la liste des produits et prestations remboursables, chapitre 1^{er}, section 5, sous-section 1, le paragraphe 2 est remplacé comme suit :

CODE	NOMENCLATURE
	Paragraphe 2 Produits pour complémentation nutritionnelle orale destinés aux adultes
	Sous-paragraphe 1 Aliments diététiques à des fins médicales spéciales (ADDFMS)
	Seuls les aliments diététiques à des fins médicales spéciales conformes à l'arrêté du 20 septembre 2000 modifié relatif aux ADDFMS modifié peuvent être pris en charge. Pour tous les produits, l'étiquetage doit être conforme à la réglementation en vigueur. La prise en charge des produits pour complémentation nutritionnelle orale (CNO) destinés aux adultes est assurée chez des malades dont la fonction intestinale est normale et qui sont dénutris selon les critères de dénutrition suivants : Pour les adultes de moins de 70 ans : - perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ; - ou indice de masse corporelle (IMC) $\leq 18,5$ (hors maigreur constitutionnelle). Pour les adultes de plus de 70 ans : - perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ; - ou IMC ≤ 21 . - ou mini nutritional assessment (MNA) ≤ 17 (30) ; - ou albuminémie < 35 g/l. La composition protéique des produits pris en charge dans le cadre de la complémentation orale destinée aux adultes doit être la plus proche possible de la protéine de référence définie par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA). L'ajout de peptides et/ou d'acides aminés n'est toléré que dans le but d'améliorer la valeur nutritionnelle et/ou les qualités organoleptiques du produit et uniquement dans les proportions nécessaires à l'obtention de ces effets. Aucune recommandation n'est émise sur la composition de l'apport lipidique dans la mesure où la notion de complémentation nutritionnelle implique le maintien d'un certain niveau d'alimentation orale spontanée. Il n'est donc pas indispensable que les valeurs en TCL, TCM, en acides gras polyinsaturés / mono-insaturés / saturés et en oméga 3 et 6 soient proches des apports nutritionnels conseillés (ANC) des sujets sains. Cependant, en cas d'alimentation exclusive par une complémentation nutritionnelle orale (situations rares chez l'adulte), les produits prescrits devront répondre aux exigences nutritionnelles qualitatives et quantitatives définies pour la nutrition entérale à domicile. Aucune teneur en fibres n'est fixée. La première prescription est effectuée pour un mois maximum. Cependant une réévaluation de l'observance après 2 semaines de traitement est recommandée chez les adultes. Les renouvellements sont effectués pour 3 mois maximum après une réévaluation comprenant :

CODE	NOMENCLATURE
	<ul style="list-style-type: none"> - le poids; - l'état nutritionnel; - l'évolution de la pathologie; - le niveau des apports spontanés par voie orale; - la tolérance de la CNO; - l'observance de la CNO. <p style="text-align: center;">A. - Mélanges polymériques normoprotidiques et hyperénergétiques (mél. poly. normoprot. hyperénerg.) pour adultes</p> <p>Les mélanges polymériques normoprotidiques et hyperénergétiques sont particulièrement destinés aux malades définis ci-dessus et ayant des apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés. Pour être pris en charge, les produits doivent avoir une composition et un conditionnement répondant aux critères suivants:</p> <p>Protéines: Protéines entières animales ou végétales: 4,5 g/100 ml ou 100 g ≤ Teneur < 7 g/100 ml ou 100 g. Energie: Valeur énergétique ≥ 1,5 kcal/ml ou g.</p> <p>Lipides: A base d'huiles végétales ou animales: 15 % ≤ Apport ≤ 45 % des apports énergétiques totaux (AET) du mélange.</p> <p>Glucides: Quantité suffisante pour (QSP) 100 % des AET du mélange.</p> <p>Conditionnements: 100 à 150 grammes ou millilitres. 200 à 250 grammes ou millilitres. 300 à 350 grammes ou millilitres.</p>
1137267	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. normoprot. hyperénerg. > ou = 100 et < ou = 150, B/1. Mélange polymérique normoprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement d'une ration de 100 g ou ml à 150 g ou ml. Date de fin de prise en charge: 15 novembre 2014.</p>
1118070	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. normoprot. hyperénerg. > ou = 100 et < ou = 150, B/3. Mélange polymérique normoprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 3 rations de 100 g ou ml à 150 g ou ml. Date de fin de prise en charge: 15 novembre 2014.</p>
1169630	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. normoprot. hyperénerg. > ou = 200 et < ou = 250, B/1. Mélange polymérique normoprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement d'une ration de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge: 15 novembre 2014.</p>
1128877	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. normoprot. hyperénerg. > ou = 200 et < ou = 250, B/3. Mélange polymérique normoprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 3 rations de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge: 15 novembre 2014.</p>
1153786	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. normoprot. hyperénerg. > ou = 200 et < ou = 250, B/4. Mélange polymérique normoprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 4 rations de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge: 15 novembre 2014.</p>
	<p style="text-align: center;">B. - Mélanges polymériques hyperprotidiques (mél. poly. hyperprot.) pour adultes</p> <p>Les mélanges polymériques hyperprotidiques sont particulièrement destinés aux malades définis ci-dessus présentant un hypermétabolisme et/ou un hypercatabolisme et aux sujets âgés ayant une carence d'apport en protéines inférieure à 0,9 g/kg/jour. Pour être pris en charge, les produits doivent avoir une composition et un conditionnement répondant aux critères suivants:</p> <p>Protéines: Protéines entières animales ou végétales: Teneur ≥ 7 g/100 ml ou 100 g.</p> <p>Lipides: A base d'huiles végétales ou animales: 15 % ≤ Apport ≤ 45 % des AET du mélange.</p> <p>Glucides: QSP 100 % des AET du mélange.</p> <p>Energie: Normoénergétique: 1 kcal/ml ou g ≤ valeur énergétique < 1,5 kcal/ml ou g. Hyperénergétique: valeur énergétique ≥ 1,5 kcal/ml ou g.</p> <p>Conditionnements: 100 à 150 grammes ou millilitres. 200 à 250 grammes ou millilitres. 300 à 350 grammes ou millilitres.</p>
1128720	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. normoénerg. > ou = 100 et < ou = 150, B/3. Mélange polymérique hyperprotidique et normoénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 3 rations de 100 g ou ml à 150 g ou ml. Date de fin de prise en charge: 15 novembre 2014.</p>
1198174	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. normoénerg. > ou = 100 et < ou = 150, B/4. Mélange polymérique hyperprotidique et normoénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 4 rations de 100 g ou ml à 150 g ou ml. Date de fin de prise en charge: 15 novembre 2014.</p>
1107504	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. normoénerg. > ou = 100 et < ou = 150, B/8. Mélange polymérique hyperprotidique et normoénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 8 rations de 100 g ou ml à 150 g ou ml. Date de fin de prise en charge: 15 novembre 2014.</p>
1186018	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. normoénerg. > ou = 200 et < ou = 250, B/1.</p>

CODE	NOMENCLATURE
	<p>Mélange polymérique hyperprotidique et normoénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement d'une ration de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1101306	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. normoénerg. > ou = 200 et < ou = 250, B/3. Mélange polymérique hyperprotidique et normoénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 3 rations de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1157560	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. normoénerg. > ou = 200 et < ou = 250, B/4. Mélange polymérique hyperprotidique et normoénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 4 rations de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1168776	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. normoénerg. > ou = 200 et < ou = 250, B/6. Mélange polymérique hyperprotidique et normoénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 6 rations de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1130600	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. normoénerg. > ou = 300 et < ou = 350, B/1. Mélange polymérique hyperprotidique et normoénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement d'une ration de 300 g ou ml à 350 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1178786	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. normoénerg. > ou = 300 et < ou = 350, B/5. Mélange polymérique hyperprotidique et normoénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 5 rations de 300 g ou ml à 350 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1167050	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. hyperénerg. > ou = 100 et < ou = 150, B/3. Mélange polymérique hyperprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 3 rations de 100 g ou ml à 150 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1188477	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. hyperénerg. > ou = 100 et < ou = 150, B/4. Mélange polymérique hyperprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 4 rations de 100 g ou ml à 150 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1117112	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. hyperénerg. > ou = 200 et < ou = 250, B/1. Mélange polymérique hyperprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement d'une ration de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1151451	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. hyperénerg. > ou = 200 et < ou = 250, B/3. Mélange polymérique hyperprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 3 rations de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1160792	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. hyperénerg. > ou = 200 et < ou = 250, B/4. Mélange polymérique hyperprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 4 rations de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1197080	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. hyperénerg. > ou = 200 et < ou = 250, B/6. Mélange polymérique hyperprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 6 rations de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1104612	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. hyperénerg. > ou = 300 et < ou = 350, B/1. Mélange polymérique hyperprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement d'une ration de 300 g ou ml à 350 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1145692	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. hyperénerg. > ou = 300 et < ou = 350, B/4. Mélange polymérique hyperprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 4 rations de 300 g ou ml à 350 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
	<p style="text-align: center;">C. - Mélanges polymériques glucido-protidiques (mél. poly. glucidoprot.) pour adultes</p> <p>Ces mélanges sont des produits dépourvus de lipides ou très pauvres en lipides, à base de fruits, de légumes ou d'arômes de fruits ou de légumes. Pour être pris en charge, les produits doivent avoir une composition et un conditionnement répondant aux critères suivants :</p> <p>Protéines : Protéines entières animales ou végétales : Teneur \geq 3,75 g/100 ml ou 100 g. Energie : Valeur énergétique \geq 1,25 kcal/ml ou g. Lipides : A base d'huiles végétales ou animales : Apport < 5 % des AET du mélange. Glucides : QSP 100 % du mélange. Conditionnement : 200 à 250 grammes ou millilitres.</p>
1121616	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. glucidoprot. > ou = 200 et < ou = 250, B/1. Mélange polymérique hyperprotidique et normoénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement d'une ration de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1195537	<p>Nut. orale, adulte, mél. poly. glucidoprot. > ou = 200 et < ou = 250, B/3.</p>

CODE	NOMENCLATURE
1144238	<p>Mélange polymérique hyperprotidique et normoénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 3 rations de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p> <p>Nut. orale, adulte, mél. poly. glucidoprot. > ou = 200 et < ou = 250, B/4. Mélange polymérique hyperprotidique et normoénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 4 rations de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p> <p style="text-align: center;">D. - Protéines seules pour adultes</p> <p>Ces produits sont destinés à l'enrichissement de l'alimentation des adultes. Il n'y a pas de spécificité liée à l'âge. Pour être pris en charge, les produits doivent avoir une composition et un conditionnement répondant aux critères suivants : Protéines seules : Protéines entières : Apport > ou = 96 % des AET du mélange. Conditionnement : 200 à 500 grammes ou millilitres.</p>
1104262	<p>Nutrition orale, adulte, protéines seules > ou = 200 et < ou = 250, B/1. Protéines seules pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement d'une boîte de 200 g ou ml à 250 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p>
1131827	<p>Nutrition orale, adulte, protéines seules, > ou = 300 et < ou = 500, B/1. Protéines seules pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 300 g ou ml à 500 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p> <p style="text-align: center;">E. - Glucides seuls pour adultes</p> <p>Ces produits sont destinés à l'enrichissement de l'alimentation des adultes. Il n'y a pas de spécificité liée à l'âge. Pour être pris en charge, les produits doivent avoir une composition et un conditionnement répondant aux critères suivants : Glucides seuls : Maltodextrine : Apport > ou = 95 % des AET du mélange : Conditionnement : 200 à 500 grammes ou millilitres.</p>
1131810	<p>Nutrition orale, adulte, glucides seuls > ou = 200 et < ou = 500, B/1. Glucides seuls pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement d'une boîte de 200 g ou ml à 500 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p> <p style="text-align: center;">F. - Lipides seuls pour adultes</p> <p>Ces produits sont pris en charge uniquement pour les malades avec malabsorption liquide et épanchements chyleux. Pour être pris en charge, les produits doivent avoir une composition et un conditionnement répondant aux critères suivants : Lipides seuls : Huiles ou margarines à base de triglycérides à chaînes moyennes (TCM) : Apport > ou = 95 % des AET du mélange. Conditionnement : 450 à 1 000 grammes ou millilitres.</p>
1168552	<p>Nutrition orale, adulte, lipides seuls > ou = 450 et < ou = 1 000, B/1. Lipides seuls pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement d'une boîte de 450 g ou ml à 1 000 g ou ml. Date de fin de prise en charge : 15 novembre 2014.</p> <p style="text-align: center;">Sous-paragraphe 2 Autres aliments diététiques à des fins médicales spéciales (ADDFMS) Société Nestlé Clinical Nutrition (NESTLÉ)</p> <p>La prise en charge est assurée pour la nutrition périopératoire des patients ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en préopératoire, chez tous ces patients quel que soit l'état nutritionnel ; - en postopératoire, chez les patients dénutris. <p>La prescription doit être réalisée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un oncologue ou un anesthésiste-réanimateur ; - un gastro-entérologue ou un chirurgien digestif. <p><u>Pour la nutrition préopératoire</u> L'apport oral à domicile est à privilégier. La voie entérale est à utiliser quand la voie orale est impossible. La durée proposée est de 7 jours. Un apport moyen de 1 000 kcal/jour est recommandé en plus de l'alimentation spontanée.</p> <p><u>Pour la nutrition postopératoire</u> La voie d'administration est en principe uniquement entérale. Un relais par voie orale peut être envisagé dans certains cas vers le cinquième jour postopératoire. La durée ne doit pas être inférieure à 7 jours et doit être poursuivie jusqu'à reprise d'une alimentation orale assurant au moins 80 % des besoins nutritionnels. Un apport moyen de 1 500 kcal/jour est recommandé. Les critères retenus pour définir la dénutrition sont les suivants :</p> <p>Pour les adultes de moins de 75 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - perte de poids \geq 5 % en 1 mois ou \geq 10 % en 6 mois ; - ou IMC < 18,5 kg/m² (hors maigreurs constitutionnelles non dénutries) ; - ou albuminémie < 35 g/L. <p>Pour les adultes de plus de 75 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - perte de poids \geq 5 % en 1 mois ou \geq 10 % en 6 mois ; - ou IMC < 22 kg/m² ; - ou MNA \leq 17 (/30) ; - ou albuminémie < 35 g/L. <p>La prise en charge est assurée pour les nutriments suivants :</p> <p>1188738 Nutriments, groupe I, NESTLÉ, ORAL IMPACT POWDER, 5 sachets. La prise en charge est assurée pour la boîte de 5 sachets de 74 g chacun à reconstituer avec 250 ml d'eau. IMPACT POWDER est placé sous statut de produit d'exception en application de l'article R, 165-1, dernier alinéa, du code de la sécurité sociale. La fiche d'information thérapeutique, prévue au même article, correspondant à ces produits a été publiée en annexe I de l'arrêté d'inscription du 5 octobre 2006.</p>

CODE	NOMENCLATURE
1190280	Date de fin de prise en charge : 30 octobre 2010. Nutriment, groupe I, NESTLE, ORAL IMPACT, 3 briquettes. ORAL IMPACT, boîte de 3 briquettes de 237 ml et de 334 kcal chacune. ORAL IMPACT est placé sous statut de produit d'exception en application de l'article R. 165-1, dernier alinéa, du code de la sécurité sociale. La fiche d'information thérapeutique, prévue au même article, correspondant à ces produits a été publiée en annexe I de l'arrêté d'inscription du 5 octobre 2006. Date de fin de prise en charge : 30 octobre 2010.

Art. 2. – Les codes 1102961, 1170632, 1109874, 1170661, 1125459, 1176758, 1156201, 1117106, 1182240, 1153823, 1155489, 1136842, 1163201, 1108248, 1129144, 1185645, 1144698, 1174624, 1109928, 1126766, 1158370, 1141607, 1139510, 1165737, 1168345, 1187874, 1142854, 1161780, 1179521, 1148845, 1126683, 1154863, 1193768, 1103860, 1166843, 1195276, 1154372 seront radiés à compter du 1^{er} mars 2010.

Art. 3. – Le présent arrêté prend effet à compter du treizième jour suivant la date de sa publication au *Journal officiel* de la République française.

Art. 4. – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 2 décembre 2009.

La ministre de la santé et des sports,

Pour la ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,
J.-P. VINQUANT*

*La sous-directrice
de la politique des pratiques
et des produits de santé,
C. LEFRANC*

*Le ministre du budget, des comptes publics,
de la fonction publique
et de la réforme de l'Etat,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,
J.-P. VINQUANT*

ANNEXE 4 : Critères retenus par la SFNEP pour évaluer l'état nutritionnel, les besoins énergétiques et les ingesta des patients avant toute prise en charge nutritionnelle

¹ Une dénutrition doit être évoquée sur la présence d'un ou plusieurs des critères cliniques ou biologiques suivants :

	Âge < 70 ans		Âge ≥ 70 ans	
	Dénutrition modérée	Dénutrition sévère	Dénutrition modérée	Dénutrition sévère
Perte de poids	≥ 5 % en 1 mois ≥ 10% en 6 mois	≥ 10 % en 1 mois ≥ 15% en 6 mois	≥ 5 % en 1 mois ≥ 10% en 6 mois	≥ 10 % en 1 mois ≥ 15% en 6 mois
IMC (P/T ²)	≤ 18,5	≤ 16	≤ 21	≤ 18
Albumine	< 30 g/l	< 20 g/l	< 35 g/l	< 30 g/l
Mini Nutritional Assessment	-	-	≤ 17 (/30)	-

² Chez le sujet malade, les besoins énergétiques sont estimés à partir de la Dépense Énergétique de Repos (DER) à laquelle on applique un (des) facteur(s) de correction correspondant(s) à un niveau d'agression et à un niveau d'activité physique. L'évaluation des besoins énergétiques quotidiens se fait en 3 étapes :

Etape 1 : estimation de la DER en kcal/j à partir des équations de Harris et Bénédicte

Homme (kcal/j) = 77, 607 + [13,707 x P] + [4,923 x T] - [6,673 x A]

Femme (kcal/j) = 667, 051 + [9,740 x P] + [1,729 x T] - [4,737 x A]

P = Poids en kg ; T = taille en cm ; A = âge en années

Etape 2 : intégration du niveau d'agression = DER x facteur d'agression

Agression	Facteur	Agression	Facteur
fièvre par °C au dessus de 37°C	1,1	polytraumatisme	1,2-1,5
cancer évolutif, chirurgie mineure	1,2-1,3	brûlures (selon étendue)	1,3-2,1
sepsis (selon gravité)	1,2-1,7	radiochimiothérapie, dénutrition	1,2-1,3
fractures multiples	1,1-1,3		

Etape 3 : intégration de l'activité physique pour avoir les besoins énergétiques totaux

Besoins énergétiques totaux = valeur de l'étape 2 x facteur d'activité

Activité physique	Facteur	Activité physique	Facteur
alité	1,1	ambulatoire, à activité modérée	1,4-1,6
hospitalisé non alité	1,2	sous sédation	0,8-1

En pratique, les besoins énergétiques quotidiens des malades se situent entre **25 et 35 kcal/kg/j** (jusqu'à 40-45 kcal/kg/j oraux + entéraux dans les pathologies chroniques avec dénutrition sévère, en suites d'agression aiguë et en cas de malabsorption).

Chez le sujet dénutri, il faut utiliser le poids actuel car prendre en compte le poids habituel ou le poids idéal peut conduire à surévaluer les besoins et exposer le sujet à syndrome de renutrition inappropriée.

Chez le sujet obèse (IMC > 30), prendre en compte le poids actuel conduit à une surestimation des besoins réels et prendre en compte le poids idéal risque de conduire à une sous-alimentation. **Idéalement** chez ces patients il faut **mesurer la DER** par calorimétrie indirecte. **En pratique, on propose 20 kcal/kg de poids actuel /j.**

Les besoins protéiques sont compris entre **1-1,2 g/kg/j et 1,8 g/kg/j (soit 0,16 à 0,35 g d'azote/kg/j) selon le niveau d'agression et l'hypercatabolisme.** Des apports protéiques au-delà de 2 g/kg/j sont inutiles.

³ L'évaluation des ingesta est faite au mieux par le (la) diététicien(ne), à partir d'un rappel des 24h ou mieux d'un relevé alimentaire sur 3 jours qui doit être mis en place rapidement dès l'entrée en hospitalisation si le malade présente des signes évidents de dénutrition ou dans les jours suivants si la simple surveillance des plateaux montre un défaut de consommation.

Comité Educationnel et de Pratique Clinique de la SFNEP. Auteur : Dr Corinne Bouteloup. <http://www.sfnep.org>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cascades d'évènements impliqués au cours de l'inflammation	15
Figure 2 : Prévalence des principales mutations de CARD15 chez les malades atteints de maladie de Crohn et chez les sujets contrôle	17
Figure 3 : Structure du gène et de la protéine CARD15	18
Figure 4 : Effet du tabac sur le risque de récurrence de MC	19
Figure 5 : Invasion de la muqueuse intestinale par AIEC au cours de la MC	21
Figure 6 : Maladie de Crohn avec lésions péri-anales	24
Figure 7 : Erythème noueux chez un patient avec MC	28
Figure 8 : <i>Pyoderma gangrenosum</i> chez un patient avec MC	28
Figure 9 : Complications urinaires de la maladie de Crohn	
1 : Fistule entérovésicale	30
2 : Compression urétérale par une masse inflammatoire	30
Figure 10 : Ulcérations visibles à l'endoscopie au cours d'une MC	
A gauche : ulcérations aphthoïdes de l'iléon	33
A droite : ulcérations en carte de géographie	33
Figure 11 : Aspect radiologique (entéro-IRM) d'une maladie de Crohn de l'iléon terminal..	34
Figure 12 : Granulomes épithélioïdes et géantocellulaires au cours de la MC	35
Figure 13 : Arbre décisionnel. Stratégie thérapeutique dans le traitement des formes légères à modérées de maladie de Crohn	52
Figure 14 : Arbre décisionnel. Stratégie thérapeutique en cas d'échec du traitement par corticostéroïdes : corticorésistance et corticodépendance	53
Figure 15 : Aspect final d'une stricturoplastie sur sténose courte (< 5 cm)	61
(Technique de Heineke-Mikulicz)	
Figure 16 : Colectomie totale avec anastomose iléo-rectale	63
Figure 17 : Coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anales	65
Figure 18 : Fistules anales trans-sphinctériennes multiples avec fils de drainage en place	66
Figure 19 : Localisations des différents types de stomies	68

Figure 20 : Les systèmes « une pièce » avec poche fermée	69
Figure 21 : Les systèmes « une pièce » avec poche vidable	69
Figure 22 : Les systèmes « deux pièces » avec poche fermée	70
Figure 23 : Les systèmes « deux pièces » avec poche vidable	70
Figure 24 : Proportion de patients avec une maladie de Crohn en rémission présentant des taux sériques en micronutriments inférieurs aux valeurs de référence	75
Figure 25 : Comparaison des ingesta quotidiens (kcal/ j) chez les malades porteurs d'une maladie de Crohn dénutris ou non dénutris	78
Figure 26 : Arbre décisionnel du soin nutritionnel (d'après la SFNEP)	87
Figure 27 : Localisation des différentes sondes utilisées en NE	89
Figure 28: Cathéters utilisés pour la NP par voie centrale	91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales causes de colites	36
Tableau 2: Principales caractéristiques différentielles des lésions intestinales de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique	37
Tableau 3 : Les différentes présentations des dérivés salicylés	39
Tableau 4: Aide à l'interprétation de la NFS des patients traités par thiopurines	45
Tableau 5 : L'indice de risque nutritionnel	74
Tableau 6 : Causes et mécanismes de la dénutrition au cours des MICI	77
Tableau 7 : Traitements médicamenteux utilisables pendant la grossesse	104
Tableau 8 : Vaccins contre-indiqués et autorisés avec un traitement immunosuppresseur ..	107

BIBLIOGRAPHIE

(1) AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. La maladie de Crohn [en ligne]. Mise à jour juin 2008.

Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/les-mici/maladie-de-crohn>

(2) HAS, Haute Autorité de Santé : guide ALD 24 « Maladie de Crohn » [en ligne]. Mai 2008, 24p.

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf

(3) CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales. Historique des MICI [en ligne]. [Consulté le 22 septembre 2009]

Disponible sur : http://www.cregg.org/_MICI/1.html

(4) Baumer P. La maladie de Crohn : informations pour les patients et leur famille (AFA). Edition novembre 2002, 60p.

(5) Cortot A et al. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33: p 681-691.

(6) De Saussure P., Bouhnik Y. Maladie de Crohn de l'adulte. *Encycl Méd Chir* (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-057-G-10, 2007. 18 p.

(7) Carbonnel F et al. Environmental risk factors in Crohn's disease and Ulcerative Colitis: an update. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33, suppl. 3 : p S145-S157.

(8) Collégiale Des Universitaires en Hépatogastroentérologie. Item 118 : Maladie de Crohn et Rectocolite Hémorragique. *Abrégé d'Hépatogastroentérologie 2009 – ECN*. [en ligne] Mis en ligne le 30 avril 2009.

Disponible sur : http://www.snfge.asso.fr/05-Interne-Chercheurs/OB-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU_8_item_118.pdf

(9) Intégrascol. Crohn (la maladie de). [en ligne]. Mise à jour le 28 07 2009.

Disponible sur : <http://www.integrascol.fr/fichemaladie.php?id=38>

(10) Colombel J-F, Desreumaux P : Physiopathologie. *Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin* par Rambaud J-C. Paris, John Libbey Eurotext, 1998, p 27 à 45.

- (11) Sanchez-Muñoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho J. Cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008 ; 14 (27) : p 4280-4288.
- (12) Desreumaux P. Principaux aspects de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *La Revue du Praticien* 2005 ; 55 (9) : p 957-961.
- (13) Nahon S, Seksik P et Lahmek P. Thérapeutiques de la maladie de Crohn. *Encycl Méd Chir* (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastroentérologie, 9-057-G-11, 2001, 6 p.
- (14) Marteau P et Jian R. Maladie de Crohn. *Encycl Méd Chir* (Elsevier Masson SAS, Paris), *AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 4-0505, 2001, 5 p
- (15) Cho JH. Inflammatory bowel disease: genetic and epidemiologic considerations. *World J Gastroenterol* 2008 ; 14 (3) : p 338-347.
- (16) Desreumaux P. NOD2/CARD15 et maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: p 696-700.
- (17) Noble C, Nimmo E, Gaya D et al. Novel susceptibility genes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 (13) : p 1991-1999.
- (18) Felley C Les apports de NOD2/ CARD15 dans la prise en charge de la maladie de Crohn. *Hépatogastro* 2006; vol 13, n°6; p 429-432.
- (19) Hugot JP. Rôle du gène NOD2 dans la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: p 13-15.
- (20) Lamoril J et al. Maladie de Crohn et génétique : connaissances actuelles. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2007; 22: p 137-150.
- (21) Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol* 2007 ; 13 (46) : p 6134-6139.
- (22) Marteau P, Beaugerie L, Schénowitz G, Tucat G. Les MICI en France au début du troisième millénaire in *Prise en charge des MICI* (collection dialogue ville – hôpital). Paris, John Libbey Eurotext, 2004, p 1 – 9.

(23) CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales. Ce que l'on sait de la pathogénie, de l'épidémiologie, de la fréquence et des facteurs favorisants [en ligne]. [Consulté le 22 septembre 2009]
Disponible sur : http://www.cregg.org/_MICI/2.html

(24) Jantchou P, Monnet E, Carbonnel F. Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: p 859-867.

(25) De Hertogh G, Aerssens J, P Geboes K , Geboes K. Evidence for the involvement of infectious agents in the pathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (6) p 845-852.

(26) Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Role of bacteria in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (42): p 5571-5576.

(27) Shih DQ, Targan S. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3): p 390-400.

(28) Service Presse INRA. Maladie de Crohn : mise en évidence d'une molécule clé à l'origine de l'inflammation de la muqueuse intestinale. *Fiche de Presse Info*, 24 novembre 2009. [en ligne]
Disponible sur :
http://www.inra.fr/presse/maladie_de_crohn_mise_en_evidence_molecule_cle

(29) Roblin X, Pofelski J, Martin A et al. Infections et MICI. *Hépatogastro* 2008, vol 15, n°2: p 91-97.

(30) Chamberlin W, Graham DY, Hulten K et al. Review article: *Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* as one cause of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: p 337-346.

(31) Mendoza JS, Lana R, Diaz-Rubio M. *Mycobacterium avium* subspecies *Paratuberculosis* and its relationship with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (4): p 417-422.

(32) Coffin B : Signes cliniques. *Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin* par Rambaud J-C. Paris, John Libbey Eurotext, 1998, p 47 à 57.

(33) CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales. Les signes de la maladie [en ligne]. [Consulté le 22 septembre 2009]

Disponible sur : http://www.cregg.org/_MICI/4.html

(34) Stange ES, Travis SPL, Vermeire S et al for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 (suppl I); i1-i15.

(35) SNFGE : Société Nationale Française de Gastro Entérologie. Maladie de Crohn. Faq de Gastro : 48 questions / réponses sur l'intestin grêle et ses maladies [en ligne] Publié en Septembre 1999.

Disponible sur :

http://www.snfge.asso.fr/02-Connaitre-maladie/0C-intestin-grele/faq/grele_crohn.htm

(36) Régimbeau JM, Panis Y, De Parades V et al. Manifestations ano-périnéales de la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : p 37-47.

(37) Bouhnik Y, Panis Y. Prise en charge médico-chirurgicale de la maladie de Crohn fistulisante : traitement médical ou chirurgie ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : p 1S98-1S103.

(38) Boudiaf M, Soyer P, Terem C et al. Complications abdominales de la maladie de Crohn : aspects TDM. *J Radiol* 2000; 81 : 11-18.

(39) Rothfuss K, Stange E, Herrlinger K. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (30): p 4819-4831.

(40) Roblin X, Fluttaz A, Pofelski J, Martin A. Manifestations extra-digestives dans les MICI. *Hépatogastro* 2007; vol 14, n°6: p 459-463.

(41) AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite Hémorragique. Les manifestations extra-digestives [en ligne]. Mise à jour juin 2008.

Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/les-mici/signes-extra-digestifs>

(42) Boubaker J, Feki M, Hsairi M et al. Ostéoporose et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, prévalence et facteurs de risque chez des malades tunisiens. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : p 901-907.

(43) CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales. La déminéralisation osseuse au cours des MICI [en ligne]. [Consulté le 22 septembre 2009]

Disponible sur : http://www.cregg.org/_MICI/10.html

(44) Freeman HJ. Long-term natural history of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (11): p 1315-1318.

(45) Cortot A. Crohn's disease. *Orphanet Encyclopedia*, June 2003, 5p. [en ligne]

Disponible sur : <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-crohn.pdf>

(46) SFED : Société Française d'Endoscopie Digestive. Recommandations de la SFED : place de l'endoscopie dans le bilan de la maladie de Crohn, janvier 2004 [en ligne].

Disponible sur :

http://www.sfed.org/documents_sfed/files/recommandations/Endoscopie_Crohn.pdf

(47) Boudiaf M, Soyer P, Rymer R. Examens morphologiques au cours des MICI. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : p D46-D51.

(48) Tréton X, Tanasa C, Bouhnik Y. Immunosuppresseurs et MICI. *Hépatogastro* 2007 ; vol 14 numéro spécial : p 14 – 25.

(49) CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales. Les étapes du traitement médical [en ligne]

[Consulté le 22 septembre 2009]

Disponible sur : http://www.cregg.org/_MICI/5.html

(50) Dorosz P. Anti-inflammatoires coliques in *Guide pratique des médicaments 27^{ème} édition* Paris, Maloine, 2007, p 714 – 717.

(51) Marteau P, Beaugerie L, Schénowitz G, Tucacat G. Principaux traitements in *Prise en charge des MICI* (collection dialogue ville – hôpital). Paris, John Libbey Eurotext, 2004, p 26-42

(52) Getaid : Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif. Fiches médicaments. Les dérivés aminosalicylés [en ligne]. 2008.

Disponible sur : <http://www.getaid.org/03-fiches/documents/aminosalicyles.pdf>

(53) Buning C, Herbert L. Conventional therapy for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (30) : p 4794 – 4806.

(54) Dorosz P. Corticoïdes de synthèse in *Guide pratique des médicaments 27^{ème} édition* Paris, Maloine, 2007, p 908 - 913

(55) Getaid : Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif. Fiches médicaments. Les corticoïdes [en ligne].2008.

Disponible sur : <http://www.getaid.org/03-fiches/documents/corticoïdes.pdf>

(56) Kozuch P, Hanauer S. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (3): p 354 - 377.

(57) Getaid : Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif. Fiches médicaments. Le budésonide [en ligne].2008.

Disponible sur: <http://www.getaid.org/03-fiches/documents/budesonide.pdf>

(58) Dorosz P. Immunodépresseurs: azathioprine in *Guide pratique des médicaments 27^{ème} édition* Paris, Maloine, 2007, p 928 – 929.

(59) Getaid : Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif. Fiches médicaments. L'azathioprine et la 6 - mercaptopurine [en ligne].2008.

Disponible sur : <http://www.getaid.org/03-fiches/documents/azathioprine6MP.pdf>

(60) Travis SPL, Stange ES, Lemann M et al for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (suppl I); i16-i35.

(61) Getaid : Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif. Fiches médicaments. Le méthotrexate [en ligne].2008.

Disponible sur: <http://www.getaid.org/03-fiches/documents/methotrexate.pdf>

(62) Dorosz P. Inhibiteurs du TNF-alpha in *Guide pratique des médicaments 27^{ème} édition* Paris, Maloine, 2007, p 939 – 940.

(63) Getaid : Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif. Fiches médicaments. L'infliximab [en ligne].2009.

Disponible sur: http://www.getaid.org/03-fiches/documents/Infliximab_2009_final_ML.pdf

(64) Getaid : Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif. Fiches médicaments. L'adalimumab [en ligne].2009.

Disponible sur: http://www.getaid.org/03-fiches/documents/Adalimumab_2009_final_ML.pdf

(65) Dorosz P. Antibiotiques in *Guide pratique des médicaments 27^{ème} édition* Paris, Maloine, 2007, p 68 – 191.

(66) Gionchetti P, Rizzello F, Lammers K et al. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (21): p 3306 - 3313.

(67) Bouhnik Y, Panis Y, Rambaud JC. Les indications thérapeutiques. *Hépto-Gastro* 2001; vol 8, n°spécial (Le traitement des MICI) : p 7 - 25.

(68) Tiret E., Karoui M. Traitement chirurgical de la maladie de Crohn : principes de tactique et de technique opératoires. *Encycl Méd Chir* (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-667, 2006. 10 p.

(69) Marteau P, Beaugier L, Schénowitz G, Tucat G. Conseils et informations aux opérés et futurs opérés in *Prise en charge des MICI* (collection dialogue ville – hôpital). Paris, John Libbey Eurotext, 2004, p 60 – 70.

(70) CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépto-gastroentérologie. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales. La place de la chirurgie dans les traitements [en ligne]. [Consulté le 22 septembre 2009]
Disponible sur : http://www.cregg.org/_MICI/6.html

(71) Panis Y Traitement chirurgical in *Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin* par Rambaud J-C. Paris, John Libbey Eurotext, 1998, p 123 à 136.

(72) Poggioli G, Pierangeli F, Laureti S, Ugolini F. Review article: indication and type of surgery in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Suppl 4): p 59 – 64.

(73) Panis Y. Traitement chirurgical de la maladie de Crohn. *Ann Chir* 2002 ; 127 : p 9 – 18.

(74) Panis Y. Prise en charge chirurgicale des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : les consensus et les controverses. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27: p 1S92-1S97.

(75) Intestinfo : réseau de santé des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin région Nord-Pas de Calais. Fiche d'information médicale : les interventions chirurgicales dans le cadre des MICI [en ligne]. [Consulté le 26 octobre 2009]
Disponible sur : <http://www.intestinfo.com/Pages/34.PDF>

(76) Champault A, Benoist S, Alvès A, Panis Y. Le traitement chirurgical des atteintes coliques et rectales de la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : p 882 – 892.

(77) Panis Y. Lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn : Pour ou contre une chirurgie « minimaliste ». *Le Courrier de colo-proctologie* (III) ; n° 3 ; juillet - août - septembre 2002 : p 97 - 99 [en ligne].

Disponible sur : <http://www.med.univ-rennes1.fr/uv/snfcp/enseignement/formation/2002-3septembre/Dissensus1.pdf>

(78) Panis Y. Fistule de Crohn – Traitements chirurgicaux radicaux. Journées françaises de colo-proctologie (24/11/2000) [en ligne]. Mis en ligne le 21 décembre 2000.

Disponible sur:

<http://www.med.univ-rennes1.fr/uv/snfcp/enseignement/formation/panis2000.htm>

(79) Intestinfo : réseau de santé des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin région Nord-Pas de Calais. Fiche d'information médicale : la stomie et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [en ligne]. [Consulté le 26 octobre 2009]

Disponible sur : <http://www.intestinfo.com/Pages/50.PDF>

(80) StomaNet.fr. Colostomie: informations pour les patients [en ligne]. [Consulté le 26 octobre 2009]

Disponible sur : http://www.stomanet.fr/FR_ost/colostomie.htm

(81) Ligue suisse contre le cancer (LSC). La colostomie : conseils à l'intention des personnes concernées et de leurs proches [en ligne]. 2003.

Disponible sur : <http://assets.getunik1.vm02.interway.ch/downloads/2503.pdf>

(82) Laboratoires Coloplast. Vivre avec une stomie. Les stomies digestives. [en ligne] [Consulté le 26 octobre 2009]

Disponible sur :

[http://www.coloplast.fr/ECompany/FRMed/Homepage.nsf/\(VIEWDOCSBYID\)/35A0707F6A9CBD46C125713F004A9252?opendocument&unid=35A0707F6A9CBD46C125713F004A9252](http://www.coloplast.fr/ECompany/FRMed/Homepage.nsf/(VIEWDOCSBYID)/35A0707F6A9CBD46C125713F004A9252?opendocument&unid=35A0707F6A9CBD46C125713F004A9252)

(83) StomaNet.fr. Appareillage [en ligne]. [Consulté le 26 octobre 2009]

Disponible sur :

<http://www.stomanet.fr/EProfCom/FROST/Public/homepage.nsf/1989cec9be30ee68c12569ff0036969d/5d4cb79645c1c046c1257519003c1b85?OpenDocument>

(84) StomaNet.fr. Comment prendre soin de votre stomie. [en ligne]. [Consulté le 26 octobre 2009]

Disponible sur :

<http://www.stomanet.fr/EProfCom/FROST/Public/homepage.nsf/1989cec9be30ee68c12569ff0036969d/7acbebd32d66752ec12572bc002ed13d?OpenDocument>

(85) Ligue suisse contre le cancer (LSC). L'iléostomie : un guide de la Ligue contre le cancer à l'intention des personnes concernées et de leurs proches [en ligne]. 2007.

Disponible sur : <http://assets.getunik1.vm02.interway.ch/downloads/2502.pdf>

(86) CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. Fiche patient : Alimentation et MICI. [Consulté le 22 septembre 2009]

Disponible sur : <http://www.cregg.org/page-540.html>

(87) Marteau P, Beaugerie L, Schénowitz G, Tucacat G. Alimentation et nutrition au cours des MICI in *Prise en charge des MICI* (collection dialogue ville – hôpital). Paris, John Libbey Eurotext, 2004, p 53 – 59.

(88) Bouhnik Y, Panis Y, Rambaud JC. Traitements nutritionnels. *Hépatogastro* 2001; n° spécial, vol 8: p 18.

(89) Piquet M.A, Gloro R, Justum A.M, Reimund J.M. Traitements nutritionnels au cours des MICI: où en est-on ? *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ; 30 ; p 262 – 271.

(90) Filippi J et Hébuterne X. Conséquences nutritionnelles des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin in *Nutrition en pathologie digestive*. Rueil-Malmaison, Doin Ed, 2007, p 141 – 150.

(91) Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (21): p 2570 – 2578.

(92) Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Prise en charge nutritionnelle de la maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent : bases physiopathologiques et mise en pratique. *Archives de pédiatrie* 2005 ; 12 : p 1255 – 1266.

(93) Schneider S. Nutrition entérale : quelle est sa place dans notre arsenal thérapeutique ? *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 30: p 988-997.

(94) Hébuterne X. Nutrition artificielle : indications, modalités, résultats. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: p 48-57.

(95) Hébuterne X, Al-Jaouni R. Conséquences nutritionnelles des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *Hépatogastro*; vol 12; n°2: p 123 – 134.

(96) Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB et al. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (3): p 185 – 191.

(97) Lucendo AJ, De Rezende LC. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 (17) : p 2081 – 2088.

(98) Goh J et O'Morain A. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Therapy* 2003; 17: p 307 - 320.

(99) Piloquet H, Goulet O. La maladie de Crohn de l'enfant. *Hépatogastro* 1997, vol 4 ; n°2 : p 113-117.

(100) Mullié C, Lalau JD, Dupas JL. Nutrition et pathologies digestives : les maladies inflammatoires in *Principes de nutrition pour le pharmacien* par Vasson MP et Jardel A. Paris, Tec et Doc, 2005 : p 368 – 376.

(101) CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales. L'alimentation : des conseils diététiques au traitement nutritionnel [en ligne]. [Consulté le 22 septembre 2009]
Disponible sur : <http://www.cregg.org/MICI/7.html>

(102) AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Régime alimentaire [en ligne]. Mise à jour juin 2008.
Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/les-mici/regime-alimentaire.html>

(103) AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. S'alimenter [en ligne]. Mise à jour juin 2008.
Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/vivre-avec-la-maladie/salimenter.html>

(104) Intestinfo : réseau de santé des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin région Nord-Pas de Calais. Fiche d'information médicale : régimes alimentaires et MICI [en ligne]. [Consulté le 26 octobre 2009]
Disponible sur : <http://www.intestinfo.com/Pages/18.PDF>

(105) Chaumeil JC et al. Les produits de nutrition artificielle in *Principes de nutrition pour le pharmacien* par Vasson MP et Jardel A. Paris, Tec et Doc, 2005 : p 433 – 462.

(106) Laboratoires Nestlé : Nestlé Nutripro. [en ligne]. Mise à jour février 2010.
Disponible sur : <http://www.nutripro.nestle.fr/>

(107) SFNEP : société francophone nutrition clinique et métabolisme. Informations au patient bénéficiant d'une prescription de compléments nutritionnels oraux [en ligne]. [Consulté le 10 janvier 2010]
Disponible sur :
http://www.sfnep2010.org/images/pdf_info_patient/NCM3_fiche_complement_nutri.pdf

(108) Coti Bertrand P, Roulet P, Depraz- Cissoko MP. Supplémentation nutritionnelle par voie orale in *Nutrition en pathologie digestive*. Rueil-Malmaison, Doin Ed, 2007, p 196 - 201.

(109) Arrêté du 2 décembre 2009 relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge des nutriments pour supplémentation orale inscrits à la sous section 1, section 5, chapitre 1er, titre Ier, de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale. *Journal officiel de la République Française du 8 décembre 2009*, texte 22 sur 93 [en ligne]
Disponible sur : <http://www.journal-officiel.gouv.fr/frameset.html>

(110) SFNEP. Arbre décisionnel du soin nutritionnel [en ligne] [Consulté le 2 mars 2010]
Disponible sur : http://www.sfnep2010.org/images/pdf_NCM/NCM_arbre_dedeci_23_04.pdf

(111) Lochs H, Delong C et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: gastroenterology. *Clinical Nutrition* 2006 ; 25 : p 260 - 274.

(112) Van Gossum A, Cabre E et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: gastroenterology. *Clinical Nutrition* 2009 ; 28 : p 415 - 427.

(113) Dray X, Marteau P. Nutrition orale et entérale thérapeutique dans la maladie de Crohn de l'adulte : études et stratégies récentes. *Nutrition clinique et métabolisme* 2006 ; 20 : p 17 - 25.

(114) SFNEP. Nutrition entérale : votre carnet personnel (élaboré en collaboration avec Orkyn) [en ligne]. [Consulté le 2 mars 2010]
Disponible sur : http://www.sfnep2010.org/images/pdf_labelOutils/orkyn-carnet-nutrition.pdf?PHPSESSID=c59bdbdf9f432f9818809e87bd01979f

(115) Bouteloup C, Mansoor O. La nutrition artificielle en pratique clinique : nutrition entérale et parentérale in *Principes de nutrition pour le pharmacien* par Vasson MP et Jardel A. Paris, Tec et Doc, 2005 : p 417 - 432.

(116) SFNEP. Informations destinées au patient avant la pose d'un cathéter veineux central pour nutrition parentérale [en ligne] [Consulté le 2 mars 2010]

Disponible sur :

http://www.sfnep2010.org/images/pdf_info_patient/NCM_infoscatheter_22_04.pdf

(117) Bornet JL. Nutrition parentérale : indications, apports, techniques, produits, surveillance et complications in *Nutrition en pathologie digestive*. Rueil-Malmaison, Doin Ed, 2007, p 229 - 241.

(118) Dall'Osto H, Simard M, Delmont N et al. Nutrition parentérale : indications, modalités et complications. EMC (Elsevier SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-110-A-10, 2005, 18p.

(119) CREGG: Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales. Apprendre à vivre avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin [en ligne]. [Consulté le 2 avril 2010]

Disponible sur : http://www.cregg.org/_MICI/3.html

(120) AFA Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Travail [en ligne]. Mise à jour juin 2008.

Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/vivre-avec-la-maladie/travail.html>

(121) Intestinfo : réseau de santé des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin région Nord-Pas de Calais. Fiche d'information médicale: Couverture sociale et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [en ligne]. [Consulté le 2 avril 2010]

Disponible sur : <http://www.intestinfo.com/Pages/30.PDF>

(122) AFA Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Droits / assurances [en ligne]. Mise à jour juin 2008.

Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/vivre-avec-la-maladie/vos-droits.html>

(123) CREGG: Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales. Voyages et loisirs : Questions pratiques [en ligne]. [Consulté le 2 avril 2010]

Disponible sur : http://www.cregg.org/_MICI/12.html

(124) AFA: Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Bouger avec la maladie [en ligne]. Mise à jour juin 2008.

Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/vivre-avec-la-maladie/bouger-avec.html>

(125) Filippi J, Hébuterne X. Grossesse et maladies inflammatoires cryptogénétiques intestinales. *Hépatogastro* 2009, vol 16, n°2: p 101-109.

(126) CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales. Questions autour de la grossesse [en ligne]. [Consulté le 2 avril 2010]

Disponible sur : http://www.cregg.org/_MICI/8.html

(127) Marteau P, Beaugerie L, Schénowitz G, Tucacat G. MICI et grossesse in *Prise en charge des MICI* (collection dialogue ville – hôpital). Paris, John Libbey Eurotext, 2004, p 83 – 89.

(128) AFA: Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Grossesse [en ligne]. Mise à jour juin 2008.

Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/les-mici/grossesse.html>

(129) Intestinfo : réseau de santé des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin région Nord-Pas de Calais. Fiche d'information médicale : grossesse et maladie inflammatoire de l'intestin [en ligne]. [Consulté le 2 avril 2010]

Disponible sur : <http://www.intestinfo.com/Pages/35.PDF>

(130) Marteau P, Beaugerie L, Schénowitz G, Tucacat G. Autres conseils aux patients porteurs de MICI in *Prise en charge des MICI* (collection dialogue ville – hôpital). Paris, John Libbey Eurotext, 2004, p 71 - 73.

Nom – Prénoms : CADIO Nadège, Marie, Bernadette

Titre de la thèse : La maladie de Crohn et sa prise en charge : mieux comprendre la maladie pour mieux accompagner les patients à l'officine.

Résumé de la thèse :

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin qui touche environ 60 000 personnes en France et qui survient le plus souvent chez des sujets jeunes, entre 20 et 30 ans.

Les patients touchés par cette maladie se posent souvent de nombreuses questions et le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé de proximité, est un interlocuteur privilégié pour ces patients.

Le but de ce travail est donc de faire le point sur cette maladie, sa prise en charge globale ; à la fois médicamenteuse, chirurgicale et nutritionnelle ; et son impact sur la vie quotidienne des malades de façon à aider le pharmacien à mieux comprendre cette maladie pour pouvoir accompagner au mieux les patients à l'officine.

MOTS CLÉS : MALADIE DE CROHN
MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DE L'INTESTIN
PRISE EN CHARGE
VIE QUOTIDIENNE
OFFICINE

JURY :

PRESIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie,
Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie,
Faculté de Pharmacie de Nantes

M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences de Toxicologie,
Faculté de Pharmacie de Nantes

M. Thierry BOUARD, Pharmacien
1, rue Sainte Catherine 44160 Pontchateau

Adresse de l'auteur : Nadège CADIO
113, La Diguenaïs 44480 Donges