



HAL
open science

Étude rétrospective de l'efficacité de la nutrition entérale enrichie par le transforming growth factor beta-2 (Modulen) dans la maladie de Crohn

Ilias Kounis

► **To cite this version:**

Ilias Kounis. Étude rétrospective de l'efficacité de la nutrition entérale enrichie par le transforming growth factor beta-2 (Modulen) dans la maladie de Crohn. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01565842

HAL Id: dumas-01565842

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01565842>

Submitted on 20 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2017

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

Ilias KOUNIS

Né le 21/04/1987 à Larissa, Grèce

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16 MAI 2017

**ETUDE RETROSPECTIVE DE L'EFFICACITE DE LA
NUTRITION ENTERALE ENRICHIE PAR LE TRANSFORMING
GROWTH FACTOR BETA-2 (MODULEN) DANS LA MALADIE
DE CROHN**

**PRESIDENT DU JURY
DIRECTEUR DE THESE
MEMBRES DU JURY**

**Monsieur le Professeur Pierre MICHEL
Monsieur le Professeur Guillaume SAVOYE
Madame le Professeur Céline SAVOYE-COLLET
Madame le Docteur Laura ARMENGOL-DEBEIR**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>sumombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>sumombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>sumombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion

M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique **LANIEZ** UFR Anglais – retraite 01/10/2016

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie

Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**

Pharmacie officinale

Mr Jean-François **HOUIVET**

Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT**

Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**

Biochimie

Mme Hanane **GASMI**

Galénique

Mme Caroline **LAUGEL**

Chimie organique

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pierre MICHEL,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de votre confiance et de votre accueil qui a changé mon parcours professionnel. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Guillaume Savoye,

Vous me faites l'honneur d'avoir encadré ce travail de thèse. Je vous remercie d'avoir été à l'initiative de ce projet et d'avoir eu du temps à son élaboration. Je vous remercie de votre confiance, de votre disponibilité et de votre patience. Vous m'avez toujours posé des questions pertinentes et m'avoir appris les bases de la construction d'un travail de recherche clinique. J'espère que cette thèse sera à la hauteur de la confiance que vous avez placée en moi.

A Madame le Professeur Céline SAVOYE-COLLET,

Merci pour l'honneur que vous me faites d'être membre de ce jury de thèse.

A Madame le Docteur Laura ARMENGOL-DEBEIR,

Merci d'avoir accepté de faire partie de cette thèse. Je te remercie pour l'enseignement et le savoir que tu m'as transmis lors de mon stage clinique.

A mes parents,

Pour votre soutien, pour les valeurs et les principes que vous m'avez conculqués et qui me suivent pour toute ma vie. Pour votre confiance en moi et pour votre soutien à tous mes projets. Merci pour toutes les sacrifices que vous avez faits afin que je puisse être là ce jour. Merci également à mes sœurs pour avoir été toujours un bon exemple pour moi.

A ma femme Athanasia,

Merci pour ton soutien constant, pour ton amour qui m'encourage et m'égaye tous les jours, pour ta confiance en moi. Merci de m'avoir suivi en France et de partager ta vie avec moi.

A ma meilleure amie, Efthalia,

Merci d'être là à tout moment difficile, à tout moment de solitude, pour avoir partagé ce voyage en France dès le début.

A tous mes amis avec un grand merci à Amalia.

A l'ensemble des médecins du service de Gastroentérologie du CHU de Rouen
A tous mes co-internes avec qui j'ai partagé des moments agréables et à tous les services qui m'ont accueilli pendant mon internant.

Un grand merci à Chloé Charpentier, de m'avoir dirigé vers mon directeur de thèse.

ETUDE RETROSPECTIVE DE L'EFFICACITE DE LA
NUTRITION ENTERALE ENRICHIE PAR LE
TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-2
(MODULEN) DANS LA MALADIE DE CROHN

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	1
1.1. EPIDEMIOLOGIE.....	1
1.2. PHYSIOPATHOLOGIE.....	2
1.3. DIAGNOSTIC.....	3
1.4. EVALUATION DE L'ACTIVITE.....	4
1.5. HISTOIRE NATURELLE.....	6
1.6. TRAITEMENT.....	12
1.6.1. CORTICOIDES.....	13
1.6.2. IMMUNOSUPPRESSEURS.....	15
1.6.3. TRAITEMENT ANTI-TNF ALPHA.....	15
1.6.4. AUTRES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES.....	15
1.6.5. TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	16
1.7. LA DENUTRITION.....	16
1.7.1. DEFINITION.....	16
1.7.2. PRINCIPAUX MECANISMES.....	18
1.7.3. CONSEQUENCES DE LA DENUTRITION.....	18
1.7.4. NUTRITION ENTERALE ET PARENTERALE.....	21
1.7.5. COMPOSITION DE LA NUTRITION ENTERALE.....	22
1.7.6. MODULEN IBD.....	23
1.7.7. MECANISMES D'ACTION.....	24
1.7.8. FACTEURS LIES A L'AFFICACITE.....	26
1.7.9. NUTRITION ENTERALE CHEZ L'ADULTE.....	27
1.7.10. MALADIE DE CROHN PEDIATRIQUE ET NUTRITION ENTERALE.....	30
2. OBJECTIF	32
3. MATERIEL ET METHODES	33
3.1. POPULATION.....	33
3.2. METHODES.....	33
3.3. ANALYSE STATISTIQUE.....	34
4. RESULTATS	35
4.1. LES PATIENTS.....	35
4.2. INDICATIONS DU MODULEN.....	36
4.3. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	36
4.4. EVOLUTION DE LA MALADIE.....	39
4.5. ABCES.....	40
4.5.1. NOMBRE D'ABCES.....	40
4.5.2. TAILLE DES ABCES.....	41
4.6. STENOSES.....	41
4.7. ETAT NUTRITIONNEL.....	43
4.7.1. POIDS.....	43
4.7.2. ALBUMINE.....	43
4.8. SYNDROME INFLAMMATOIRE.....	44
4.9. TRAITEMENT PAR ANTIBIOTIQUES.....	45
4.10. FACTEURS PREDICTIFS D'EVOLUTION DEFAVORABLE.....	46
5. DISCUSSION	49
6. CONCLUSION	54
7. BIBLIOGRAPHIE	55

ABBREVIATIONS

5-ASA	Acide 5 Amino Salicylique
ADHERE	Additional Long-Term Dosing with HUMIRA to Evaluate Sustained Remission and Efficacy
AET	Apport Energétique Total
AJR	Apports Journaliers Recommandés
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CDOS	Crohn's Disease Obstructive Score
CHARM	Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMV	Cytomégalovirus
CRP	Protéine C Réactive
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
HAS	Haute Autorité de la Santé
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IMC	Index de Masse Corporelle
IL	Interleukin
IRM	Imagerie par résonance magnétique
J0	Jour 0
LAP	Lésions Ano-Périnaéales
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
MOF	Multiple Organ Failure
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
NE	Nutrition Entérale
PCDAI	Paediatric Crohn's Disease Activity Index
S6	Semaine 6
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TCM	Triglycérides Chaines Moyenne
TGF beta	Transforming Growth Factor beta
TNF	Anti Tumor Necrosis Factor alpha

1 INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), en pratique la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont des inflammations du tube digestif, atteignant exclusivement le rectum et le côlon pour la rectocolite hémorragique et tout le tube digestif avec une prédilection iléo-cæcale pour la maladie de Crohn.

1.1 EPIDEMIOLOGIE

L'incidence de la maladie de Crohn en Europe varie de 0.3 à 12.7 pour 100000 habitants. Sa prévalence en Europe varie entre 0.6 à 322 pour 100000 habitants (1). Un gradient Nord/Sud d'incidence (7 versus 3.4 par 100000 habitants) et de prévalence a été décrit en Europe avec les plus fortes incidences de la maladie aux Pays Bas et dans la Somme et la plus faible en Grèce (2). En France, la maladie de Crohn touche environ une personne sur mille. L'incidence est de l'ordre de 5 pour 100000 habitants par an. Elle atteint plutôt les sujets jeunes avec la plus forte incidence à l'âge de 20 à 30 ans et moins de 10% des cas pédiatriques (3) (Figure 1).

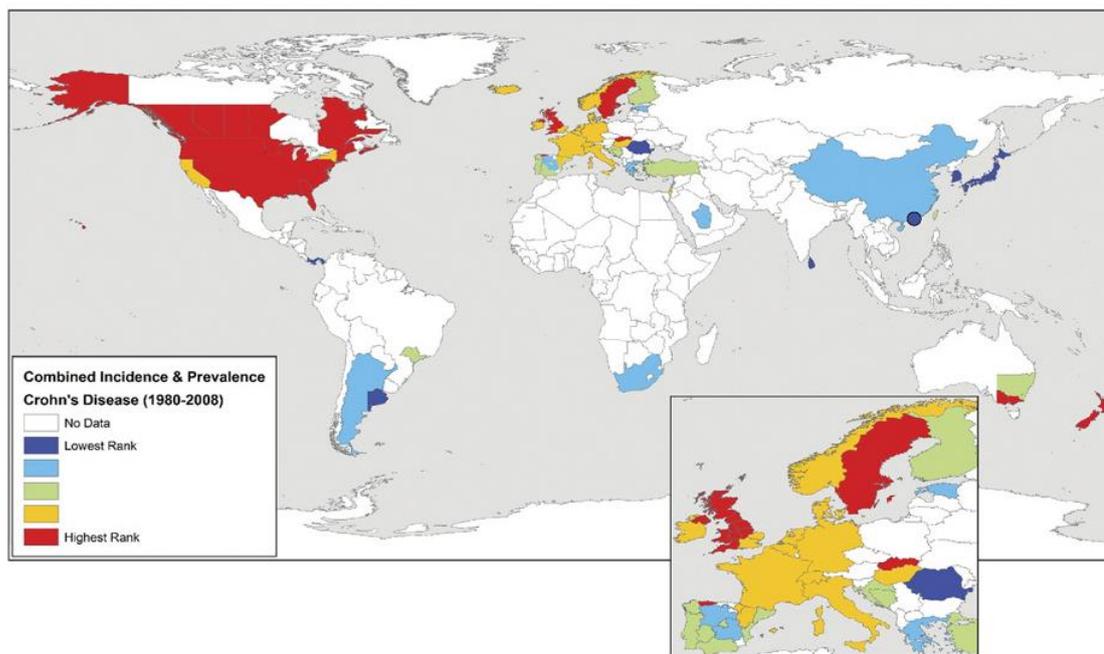


Figure 1 : L'incidence de la maladie de Crohn dans le monde après 1980.

Les taux d'incidence ont été classés en quintiles représentant une incidence faible (bleu foncé), intermédiaire (vert) ou élevé (jaune et rouge) (3).

1.2 PHYSIOPATHOLOGIE

Bien que des progrès ont été récemment faits dans la compréhension de la maladie de Crohn et des maladies inflammatoires chroniques intestinales en général, la cause de ces maladies reste à ce jour incertaine. L'hypothèse principale est celle-ci d'une prédisposition génétique qui développe sous l'influence des agents infectieux du microbiote intestinal une sur-activation du système immunitaire intestinal qui entraîne des lésions inflammatoires responsables des dégâts anatomiques (4).

Les facteurs environnementaux, comme la consommation de tabac, les contraceptifs oraux, les facteurs diététiques, comme la consommation de saccharose et des protéines animales, ainsi que les conditions d'hygiène dans l'enfance, sont nécessaires pour initier ou réactiver cette réponse immunitaire (5) (6) (Figure 2).

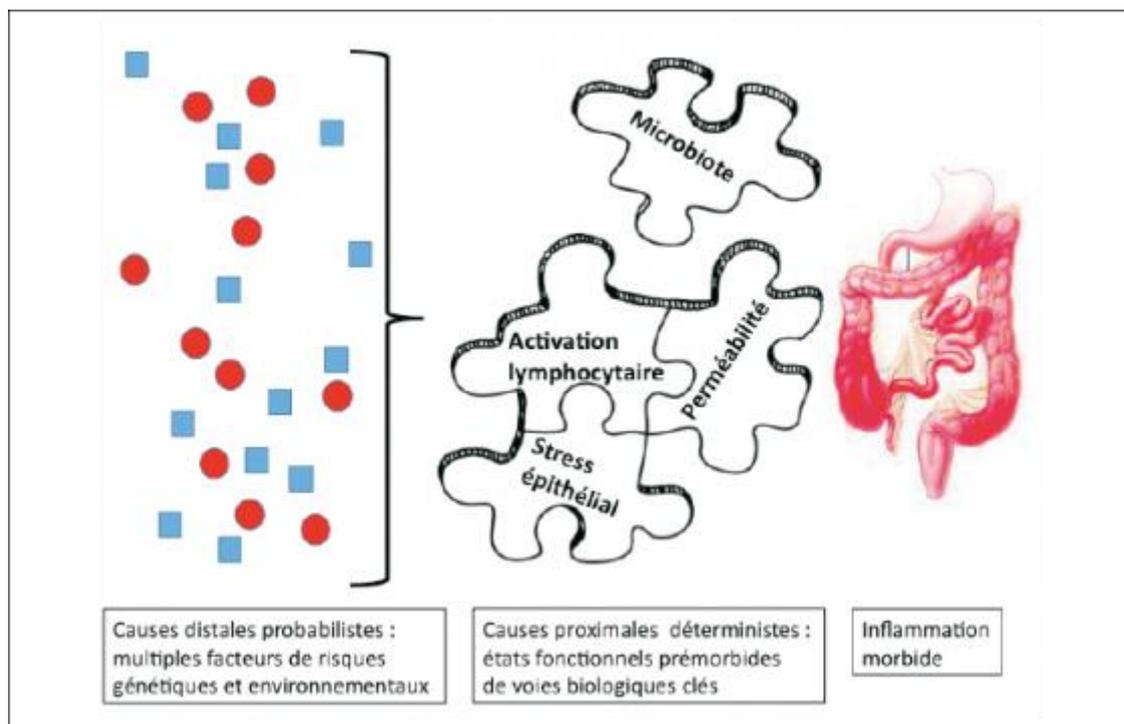


Figure 2. Représentation schématique de la physiopathologie des MICI.

De multiples facteurs génétiques (cercles) et environnementaux (carrés) contribuent au risque de développer la maladie. Aucun d'eux n'est ni nécessaire ni suffisant. L'ensemble des facteurs présents chez un individu donné définit sa propension à organiser ses fonctions biologiques dans un état ou un autre. Les fonctions biologiques clés pour les MICI prennent alors des états prémorbides compatibles avec l'apparition de la maladie. Si toutes les fonctions biologiques clés sont dans un tel état, le phénotype morbide apparaît (7).

1.3 DIAGNOSTIC

La maladie de Crohn est une maladie chronique qui se présente avec des poussées et des périodes de rémission. Elle se manifeste avec des troubles du transit comme des diarrhées prolongées, parfois hémorragiques, des douleurs abdominales, des signes de malabsorption, des signes d'anémie (anémie par carence martiale, anémie par carence en vitamine B12, anémie inflammatoire) ou des signes de carences nutritionnelles (vitamine A, D, E, K, zinc, calcium). Elle peut s'accompagner ou se manifester par des signes extra-digestifs, comme des signes d'arthropathie (arthropathie périphérique ou axiale, enthésopathie), des signes cutanées (érythème noueux, aphtose buccale, pyoderma gangrenosum), ou des signes oculaires (uvéite, sclérite). Une manifestation particulière de la maladie de Crohn est l'atteinte ano-périnéale (Tableau 1) (8) (9) (10).

Symptomatologie de la maladie de Crohn
Diarrhée prolongée
Douleurs abdominales associées à :
<ul style="list-style-type: none">• syndrome inflammatoire• carence martiale• altération de l'état général• malabsorption
Signes extra-digestifs :
<ul style="list-style-type: none">• érythème noueux• signes oculaires• arthropathie• aphtose buccale
Maladie ano-périnéale :
<ul style="list-style-type: none">• fistules• abcès

Tableau 1 : Symptomatologie principale de la maladie de Crohn

La confirmation diagnostique de la maladie de Crohn se fait par une endoscopie oeso-gastroduodénale, une coloscopie et une iléoscopie si nécessaire, avec des biopsies étagées même en territoire sain. Les lésions endoscopiques évocatrices de maladie de Crohn sont les ulcérations aphtoïdes, les ulcérations en carte de géographie, les ulcérations en rail, les ulcérations profondes et les fissures. Un argument en faveur du diagnostic est le caractère discontinu et multi-segmentaire des lésions endoscopiques (11) (12).

Le retourné histologique le plus spécifique de la maladie de Crohn est le granulome épithélioïde et géant-cellulaire, bien qu'il soit présent chez le 50% de cas (13).

Maladie de Crohn certaine	Présence d'un granulome avec cellules épithélioïdes et géant-cellulaires sur des biopsies ou des spécimens chirurgicaux
Maladie de Crohn probable	<p>1) Lésions du colon sans atteinte de l'intestin grêle et présence au moins de 3 des 4 critères suivants :</p> <p>a- Histoire clinique de diarrhée et/ou de douleurs abdominales depuis plus de 6 semaines.</p> <p>b- Aspect radiologique et/ou endoscopique évocateur d'une maladie de Crohn, avec des lésions segmentaires et/ou une sténose inflammatoire colique.</p> <p>c- Aspect histologique compatible avec une maladie de Crohn.</p> <p>d- Existence de fistule et/ou d'abcès en relation avec la maladie inflammatoire digestive.</p> <p>2) Lésions de l'intestin grêle avec ou sans atteinte colique, quelle que soit la durée des symptômes cliniques, et la présence d'au moins 2 des 4 critères ci-dessus.</p>
Maladie de Crohn possible	<p>1) Lésions du colon sans atteinte de l'intestin grêle et présence de 2 des 4 critères ci-dessus, incluant une histoire clinique évoluant depuis plus de 6 semaines.</p> <p>2) Lésions de l'intestin grêle avec ou sans atteinte colique, quelle que soit la durée d'évolution des symptômes cliniques et la présence de 1 des 4 critères ci-dessus.</p>

Tableau 2 : Critères diagnostiques de la maladie de Crohn (14)

1.4 EVALUATION DE L'ACTIVITE

Lors de chaque rencontre avec un malade atteint de maladie de Crohn, le clinicien est confronté à évaluer la sévérité de la maladie. Il réalise une mesure globale en intégrant des éléments d'anamnèse, d'examen clinique ainsi que des résultats biologiques, radiologiques et endoscopiques.

Cette démarche est individuelle et dépend du jugement de chaque praticien. Néanmoins, afin d'avoir une appréciation objective de l'évolution de la maladie, il existe des scores cliniques :

- Le score CDAI (Crohn Disease Activity Index) est le plus utilisé dans les études cliniques mais son calcul reste compliqué en pratique quotidienne. Une version plus courte semble être aussi valable (15).
- L'indice de Harvey-Bradshaw est étroitement corrélé au CDAI est son utilisation est plus facile en pratique (16) (Tableau 3)

Les marqueurs biologiques sont également importants pour l'évaluation de l'évolutivité de la maladie de Crohn, notamment :

- La CRP (C-reactive protein) est le marqueur le plus utilisé en pratique. Sa mesure est corrélée à l'activité de la maladie (17).
- La calprotéctine fécale présente également une valeur prédictive positive très élevée pour l'activité endoscopique de la maladie (18) (19) (20).

Les techniques radiologiques :

- Le scanner est bien corrélé au degré d'inflammation péri-intestinal. Sa réalisation permet également le diagnostic des complications de la maladie de Crohn, comme l'abcès, le phlegmon, les fistules, l'occlusion intestinale (21) (22).
- L'IRM a l'avantage d'être un examen pas irradiant. Elle a une sensibilité et spécificité élevée pour la détection des lésions d'évolutivité et des complications de la maladie de Crohn. Elle reste l'examen de référence pour la détection des lésions ano-périnéales, les fistules et les sténoses (23) (24).
- L'échographie, dont le rôle reste limité.

Les techniques endoscopiques avec le calcul des scores CDEIS et SES-CD, permettent de détecter des lésions primaires comme l'érythème et les ulcérations ainsi que des complications comme les sténoses, les polypes et le cancer (25).

L'indice de Harvey Bradshaw	
Bien être général	Bon=0 Moyen=1 Médiocre=2 Très mauvais=3
Douleurs abdominales	Absentes=0 Faibles=1 Moyennes=2 Intenses=3
Selles liquides	Nombres par jour
Masse abdominale	Absente=0 Douteuse=1 Certaine=2 Certaine avec défense=3
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale	1 point par item présent

Tableau 3 : L'indice de Harvey – Bradshaw.

Un score inférieur à 4 correspond à une maladie de Crohn inactive ; un score compris entre 4 et 8 correspond à une maladie de Crohn active minimale ; un score compris entre 8 et 12 à une maladie active modérée et un score supérieur à 12 à une maladie active sévère.

1.5 HISTOIRE NATURELLE

La maladie de Crohn est une maladie amenant progressivement aux complications digestives (26). Son évolution est mieux connue depuis la description du modèle de la récurrence post-chirurgicale (27) (28). Une étude a examiné l'iléon pré-anastomotique chez 28 patients atteints de maladie de Crohn ayant subi une résection iléo-cæcale ou colique dans le cadre de leur maladie, en utilisant comme témoins des patients avec une résection iléo-cæcale ou colique dans le cadre d'une maladie néoplasique. Les résultats apparaissent dans le tableau 4. Trois mois après la résection, 73% des patients présentaient une inflammation endoscopique pré-anastomotique. Par contre, seulement 33% présentaient une rechute clinique. Un an après la résection ces taux augmentaient respectivement à 93% et 37%. A trois ans, tous les patients présentaient une récurrence endoscopique et 86% une rechute clinique

(Tableau 4). Ce modèle montre que l'évolution de la maladie de Crohn se marque toujours vers une inflammation du tube digestif aperçue initialement en endoscopie.

Stade d'inflammation	3 mois entre la résection iléocæcale et l'endoscopie	1 an entre la résection iléocæcale et l'endoscopie	2 ans entre la résection iléocæcale et l'endoscopie	3 ans entre la résection iléocæcale et l'endoscopie
Non visible	27,00%	7,00%	6,00%	0,00%
Ulcérations aphtoïdes	13,00%	37,00%	17,00%	14,00%
Ulcérations <4mm	33,00%	27,00%	41,00%	0,00%
Ulcérations entre 4-8mm	7,00%	10,00%	12,00%	36,00%
Ulcérations >8mm	20,00%	17,00%	12,00%	43,00%
Rétrécissement fibreux 4-8mm	-	3,00%	12,00%	7,00%
Rétrécissement fibreux <4mm	-	-	-	-
Rechute symptomatique	33,00%	37,00%	82,00%	86,00%

Tableau 4 : Constatations endoscopiques au niveau de l'iléon pré-anastomotiques et taux de rechute à 3 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans après résection chirurgicale dans le cadre de la maladie de Crohn (27).

La lésion inaugurale est un infiltrât inflammatoire focal observé sur l'iléon pré-anastomotique, puis apparaissent des ulcérations aphtoïdes, puis des ulcérations superficielles, puis des ulcérations creusantes, précédant la constitution d'une sténose. Les symptômes cliniques apparaissent en général 2 – 3 ans après l'apparition des lésions endoscopiques (Figure 3).

L'évolution de la maladie de Crohn non opérée est très proche de celle du modèle de la récurrence postopératoire.

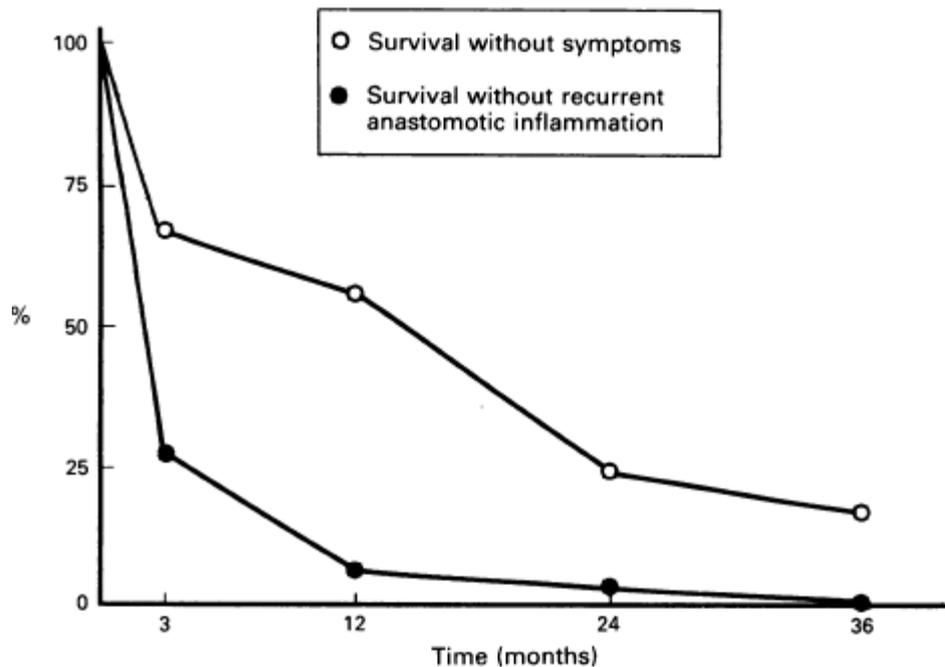


Figure 3 : Taux de survie sans survenue d'inflammation anastomotique et sans rechute clinique après résection iléo colique dans le cadre d'une maladie de Crohn. L'inflammation anastomotique apparaît rapidement après la résection et est observée chez la totalité des patients après 3 ans (27).

La maladie de Crohn se manifeste avec des rechutes et des remissions. Les rechutes associent des signes cliniques, biologiques, endoscopiques et histologiques. Même pendant les périodes de rémission clinique, l'intestin garde toujours un taux d'inflammation microscopiquement ou macroscopiquement persistante. Dans la plupart des cas il y a une évolution vers les sténoses, les fistules et les abcès, qui nécessitent souvent un traitement chirurgical. Suite à une chirurgie ce cycle se répète conduisant à une perte progressive de la fonction intestinale. L'histoire naturelle de la maladie qui est un processus dynamique conduisant avec les années une perte irréversible des fonctions intestinales, est démontrée dans le modèle de Lémann (25). (Figure 4)

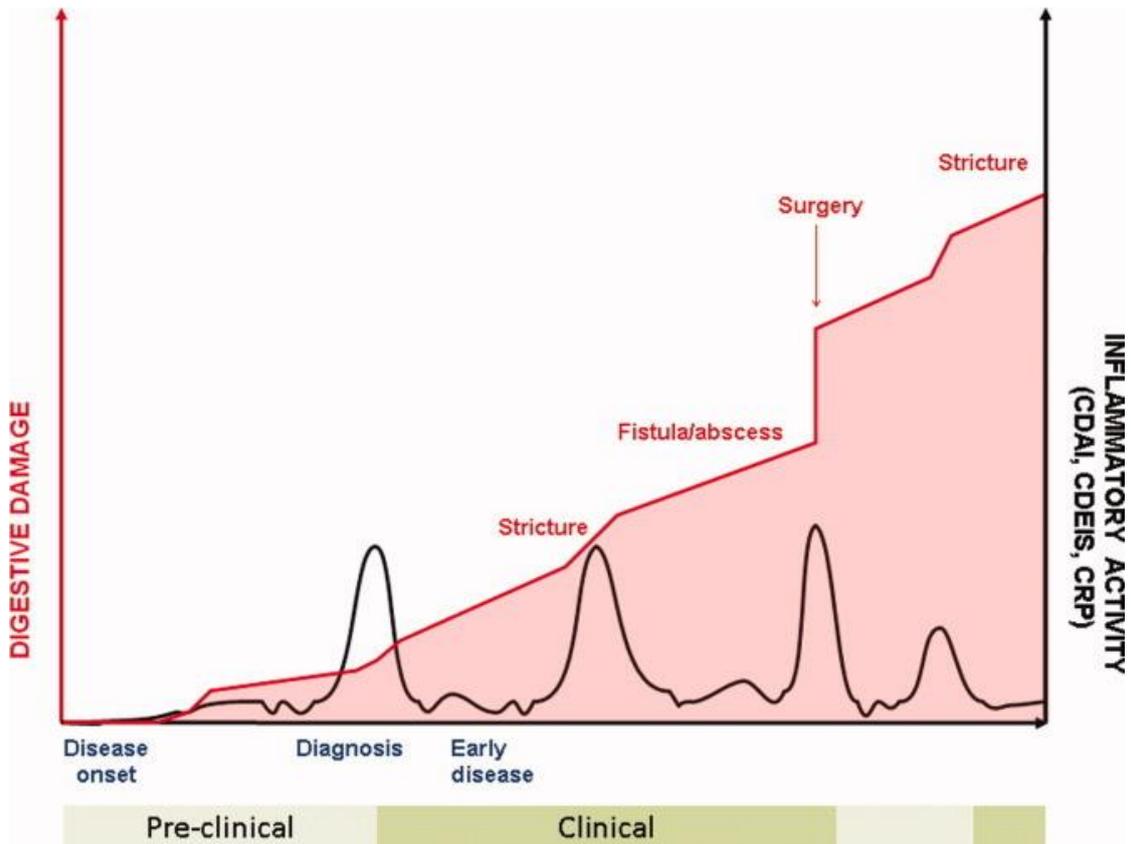


Figure 4 : Progression de l'atteinte digestive et de l'activité de l'inflammation chez un patient théorique atteint de la maladie de Crohn. Il s'agit d'une inflammation cumulative avec un risque de chirurgie accrue quelques années après le diagnostic (25).

La maladie de Crohn peut toucher n'importe quel segment du tube digestif, mais principalement le colon et l'iléon terminal. Les classifications de Montréal et de Vienne permettent de caractériser la maladie de Crohn en fonction de la localisation, de son phénotype et l'âge d'apparition de la maladie (29).

Au moment du diagnostic, 53% des patients présentent une maladie iléale, 27% une maladie colique et 19% une maladie iléo-colique. Au bout de 10 ans, le changement de la localisation de la maladie est de l'ordre de 15%. Cependant, on note des différences dramatiques en ce qui concerne l'intensité de la maladie. La plupart des patients présentent une maladie non compliquée au moment du diagnostic, qui devient soit sténosante soit fistulisante, avec un taux de changement de 25-33% tous les 5 ans (30).

	Classification de Montréal	Classification de Vienne
Age de diagnostic	A1 : <15ans A2 : entre 15 et 40ans A3 : >40ans	A1 : <40 ans A2 : >40 ans
Localisation	L1 : iléal L2 : colon L3 : iléo-colique L4 : en amont du tiers distal de l'iléon	L1 : iléal L2 : colon L3 : iléo-colique L4 : en amont du tiers distal de l'iléon
Intensité	B1 : non fistulissante, non sténosante B2 : sténosante B3 : fistulissante P : atteinte périnéale	B1 : non fistulissante, non sténosante B2 : sténosante B3 : fistulissante

Tableau 5 : La classification de Vienne et de Montréal.

Dans Montréal : L4 peut être associé à L1 à 3 en cas d'atteinte concomitante du gros intestin, P peut être associé à B1 à 3 en cas d'atteinte concomitante.

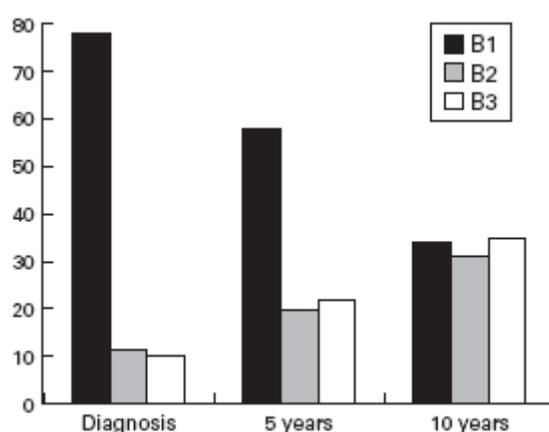


Figure 5 : Evolution du comportement de la maladie en fonction du système de Vienne de 125 patients de la maladie de Crohn. La proportion de patients avec maladie non - sténose non pénétrante (B1), sténosante (B2), et pénétrant (B3) sont présentés au moment du diagnostic, à cinq et à 10 années d'évolution. La proportion des patients avec un changement de comportement de la maladie à dix ans a été hautement significative (29).

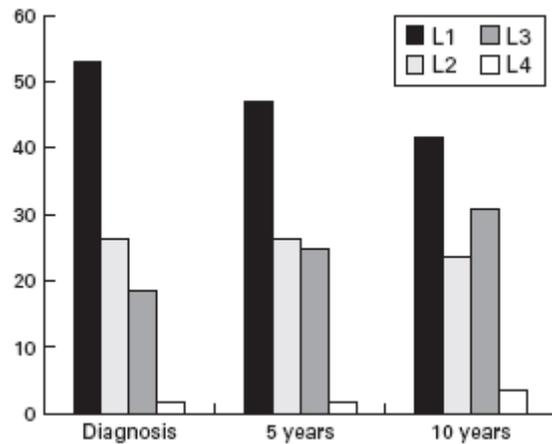


Figure 6 : Evolution de la localisation de la maladie en fonction du système de Vienne de 125 patients de la maladie de Crohn. La proportion de patients avec maladie iléale (L1), colique (L2), iléo-colique (L3) et en amont du tiers distal de l'iléon (L4) sont présentés au moment du diagnostic ,après cinq et 10 années d'évolution. La proportion des patients avec un changement de la localisation de la maladie à dix ans a été hautement significative (29).

Le risque cumulé de développer une complication sténosante ou pénétrante est estimé à 18,6% à 90 jours 22% à un an, 33,7% à 5 ans et 50,8% à 20 ans après le diagnostic. (31)

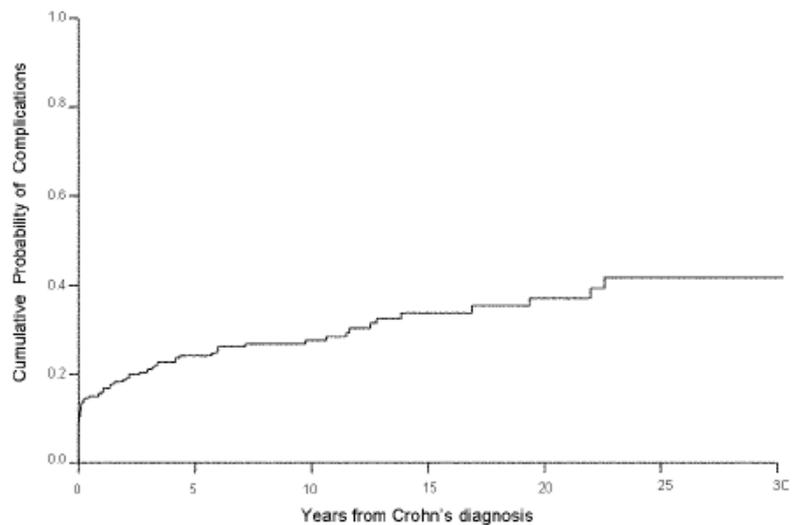


Figure 7 : Probabilité cumulée de la survenue des complications pénétrantes (30)

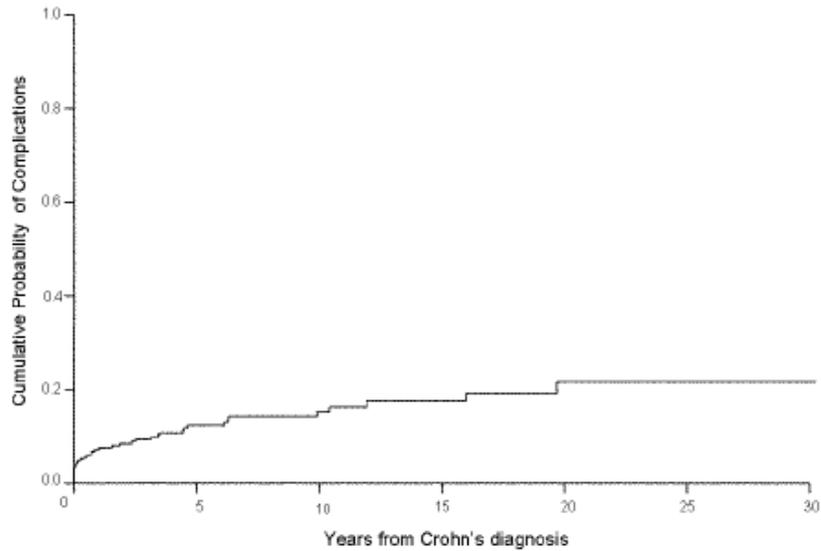


Figure 8 : Probabilité cumulée de la survenue des complications sténosantes (30).

1.6 TRAITEMENT

A ce jour, le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales est ciblé d'une part, à la réponse à la composante inflammatoire de la maladie (corticothérapie, anti-inflammatoires amino-salicylés, les biothérapies), et d'autre part à l'inhibition de la multiplication lymphocytaire par un traitement immunosuppresseur (6).

En pratique, comme traitement d'induction de rémission on peut utiliser :

- Les corticoïdes, qui restent le traitement de référence pour les poussées modérées ou sévères
- La budésonide, dérivé des corticoïdes, utilisée en cas de première poussée dans les formes légères ou modérées d'une maladie de Crohn de l'iléon terminal.
- La nutrition entérale chez l'enfant.
- Les anti-TNF alpha pour les formes cortico-résistantes.
- Autres traitements biologiques

Comme traitement de maintien de rémission on peut utiliser :

- Les immunosuppresseurs comme la thiopurine et la méthotrexate
- Les anti-TNF alpha
- Autres traitements biologiques

L'objectif du traitement n'est pas seulement l'induction et le maintien de rémission clinique, mais aussi la cicatrisation de la muqueuse endoscopique et le maintien du niveau de la qualité de vie (32).

1.6.1 CORTICOIDES

Les corticoïdes ont indiscutablement montré leur efficacité dans le cas de maladie de Crohn en poussée. Les études contre placebo ont montré que les corticoïdes en forte dose permettent d'obtenir une rémission entre 60 et 83%. (33) (34)

Aujourd'hui, dans le cadre de maladie de Crohn les corticoïdes sont indiqués(33) :

- Dans le traitement de la maladie en poussée modérée ou sévère quelle que soit la localisation de la maladie
- Dans le traitement des sténoses inflammatoires symptomatiques (35)
- Dans le traitement de quelques formes extra-intestinales, notamment les manifestations oculaires.

La budésonide, un dérivé de corticoïdes est aussi efficace que les corticoïdes classiques pour les formes iléo-caecales et iléo-terminales de la maladie de Crohn en cas de poussée minime à modéré. Son principal avantage par rapport aux corticoïdes classiques est les limitations des effets indésirables de ces derniers (36).

Afin de limiter les effets indésirables de la corticothérapie (37) (Tableau 6) et d'éviter une dépendance ou une résistance, il est fortement conseillé de faire une décroissance rapide

après le traitement d'attaque et de recourir aux traitements immunosuppresseurs et biologiques.

En ce qui concerne la cortico-dépendance, celle-ci est définie par :

- La rechute lors de la réduction de la posologie des corticoïdes, conduisant à une corticothérapie prolongée pendant une durée supérieure ou égale à 6 mois et une posologie supérieure ou égale à 15-20 mg/l.
- Ou la rechute dans les 30 jours à 3 mois suivant l'arrêt d'une corticothérapie ayant permis d'obtenir une réponse clinique totale ou partielle.

L'incidence de la cortico-dépendance varie selon des études mais reste autour de 20% chez les patients ayant répondu favorablement à un traitement d'attaque. (38)

Principaux effets indésirables des corticoïdes

- troubles hydro électrolytiques : hypokaliémies, alcaloses métaboliques, rétentions hydro sodées
- insuffisance cardiaque congestive, du fait de la rétention hydro sodée
- hypercorticisme
- insuffisance surrénalienne
- diabète, hyperglycémie, hypercholestérolémie
- hypertension artérielle
- fibrillation auriculaire
- myopathie, atrophie musculaire
- ostéoporose, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, ostéonécroses de la mâchoire
- troubles cutanés : acné, purpura, ecchymoses, hypertrichoses, retards de cicatrisation, vergetures
- modifications de la répartition corporelle des graisses
- troubles oculaires : glaucome à angle ouvert et cataracte (postérieure)
- troubles neuropsychiques : euphorie, insomnie, excitation, confusion, manie, dépression, convulsions
- immunodépression exposant aux infections bactériennes (dont la tuberculose), virales, parasitaires ou mycosiques
- irrégularités menstruelles
- troubles thromboemboliques
- troubles de la croissance des enfants
- hypertensions intracrâniennes bénignes
- rares réactions d'hypersensibilité.

Tableau 6 : Principaux effets indésirables des corticoïdes (36)

1.6.2 IMMUNOSUPPRESSEURS

Les immunosuppresseurs comme les thiopurines et la méthotrexate sont plutôt utilisées pour éviter la cortico-dépendance, pour le maintien de rémissions et dans les formes fistulisantes en association avec le traitement chirurgical (39).

1.6.3 TRAITEMENT ANTI-TNF ALPHA

Le traitement par anti-TNF alpha est recommandé pour l'induction et le maintien de rémission d'une maladie de Crohn active.

Les anti-TNF alpha utilisés dans le cadre de la maladie de Crohn sont l'Infliximab, l'Adalimumab et le Certolizumab.

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique avec des effets anti-inflammatoires sur l'apoptose des cellules inflammatoires. Selon les recommandations, il peut être utilisé dans les cas de maladie de Crohn active et sévère chez les patients n'ayant pas répondu au traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs ou pour lesquels ces traitements ont été mal supportés (40).

L'Adalimumab est un anticorps monoclonal 100% humain qui est administré par voie sous cutanée. Son utilisation peut être intéressante dans le cas de patients qui ont initialement répondu à l'Infliximab mais perdu leur réponse dans le temps (41).

Le Certolizumab est un anticorps anti -TNF pégylé, administré par voie sous-cutanée. Ce traitement semble être moins efficace que l'Infliximab pour l'induction de rémission dans la maladie de Crohn (42).

1.6.4 AUTRES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

Il y a autres traitements biologiques qui ont été testés dans le cadre de la maladie de Crohn.

Le Vedolizumab est un anticorps monoclonal qui bloque l'intégrine $\alpha4\beta7$ et qui a montré son efficacité dans la maladie de Crohn active, non contrôlée par le traitement conventionnel (corticoïdes et anti TNF alpha) (43).

L'Ustekinumab est un anticorps anti-IL12/23p40 qui a montré son efficacité dans le maintien en rémission dans le cadre de la maladie de Crohn (44)

1.6.5 TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le caractère chronique et l'histoire de la maladie de Crohn impose dans le 75% de cas un traitement chirurgical. Le risque du recours à la chirurgie dépend de la localisation de la maladie et se pratique dans la majorité de cas en association au traitement médical (45).

Dans le cas d'atteinte iléale, les principales indications sont la présence de sténoses, des masses ou des fistules qui sont d'une part symptomatiques et d'autre part non répondant au traitement médical. Dans le cas d'atteinte colique, l'indication peut être une colite aigue grave, une perforation, une hémorragie massive, les colites réfractaires au traitement médical, les lésions sténosantes symptomatiques et les sténoses infranchissables en endoscopie (46).

1.7 LA DENUTRITION

1.7.1 DEFINITION (47)

Le diagnostic de la dénutrition repose sur un faisceau d'arguments incluant des éléments de l'interrogatoire sur la prise alimentaire et l'évaluation des ingesta, des éléments cliniques s'appuyant sur les résultats de mesures anthropométriques, biologiques et/ou d'index multifactoriels, voire de méthodes d'évaluation plus complexes.

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la prise en charge de la dénutrition des patients adultes hospitalisés, la dénutrition pour les patients <70 ans se définit par :

- Une perte de poids > 10 % par rapport à une valeur antérieure à l'hospitalisation actuelle, mentionnée dans un dossier médical précédent, ou
- Une perte de poids > 5 % en 1 mois par rapport à une valeur antérieure à l'hospitalisation actuelle, mentionnée dans un dossier médical précédent, ou
- Un indice de masse corporelle (IMC) < 17 kg/m².

Si le prescripteur a dosé l'albuminémie et la pré-albuminémie, il est recommandé d'évoquer le diagnostic de dénutrition dans les circonstances suivantes ; chez les patients < 70 ans, en l'absence de syndrome inflammatoire :

- albuminémie < 30 g/l;
- pré-albuminémie (transthyrétinémie) < 110 mg/l.

La dénutrition sévère pour les patients avec un âge inférieur à 70 ans est définie par :

- Une perte de poids supérieure à 15% en 6 mois ou supérieure à 10% en 1 mois, ou
- Albuminémie < 20g/l ou Pré-albumine < 50mg/l

Le dépistage de la dénutrition est nécessaire vu l'association à un taux de mortalité élevé et une durée d'hospitalisation plus longue. Afin de dépister la dénutrition chez les patients atteints de maladie de Crohn on peut utiliser les mêmes mesures utilisées pour la population générale, comme l'index corporel, le calcul des apports alimentaires journalières et l'estimation de la force musculaire, ainsi que les mesures biologiques comme le dosage de l'albumine, des vitamines et des micro-éléments. Il existe des algorithmes comme le Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), qui peuvent être utiles pour le dépistage de la dénutrition et la sélection de patients qui nécessitent plus d'explorations nutritionnels.

Le statut nutritionnel des patients atteints de MICI est difficile à définir d'autant plus à cause de l'augmentation de la prévalence des malades en surpoids. Il y a des publications qui estiment un taux de dénutrition entre 20-85% des patients atteints de MICI. Le taux de

dénutrition en cas de maladie active est estimé à 34%. Une autre série estime un taux de dénutrition dans les patients atteints de maladie de Crohn hospitalisés à 75% (48).

1.7.2 PRINCIPAUX MECANISMES

L'étiologie de la dénutrition dans les MICI est multifactorielle. Les phénomènes principaux sont la diminution des apports, l'hyper-catabolisme lié à l'inflammation, les pertes digestives dans le cas de maladie active, la malabsorption en cas d'exérèse de l'intestin grêle, les effets indésirables des médicaments, l'effet anorexigène des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha, l'interleukine 1 et l'interleukine 6, et la diminution de faim liée à une humeur dépressive. La physiopathologie de la dénutrition est résumée au tableau 7. (49)

Mécanisme principale	Effet
Diminution des apports nutritionnels	Anorexie Douleurs abdominales, nausées, vomissements Régimes restrictives Médicaments
Malabsorption	Diminution de la surface d'absorption liée à l'inflammation, la résection, les anastomoses et les fistules
Pertes digestives	Entéropathie exsudative (pertes des protéines) Hémorragies digestives occultes (perte de fer) Diarrhée (perte de zinc, potassium, magnésium) Stéatorrhée (malabsorption des acides gras, des vitamines liposolubles)
Statut hyper-métabolique	Altération de dépenses de l'énergie de repos
Interactions médicamenteuses	Anorexie, nausée, altération du goût, protéolyse, interactions avec des nutriments

Tableau 7 : Physiopathologie de la dénutrition dans la maladie de Crohn

1.7.3 CONSEQUENCES DE LA DENUTRITION

La dénutrition sévère et modérée peut avoir des conséquences fonctionnelles sur plusieurs organes ([Tableau 8](#)) et systèmes avec un impact sur la mortalité, la morbidité et les coûts.

En général, un adulte sain est à haut risque de mourir s'il perd plus de 40% de son poids. Les causes de mortalité en cas de dénutrition sont le plus souvent des infections pulmonaires sévères souvent généralisées à cause d'une baisse du système immunitaire. Parfois la mort survient en raison de troubles hydroélectriques notamment dans le cadre d'un syndrome de rénutrition inapproprié, qui est dû à une rénutrition trop rapide. (50)

Plus spécifiquement, dans le cas de la maladie de Crohn, les conséquences de la dénutrition sont plutôt marquées par la diminution de l'IMC et la diminution de la force musculaire, les carences en vitamines et en micro-éléments, et les perturbations de la croissance (47). Concernant les carences en vitamines et en micro-éléments, celles-ci sont assez fréquentes. Une analyse des apports nutritionnels de 74 patients atteints de maladie de Crohn a montré que malgré un index corporel normal et un taux d'apports protéinés suffisant, il existe un déficit aux micro-éléments., particulièrement aux vitamines A, C, E, aux folates, au calcium et au zinc. La prévalence de ce déficit est estimée à 40%. Les conséquences peuvent être nombreuses comme l'apparition des syndromes comme l'anémie ferriprive (fer), l'anémie macrocytaire (vitamine B12 et folates), l'ostéomalacie (vitamine D), la neuropathie périphérique (vitamine E), la cécité nocturne (vitamine A), le syndrome beri-beri (thiamine), la stomatite et la glossite (groupe de vitamines B) (6).

Il y plusieurs arguments qui plaident en faveur d'une relation entre l'activité de la maladie de Crohn et la composition corporelle. Cette relation a été démontrée par une étude prospective ayant comparé l'effet de la nutrition entérale en fonction de l'activité de la maladie. Cette étude a montré que la nutrition entérale pourrait diminuer la dépense énergétique au repos chez les patients atteints de maladie de Crohn en phase d'activité ainsi qu'augmenter significativement le muscle squelettique chez les patients en rémission (51).

	Conséquences structurelles et fonctionnelles	Conséquences cliniques
Croissance	Retard de croissance staturo-pondérale	Petit poids (« wasting »), petite taille (« stunting »), retard pubertaire
Composition corporelle		
Masse maigre	Fonte de la masse maigre, en particulier squelettique	Retard du développement moteur, faiblesse musculaire, fatigue, diminution de l'activité physique, risque accru de chute et de blessure, diminution de la qualité de vie.
Masse grasse	Fonte de la masse grasse	Résistance au froid diminuée, mauvaise thermorégulation, hypothermie hypoglycémie, risque accru d'escarre, diminution de la qualité de vie
Système immunitaire	Perturbation de la fonction immunitaire, en particulier cellulaire	Risque infectieux fortement augmenté, infections à germes résistants, épisodes infectieux prolongés
Tube digestif	Capacités digestives diminuées, trouble de l'absorption, perméabilité intestinale augmentée, modification de la flore digestive, diminution de la peristaltique abdominale	Diarrhée, syndrome de malabsorption, risque accru de SIRS ^a et de MOF ^b , trouble de l'absorption des médicaments, constipation
Foie	Cytolyse, synthèse protéique diminuée	Œdème sur hypoalbuminémie, risque hémorragique accru, trouble du métabolisme des médicaments
Poumons	Atteinte des muscles respiratoires, défenses immunitaires locales diminuées, emphysème	Risque élevé d'infection pulmonaire, sevrage retardé du ventilateur
Cœur	Malnutrition de la fibre cardiaque, troubles électrolytiques et vitaminiques	Insuffisance cardiaque, mauvaise perfusion rénale et périphérique
Reins	Atteinte glomérulaire et tubulaire	Insuffisance rénale, acidose, insuffisance pré-rénale sur petit débit cardiaque, trouble de l'élimination rénale des médicaments
Peau et phanères		Risque accru d'escarre, éruption dentaire retardée, mauvaise cicatrisation des plaies, ongles cassants, perte des cheveux
Os	Ostéoporose	Risque fracturaire augmenté, rachitisme
Cerveau		Fatigue, apathie, dépression, irritabilité, diminution de la qualité de vie, déficit intellectuel (tardif)
Économie	Ensemble des conséquences ci-dessus	Durée moyenne de séjour prolongée, taux de ré hospitalisation
	a SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome	b MOF, Multiple Organ Failure

Tableau 8 : Conséquences de la dénutrition.

1.7.4 NUTRITION ENTERALE ET PARENTERALE

La nutrition artificielle peut avoir un rôle fondamental sur la prise en charge des patients dénutris.

Elle peut se pratiquer sous deux formes :

- La nutrition entérale, qui est l'administration des mélanges élémentaires ou semi élémentaires par une sonde nasogastrique ou par une gastrostomie d'alimentation,
- l'alimentation parentérale, qui est l'administration des éléments par une voie veineuse centrale (52).

Il est globalement accepté que la voie naturelle est préférable pour l'administration du traitement nutritionnel. Concernant la nutrition parentérale, celle-ci a été corrélée aux complications potentiellement graves comme l'infection liée au cathéter, la thrombophlébite et l'embolie pulmonaire. L'infection liée au cathéter est la principale complication de la nutrition parentérale avec une incidence entre 0,38 et 4,58 épisodes pour 1000 journées-cathéter. Elle est potentiellement grave avec un risque accru de septicémie et d'endocardite (53). C'est la raison pour laquelle la nutrition parentérale a des indications strictes, et est indiquée seulement dans les cas où la nutrition entérale est contre-indiquée, mal supportée, ou inefficace, ainsi que dans les cas de malabsorption majeure, comme le syndrome de grêle court.

De l'autre côté, la nutrition entérale est plus physiologique, protège la fonction digestive, prévient l'atrophie de la muqueuse, présente moins de risques de complications, est plus facile à réaliser, intègre tous les nutriments au sein d'un seul soluté, est moins chère, et diminue de façon significative le taux de complications et la durée d'hospitalisation comparativement à la nutrition parentérale (54).

Elle est associée à peu de complications, qui sont le plus souvent secondaires à la pose des sondes naso-gastriques, de gastrostomie ou de jéjunostomie. Dans la plupart des cas il s'agit d'un déplacement secondaire à la pose de la sonde, une obstruction de la sonde, des douleurs suite à la pose, des reflux œsophagiens, des ulcérations péri-stomiales ou traumatiques à cause de la pose, ou encore quelques cas d'infections, comme sinusite ou

pneumopathie de déglutition. Un autre inconvénient de la nutrition entérale peut être le mauvais goût, qui peut influencer la compliance au traitement. Ce problème concerne que les cas d'administration par voie orale et peut être évitée par l'utilisation d'une sonde nasogastrique ou une sonde de gastrostomie (55).

Les contre-indications à une nutrition entérale sont l'occlusion intestinale, l'état de choc non contrôlé, l'ischémie mésentérique, la dysfonction gastroduodénale persistante, et la présence des fistules.

1.7.5 COMPOSITION DE LA NUTRITION ENTERALE

La nutrition entérale peut se pratiquer sous trois formes :

- La diète élémentaire, qui est composée exclusivement par des acides aminés et non par des protéines intactes. Par ce biais, l'organisme a une source directe de nitrogène, les acides aminés, et il n'a pas besoin de métaboliser les protéines au nitrogène. La diète élémentaire est proposée après un épisode de poussée et est prescrite souvent pour une durée de 1 à 3 semaines (56).
- La diète semi-élémentaire, qui est composée par des oligopeptides.
- La diète polymérique, qui est composée par des protéines polymériques, glucides, acides gras, vitamines et oligoéléments (57).

La différence entre les formules polymériques et élémentaires est que les protéines dans la forme polymérique restent sous forme entière alors que les diètes élémentaires sont composées des acides aminés. Les formules élémentaires ont une odeur caractéristique et la saveur est plutôt amère à cause des acides aminés. L'amertume est corrélée à une diminution de l'appétence, alors que la douceur et l'acidité due aux matières grasses sont en corrélation positive avec l'appétence. Les diètes élémentaires contiennent 1-3% des acides gras, la diète semi-élémentaire 9-33% et la diète polymérique 32-35%, ce qui fait la diète polymérique plus supportable au niveau du goût.

Le mode d'administration peut également jouer un rôle important. L'utilisation de sonde nasogastrique a été corrélée à un taux de compliance plus élevé. A noter que l'absence de compliance à la nutrition entérale est un facteur principal pour la réponse au traitement. Les

causes d'absence de compliance au traitement sont dans la plupart de fois le goût amer et la manque de motivation (58).

Même si la diète élémentaire a été considérée plus efficace dans le passé, il a été montré que les diètes polymériques sont également efficaces pour le maintien de rémission. Une étude randomisée, double aveugle, a montré qu'il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne l'efficacité de deux diètes sur le maintien en rémission à 3 puis à 12 mois. Le taux d'efficacité a été estimé à 84% dans le premier groupe (diète élémentaire) et 75% dans le deuxième (diète polymérique) à trois mois, puis à 31% pour le premier et 40% pour le deuxième à 12 mois. (59)

1.7.6 MODULEN IBD

Depuis quelques années, la nutrition entérale a été enrichie par le transforming factor beta (TGF beta), un polypeptide retrouvé dans le lait humain et bovin. Le TGF beta peut avoir un rôle important sur la tolérance de la nutrition entérale, la prévention de l'auto-immunité et la diminution de l'inflammation. Le Modulen IBD fait partie du régime polymérique qui utilise la caséine comme source de protéine. Sa consistance est 14% en protéines, 44% en glucides, et 42% en matières grasses. Il ne contient pas de lactose et utilise un polymère de glucose et de saccharose comme source de glucides. Sa teneur en lipides est composée de matière grasse du lait (55,6 %), l'huile de maïs (13,9%), et les triglycérides à chaîne moyenne (26,1 %). Son osmolarité est de 312 mOsm / L. Il a été formulé pour contenir des quantités suffisantes de vitamines, minéraux et oligo-éléments. Pour son utilisation le patient doit diluer 50 g de poudre Modulen IBD dans 210 ml d'eau fraîche et consommer le produit final dans environ une demi-heure. Chaque repas offre plus de 210 kcal (57).

La population cible du MODULEN IBD est les patients dénutris ou à risque de dénutrition chez les adultes ou les enfants de plus de 5 ans atteints de maladie de Crohn. Plus précisément le MODULEN est indiqué pour :

- Les patients avec fonction intestinale normale mais dénutris selon les critères de la HAS mentionnés ci-dessus.
- Les patients ayant un risque significatif de dénutrition en raison d'une incapacité de couvrir ses besoins nutritionnels, en raison de la présence d'un ou plusieurs de mécanismes suivants :
 - Apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés ou mesurés

- Hyper métabolisme et/ou hyper catabolisme
- Syndrome de malabsorption (60)

INFORMATION NUTRITIONNELLE	Poudre :	20 g	400 g (=1 boîte)
	Liquide reconstitué :	100 ml	2000 ml
Energie	kcal	100	2000
	kJ	420	8400
Protéines (14% AET*)	g	3,6	72
Glucides (44% AET)	g	11	220
Dont : monosaccharides	g	0,38	7,6
disaccharides	g	3,9	78
saccharose	g	3	60
lactose	mg	18	320
Lipides (42% AET)	g	4,7	94
acides gras saturés	g	2,7	54
acides gras mono-insaturés	g	0,8	160
acides gras essentiels	g	0,49	10
acide linoléique	g	0,47	9,4
acide α linoléique	g	0,04	0,80
TCM Triglycérides à Chaînes Moyennes	g	1,2	24
cholestérol	mg	6,7	134
Fibres	g	0	0
Vitamines A, D, E, K, C, B1, B2, B5, B6, B12, PP, Ac. folique, (Biotine)		5 à 14% des AJR**	
Minéraux K, Ca, P, Mg, Cl, Fe, Zn, Cu, Mn, F, Cr, Mo, Se, I		5 à 17% des AJR	
dont Sodium	mg	35	700
Autres nutriments			
Choline	mg	7	140
Inositol	mg	4	80

Tableau 9 : Composition nutritionnelle du MODULEN IBD

1.7.7 MECANISMES D'ACTION

Les mécanismes par lesquels la nutrition entérale peut induire une rémission constituent un sujet d'intérêt majeur. Les mécanismes proposés sont les effets sur la fonction de la barrière intestinale, les facteurs pro-inflammatoires et la modulation de la flore intestinale (Tableau 10).

La balance entre les bactéries nocives et protectrices est un facteur important d'évolution de la maladie de Crohn. Il y a des études qui ont montré une modification significative dans la diversité des familles d'Eubacteria, Bacteroides, Prevotella, et Clostridium coccoïdes chez les patients traités par nutrition entérale. Ces modifications ont été acquises au bout de 4 semaines et ont été associés à une diminution de l'inflammation. La nutrition

entérale a eu un effet positif sur cette diversification qui a été corrélée à une rémission dans le 80% de cas. Cet effet positif a été diminué après la fin du traitement nutritionnel (61).

Concernant la cicatrisation de la muqueuse intestinale, une étude de recherche d'une série de souris inoculés par *Helicobacter trogontum*, a montré que la nutrition entérale a réussi d'instaurer l'intégralité de la barrière intestinale et d'inverser les effets inflammatoires, ainsi que de réduire la charge de l'*Helicobacter trogontum*. Ces effets n'ont pas été constatés avec les corticoïdes (62).

Pour ce qui est l'effet anti-inflammatoire direct, il est considéré que la nutrition entérale a un effet direct anti-inflammatoire sur la muqueuse intestinale, par la diminution du taux de cytokines inflammatoires. De l'autre côté, les corticoïdes semblent avoir un rôle limité sur la cicatrisation de la muqueuse intestinale. Une étude chez les enfants porteurs de maladie de Crohn a montré une rémission endoscopique dans le 58% de patients ainsi qu'une rémission trans-murale complète de l'iléon dans le 21% de cas. Une autre étude a calculé le taux de cicatrisation de la muqueuse à 79%.

Le facteur TNF α est corrélé à une augmentation de la perméabilité intestinale et une diminution de l'intégrité intestinale chez les patients atteints de maladie de Crohn. La nutrition entérale semble inhiber la production du TNF- α de façon complète alors que les corticoïdes ont un effet partiel. Le régime polymérique semble aussi diminuer la production de cytokines inflammatoires comme l'interleukine 1 β , l'interleukine 8, l'interleukine γ , le TNF α ainsi que la CRP et la vitesse de sédimentation (63).

Mécanismes d'action de la nutrition entérale dans le cadre de la maladie de Crohn

- Sequestration d'antigènes intraluminaux
- Modulation de la réponse immunitaire de l'intestin
- Régulation négative des cytokines pro-inflammatoires
- Réstauration du status antioxydant
- Effets anti -inflammatoires
- Altération de l'absorption des acides gras polyinsaturés (n- 6 / n- 3 acides gras)
- Amélioration de la fonction de l'intestin par action sur la perméabilité intestinale
- Règlement de la microflore intestinale
- Règlement de la motilité intestinale
- Promotion de la cicatrisation épithéliale
- Règlement des sécrétions biliaires –pancréatique
- Séquestration de particules alimentaires
- Amélioration de l'état nutritionnel
- Amélioration de l' hypertrophie du tissu adipeux mésentérique

Tableau 10 : Mécanismes d'action de la nutrition entérale dans le cadre de la maladie de Crohn (57)

1.7.8 FACTEURS LIES A L'EFFICACITE

La composition en graisse semble affecter l'efficacité du traitement. Dans une étude qui a comparé la nutrition entérale contenant de l'acide oléique, acide linoléique et les corticoïdes, il a été montré que le taux de rémission est de 20% pour le groupe d'acide oléique et 52% pour l'acide linoléique.

Il y a évidence que le traitement nutritionnel est plus efficace pour les patients naïfs à tout traitement. Deux études ont comparé la nutrition entérale et le traitement par corticoïdes pour les patients naïfs à tout traitement. Les études ont montré un taux de rémission à 80% après 4-6 semaines de traitement. Cependant le taux de patients inclus dans les études est limité (58).

La localisation de la maladie semble aussi pouvoir affecter l'efficacité de la nutrition entérale. La localisation colique est plus réfractaire au traitement que la localisation iléale. Par contre, chez les enfants ce rôle ne semble pas important (58).

Il y a plusieurs arguments qui suggèrent que la nutrition entérale est plus efficace chez les enfants que chez les adultes. Par contre, parmi les études chez l'adulte il n'y a pas de différence pour l'âge (58).

1.7.9 NUTRITION ENTERALE CHEZ L'ADULTE

La nutrition entérale a clairement montré son efficacité pour l'induction de rémission chez l'enfant et reste le traitement de référence pour cette indication. Par contre son rôle est moins clair chez l'adulte où ses indications aujourd'hui sont les suivantes :

1. La dénutrition
2. La cortico-dépendance et la cortico-résistance
3. Les formes graves, fistulisantes ou abcédées, qui nécessitent un traitement chirurgical.

1.7.9.1 NUTRITION ENTERALE ET CORTICOIDES

Le traitement principal d'un accès de maladie de Crohn chez l'adulte est les corticoïdes. Le taux d'induction de rémission avec les corticoïdes est estimé à 85%. Cependant, il s'agit d'un traitement pouvant entraîner des effets indésirables non négligeables, nécessitant le recours à un traitement d'entretien assez rapidement.

Il y a plusieurs études qui se sont intéressées à la comparaison de la nutrition entérale aux corticoïdes. Ces études ont montré :

- Un effet positif de la nutrition entérale sur le statut nutritionnel avec une augmentation du taux d'Albumine et de l'index de masse corporelle (59), (60)
- Une diminution des marqueurs d'inflammation sans différence significative par rapport aux corticoïdes (60)
- Des résultats comparables aux corticoïdes en ce qui concerne l'obtention de la rémission (64)
- Une excellente tolérance (59)

Une méta-analyse a trouvé que le taux de rémission avec la nutrition entérale est 40-53%. Le taux d'induction de rémission a été significativement plus élevé avec les corticoïdes. Le taux de patients qui arrêtaient la nutrition entérale à cause d'un problème de goût a été

estimé à un tiers. Par contre ce taux était significativement inférieur au pourcentage de patients qui arrêtaient le traitement par corticoïdes à cause d'un effet indésirable, qui a été estimé à 20%. Parmi les patients qui ont suivi un traitement entérale jusqu'à la fin, l'induction de rémission a été estimée à 40-71%, alors que l'induction de rémission par corticoïdes a été acquise à 62-98% de patients (58).

Concernant le maintien de rémission, il y a peu d'études évaluant l'efficacité de la nutrition entérale chez l'adulte. Il y a quelques éléments qui suggèrent un rôle protecteur sur le taux de rechute, mais le nombre de patients inclus reste très limité (57).

1.7.9.2 FORMES CHIRURGICALES

1.7.9.2.1 Fistules

L'apparition de fistules est une complication fréquente qui touche environ 40% de patients atteints de maladie de Crohn. En ce qui concerne leur traitement, seulement les antibiotiques ont montré leur efficacité mais sans résultats significatifs dans les études randomisées contre placebo. L'utilisation des immunosuppresseurs reste très limitée dans le traitement de certains cas de maladie ano-périnéale. Le seul traitement médical étudié à ce jour qui pourrait être efficace dans les formes compliquées est le traitement par anti-TNF-alpha.

Une étude randomisée double aveugle a montré une différence significative en faveur de l'Infliximab pour la fermeture des fistules précocement sans qu'il y ait une différence significative sur la fermeture des fistules à long terme, soit 22 semaines après le traitement. (65)

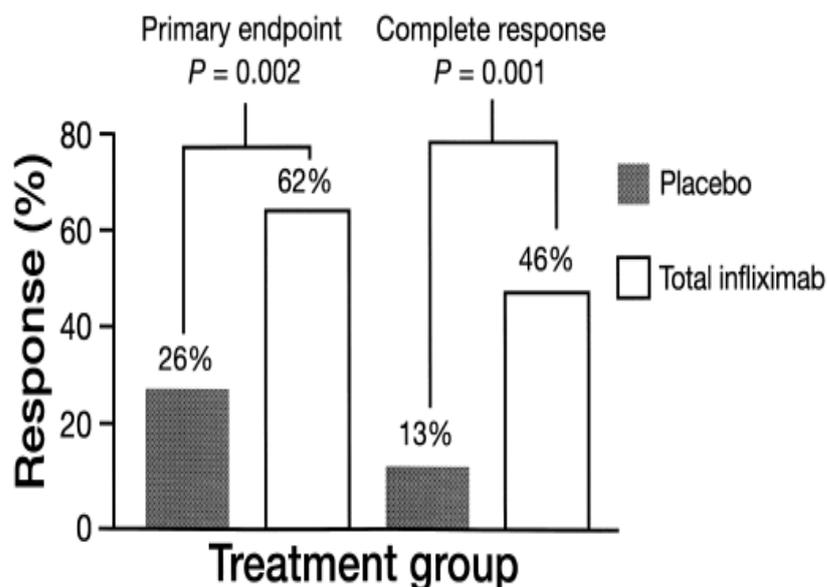


Figure 9 : Le taux de réponse des malades avec fistules est significativement plus élevé chez les patients traités par Infliximab contre le groupe placebo (65).

Les résultats semblent comparables avec l'Adalimumab. Dans une étude randomisée contre placebo le nombre de fistules fermés à la fin du traitement par Adalimumab a été significativement supérieur de celui du groupe placebo. Le taux des patients qui ont réussi une fermeture totale des fistules a été 60% dans 2 ans (66).

Time point	Observed analysis n/No (%)
6 Months in CHARM	32/58 (55)
1 Year in CHARM	29/50 (58)
24 Weeks in ADHERE	25/42 (60)
36 Weeks in ADHERE	26/40 (65)
48 Weeks in ADHERE	23/37 (62)
60 Weeks in ADHERE†	22/37 (59)

Figure 10 : Efficacité à long terme d'utilisation de l'Adalimumab pour le traitement des fistules dans le cadre de la maladie de Crohn (66).

1.7.9.2.2 Abcès

Concernant les abcès, ceux-ci peuvent survenir spontanément dans le cadre de l'évolution d'une maladie de Crohn ou compliquer une intervention chirurgicale. La survenue

d'un abcès dans le cadre d'une maladie de Crohn est associée à une augmentation du taux de mortalité. Le traitement peut être initialement médicale, plus particulièrement par des antibiotiques, comme les céphalosporines de 3ème génération, les quinolones ou le métronidazole mais dans la plupart de cas ils nécessitent un drainage. Ce drainage peut s'effectuer soit par voie percutanée avec guidage échographique ou scanographique, soit par voie chirurgicale (67).

Finalement, on peut considérer qu'aujourd'hui il n'y a pas de traitement médical optimal pour le traitement des fistules et des abcès dans le cadre de la maladie de Crohn. Il n'y a pas d'études ayant cherché directement le rôle de la nutrition entérale dans le cadre de la maladie de Crohn compliquée, cependant, il existe un effet bénéfique indiscutable en péri-opératoire.

1.7.10 MALADIE DE CROHN PEDIATRIQUE ET NUTRITION ENTERALE

Contrairement à l'adulte, la nutrition entérale a montré son efficacité chez l'enfant.

L'incidence de la maladie de Crohn pédiatrique est estimée à 2.5 - 11.4 / 100000 nouveaux cas par an et sa prévalence à 58 / 100000 habitants. L'histoire naturelle de la maladie est similaire chez l'adulte. La durée plus longue impose, néanmoins, un recours à la chirurgie plus fréquent (68).

L'objectif du traitement chez l'enfant n'est pas seulement la diminution de la symptomatologie, mais aussi la limitation des effets indésirables des traitements, l'acquisition d'une cicatrisation de la muqueuse et l'optimisation de la croissance.

La nutrition entérale exclusive est recommandée comme traitement de référence pour l'induction de rémission chez l'enfant avec maladie de Crohn active et elle est préférée de la nutrition entérale partielle. L'efficacité de la nutrition entérale dans l'induction de rémission et la supériorité de la nutrition entérale exclusive ont été montrés dans plusieurs études (69). La nutrition entérale a montré son efficacité sur le plan de symptômes comme le ballonnement, la douleur abdominale, la diarrhée, ainsi qu'une amélioration du statut nutritionnel et une élévation de l'hémoglobine (70). Une autre étude rétrospective a montré que la rémission à un an après une poussée de la maladie est acquise pour 60% de patients ayant utilisé la nutrition

entérale contre 15% pour les patients n'ayant pas reçu de traitement et 65% de patient ayant reçu un traitement par l'azathioprine (71). La majorité des études publiées sur l'efficacité de la nutrition entérale indiquent qu'elle est efficace pour l'induction de rémission chez les patients pédiatriques, avec une efficacité près de 80%. En dehors de la diminution de la symptomatologie, un avantage important de la nutrition entérale est l'amélioration du statut nutritionnel (72).

En ce qui concerne la cicatrisation de la muqueuse, la nutrition entérale est supérieure aux corticoïdes après une utilisation pour une durée de 10 semaines avec un taux d'efficacité à 73% contre 33% pour les corticoïdes.

Pour ces raisons la nutrition entérale est préférée par rapport aux corticoïdes chez l'enfant atteint de MICI, maladie colique incluse, à l'exception de la pancolite dans le cadre d'une maladie de Crohn, ainsi que la maladie orale ou anale isolée, ou il n'y a pas encore assez de données dans la littérature. La durée du traitement par nutrition entérale pour l'induction de rémission est 6-8 semaines. La diète polymérique est préférée par rapport à la diète élémentaire sauf dans le cas d'indication stricte de celle-ci, comme par exemple, l'allergie aux produits lactés.

2 OBJECTIF

La maladie de Crohn se manifeste avec des rechutes et des rémissions et évolue dans le temps vers des formes sténosantes ou pénétrantes, qui nécessitent souvent un traitement chirurgical (25) (26) (27) (28). Le recours à la chirurgie peut avoir des effets délétères sur l'absorption, la nutrition et la qualité de vie (45) (46). Au même temps la prévalence de la dénutrition dans la maladie de Crohn est élevée même chez les patients non opérés, avec plusieurs conséquences organiques et un impact indiscutable sur la mortalité (47) (51).

Les études montrent que la nutrition entérale peut avoir un rôle bénéfique sur le statut nutritionnel et le statut inflammatoire (59) (60) (64). Chez les enfants la nutrition entérale est le traitement de référence dans plusieurs centres d'experts pour l'obtention de rémission (68) (69). Son principal avantage est le faible taux d'effets indésirables par rapport à la corticothérapie, les biothérapies et la chirurgie. Ce rôle n'a pas encore été démontré clairement chez l'adulte.

L'objectif principal de l'étude a été de caractériser les effets du produit de nutrition entérale MODULEN sur l'évolution de la maladie de Crohn. Les objectifs secondaires de l'étude ont été d'étudier les effets du MODULEN sur l'état nutritionnel et le statut inflammatoire.

3 MATERIELS ET METHODES

3.1 POPULATION

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective mono centrique conduite de novembre 2008 au mars 2015. La population étudiée était les patients atteints de maladie de Crohn suivis dans le service de Gastroentérologie du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen et ayant reçu un traitement par MODULEN. Les critères d'inclusion étaient l'âge supérieur ou égal à 17 ans, une maladie de Crohn connue et l'exposition au traitement par MODULEN. Les critères d'exclusion étaient l'âge inférieur à 17 ans, la présence d'une autre maladie ayant posé l'indication de la nutrition entérale, l'utilisation d'un produit de nutrition entérale autre que le MODULEN et le traitement par nutrition parentérale. Les patients ont été exposés soit dans le service de Gastro-entérologie soit en consultation. Le produit a été administré per os ou par sonde nasogastrique dans le cas où le traitement per os était mal supporté. Seuls les patients pour lesquels les données étaient disponibles ont été analysés.

3.2 METHODES

La recherche de données a été effectuée sur les dossiers médicaux via le système de base de données informatiques du CHU de Rouen (CDP2). Les mesures ont été effectuées par nombre d'exposition au MODULEN et non par nombre de patients suivis. Les dossiers ont été analysés de manière rétrospective. Les données suivantes : l'âge, le poids, la classification de Montréal au diagnostic, au début du traitement par MODULEN et à six semaines du traitement (Tableau 5), l'Albumine et la CRP au début et à six semaines du traitement ont été recueillis. L'évolution sous traitement avec notamment la survenue d'une évolution défavorable ou favorable a été recueillie.

Le critère de jugement principal était l'effet du MODULEN sur l'évolution de la maladie. Nous avons défini une évolution défavorable dans le cas où une chirurgie se produisait dans les huit semaines suivant la mise en route du traitement. Comme chirurgie majeure, nous avons défini une résection iléocæcale, une résection colique, une résection iléale et une stricturoplastie. Comme chirurgie mineure nous avons défini les chirurgies de drainage d'abcès par voie chirurgicale ou radiologique et les chirurgies des maladies ano-périnéales. Nous avons défini une évolution favorable dans le cas où il n'y avait aucune chirurgie réalisée dans les huit semaines suivant la mise en route du traitement. Ensuite les résultats ont été

comparé pour le sous-groupe de patients présentant un abcès et le sous-groupe présentant une sténose au début du traitement. Le nombre d'abcès, la taille des abcès et le nombre de sténoses ont été recueillis au début et à six semaines du traitement.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de caractériser l'effet du traitement par MODULEN sur l'état nutritionnel et le syndrome inflammatoire. L'état nutritionnel a été analysé par le poids et l'Albumine, recueillis au premier jour (J0) et à six semaines du traitement (S6). Pour le syndrome inflammatoire nous avons utilisé le marqueur de CRP qui a été recueilli à J0 et à S6 du traitement nutritionnel. L'effet d'un traitement antibiotique a été cherché par le nombre des patients ayant reçus des antibiotiques. L'analyse de la CRP a été reconduite pour la comparaison des groupes des patients avec et sans traitement antibiotiques.

La comparaison entre répondeurs et non répondeurs a été reconduite afin de chercher des facteurs influençant l'échec du traitement. Ces facteurs étaient la CRP, l'Albumine, la taille des abcès, la présence d'une sténose, le nombre de patients traités par antibiotiques et le nombre de patients exposés à un traitement par anti-TNF alpha.

3.3 ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été réalisée via les logiciels du site BiostaTGV de l'Institut de Statistique de l'Université de Paris. Les résultats des variables quantitatives ont été présentés par la moyenne \pm écart type et ceux des variables qualitatives par nombre et pourcentage. Les tests utilisés pour comparer les données étaient le test de Wilcoxon ou Student pour les variables quantitatives et le test χ^2 (chi 2) pour les variables qualitatives. Les résultats ont été considéré comme significatifs si le p était inférieur à 0,05.

4 RESULTATS

4.1 LES PATIENTS

Au total il y a eu 54 patients correspondant aux critères d'inclusion. Huit patients ont été exposés deux fois au MODULEN pendant le suivi. Parmi les 62 patients initialement inclus, il y a eu 8 patients exclus ; un patient exposé à un produit de nutrition entérale différent, un patient traité par nutrition parentérale devant une intolérance digestive au MODULEN, 2 patients exclus pour erreur diagnostique (un qui a présenté une diverticulite de Meckel et un qui a présenté une colite à CMV, les deux considérés initialement comme maladies de Crohn) et 4 patients exclus pour absence de données sur la base informatique. La figure 11 correspond au flux de patients étudiés.

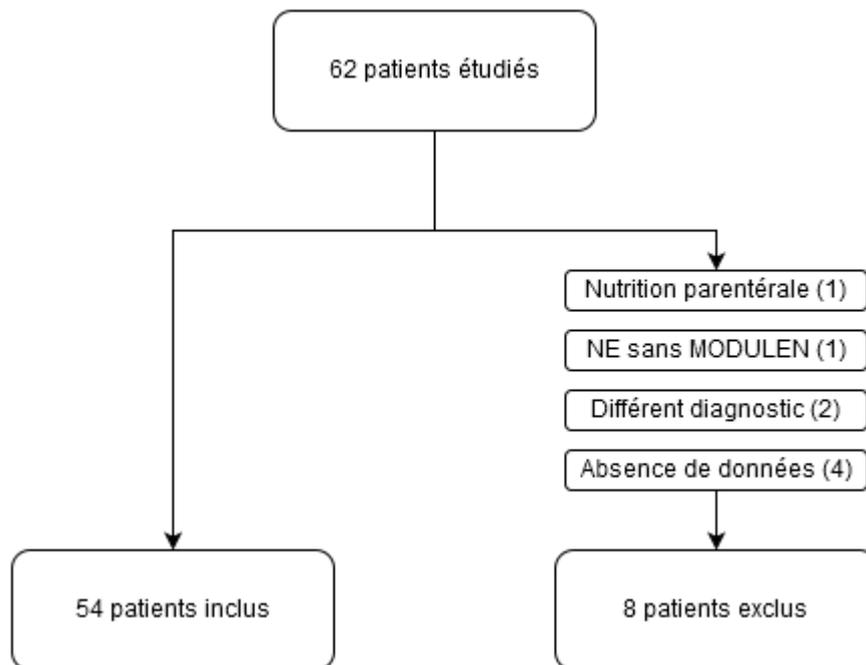


Figure 11 : Flux des patients étudiés.

4.2 INDICATIONS DU MODULEN

Les indications du MODULEN étaient une poussée de la maladie au moment de l'inclusion (54 patients) avec en plus une dénutrition sévère (4 patients) et un échappement thérapeutique aux autres traitements médicamenteux (4 patients).

4.3 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

L'âge au diagnostic de la maladie de Crohn était inférieur à 16ans (A1 selon la classification de Montréal) pour 12 patients, supérieur à 40ans (A3) pour 8 patients et entre 17 et 40 ans (A2) pour 34 patients. La durée moyenne entre le diagnostic de la maladie et l'exposition au traitement par MODULEN a été 6,62ans avec un écart type de 6,42 ans. (Figure 12)

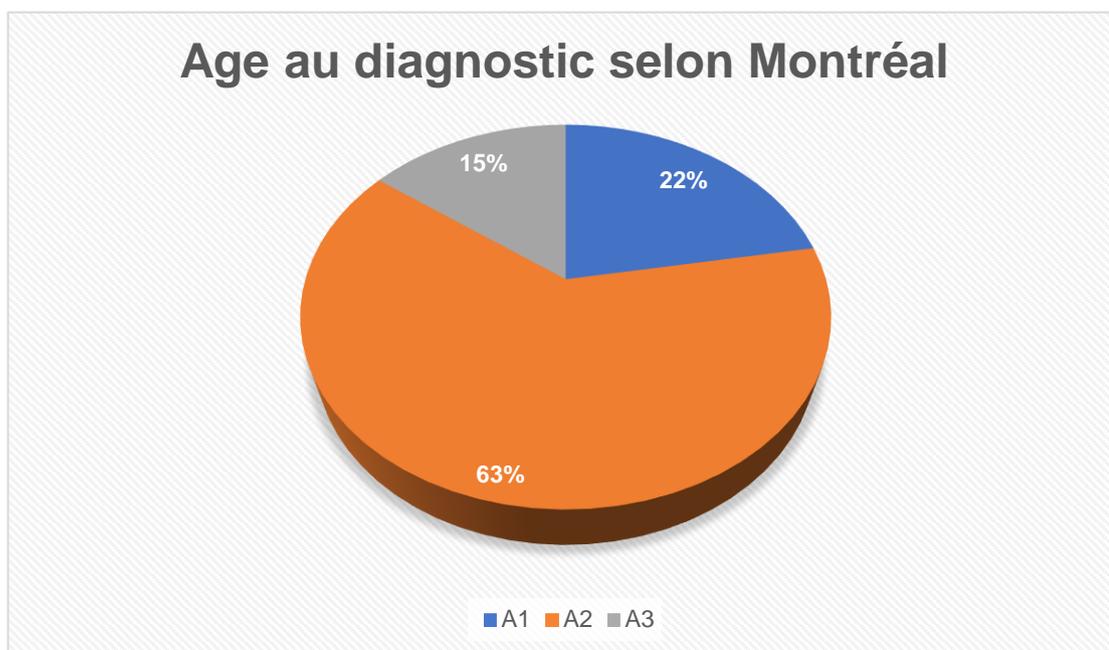


Figure 12 : Distribution de l'âge au moment du diagnostic de la maladie selon la classification de Montréal.

En ce qui concerne la localisation de la maladie (L selon la classification de Montréal), nous avons retrouvé 17 patients avec une maladie seulement iléale (L1) au diagnostic contre 16 lors du début du traitement. Huit patients ont présenté une maladie exclusivement colique (L2) au moment du diagnostic contre 6 au moment du traitement. 29 patients ont présenté une maladie iléo-colique (L3) au moment du diagnostic contre 32 lors du traitement. Treize patients

présentaient une maladie ano-périnéale (LAP) au moment du diagnostic et six au moment du traitement. (Figure 13).

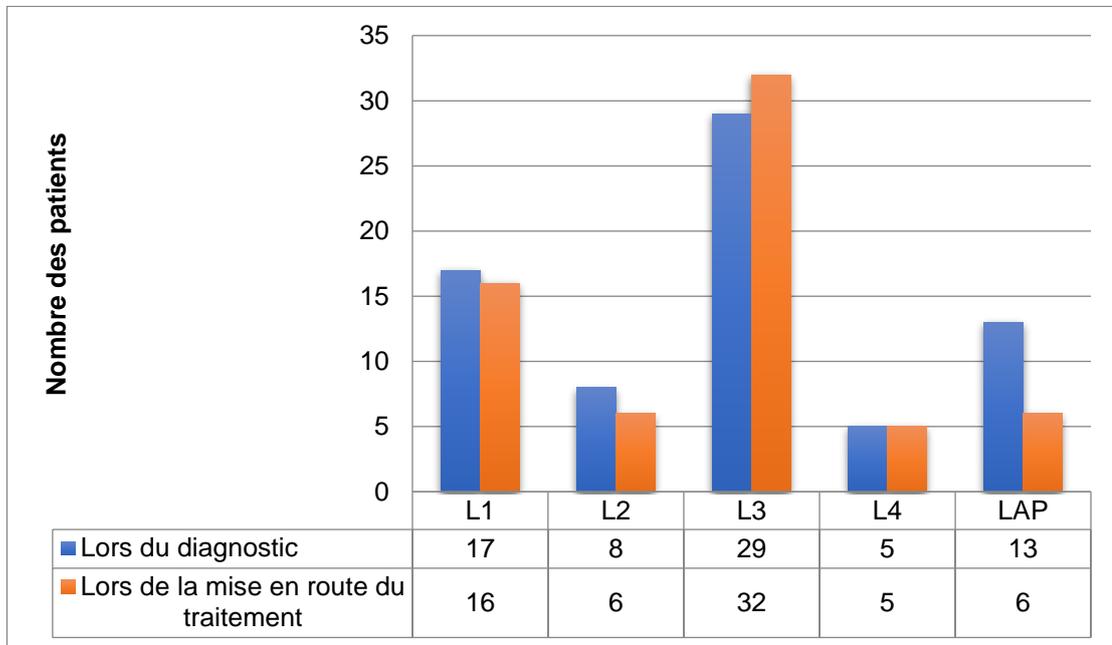


Figure 13 : Localisation de la maladie (L) au moment du diagnostic (bleu) et lors du traitement par MODULEN (orange) selon la classification de Montréal.

Lors du diagnostic, il y avait 39 patients avec une maladie ni pénétrante ni sténosante (B1), 4 patients avec une maladie sténosante (B2) et 11 patients avec une maladie pénétrante (B3). Lors du traitement par MODULEN, 19 patients étaient en B1, 12 patients en B2 et 23 patients en B3. Un changement significatif du phénotype de la maladie avec passage vers les formes sténosantes et abcédées a été observé ($p=0,004$) (Figure 14).

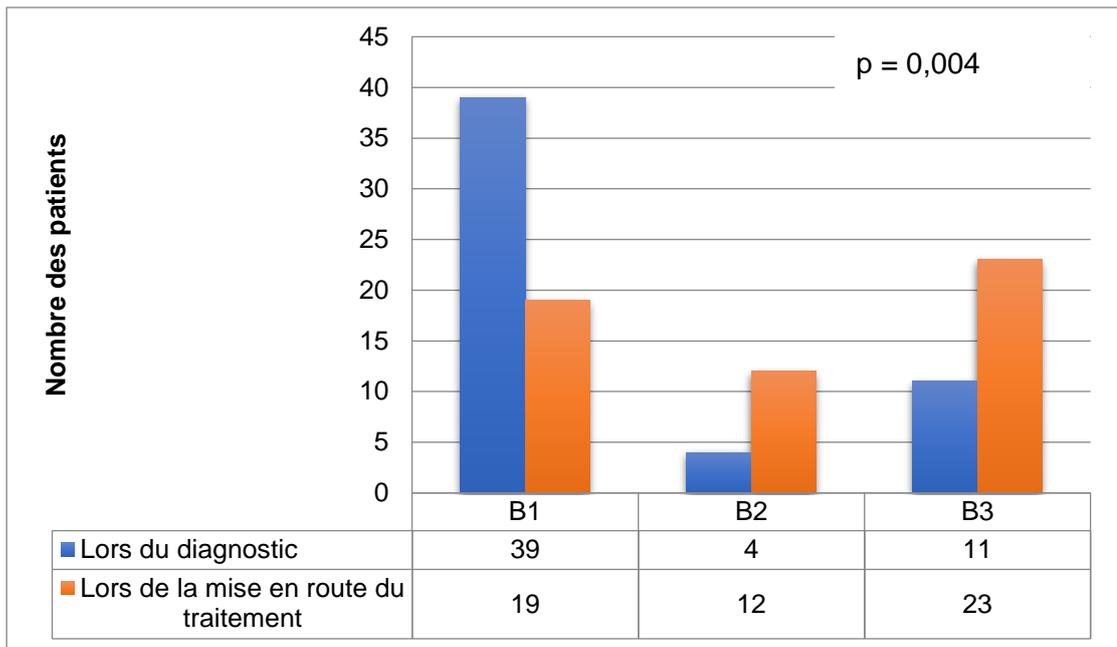


Figure 14 : Phénotype de la maladie au moment du diagnostic (bleu), et lors du traitement par MODULEN (orange).

Avant l'exposition au MODULEN, 32 patients étaient déjà exposés aux traitements biologiques (14 patients à l'Infliximab seul, 8 patients à l'Adalimumab seul, 8 patients à l'Infliximab et l'Adalimumab, 1 patient à l'Infliximab, l'Adalimumab et l'Ustekinumab et 1 patient à l'Infliximab, l'Adalimumab et au Certolizumab), 29 exposés au traitement immunosuppresseur (22 à l'Azathioprine seul, 3 au Méthotrexate seul, 2 à l'Azathioprine et le Méthotrexate et 2 expositions pour un seul patient à l'Azathioprine, le Méthotrexate et la Mercaptopurine), 12 exposés au 5-ASA et 5 exposés au MODULEN.

Vingt-sept patients étaient exposés à une chirurgie avant le traitement par MODULEN. Treize patients exposés à une chirurgie mineure (drainage d'abcès anal) et 14 patients exposés à une chirurgie majeure (5 exposés à une stricturoplastie, 6 patients à une résection iléo-caecale, un patient à une résection grêlique et 2 patients à une hémicolectomie gauche).

4.4 EVOLUTION DE LA MALADIE

Concernant le critère principal de l'étude, il y avait 22 évolutions défavorables et 32 évolutions favorables.

Les chirurgies réalisées étaient une résection grêlique pour 3 patients, une résection colique pour 7 patients, une résection iléo-colique pour 7 patients, une stricturoplastie pour 4 patients et un drainage d'abcès par voie chirurgicale pour un patient. Deux patients ont bénéficié d'une stomie.

Concernant le groupe d'évolution favorable, il y avait 16 patients traités par un traitement biologique dans les huit semaines suivant le traitement par MODULEN, un patient traité par immunosuppresseur (Methotrexate) et 15 patients qui n'ont pas eu ni traitement biologique ni immunosuppresseur à la fin du traitement par MODULEN (Figure 15).

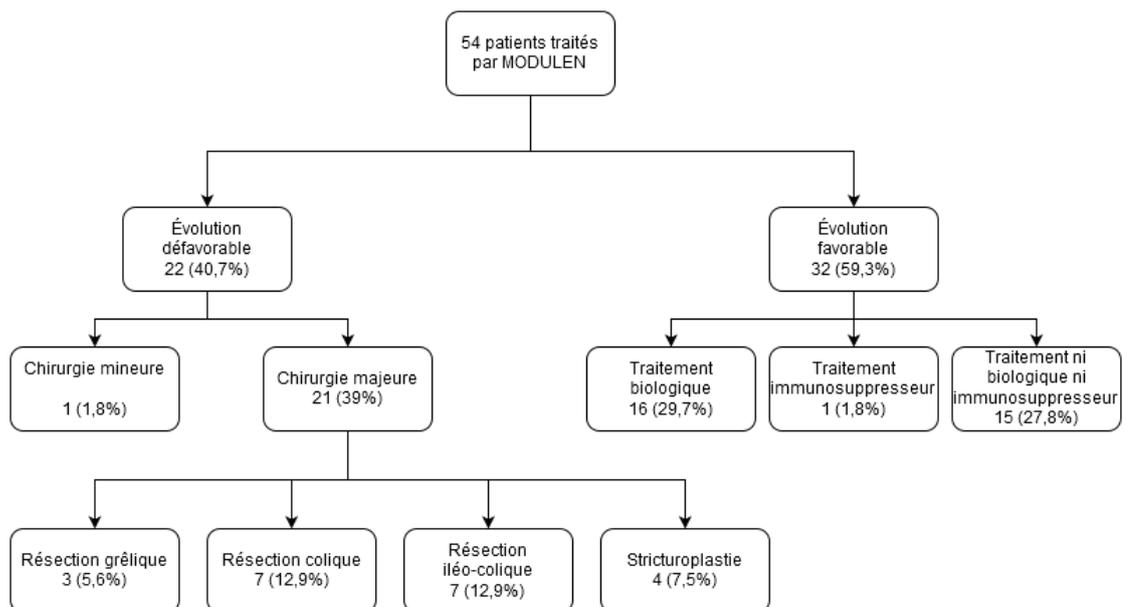


Figure 15: Flow chart de l'évolution de la maladie après 8 semaines du traitement par MODULEN.

4.5 ABCES

4.5.1 Nombre d'abcès

Vingt-trois patients sur 54 présentaient un abcès au début du traitement par MODULEN. A la fin du traitement 14 sur 54 patients présentaient un abcès. Les résultats montrent une diminution du nombre des abcès statistiquement significative ($p=0,05$) (Figure 17). Tous les patients ont reçu des antibiotiques et un patient a bénéficié d'un drainage par voie radiologique. Chez les neuf patients qui n'avaient plus d'abcès à la fin du traitement par MODULEN, huit ont été traité par un anti-TNF alpha. Le patient traité par drainage radiologique présentait le plus grand abcès (70mm).

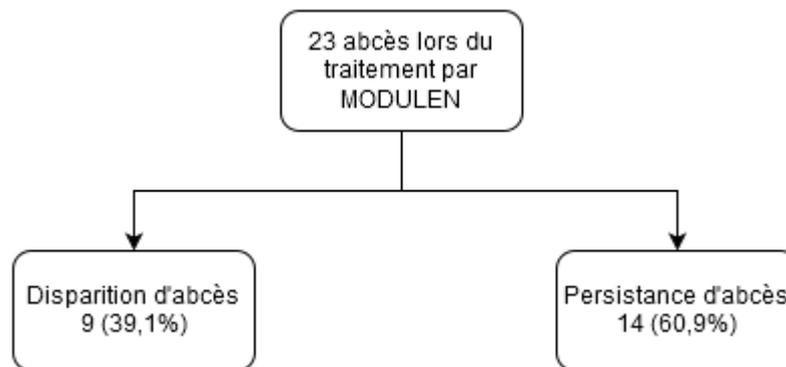


Figure 16 : Flow chart des patients présentant un abcès au début et à 6 semaines du traitement par MODULEN.

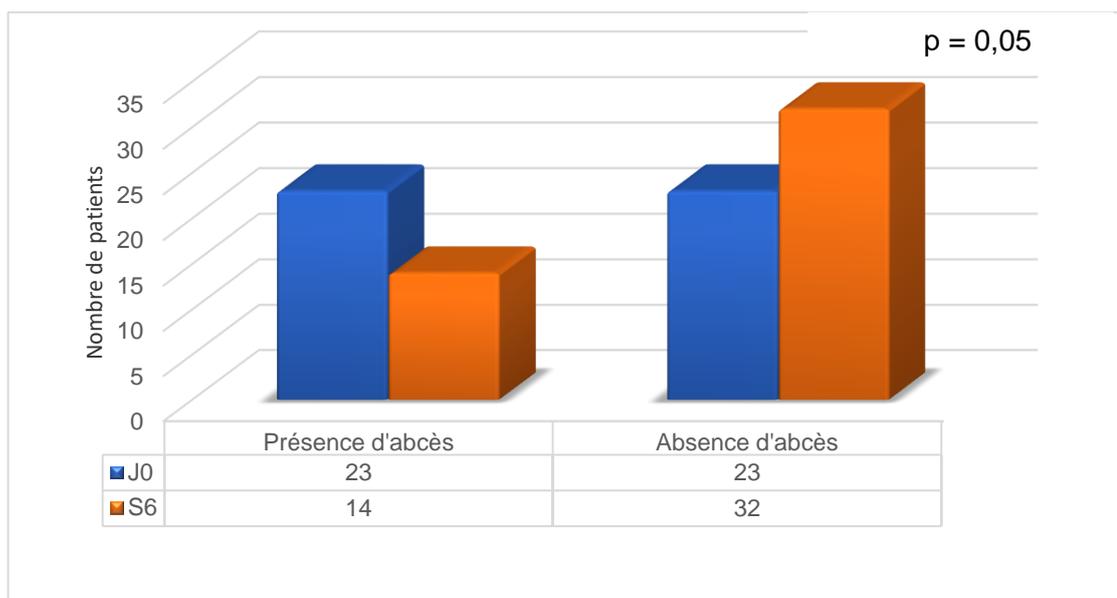


Figure 17 : Nombre de patients présentant un abcès à J0 et à S6 du traitement par MODULEN.

4.5.2 Taille des abcès

La taille moyenne des abcès avant le traitement par MODULEN était 40,1mm (\pm 20,3mm). La taille moyenne des abcès après la fin du traitement par MODULEN était 23,6mm (\pm 35,1mm). La diminution de la taille des abcès après un traitement par MODULEN était significative avec un p value à 0.012 (Figure 18).

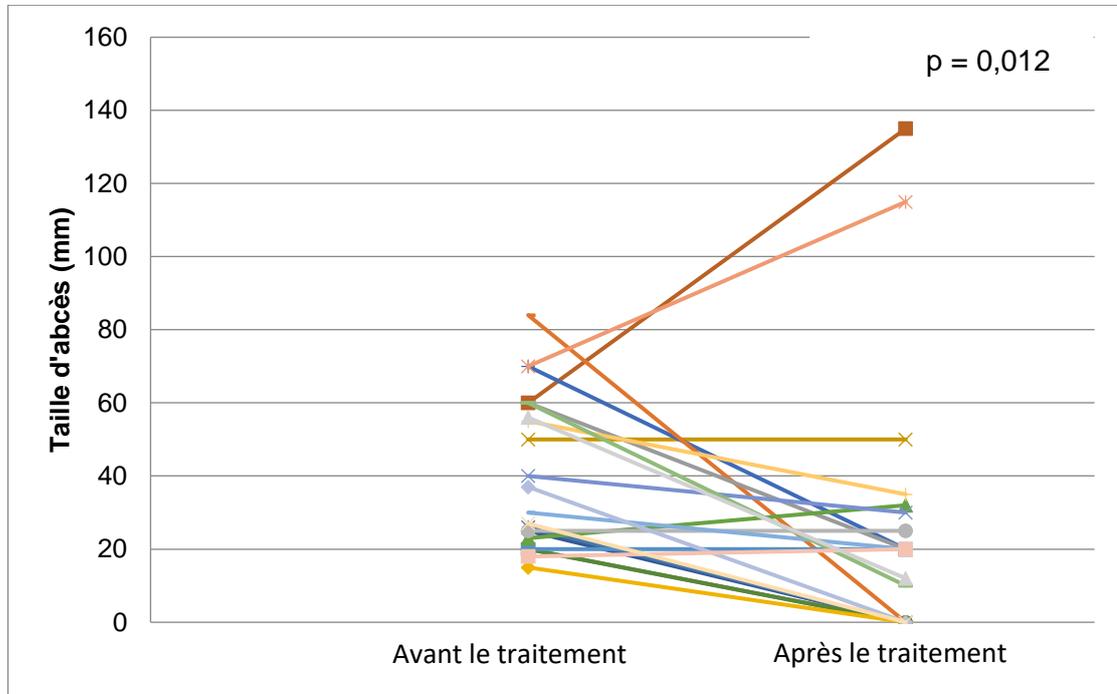


Figure 18 : Variation de la taille moyenne des abcès à J0 et à S6 du traitement par MODULEN. Il existe une diminution de la taille des abcès de 40,1mm à 23,6mm ($p=0,012$).

4.6 STENOSES

Concernant les sténoses, nous avons observé 12 sténoses à J0 du traitement par MODULEN. Le nombre de sténoses observé à la fin du traitement était 9 (Figure 19). Cette diminution n'est pas significative ($p=0,45$). Dans le suivi des patients présentant une sténose, deux patients ont été traité par résection iléo-colique et un par stricturoplastie.

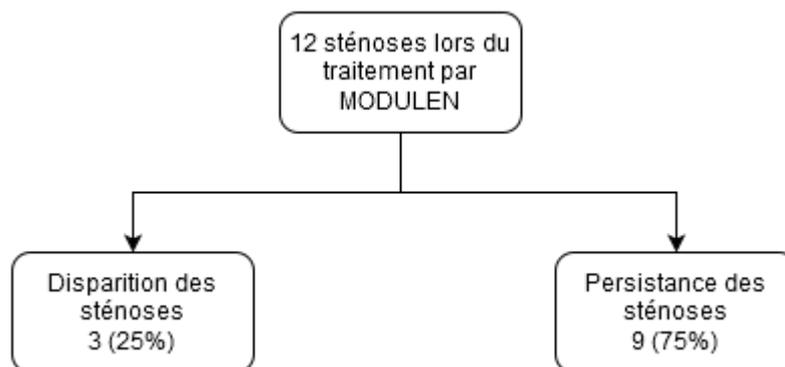


Figure 19 : Flow chart des patients présentant une sténose au début et à 6 semaines du traitement par MODULEN.

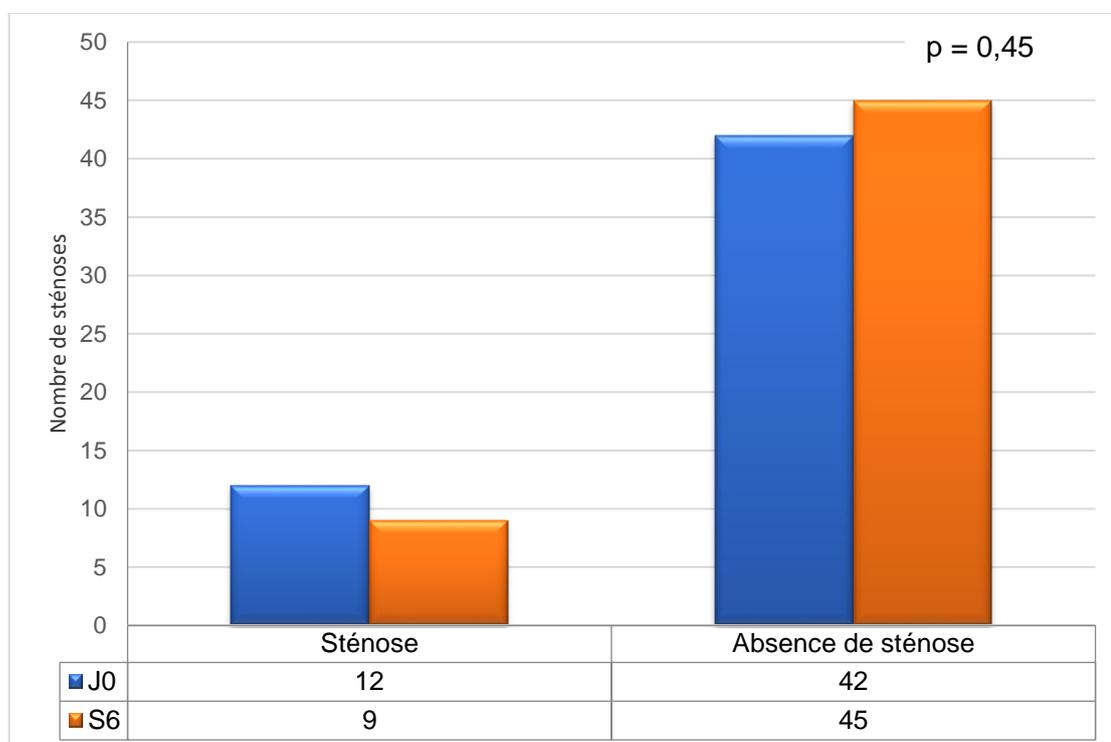


Figure 20 : Nombre de patients présentant une sténose à J0 et à S6 du traitement par MODULEN.

4.7 ETAT NUTRITIONNEL

4.7.1 POIDS

Les données sur la variation du poids étaient disponibles pour quinze patients. Le poids moyen à J0 du traitement était 59,2kg (\pm 15,1kg). Le poids moyen à six semaines du traitement était 59,7kg (\pm 12,1kg) ($p = 0,75$) (Figure 21).

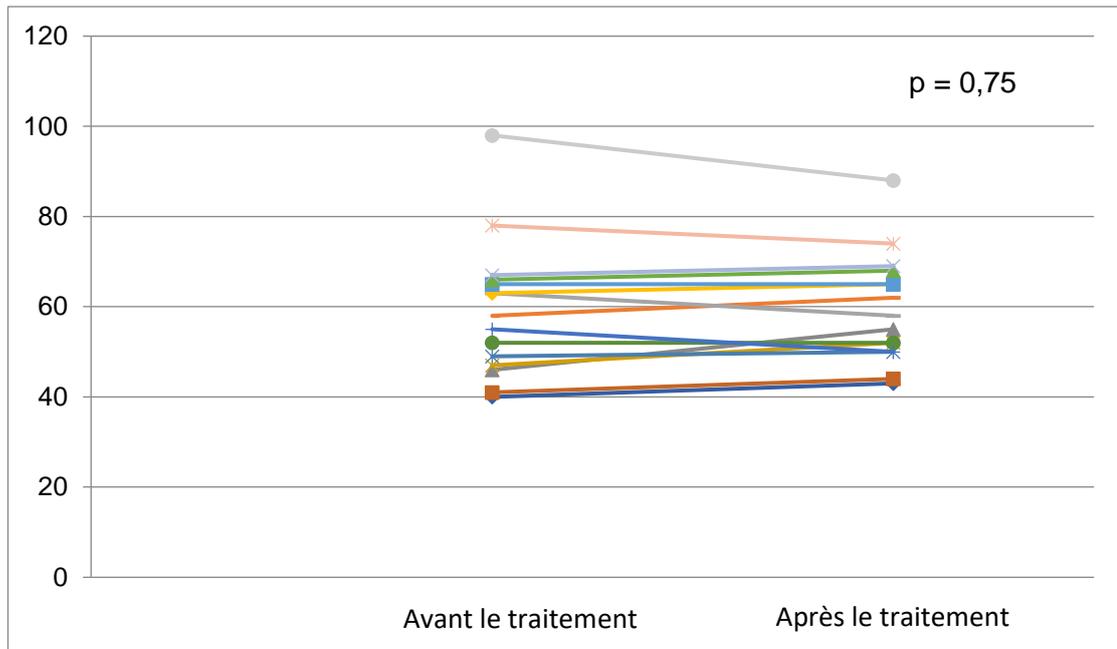


Figure 21 : Variation du poids entre J0 et S6 du traitement par MODULEN.

4.7.2 ALBUMINE

Les données concernant l'Albumine étaient disponibles pour 17 patients. Le taux moyen d'Albumine à J0 de traitement était 27,7mg/dl (\pm 5,8mg/dl). Le taux moyen d'Albumine à six semaines du traitement était 34,3mg/dl (\pm 7,2mg/dl). Cette augmentation de l'Albumine est significative avec un p-value à 0,001 (Figure 22).

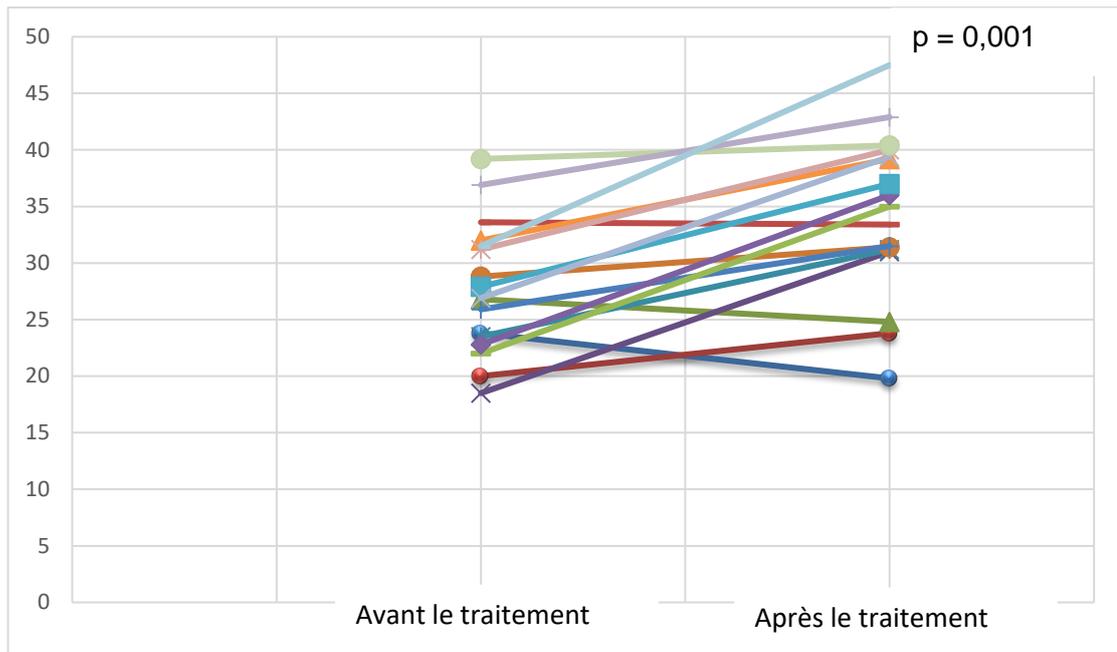


Figure 22 : Variation de l'Albumine à J0 et à S6 de traitement par MODULEN.

4.8 SYNDROME INFLAMMATOIRE

Les données concernant la CRP étaient disponibles pour 43 patients. La CRP moyenne à J0 du traitement par MODULEN était 117mg/dl (\pm 69,3mg/dl). La CRP à la fin du traitement était 13mg/dl (\pm 37,1mg/dl). Cette diminution était significative avec un p-value < 0,001 (Figure 23).

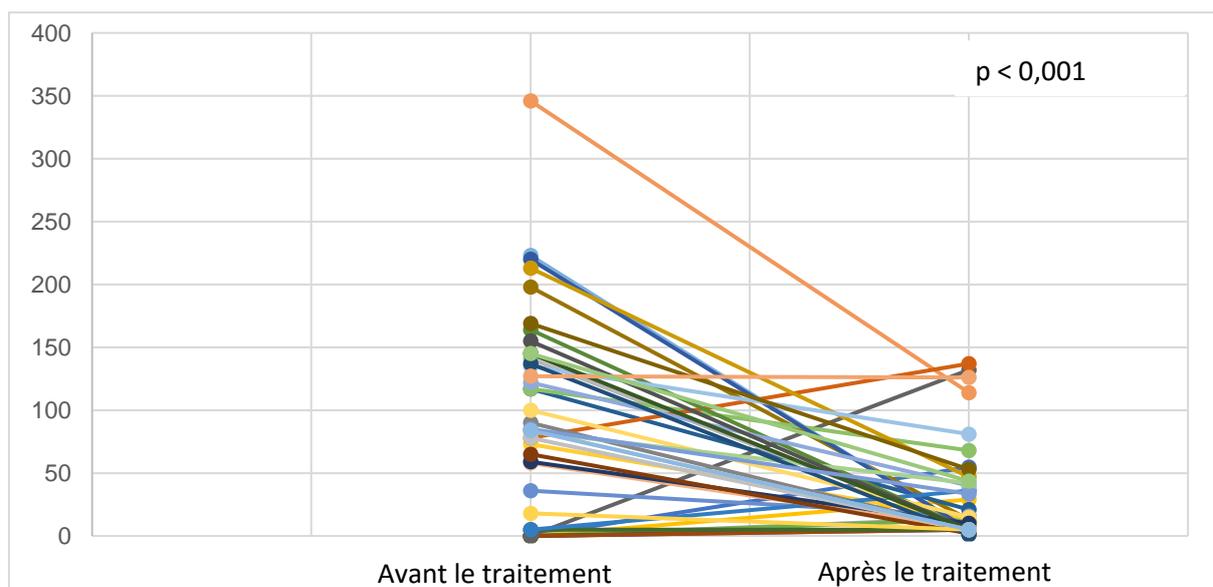


Figure 23 : Variation de la CRP à J0 et à S6 de traitement par MODULEN.

Le Figure 24 représente l'évolution de la CRP pour les sous-groupes des patients présentant un abcès ou une sténose.

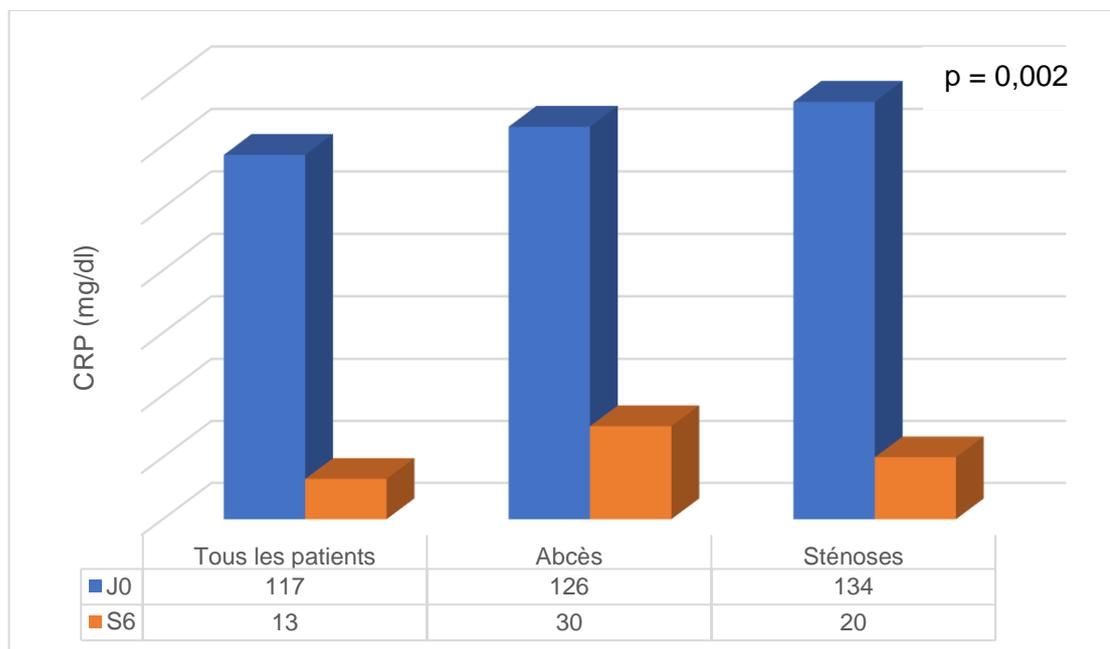


Figure 24 : Variation de la CRP pour tous les patients, le groupe de patients présentant un abcès et le groupe de patients présentant une sténose.

4.9 TRAITEMENT PAR ANTIBIOTIQUES

Vingt-huit patients étaient traités par antibiotiques lors de la poussée. La CRP moyenne était 122mg/dl (\pm 62,3mg/dl) avant le traitement et 13 (\pm 12mg/dl) à six semaines du traitement. La diminution de la CRP était significative (Δ [CRP] = 109 mg/dl) ($p < 0,001$). Pour les patients non traités par antibiotiques la CRP moyenne était 107mg/dl (\pm 104,8mg/dl) avant le traitement et 30mg/dl (\pm 14mg/dl) à six semaines du traitement (Δ [CRP] = 77 mg/dl). La diminution était significative ($p = 0,022$). (Figure 26).

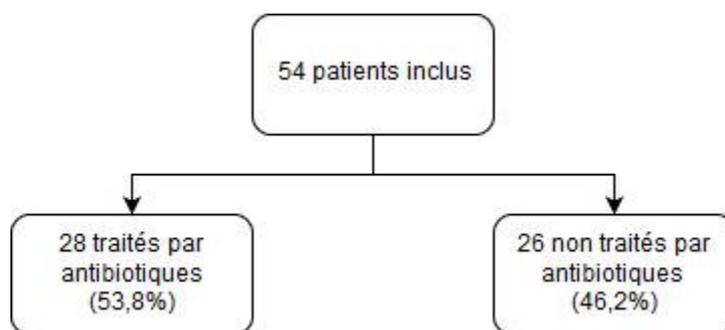


Figure 25 : Flux des patients traités par antibiotiques lors de la poussée.

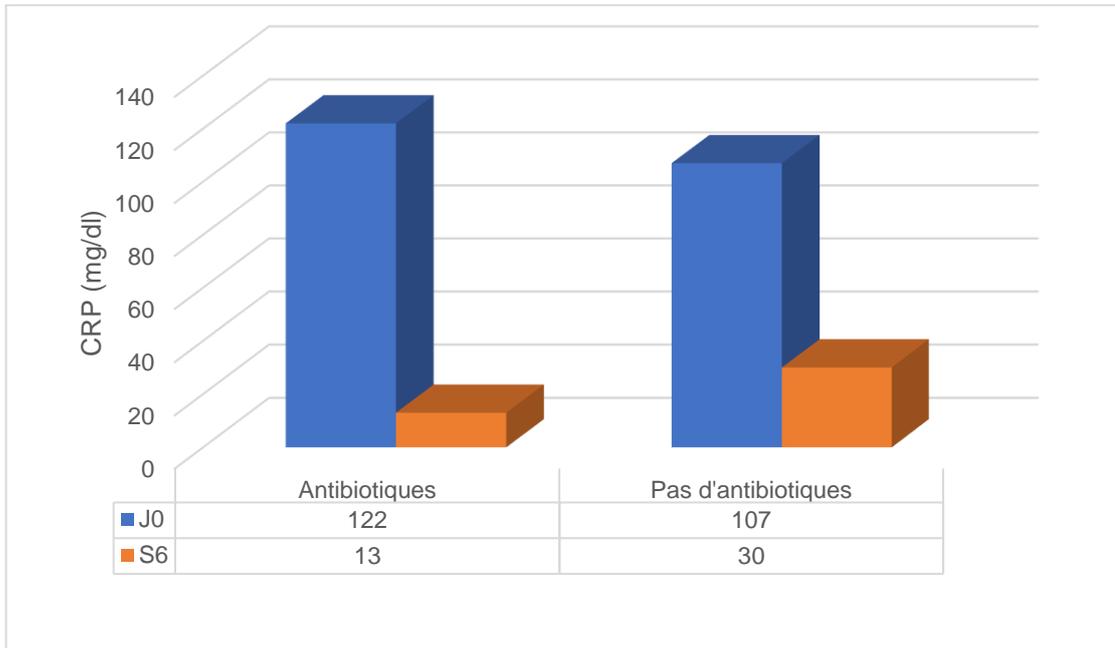


Figure 26 : Variation de la CRP à J0 (bleu) et à S6 (orange) du traitement par MODULEN pour les patients traités par antibiotiques (colonne 1) et les patients non traités par antibiotiques (colonne 2).

4.10 FACTEURS PREDICTIFS D'EVOLUTION DEFAVORABLE

La comparaison entre répondeurs et non répondeurs a été conduite afin de chercher des facteurs influençant l'échec du traitement. Pour le groupe de patients avec évolution favorable le taux moyen d'Albumine était 28mg/dl (\pm 6mg/dl) lors du début du traitement et 37mg/dl (\pm 5mg/dl) à six semaines du traitement. Cette augmentation de 9mg/dl était significative ($p=0,005$). Pour les patients avec évolution défavorable le taux moyen d'Albumine était 25mg/dl au début du traitement et 28mg/dl (\pm 8mg/dl) à la fin du traitement. Cette augmentation de 3mg/dl était non significative ($p=0,3$) (Figure 27). Il n'y avait pas de différence significative sur le taux d'Albumine de départ ($p = 0,11$), ni sur le delta d'Albumine entre le début et la fin du traitement ($p = 0,12$).

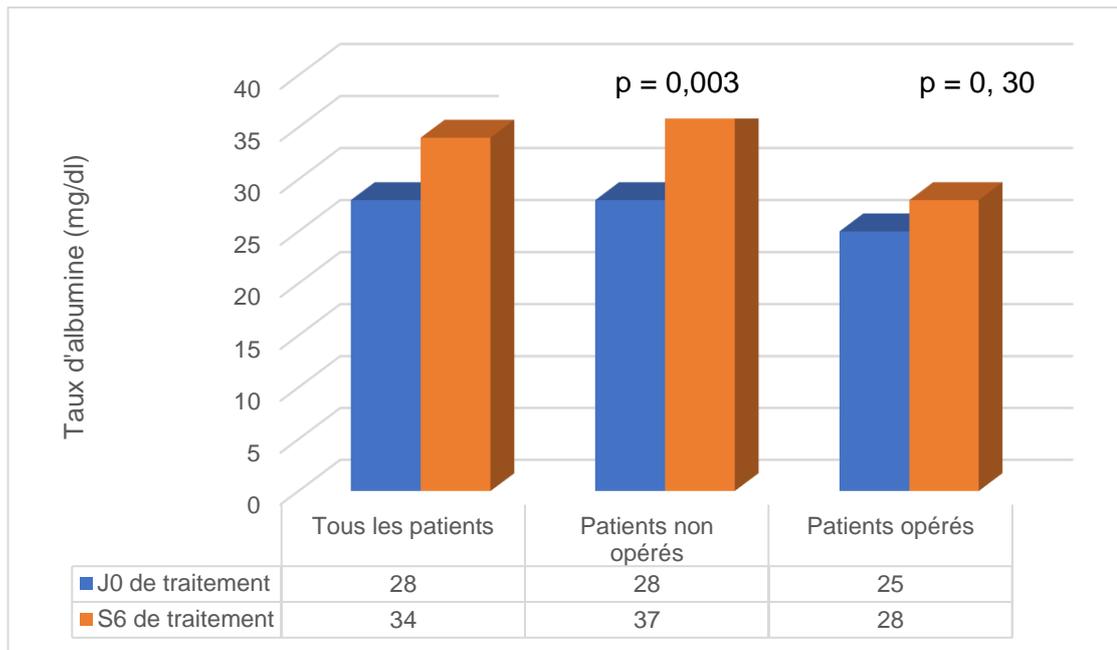


Figure 27 : Variation du taux de l'Albumine à J0 (bleu) et à S6 (rouge) du traitement par MODULEN pour tous les patients (colonne 1) les patients non opérés (colonne 2) et les patients opérés (colonne 3).

Pour les patients non opérés la CRP moyenne était 106mg/dl (\pm 61mg/dl) lors du début du traitement et 11mg/dl (\pm 90mg/dl) à six semaines du traitement. Cette diminution était significative ($p < 0,001$). Pour les patients opérés la CRP moyenne était 117mg/dl (\pm 88mg/dl) au début du traitement et 29 mg/dl (\pm 41mg/dl) à six semaines du traitement. La diminution était significative pour ce groupe de patients (Figure 28). Il n'y a pas été retrouvé de différence significative sur les taux de CRP de deux groupes ($p = 0,39$) ni sur les taux de delta de CRP ($p = 0,50$).

La diminution de la taille des abcès était 23mm pour le groupe d'évolution favorable contre 12mm pour le groupe d'évolution défavorable ($p = 0,39$). Le pourcentage de sténoses était 12,9% pour le groupe d'évolution favorable contre 7,4% pour le groupe d'évolution défavorable ($p = 0,68$). Le pourcentage de patients sous antibiotiques était 29,6% pour le groupe d'évolution favorable contre 20,3% pour le groupe d'évolution défavorable ($p = 0,40$). Le pourcentage de patients exposés aux anti-TNF alpha avant le traitement par MODULEN était 35,1% pour le groupe d'évolution favorable contre 24,1% pour le groupe d'évolution défavorable ($p = 0,79$). Aucun de ces facteurs n'a été prouvé significatif pour une réponse favorable ou défavorable au traitement (Tableau 11).

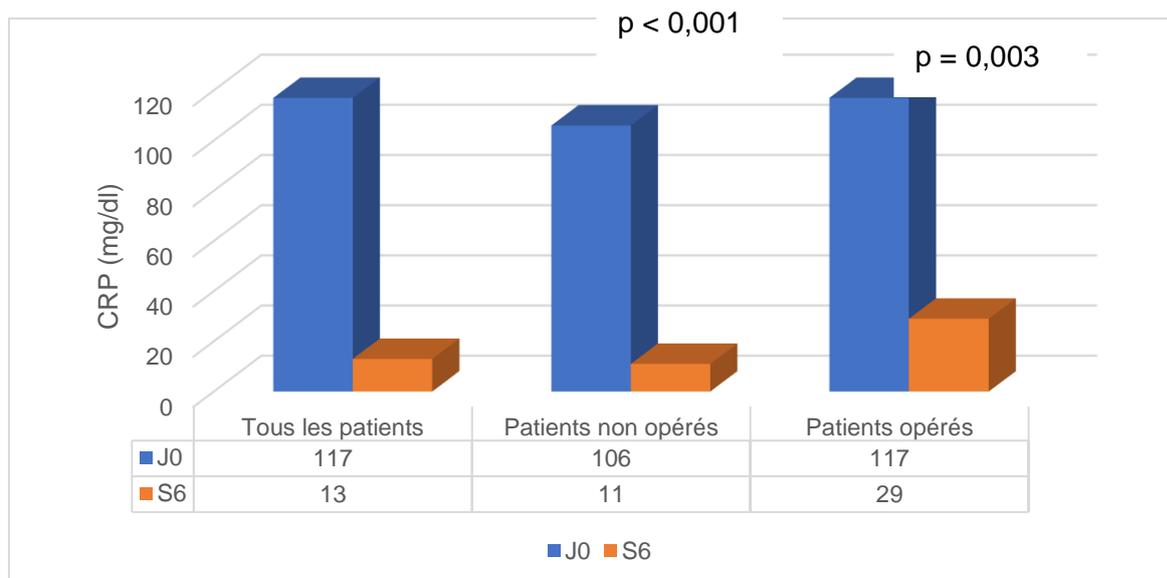


Figure 28 : Variation de la CRP à J0 (bleu) et à S6 (rouge) du traitement par MODULEN pour la totalité de patients (colonne 1), les patients non opérés (colonne 2) et les patients opérés (colonne 3).

	Evolution favorable	Evolution défavorable	p value
Albumine J0 (mg/dl)	28 (±13)	25 (±7)	0,11
Δ[Albumine (mg/dl)]	9 (±16)	3 (±5)	0,12
CRP (mg/dl)	106 (±61)	117 (±88)	0,39
Δ[CRP (mg/dl)]	95 (±67)	88 (±62)	0,50
Δ [Taille d'abcès (mm)]	23 (±28)	12 (±13)	0,39
Pourcentage de sténoses (%)	12,9	7,4	0,68
Pourcentage de patients sous antibiotiques (%)	29,6	20,3	0,40
Pourcentage des exposés aux anti-TNF (%)	35,1	24,1	0,79

Tableau 11 : Facteurs pouvant influencer la réponse au traitement.

5 DISCUSSION

La nutrition entérale est utilisée ce jour comme traitement de référence pour les poussées de la maladie de Crohn pédiatrique (73). Elle est moins testée chez l'adulte et a comme principales indications la dénutrition sévère et les formes compliquées. Il y a peu d'études qui ont testé l'efficacité de la nutrition entérale sur la maladie de Crohn de l'adulte (6). Les méta-analyses ayant inclus des patients adultes et pédiatriques (74) ont conclu que la nutrition entérale est efficace mais moins que les corticoïdes pour le traitement des poussées de la maladie de Crohn.

La nutrition entérale dans le cadre de la maladie de Crohn chez l'adulte a été principalement testée en préopératoire. En vue d'une chirurgie de résection elle est utilisée dans le cas de dénutrition sévère, d'impossibilité d'alimentation orale en préopératoire ou dans le cas où les apports alimentaires sont inférieures au 60% des théoriques (75). L'administration d'arginine orale pendant 5 jours en préopératoire a été corrélée avec une amélioration significative du statut immunitaire, la diminution des infections en postopératoire et l'amélioration de l'oxygénation du grêle (76). De même l'administration de nutrition entérale pendant 14 jours avant une chirurgie pour un cancer colorectal diminue de façon significative les complications post-opératoires et augmente significativement le taux d'Albumine (77).

Notre étude rétrospective avait comme objectif d'étudier l'effet du produit de nutrition entérale MODULEN sur l'évolution des patients atteints de maladie de Crohn. Un des objectifs du MODULEN serait de diminuer le recours à la chirurgie ou de limiter le recours aux stomies de dérivation. Nous avons retrouvé 59,3% d'évolutions favorables à 8 semaines suivant le traitement nutritionnel. Parmi les opérations notées il y avait uniquement 2 stomies réalisées. Une de force de l'étude est qu'il n'y a aucun traitement majeur concomitant au MODULEN pendant les 6 semaines suivant le début du traitement, en dehors des antibiotiques. Tout traitement par immunosuppresseurs ou anti TNF alpha a été débuté au moins 6 semaines après le traitement par MODULEN.

Dans notre étude 23 patients (42,5%) présentaient un abcès. La prise en charge consensuelle des abcès consiste à traiter l'infection par des antibiotiques à large spectre (78) associés à un drainage de la collection abcédée si la collection dépasse 30 à 40 mm de grande axe et est accessible radiologiquement (79). Dans le cas d'évolution défavorable ou de persistance de l'abcès, un nouveau drainage ou un traitement chirurgical peut être proposé

(80). Dans notre étude tous les patients présentant un abcès ont reçu des antibiotiques et un patient a bénéficié d'un drainage par voie radiologique. Avec le traitement par MODULEN nous avons noté une disparition des abcès dans 39,1% des cas. Nous avons aussi constaté pour les abcès persistants une diminution significative de leur taille. Ces résultats sont peut-être biaisés par le fait que tous les patients ont reçu le traitement consensuel (antibiotiques ± drainage radiologique) au même temps que la nutrition entérale. L'apport réel du MODULEN ne pourrait être affirmé que par un essai en bras parallèle. Nous avons enfin observé deux aggravations des abcès chez deux patients présentant des abcès de grande taille qui n'ont pas été drainés d'emblée. Ceci renforce l'intérêt du drainage pour les abcès de taille supérieur à 40mm.

Pour ce qui est les sténoses, nous avons observé 12 patients avec une sténose. Nous avons constaté une persistance des sténoses dans l'immense majorité de cas (75%) ainsi qu'un recours à la chirurgie pour 3 patients. Pour le traitement des sténoses la place des anti-TNF reste débattue avec quelques études qui rapportent un risque élevé de syndrome occlusif chirurgical (81) et d'autres qui rapportent un bénéfice clinique (82). Récemment l'étude CREOLE a permis d'objectiver les facteurs associés à une réponse aux anti-TNF. Ces facteurs sont l'exposition à un traitement immunosuppresseur au moment de l'introduction de l'anti-TNF, la présence de symptômes obstructifs pour une durée inférieure à 5 semaines, le score d'obstruction CDOS (Crohn's disease obstructive score) supérieur à 4 (restrictions alimentaires, douleurs minimales ou modérées avec signes radiologiques associés ou douleurs sévères), la longueur de la sténose inférieure à 12cm, le diamètre maximal proximal du grêle entre 18 et 29mm, le rehaussement en temps tardif à l'IRM et l'absence de fistules (83). Le traitement des sténoses non inflammatoires symptomatiques fait appel le plus souvent aux techniques endoscopiques (dilatations hydrostatiques) (84) ou à la chirurgie. Les stricturoplasties sont recommandées dans le cas d'une sténose supérieure à 10 cm (80). Le MODULEN ne semble pas avoir d'effet sur le traitement des sténoses et ne doit pas être utilisé chez cette seule indication.

Concernant l'effet du MODULEN sur l'état nutritionnel nous avons constaté une augmentation significative de l'Albumine de 2% (augmentation de 9mg/dl pour le groupe d'évolution favorable et de 3mg/dl pour le groupe d'évolution défavorable). L'augmentation de l'IMC, des paramètres anthropométriques et de l'Albumine ont été déjà démontrés chez l'enfant (59) (85) (86). Rubio et al. dans leur étude rétrospective chez l'enfant ont retrouvé une

augmentation significative du poids entre 4,6kg et 5,4kg ainsi qu'une augmentation significative de l'Albumine entre 12,7mg/dl et 13,4mg/dl. Les résultats sur l'Albumine sont similaires pour le groupe de patients avec une évolution favorable et moins marquées pour les patients avec évolution défavorable. Nos données sur le poids ne sont pas significatives car nous avons beaucoup de données manquantes. Ceci montre bien que les paramètres comme le poids et la taille doivent obligatoirement faire partie du dossier médical, ce qui reste encore à améliorer dans la pratique quotidienne.

Une diminution de la CRP au taux de 89% ($[\Delta]CRP = 104\text{mg/dl}$) a été observée dans notre étude. Une diminution significative de la CRP dans les groupes des patients avec une maladie pénétrante (abcès) ou sténosante a été également observée (diminution de 96 mg/dl et de 114 mg/dl respectivement). Les études comparant la nutrition entérale aux corticoïdes ont montré que la nutrition entérale peut significativement diminuer la CRP, mais ces résultats ne sont pas significativement supérieurs aux corticoïdes (59). Dans les études pédiatriques, les résultats sur la CRP sont moins spectaculaires que dans notre étude avec des taux de diminution de la CRP entre 12mg/dl et 19mg/dl (87). La part des abcès dans l'élévation de la CRP a probablement joué dans notre étude pour expliquer cette différence. Des études qui ont testé l'effet de la nutrition entérale sur le statut inflammatoire des patients opérés pour un cancer gastrique ont montré des résultats bénéfiques sur l'inflammation avec une augmentation significative de l'IgA, IgG, IgM, CD4 et CD3 et une diminution significative des marqueurs pro-inflammatoires comme l'interleukine 6 et le TNF en post-opératoire (88). Une autre étude sur la nutrition entérale par CT3211 chez l'enfant a montré une diminution de la cytokine pro-inflammatoire mRNA au niveau de l'iléon terminal et du colon et une augmentation du facteur TGF beta 1 au niveau de l'iléon (89). Une étude sur la diète élémentaire chez l'adulte a retrouvé des résultats significatifs sur l'excrétion fécale des leucocytes marqués au ^{111}In , témoignant également un effet sur la diminution de l'inflammation (90). Le rationnel pour expliquer cet effet biologique existe donc.

Quand nous avons comparé le groupe de patients traités par antibiotiques et celui des patients non traités par antibiotiques nous avons retrouvé une diminution significative de la CRP dans les deux groupes. L'ampleur de la baisse de la CRP n'était pas différente dans les deux groupes ($p = 0,27$). Ceci est un résultat important puisque nous observons une diminution sur la CRP dans le groupe de patients traités seulement par la nutrition entérale. Selon les recommandations de l'ECCO pour la maladie de Crohn, les antibiotiques ne sont pas un traitement recommandé pour les poussées de la maladie de Crohn, sauf dans les cas de

maladie péri-anale ou de complication septique (80) (91) (92). Là encore la part élevée des complications septiques (abcès) dans notre étude explique les résultats.

Ensuite nous avons conduit la comparaison entre répondeurs et non-répondeurs afin de chercher des facteurs pouvant influencer la réponse au MODULEN. Dans la littérature les facteurs de risque pour la survenue d'une chirurgie dans le cadre d'une maladie de Crohn sont la localisation iléale, le traitement par corticoïdes per os dans les 3 mois suivant le diagnostic, l'utilisation des thiopurines dans le premier an suivant le diagnostic, le phénotype pénétrant ou sténosant de la maladie et les antécédents de chirurgie intra-abdominale (93). On notera que dans la population de notre étude les facteurs connus d'évolution vers la chirurgie étaient présents, avec une localisation de la maladie iléale pour 17 patients (31,4%) et iléocolique pour 32 patients (59,2%) au moment du traitement par MODULEN, et surtout le phénotype avec des formes sténosantes pour 12 patients (22,2%) et des formes pénétrantes pour 23 patients (42,5%). Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de facteur prédictif d'évolution défavorable. Le seul facteur pour lequel il existe une tendance non significative est l'Albumine (28mg/dl pour le groupe d'évolution favorable versus 25mg/dl pour le groupe d'évolution défavorable, $p = 0,11$). Toutefois il est possible que l'hypo albuminémie a influencée la décision de la chirurgie, ce qui a pu biaiser les résultats. Ensuite, la CRP initiale et la diminution de la CRP ne semblent pas être des facteurs prédictifs de réponse favorable puisque nous avons observé des taux de CRP et de Δ [CRP] significativement non différents dans les deux groupes (Δ [CRP] 95mg/dl pour le groupe d'évolution favorable versus 88mg/dl pour le groupe d'évolution défavorable $p = 0,50$). La diminution de la taille des abcès, la présence des sténoses, l'utilisation des antibiotiques et l'exposition antérieure aux anti-TNF ne sont pas des facteurs significatifs prédisposant à une évolution défavorable. Toutefois le faible nombre de sténoses ne permet pas d'être définitif pour cette conclusion car le traitement était en échec dans le 75% de cas ce qui est un chiffre élevé mais non significatif.

Le point faible de l'étude est qu'il s'agit d'une étude rétrospective avec des données manquantes sur le poids et l'albumine, ce qui ne nous permet pas de conclure de façon rigoureuse sur l'effet de la nutrition entérale sur le statut nutritionnel. En plus il s'agit d'une étude mono centrique menée dans un milieu hospitalo-universitaire, ce qui peut créer un biais de sélection de patients plus graves que la population générale. Par contre, il n'y a pas de différence du phénotype à ceux constatés habituellement dans les registres dans la population générale (14). Enfin il est difficile de juger avec cette étude rétrospective si le MODULEN peut être un facteur de bonne évolution de la maladie de Crohn puisqu'il y avait d'autre traitement

concomitant comme les antibiotiques qui peuvent influencer les résultats, notamment sur l'évolution des abcès. Il faudrait dans le futur réaliser une étude prospective randomisée qui compare le traitement consensuel des poussées de la maladie de Crohn avec un groupe de traitement consensuel plus le MODULEN.

Le point fort de l'étude est qu'il s'agit d'une série sur l'usage du MODULEN chez l'adulte. Les études dans la littérature se limitent dans la plupart de cas à la population pédiatrique ; dans les études chez l'adulte l'indication principale de la nutrition entérale est la dénutrition sévère et non la poussée ni une complication de la maladie. L'autre point fort est son effectif qui permet d'observer des effets cliniques pertinents. En effet si un signal d'efficacité clinique n'est pas perceptible avec cet effectif, la pertinence de cet effet sera de toute façon contestable.

6 CONCLUSION

Le traitement par MODULEN semble avoir un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie de Crohn avec une diminution des recours à la chirurgie et aux stomies en cas de complications soit en différant la chirurgie à une période plus favorable ou en permettant une biothérapie à distance. Des résultats significatifs ont été également démontrés en ce qui concerne l'amélioration du statut nutritionnel et du syndrome inflammatoire. Il s'agit d'un traitement bien supporté qui pourrait être proposé comme traitement concomitant aux traitements consensuels de la maladie compliquée notamment d'abcès. Néanmoins, son rôle tant que traitement exclusif de poussées chez l'adulte ou des complications sténosantes doit être étudié plu avant dans les grandes cohortes prospectives ou des études randomisées avant de pouvoir être recommandée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46–54.e42; quiz e30.
2. Economou M, Zambeli E, Michopoulos S. Incidence and prevalence of Crohn's disease and its etiological influences. *Ann Gastroenterol*. 2009 Oct 7;22(3):158–67.
3. Guide Médecin_ALD24_Crohn_cg - guide_medecin_crohn_web.pdf [Internet]. [cited 2015 Oct 29]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf
4. Sartor, Balfour R. Nature, Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis, *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 2006;7(3):390-407
5. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe--an ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis*. 2014 Jul;8(7):607–16.
6. Donnellan CF, Yann LH, Lal S. Nutritional management of Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2013 May;6(3):231–42.
7. Jean-Pierre Hugot, Jérôme Viala, Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien – FMC-HGE post U 2015
8. N. Berstein, M; Fried, J.H. Krabshuis, H. Cohen, R. Eliakim, S. Fedail, R. Geary, K.L. Goh, S. Hamid, A.G. Khan, A.W. LeMaor, P. Malferthneiner, Q. Ouyang, J.F. Rey, A. Sood, F. Steinwurz, O.Thomsen, A. Thomson, G. Watermeyer, J.J. Gonvers, *Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales; une approche globale*, World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines, juin 2009
9. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1518–32.
10. Burgmann T, Clara I, Graff L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2006 May;4(5):614–20.
11. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease, *Gastrointestinal Endoscopy*, 2015, 81(5); 1101-1121
12. Fefferman, DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2005 Jan;3(1):11–24.
13. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):7–27.
14. Gower-Rousseau C. *Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'Intestin en France : apport du registre EPIMAD* [Internet] [phdthesis]. Université du Droit et de la

Santé - Lille II; 2012 [cited 2017 Mar 4]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00820631/document>

15. Thia K, Faubion WA, Loftus EV, Persson T, Persson A, Sandborn WJ. Short CDAI: development and validation of a shortened and simplified Crohn's disease activity index. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):105–11.
16. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet Lond Engl*. 1980 Mar 8;1(8167):514.
17. Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2009 Jun;33 Suppl 3:S158-173.
18. Alibrahim B, Aljasser MI, Salh B. Fecal calprotectin use in inflammatory bowel disease and beyond: A mini-review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;29(3):157–63.
19. Wills ES, Jonkers DMAE, Savelkoul PH, Masclee AA, Pierik MJ, Penders J. Fecal Microbial Composition of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients in Remission and Subsequent Exacerbation. *PLoS ONE*. 2014 Mar 7;9(3):e90981.
20. Stawczyk-Eder K, Eder P, Lykowska-Szuber L, Krela-Kazmierczak I, Klimczak K, Szymczak A, et al. Is faecal calprotectin equally useful in all Crohn's disease locations? A prospective, comparative study. *Arch Med Sci AMS*. 2015 Apr 25;11(2):353–61.
21. J.F. Colombel, C.A. Solem, W.J. Sandborn, F. Booya, E.V. Loftus, W.S. Harmsen, A.R. Zinmeister, K.D. Bodily, J.G. Fletcher, Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: correlation with endoscopic severity and C reactive protein, *Gut*. 2006 Nov; 55(11): 1561- 1567
22. M Boudiaf, Ph Soyer, C Terem, JP Pelage, M Kardache, AC Dufresne, R Rymer, Complications abdominales de la maladie de Crohn: aspects TDM, *Journal de Radiologie* 2000; 81: 11-18
23. Kichul Yoon, Kyu-Tae Chang and Hong Lee, MRI for Crohn's Disease: Present and Future, *BioMed research International*, Volume 2015 (2015), Article ID 786802, 9 pages
24. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology*. 2008 Apr;247(1):64–79.
25. Rutgeerts P, Reinisch W, Colombel J-F, Sandborn WJ, D'Haens G, Petersson J, et al. Agreement of site and central readings of ileocolonoscopy scores in Crohn's disease: comparison using data from the EXTEND trial. *Gastrointest Endosc*. 2015 Jul 30;
26. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun;17(6):1415–22.
27. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*. 1998 Feb;114(2):262–7.
28. Olaison G, Smedh K, Sjö Dahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut*. 1992 Mar;33(3):331–5.

29. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun;55(6):749–53.
30. Louis E, Collard A, Oger A, Degroote E, Yafi FAN EI, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001 Dec;49(6):777–82.
31. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1147–55.
32. Klotz C, Dhooge M, Oudjit A, Barret M, Beuvon F, Chaussade S, et al. Prise en charge de la maladie de Crohn. *Presse Médicale*. 2015 avril;44(4, Part 1):411–7.
33. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984 Feb;86(2):249–66.
34. Summers RW, Switz DM, Sessions TJ Jr, Becketl JM, Best WR, Kerc F Jr, Singmeton JW, National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment, *Gastroenterology* 1979 Oct;77(4 Pt2):847-69
35. Bouhnik Y. Manifestations extradigestives des maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Rev Médecine Interne*. 2006 juin;27, Supplement 2:S51–3.
36. Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1994 Sep 29;331(13):842–5.
37. Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.4 - Profils d'effets indésirables de médicaments immunodépresseurs, *Rev Prescrire* 2011; 31 (338 suppl interactions mdicamenteuses): 308-318,364
38. Lerebours E, Savoye G. La maladie de Crohn corticodépendante. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2004 mai;28(5, Supplement 1):194–201.
39. Caprilli R, Angelucci E, Cocco A, Viscido A, Annese V, Ardizzone S, et al. Appropriateness of immunosuppressive drugs in inflammatory bowel diseases assessed by RAND method: Italian Group for IBD (IG-IBD) position statement. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2005 Jun;37(6):407–17.
40. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Oct 9;337(15):1029–35.
41. William J Sandborn, Stephen Hanauer, Edward V Loftus, William J Tremaine, Sunanda Kane, Russel Cohen, Karen Hanson, Therese Johnson, Debra Schmitt and Resa Jeche, An Open-Label Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Prior Loss of Response or Intolerance to Infliximab for Crohn's Disease : *The American Journal of Gastroenterology* Oct 2004, 99, 1984-1989
42. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the

- ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):423–32.
43. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2013 août;369(8):711–21.
 44. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 25;11:CD007572.
 45. Baik SH, Kim WH. A comprehensive review of inflammatory bowel disease focusing on surgical management. *J Korean Soc Coloproctology*. 2012 Jun;28(3):121–31.
 46. Scott A Stron, Surgical management of Crohn's disease - Surgical Treatment Evidence based and problem, Holtzheimer RG, Mannick JA, editors, Munich Zuckschwerdt; 2001
 47. Hébuterne X, Filippi J, Al-Jaouni R, Schneider S. Nutritional consequences and nutrition therapy in Crohn's disease. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2009 Jun;33 Suppl 3:S235-244.
 48. Lucendo AJ, De Rezende LC. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2009 May 7;15(17):2081–8.
 49. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol WJG*. 2009 Jun 7;15(21):2570–8.
 50. Roulet M, Cheseaux M, Coti P. Conséquences de la dénutrition chez l'enfant et l'adolescent. Mortalité, morbidité, conséquences médicoéconomiques. *Nutr Clin Métabolisme*. 2005 décembre;19(4):207–13.
 51. Zhao J, Dong J-N, Gong J-F, Wang H-G, Li Y, Zhang L, et al. Impact of enteral nutrition on energy metabolism in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 28;21(4):1299–304.
 52. Lucendo AJ, De Rezende LC. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2009 May 7;15(17):2081–8.
 53. Moreau E, Bresson V, Bosdure E, Sarles J, Coste M-É. [Infections of central venous catheters in home parenteral nutrition: a retrospective monocentric study over 2 years]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2014 Jun;21(6):571–8.
 54. D; Goéré, A. Sa Cunha, Assistance nutritionnelle parentérale et entérale (hors immunonutrition, *Journal de Chirurgie Viscérale*, Volume 152 No S1, pages 8-14, février 2005
 55. Soins et surveillance des abords digestifs pour l'alimentation générale chez l'adulte en hospitalisation à domicile, Recommandations professionnels pour les pratiques de soins, Haute Autorité de Santé, mai 2000
 56. Neuman MG, Nanau RM. Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Transl Res J Lab Clin Med*. 2012 Jul;160(1):29–44.
 57. Triantafillidis JK, Vagianos C, Papalois AE, Triantafillidis JK, Vagianos C, Papalois AE. The Role of Enteral Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Current Aspects, *The Role of Enteral Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Current Aspects*. *BioMed Res Int BioMed Res Int*. 2015 Feb 22;2015, 2015:e197167.

58. Wall CL, Day AS, Geary RB. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: A review. *World J Gastroenterol WJG*. 2013 Nov 21;19(43):7652–60.
59. Royall D, Jeejeebhoy KN, Baker JP, Allard JP, Habal FM, Cunnane SC, et al. Comparison of amino acid v peptide based enteral diets in active Crohn's disease: clinical and nutritional outcome. *Gut*. 1994 Jun;35(6):783–7.
60. Modulen IBD, Commission nationale pour l'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, Haute Autorité de Santé, décembre 2009
61. Kaakoush NO, Day AS, Leach ST, Lemberg DA, Nielsen S, Mitchell HM. Effect of Exclusive Enteral Nutrition on the Microbiota of Children With Newly Diagnosed Crohn's Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015 Jan 15;6(1):e71.
62. Nahidi L, Leach ST, Mitchell HM, Kaakoush NO, Lembreg DA, Munday JS, Huinao K, Day AS, Inflammatory bowel disease therapies and gut function in a colitis mouse model, *Biomed Research Int* 2013;2013:909613, Aug 6
63. Kansal S, Wagner J, Kirkwood CD, Catto-Smith AG, Kansal S, Wagner J, et al. Enteral Nutrition in Crohn's Disease: An Underused Therapy, Enteral Nutrition in Crohn's Disease: An Underused Therapy. *Gastroenterol Res Pract Gastroenterol Res Pract*. 2013 Dec 5;2013, 2013:e482108.
64. González-Huix F, de León R, Fernández-Bañares F, Esteve M, Cabré E, Acero D, et al. Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease: a prospective steroid controlled trial. *Gut*. 1993 Jun;34(6):778–82.
65. Present DH. Review article: the efficacy of infliximab in Crohn's disease--healing of fistulae. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Sep;13 Suppl 4:23–28; discussion 38.
66. Colombel J-F, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009 Jul;58(7):940–8.
67. Men S, Akhan O, Köroğlu M. Percutaneous drainage of abdominal abscess. *Eur J Radiol*. 2002 Sep;43(3):204–18.
68. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, De Laffolie J, Keller K-M, et al. Inflammatory Bowel Disease in Pediatric Patients. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Feb;112(8):121–7.
69. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut*. 2006 Mar;55(3):356–61.
70. Hirai F, Ishihara H, Yada S, Esaki M, Ohwan T, Nozaki R, et al. Effectiveness of concomitant enteral nutrition therapy and infliximab for maintenance treatment of Crohn's disease in adults. *Dig Dis Sci*. 2013 May;58(5):1329–34.
71. Duncan H, Buchanan E, Cardigan T, Garrick V, Curtis L, McGrogan P, Barclay A, Russel LK, A retrospective study showing maintenance treatment options for paediatric CD in the first year following diagnosis after induction of remission, *BMC Gastroenterology* 2014 Mar20;14:50
72. Kang Y, Kim S, Kim SY, Koh H. Effect of short-term partial enteral nutrition on the treatment of younger patients with severe Crohn's disease. *Gut Liver*. 2015 Jan;9(1):87–93.

73. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schütz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2006 Apr;25(2):260–74.
74. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR, Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease, *Gastroenterology*, 1995 Apr;108(4):2056-67
75. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2006 Apr;25(2):224–44.
76. Senkai M, Zumbtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, Eickhoff U, Kemen M, Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomised study, *Archives of Surgery*, 1999 Dec;134(12):1309-16
77. Kabata P, Jastrzębski T, Kąkol M, Król K, Bobowicz M, Kosowska A, et al. Preoperative nutritional support in cancer patients with no clinical signs of malnutrition--prospective randomized controlled trial. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2015 Feb;23(2):365–70.
78. Gert Van Assche, Axel Dignass, Walter Reinisch, C Janneke van der Woode, Andreas Sturm, Martine De Vos, Mario Guslandi, Bas Oldenburg, Iris Dotan, Philippe Marteau, The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations | *Journal of Crohn's and Colitis*, (2010) 4 (1) :63-101
79. Gutierrez A, Lee H, Sands BE, Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *America Journal of Gastroenterology*, 2006 Oct;101(10):2283-9
80. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Dias M, José F, Rogler G, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis.* 2017 Feb 1;11(2):135–49.
81. E Louis, J Boverie, O Dewit, F Baert, Martine De Vos, G D'Haens, Treatment of small bowel subocclusive Crohn's disease with infliximab: an open pilot study, (2007), *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 70(1), p.15-19
82. Pelletier AL, Kalisazan B, Wienckiewicz J, Bouarioua N, Soulé JC, Infliximab treatment for symptomatic Crohn's disease strictures, *Almentar Pharmacology and Therapeutics* 2009 Feb 1;29(3):279-85
83. Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, Stefanescu C, Hébuterne X, Abitbol V, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut.* 2017 Jan 24;gutjnl-2016-312581.
84. Thienpont C, D'Hoore A, Vermeire S, Demedts I, Bisschops R, Coremans G, Rutgeers P, Van Assche G, Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy, *Gut* 2010 Mar;59(3):320-4
85. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H, Talbotec C, Schmitz J, Canioni D, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing

- fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jun;33(12):1332–9.
86. Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, Shaoul R, Levine A, Adiv OE, et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 for children with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J IMAJ.* 2008 Jul;10(7):503–7.
 87. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H, Talbotec C, Schmitz J, Canioni D, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 juin;33(12):1332–9.
 88. Song G-M, Tian X, Liang H, Yi L-J, Zhou J-G, Zeng Z, et al. Role of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Aug 7 [cited 2017 Feb 25];94(31). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616579/>
 89. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattle RM, Hollis A, Kitching P, Donnet-Hughes A, MacDonald TT, Walker-Smith JA, Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2000 Mar;14(3):281-9
 90. Teahon K, Smethurst P, Pearson M, Levi AJ, Bjarnason I. The effect of elemental diet on intestinal permeability and inflammation in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1991 Jul;101(1):84–9.
 91. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, Kohn A, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol.* 1996 Feb;91(2):328–32.
 92. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 21;22(3):1078–87.
 93. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas G a. O, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut.* 2010 Sep;59(9):1200–6.