



HAL
open science

Les maladies auto immunes du tube digestif

Tanguy Amin Abd El Sayed

► **To cite this version:**

Tanguy Amin Abd El Sayed. Les maladies auto immunes du tube digestif. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01718251

HAL Id: dumas-01718251

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01718251>

Submitted on 27 Feb 2018

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 21 Février 2018

PAR

M Tanguy AMIN ABD EL SAYED

Né(e) le 25 Novembre 1983 à TOULON

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE : LES MALADIES AUTO IMMUNES DU TUBE DIGESTIF

Directeur de thèse : Dr Thierry AUGIER

JURY :

Président : Philippe PICCERELLE, Professeur des universités

Membres : Thierry AUGIER, Docteur en pharmacie, Maître de conférence à la
faculté de pharmacie de la Timone

Martin BLANCHARD, Docteur en pharmacie.

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS »

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	1
Liste des abréviations.....	3
Introduction.....	5
I Rappels anatomique histologique et physiologique du tractus digestif.....	6
A fonctions principales du tube digestif.....	7
1. La motilité.....	7
2. La sécrétion.....	8
3. La digestion.....	8
4. L'absorption.....	9
5. La barrière.....	9
5.1. La barrière physique.....	10
5.2. La barrière chimique.....	10
5.3 La barrière immunitaire.....	10
B Organisation générale de la paroi du tube digestif.....	12
1. La muqueuse.....	12
2. La sous-muqueuse.....	12
3. La musculuse.....	12
4. La tunique externe.....	13
C Morphologie des cellules épithéliales et des épithéliums.....	14
D les organes du tube digestif.....	16
1. La bouche.....	16
2. Le pharynx et la déglutition.....	17
3. L'œsophage.....	18
4. L'estomac.....	20
5. L'intestin grêle.....	22
6. le gros intestin.....	26
II Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).....	28
A Epidémiologie.....	29
1. La maladie de Crohn.....	29
2. Rectocolite hémorragique.....	31
B Physiopathologie.....	35
1. Etat de connaissances en génétiques sur les MICI.....	35

2. Facteurs de risques.....	38
2.1. Le tabac.....	38
2.2. L'appendicectomie.....	39
2.3. Les contraceptifs oraux.....	39
2.4. Les facteurs alimentaires.....	39
2.5. Environnement pour l'enfance.....	40
2.6. Antibiotiques.....	40
2.7. Agents infectieux.....	40
C Manifestations cliniques des MICI.....	41
1. La maladie de Crohn.....	41
1.1. Signes digestifs.....	41
1.2 Signes généraux.....	41
2. La RCH.....	41
2.1. Signes digestifs.....	41
2.2. Signes généraux.....	42
3. Signes extra-digestifs des MICI.....	42
D Diagnostic.....	43
1. Les examens biologiques et immunologiques.....	43
2. Les examens endoscopiques et histologiques.....	44
E Complications.....	46
1. L'obstruction intestinale.....	46
2. La colectasie (ou mégacolon toxique).....	46
3. L'hémorragie.....	46
4. La fissure anale.....	46
5. la fistule.....	47
6. la dénutrition.....	47
7. L'ostéopénie.....	47
8. Le cancer colorectal.....	47
F Traitement.....	49
1. Les traitements médicamenteux.....	49
1.1. Les dérivés salicylés.....	49
1.1.1. La mésalazine ou acide 5-amino salicylique(5-ASA).....	49
1.1.2. La sulfasalazine.....	52
1.1.3. L'olsalazine.....	53

1.1.4. L'acide para-aminosalicylique (4-ASA)	54
1.2. Les glucocorticoïdes	55
1.2.1. Pharmacologie.....	56
1.2.2. La bétaméthasone.....	57
1.2.3. L'hydrocortisone.....	58
1.2.4. La prednisolone.....	58
1.2.5. La prednisone.....	59
1.2.6. La dexaméthasone.....	59
1.2.7. La méthylprednisolone.....	60
1.2.8. Le budésonide	60
1.2.9. Corticothérapie parentérale	61
1.3. Les immunosuppresseurs	62
1.3.1. L'azathioprine	62
1.3.2. Le thalidomide	63
1.4. Les biothérapies	64
1.4.1. Les différents types d'AC utilisés dans le traitement des MICI	64
1.4.2. L'infliximab	66
1.4.3. Le vedolizumab.....	67
1.4.4. L'adalinumab	67
1.4.5. Le golimumab	68
1.4.6. L'ustekinumab	69
2. Les traitements chirurgicaux.....	70
2.1. La RCH	70
2.2. La maladie de Crohn.....	71
G prise en charge du patient.....	72
1.Utilisation des médicaments	72
1.1. Médicaments destinés à la voie orale.....	72
1.1.1. Dérivés salicylés	72
1.1.1.1. Mesalazine	72
1.1.1.2. Sulfasalazine	73
1.1.1.3. Olsalazine.....	73
1.1.2. Glucocorticoïdes	73
1.1.3. Immunosuppresseurs.....	73
1.1.3.1. Azathioprine.....	73

1.1.3.2. Thalidomide	73
1.2. Médicaments destinés à l'administration par voie rectale	73
1.2.1. Mesalazine	73
1.2.2. Acide para-aminosalicylique	74
1.2.3. Hydrocortisone.....	74
1.3. Médicaments à administration sous-cutanée	74
2. Nutrition.....	74
2.1. En dehors des poussées.....	74
2.2. Au cours de poussées sévères et de complications	76
2.3. A la suite d'une poussée	76
3. Vaccination	77
4. Voyage	78
5. Grossesse.....	79
5.1. Fertilité.....	79
5.2. Traitements	79
5.3. Influence de la grossesse sur l'évolution de la pathologie	80
5.4. Influence des MICI sur la grossesse	81
6. Stomie digestive.....	81
6.1. Différentes stomies utilisées dans les MICI.....	82
6.2. L'appareillage	82
6.3. Choix de l'appareillage.....	84
6.4. Technique de pose.....	84
6.5. Suivi	84
6.6. Alimentation du patient stomisé	85
6.7. Sport et stomie	85
7. Médecines complémentaires.....	85
8. Soutien psychologique	86
9. Education thérapeutique du patient (ETP)	87
III La maladie Coeliaque (MC)	90
A Le gluten	91
B L'épidémiologie	92
C Physiopathologie.....	93
1.Facteurs génétiques.....	93
1.1. Gènes de la région HLA (Human Lecocyte Antigen)	93

1.2. Gènes non issus de la région HLA.....	94
2. facteurs environnementaux	94
2.1. Introduction du gluten lors de la diversification alimentaire du nourrisson	94
2.2. Allaitement.....	94
2.3. Infections intestinales.....	95
3. Pathogénie de la MC.....	95
3.1. Prérequis	95
3.2. Mécanisme physiopathologique.....	96
D Manifestation de la MC.....	98
1. Chez l'enfant.....	99
1.1. Les formes classiques	99
1.2. Les formes atypiques	99
2. Chez l'adulte et l'adolescent.....	100
2.1. Les formes classiques	100
2.2. Les formes atypiques	100
E Diagnostic.....	102
1. Critères sérologiques.....	102
2. Critères histologiques.....	102
3. Arbre décisionnel.....	104
F Complications	105
1. Complications directes.....	105
1.1. La dénutrition.....	105
1.2. Troubles de croissance.....	105
1.3. Carences en vitamines et minéraux.....	105
1.4. Complications hématologiques.....	106
1.5. Hyposplénisme.....	106
1.6. Complications osseuses	106
2. Complications indirectes.....	106
2.1. Diminution de la fécondité.....	107
2.2. Augmentation du risque cardiovasculaire.....	107
2.3. Complications neuropathiques.....	107
2.4. Colite microscopique	108
2.5. Hépatopathie	108
3. Complications malignes.....	108

3.1. Cancers digestifs	108
3.2. Lymphomes.....	108
3.2.1 Lymphomes B.....	109
3.2.2. Sprue réfractaire (SR)	109
3.2.3. Lymphome T intestinal associé à une entéropathie (EATL)	109
G Régime sans gluten et recherches en cours.....	110
1. Le régime sans gluten	110
2. Les bienfaits du RSG pour les cœliaques	110
3. Recherches en cours.....	111
3.1. Développement d'un blé sans gluten.....	111
3.2. Futurs traitements.....	111
H Prise en charge du patient à l'officine.....	113
1. Le régime sans gluten	113
1.1. Les aliments interdits	113
1.2. Les aliments nécessitant une vérification des ingrédients	114
1.3. Les aliments autorisés.....	114
2. Remboursement des produits sans gluten.....	115
2.1. Produits pris en charge dans le cadre de la MC	115
2.2. Modalités de prise en charge.....	116
2.3. les médicaments et les cœliaques.....	116
Conclusion	121
Bibliographie.....	122

Remerciements

Monsieur le Professeur Philippe Piccerelle,
Responsable du département Bio-Ingénierie Pharmaceutique.

Vous me faites l'honneur de présider le jury et de juger mon travail.

Durant mes études, j'ai apprécié vos enseignements précis et concis qui me permettent aujourd'hui d'avoir des bases indispensables au métier de Pharmacien d'officine.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Thierry Augier,
Responsable de la filière officine.

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail.

Par vos compétences, vos conseils et votre bienveillance, vous m'avez aidé à mener mon travail sereinement.

Au cours de mon cursus universitaire, la clarté et la pédagogie apportées à vos enseignements en font des souvenirs indélébiles, qui servent au quotidien dans ma pratique officinale.

Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements, et mon profond respect.

Monsieur le Docteur Martin Blanchard,
Pharmacien d'officine.

Tu me fais l'honneur de juger mon travail.

Depuis le début de mes études nos échanges m'ont été grandement bénéfiques, tu as su m'épauler durant le stage de sixième année, pour mettre en pratique les savoirs acquis.

Je te remercie de répondre présent une fois de plus à cette étape importante de ma formation et te transmets l'expression de mon amitié indéfectible.

Je remercie les enseignants pharmaciens et leurs équipes qui m'ont accompagné, formé et m'ont fait profiter de leur expérience professionnelle.

Merci à toute ma famille et mes amis qui m'ont soutenu durant toutes ces années, et qui à travers cette question répétitive et quelque peu angoissante : « alors cette thèse elle avance ? », m'ont permis de garder la détermination nécessaire pour atteindre mon dessein.

Je tiens également à remercier tous ceux qui ont participé à l'élaboration de cette thèse.

Liste des abréviations

4-ASA : 4-Aminosalicylic-Acid
5-ASA : 5-Aminosalicylic-Acid
AC : Anticorps
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AFA : Association François Aupetit
AFDIAG : Association Française des Intolérants au Gluten
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALD : Affection Longue Durée
ANCA : Anti Neutrophil Cytoplasm Antibodies
ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail)
AP-1 : Activator Protein 1
ARN : Acide Ribonucléique
ARNm : Acide Ribonucléique messenger
ASCA : Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies
CARD15 : Caspase Recrutement Domain 15
CERFA : Centre d'Enregistrement et de Révision des Formulaires Administratifs
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CNO : Complément Nutritionnel Oral
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CRP : C-Reactive Protein
CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4
EATL : Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma
ETP : Education Thérapeutique du Patient
G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
GALT : Gut-Associated Lymphoid Tissue
HACCP : Hazard Analysis Critical Control Point
HDL : High Density Lipoprotein
HLA : Human Leucocyte Antigen
IFN γ : interféron γ
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IV : Intraveineuse
I κ B : Inhibiteur de Nf κ B
LB : Lymphocyte B
LIE : Lymphocyte intra épithéliale

LPPR : Liste des Produits et Prestations remboursables
LRR : Leucin Rich Regions
LT : Lymphocyte T
MC : Maladie Coeliaque
MDP : Muramyl Dipeptide
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
NDB : Nucleotid Binding Domain
NF-IL6 : Nuclear factor IL6
NfκB : Nuclear factor κ B
NOD2 : Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2
RCH : Rectocolite Hémorragique
RE : Réticulum Endoplasmique
RSG : Régime Sans Gluten
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
SIO : Sphincter Inferieur de l'Œsophage
SR : Sprue Réfractaire
SSO : Sphincter Supérieur de l'Œsophage
SUMMAC : Sur l'Utilisation dans les Mici des Médecines dites Associées ou Complémentaires
TCM : Triglycérides à Chaine Moyenne
TD : Tube Digestif
TGF-β : Transforming Growth Factor β
TGT : Transglutaminase Tissulaire
TNFα. Tumor Necrosis Factor α
TTC : Toute Taxe Compris
UHT : Ultra haute Température

Introduction

Les pathologies auto-immunes du tube digestif regroupent principalement la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et la maladie cœliaque. Ces trois maladies affectent plus de 10 millions de personnes dans le monde, essentiellement en Amérique du Nord et en Europe.

A ce jour, il n'existe aucun traitement capable de provoquer une guérison définitive. Les patients qui sont souvent diagnostiqués assez jeunes, devront suivre leur traitement durant le reste de leur vie, c'est pourquoi il est essentiel pour le pharmacien d'officine, en plus d'apporter des explications sur les traitements, de pouvoir répondre aux questions concernant la vie courante pour aider le patient à améliorer sa qualité de vie.

En plus du nombre important de patients touchés par ces affections, il existe une interconnexion entre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), que sont la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, et la maladie cœliaque. C'est à dire qu'un patient touché par une MICI présente un risque d'être cœliaque supérieur à la population générale, et qu'un patient cœliaque a plus de risque de développer une MICI. C'est pourquoi j'ai choisi de présenter ces 3 maladies ensemble[0].

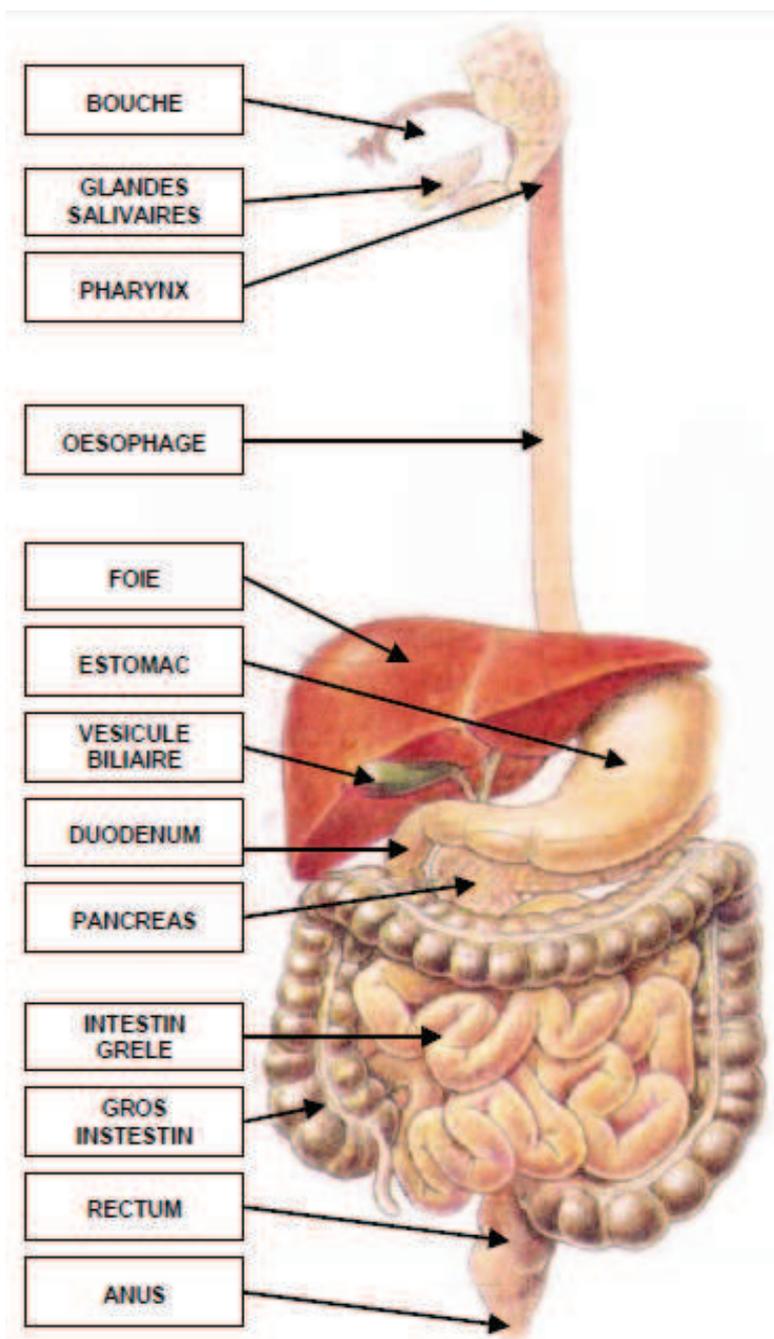
Dans une première partie je décrirai le tube digestif et ses fonctions, la deuxième sera dédiée aux MICI, la troisième et dernière partie, à la maladie cœliaque.

Dans les parties 2 et 3, je traiterai l'épidémiologie, la physiopathologie, le diagnostic, le traitement ainsi que la prise en charge à l'officine de ces pathologies.

I RAPPELS ANATOMIQUE HISTOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DU TRACTUS DIGESTIF

Le tube digestif (TD) est un tube traversant le corps qui débute par la bouche et se termine au niveau de l'anus.

Le rôle essentiel du tube digestif est d'apporter à l'organisme la « matière première énergétique » nécessaire à sa subsistance, sa construction, sa croissance et son renouvellement.



Tractus digestif humain [1]

A Fonctions principales du tube digestif

Elles sont au nombre de cinq, permettent au cours de leur trajet dans le tube digestif, de transformer la nourriture ingérée sous forme macroscopique en éléments assimilables appelés nutriments et de protéger l'organisme contre différents types d'agressions du milieu extérieur (contenu dans le tube digestif).[2]

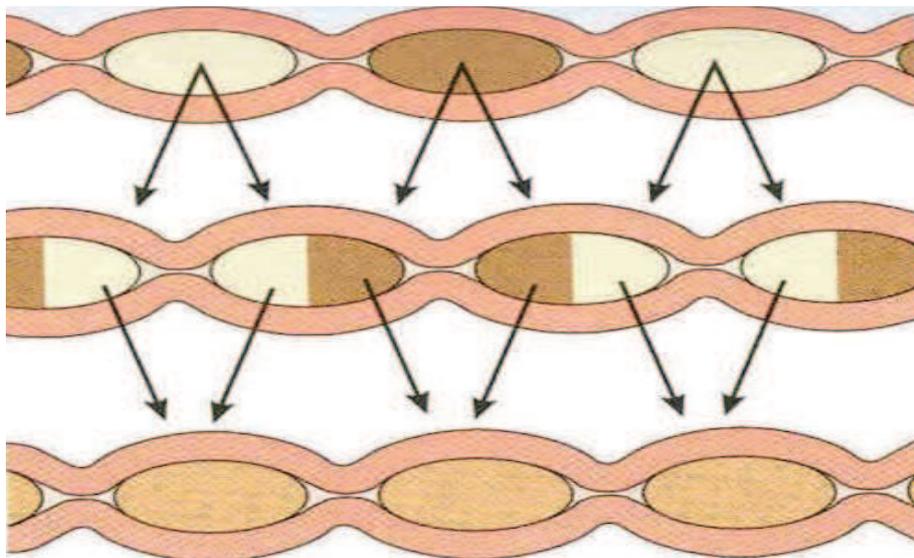
1. La motilité

Elle résulte de la contraction du muscle lisse des parois du tube digestif excepté en ses deux extrémités. Au niveau de la bouche et de la partie initiale de l'œsophage d'une part, et du sphincter externe de l'anus d'autre part, la motilité est assurée par des muscles striés squelettiques, ce qui explique que la déglutition et la défécation possèdent une composante volontaire, alors que la celle des autres parties du tube digestif obéit à des mécanismes autonomes.

Elle possède deux composantes, la propulsion et le brassage :

Les mouvements propulsifs assurent la progression du contenu du tube digestif à une vitesse adaptée au rôle de chacun des segments de celui-ci.

Les mouvements de brassage ont deux utilités, le mélange du bol alimentaire aux sucs digestifs, ce qui favorise la digestion et l'amélioration du contact entre le contenu du tube digestif et sa surface augmentant l'absorption. [2] [3]



Exemple d'un mouvement de brassage dans le TD[4]

2. La sécrétion

Elle correspond à la production et la libération dans la lumière du tube digestif des différents sucs digestifs. Elle est exercée par des glandes exocrines disposées le long du trajet du bol alimentaire, qui produisent chacune une ou plusieurs sécrétions qui lui sont propres. Elle est composée d'eau, d'électrolytes et de substances organiques spécifiques de la localisation et de la cellule sécrétrice dont elles sont issues, ces cellules puisent dans le plasma de grandes quantités d'eau et les « matières premières » nécessaires à la synthèse de leurs sécrétions particulières.[3]

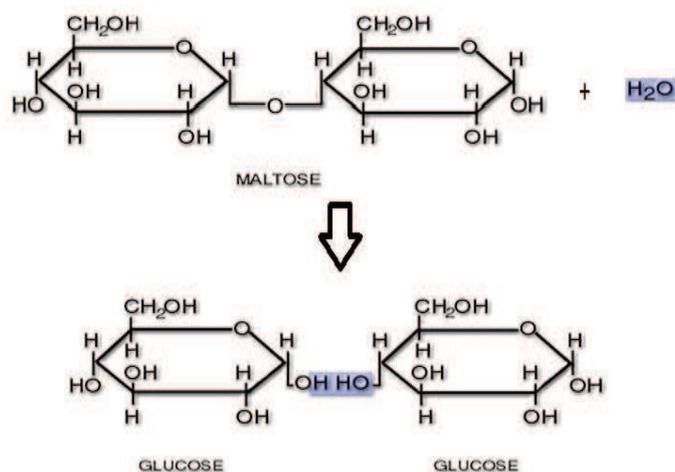
3. La digestion

Cette étape consiste à découper les grosses molécules alimentaires énergétiques (polysaccharides, protéines et lipides) qui n'ont pas la possibilité de traverser les membranes cellulaires telles qu'elles ont été ingérées, pour que l'organisme puisse les utiliser.

Un même processus appelé hydrolyse est mis en place pour scinder ces grosses molécules, il opère par addition d'une molécule d'eau au niveau de la liaison entre deux unités les constituant.[3] [5]

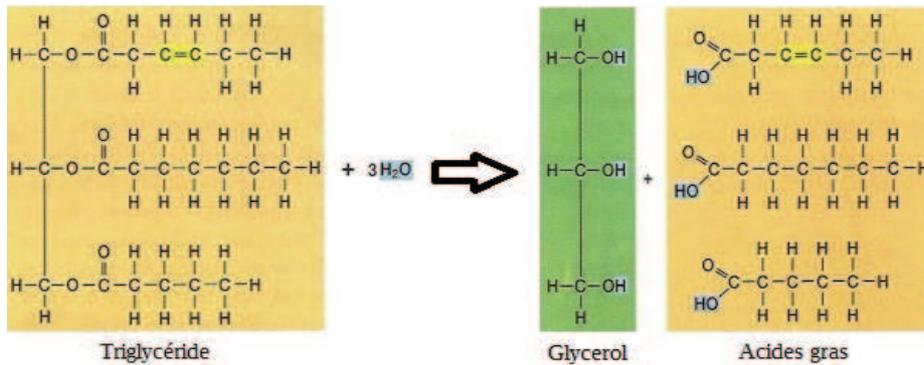
Les polysaccharides énergétiques ingérés sous forme d'amidon, de glycogène et de disaccharides, sont découpés en leurs monosaccharides constitutifs, majoritairement du glucose et en plus faible quantité du fructose et du galactose.

Ces trois monosaccharides sont la seule forme absorbable des glucides excepté chez les nouveaux-nés qui durant les vingt quatre premières heures de vie, peuvent absorber des oligosaccharides par endocytose.[5] [6]



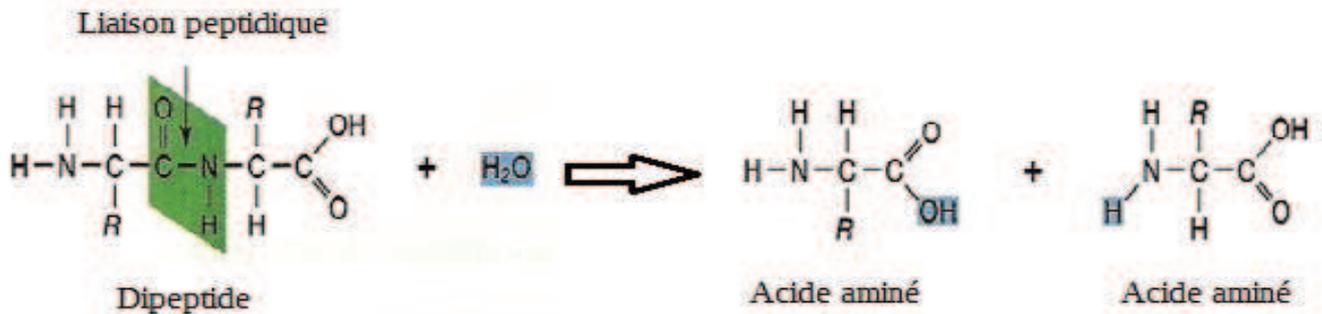
Hydrolyse des glucides [7]

Dans le cas des lipides, l'hydrolyse conduit à la production de glycérol et d'acides gras qui représentent les constituants consommables des lipides.



Hydrolyse des lipides [7]

Les protéines quant à elles peuvent être absorbées sous forme d'acides aminés, mais également sous la forme de di- et tri-peptides.[3] [6]



Hydrolyse des peptides [7]

4. L'absorption

C'est l'étape terminale du processus d'apport énergétique alimentaire qui consiste à faire passer les molécules absorbables issues de la digestion dans le sang et dans la lymphe, mais également l'eau, les vitamines et les électrolytes. [3]

5. La barrière [8]

Elle vise à protéger l'organisme des différentes agressions auxquelles il est exposé par le contenu du tube digestif, pour cela on peut la décrire comme l'addition de trois composantes,

une barrière physique, une barrière chimique et une, assurée par le système immunitaire du TD.

5.1. La barrière physique

Elle est constituée de deux éléments principaux :

-Les jonctions serrées, qui procurent la cohésion nécessaire pour assurer l'étanchéité suffisante entre les cellules de l'épithélium digestif, pour empêcher la diffusion de molécules délétères et de pathogènes.

-La couche de mucus synthétisée par les cellules caliciformes.

De plus, le renouvellement rapide des cellules épithéliales assure le maintien de l'intégrité de la barrière.

5.2. La barrière chimique

Elle est essentiellement assurée par des peptides antimicrobiens, qui sont pour la plupart synthétisés par différentes cellules de l'épithélium digestif, détruisant ou inhibant la croissance de bactéries et de levures.

Certains types cellulaires comme les cellules de Paneth, portent spécifiquement cette activité sécrétrice de ces peptides antimicrobiens.

5.3. La barrière immunitaire

Elle est produite par ce que l'on nomme le GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue), tissu lymphoïde du tube digestif qui se situe dans le chorion.

Ce tissu lymphoïde est composé de deux types de formations nommés follicules primaires et follicules secondaires :

-Les follicules lymphoïdes primaires sont des formations homogènes constituées d'une population uniforme en lymphocytes B et au niveau desquels on n'observe pas de réponse immunitaire, mais une multiplication élevée de ces lymphocytes.

-Les follicules lymphoïdes secondaires correspondent à des follicules lymphoïdes primaires modifiés, présentant des centres germinatifs au niveau desquels la réaction immunitaire est en

train de se produire. La stimulation antigénique est elle-même à l'origine de la croissance du follicule secondaire.

Elle est composée, pour sa partie humorale, d'immunoglobulines (Ig) qui possèdent deux caractéristiques du système immunitaire muqueux, elles sont pour la plupart d'isotype A et peuvent être secrétées dans la lumière du TD. Elles peuvent également rester dans la muqueuse.

Sa composante cellulaire est formée par les lymphocytes intraépithéliaux qui représentent cinq à dix pour cent de la totalité des cellules épithéliales, de cellules de la lignée monocyte-macrophages, de mastocytes, d'éosinophiles, de basophiles et de neutrophiles.

B Organisation générale de la paroi du tube digestif

A partir de l'œsophage elle est composée de quatre tissus, disposés en tuniques concentriques.

1. La muqueuse

Elle forme la couche interne de la paroi, est constituée :

- D'un épithélium de revêtement dont le type dépend de la fonction du segment
- Du chorion, tissu conjonctif lâche, très vascularisé, riche en cellules immunitaires organisées en formations lymphoïdes, dont l'importance et la disposition sont variables, et pourvu de glandes exocrines dont la structure varie selon les segments considérés.
- De la musculaire-muqueuse, mince couche de tissu musculaire lisse assurant les mouvements propres de la muqueuse, elle débute au deuxième tiers de l'œsophage et se termine avant le canal, les deux extrémités en sont dépourvues.[2] [9]

2. La sous-muqueuse

Elle est constituée de tissu conjonctif et contient :

- Le plexus de Meissner, formé par un réseau de fibres nerveuses qui commande les sécrétions du système gastro-intestinal et régule le débit sanguin local.
- Les vaisseaux sanguins nourriciers pour la muqueuse.
- Les vaisseaux lymphatiques de la muqueuse.[2]

3. La musculuse

C'est une tunique épaisse assurant en grande partie la fragmentation mécanique du bol alimentaire ainsi que le péristaltisme du TD.

Elle possède une disposition générale en 2 couches de tissu musculaire lisse :

- circulaire interne, permettant la formation des sphincters.
- longitudinale externe.

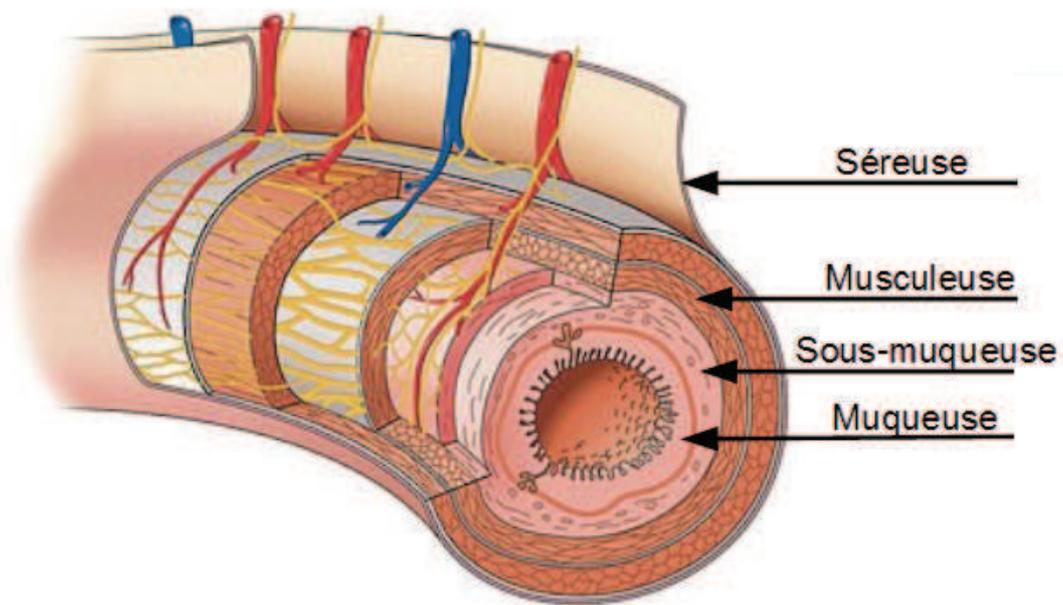
Entre ces deux couches se situe le plexus myentérique d'Auerbach régulant la motilité.[2] [3]

4. La tunique externe

Selon sa localisation on distingue:

-L'adventice, située aux extrémités du TD, constituée de tissu conjonctif lâche assurant la cohésion aux organes voisins.

-La séreuse, située entre les extrémités, comportant un tissu conjonctif tapissé d'un épithélium simple, formant le feuillet viscéral du péritoine.[2] [10]



Tuniques du TD[11]

C Morphologie des cellules épithéliales et des épithéliums

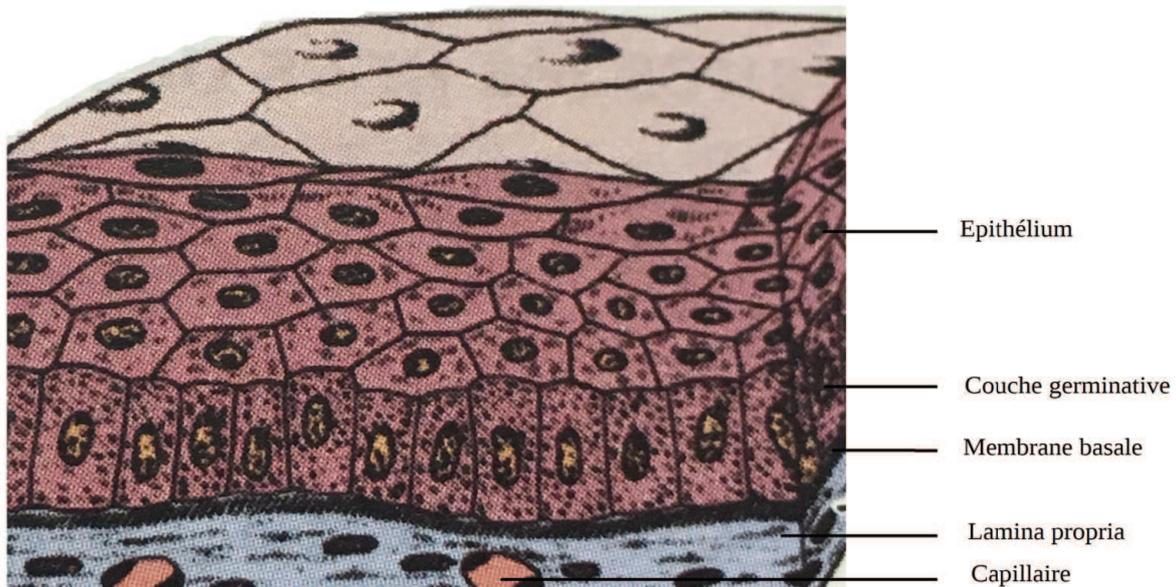
Les cellules épithéliales sont polarisées, généralement mononucléées, possèdent un pôle apical tourné vers la lumière de la cavité et un pôle basal, reposant sur une lame basale, dirigé vers le tissu conjonctif sous-jacent. Elles sont liées par des jonctions étanches situées au niveau du pôle apical et par des jonctions adhérentes qui assurent la cohésion entre les cellules.

Les épithéliums ainsi formés sont des tissus non vascularisés composés d'une ou plusieurs couches cellulaires, délimitant une surface libre de l'organisme.

On distingue en deux types dans le TD :

-L'épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé, également appelé épithélium malpighien, composé de plusieurs couches de cellules à noyau aplati superposées. Seule la couche la plus profonde repose sur la lame basale, il s'agit de la couche germinative de régénération.

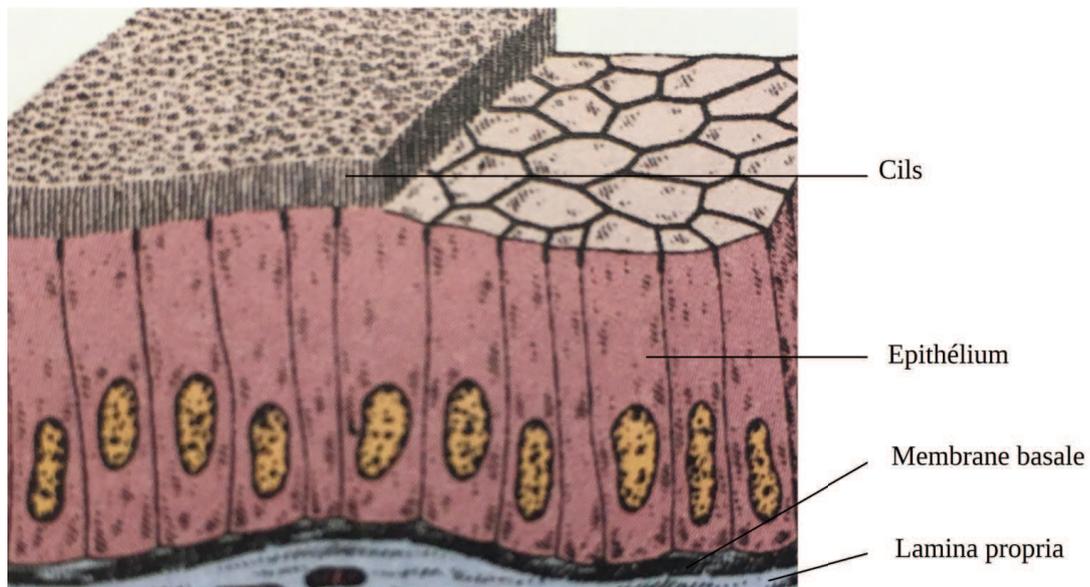
Ce type d'épithélium est retrouvé au niveau de la bouche, de l'œsophage et du canal anal.



Epithélium malpighien[12]

-L'épithélium prismatique simple, composé d'une seule couche de cellules reposant sur la lame basale, plus hautes que larges, possédant un noyau généralement ovoïde. Ces cellules peuvent présenter des évaginations régulières d'environ $1\mu\text{m}$ au niveau de leur pôle apical, augmentant la surface d'échange d'un facteur vingt.[13]

On retrouve ce type d'épithélium tout au long du TD, à partir de l'estomac jusqu'au rectum.



Epithélium prismatique simple[12]

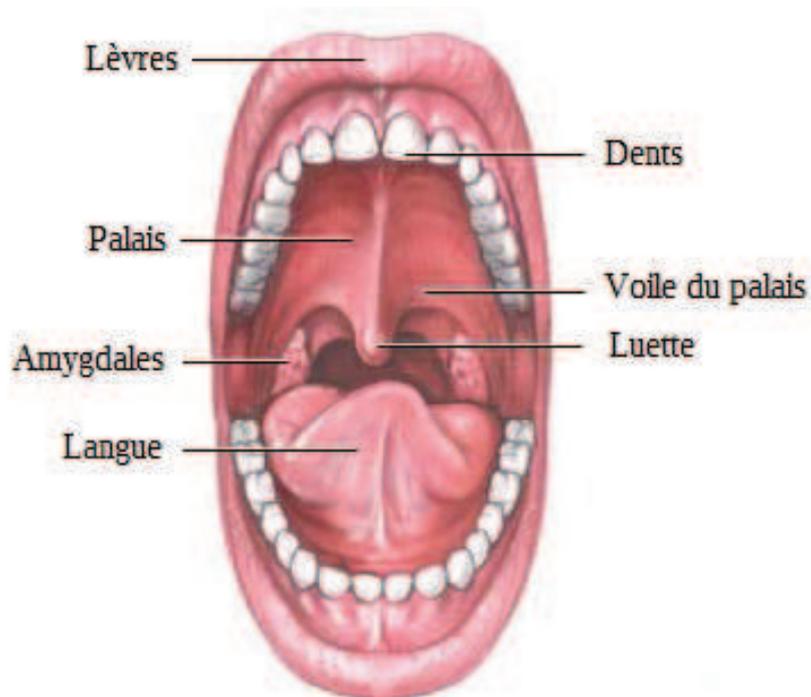
D Les organes du tube digestif

1. La bouche

Egalement appelée cavité buccale, c'est le lieu où toute substance commence son trajet dans le TD. Elle s'étend des lèvres dans sa partie antérieure au voile du palais, ou palais mou, tissu formant la partie postérieure de la cavité buccale d'où pend un appendice de chair molle appelé uvule ou lchette, elle est délimitée par les joues latéralement, la langue pour sa partie inférieure et le palais en forme la partie supérieure. Elle contient en outre les dents et les amygdales.

Elle remplit différents rôles :

- La bouche reçoit les aliments, c'est le phénomène d'ingestion.
- Elle scinde les aliments en portions plus petites essentiellement par le biais de la mastication assurée par les dents qui coupent, déchirent et écrasent les aliments, appuyées par les joues, les lèvres et la langue.
- Elle permet la lubrification des aliments par la salive ainsi qu'un début de digestion de l'amidon par l'amylase salivaire, enzyme digestive produite par les glandes salivaires.
- On retrouve en son sein la première structure lymphoïde du TD que sont les amygdales.
- Elle déplace la quantité adéquate d'aliments pour qu'ils puissent être avalés dans le pharynx.[2] [10]



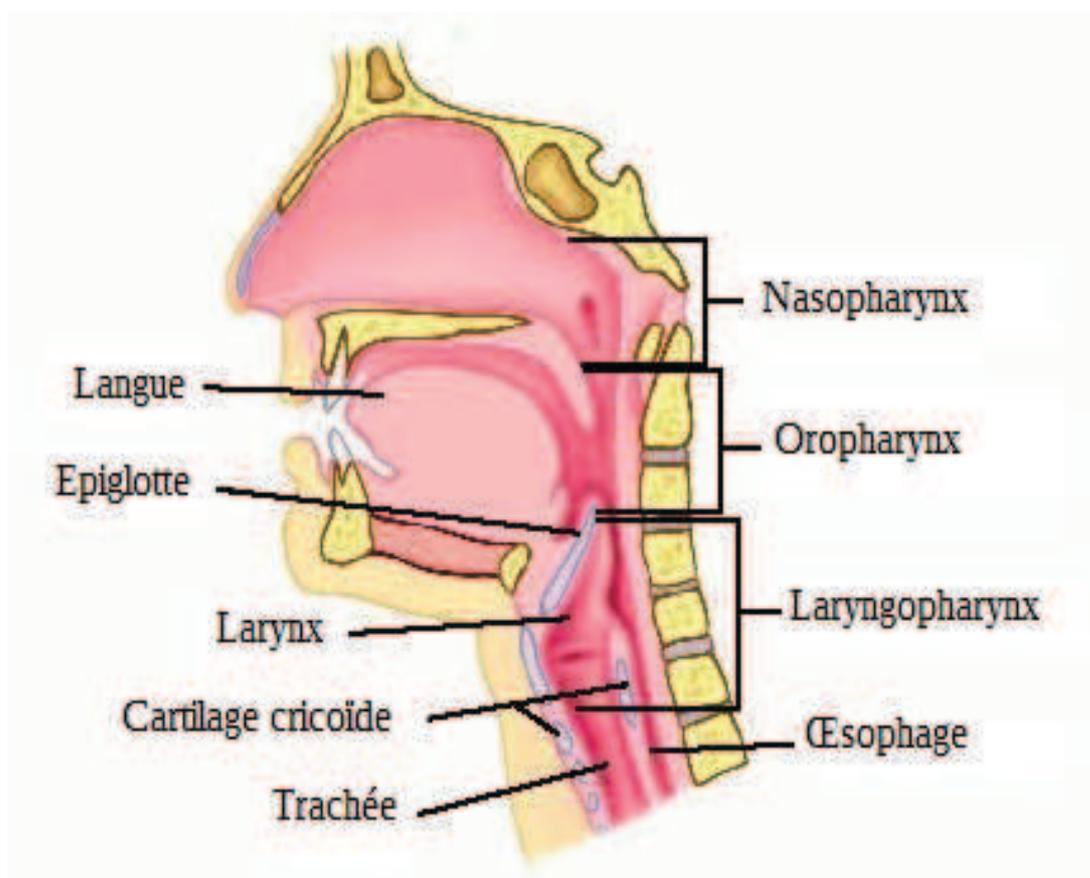
Cavité buccale[14]

2. Le pharynx et la déglutition

Il s'agit de ce que l'on nomme communément la gorge.

Il possède une partie appelée oropharynx, visible quand la bouche est ouverte et la langue abaissée et se situe entre les amygdales palatines en arrière du voile du palais. Il s'étend vers la cavité nasale, pour former la partie nommée nasopharynx et vers le bas pour former le pharynx laryngé.

Lors de l'arrivée d'un bolus du contenu de la cavité buccale poussé par la langue dans le pharynx, trois phénomènes autonomes et coordonnés se produisent simultanément, le voile du palais et la luette se soulèvent pour empêcher tout reflux dans la cavité nasale, la langue se soulève pour obturer l'arrière de la cavité orale et l'entrée de la trachée est occultée par l'épiglotte, un cartilage en forme de feuille qui recouvre l'ouverture du larynx pour permettre le passage d'aliments dans l'œsophage et non dans le conduit respiratoire et ainsi éviter les fausses routes.[10]

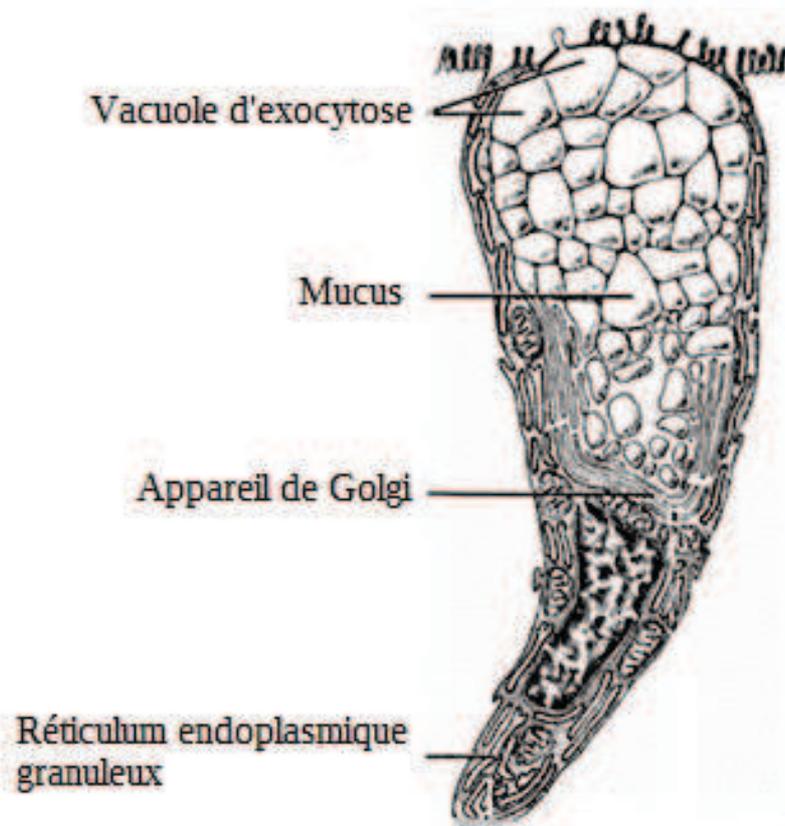


Pharynx[15]

3. L'œsophage

C'est un tube musculaire d'environ vingt-cinq centimètres de long qui relie le pharynx laryngé à l'estomac. En son sein aucune digestion n'est effectuée, seulement une lubrification des aliments avec du mucus qui facilite leur avancée par péristaltisme jusqu'à l'estomac.

Il est produit par les cellules à mucus de l'épithélium œsophagien, composé de mucines, des glycoprotéines de haut poids moléculaire.[10] [16]

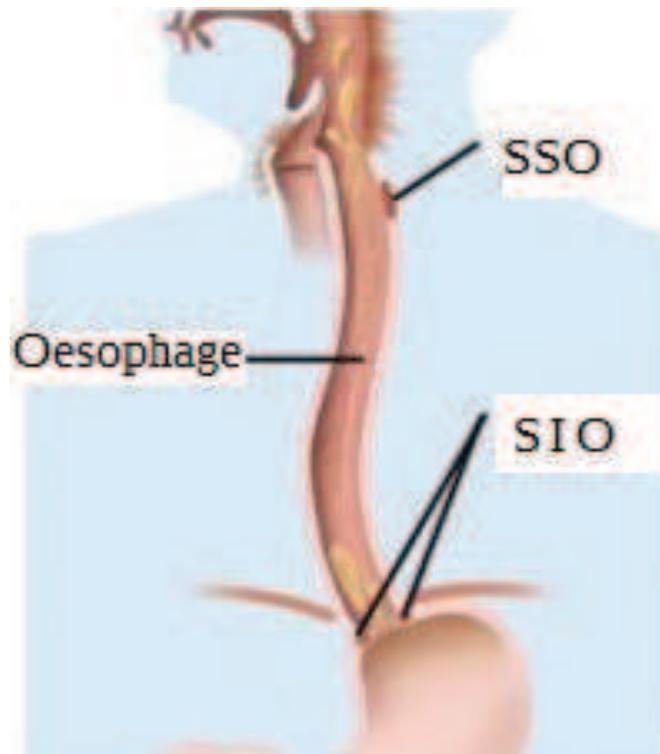


Cellules à mucus[17]

L'œsophage a un calibre de deux à trois centimètres au repos et possède deux zones de rétrécissement qui déterminent les sphincters œsophagiens.

Le rétrécissement broncho-aortique associé à la contraction permanente du muscle cricopharyngien forme le sphincter supérieur de l'œsophage (SSO), qui limite l'entrée d'air lors de la respiration dans l'œsophage et prévient les régurgitations œsopharyngées.

Le rétrécissement diaphragmatique, à proximité de la jonction avec l'estomac, forme le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), avec l'appui de l'activité tonique spécifique des cellules musculaires lisses de la couche circulaire interne qui est épaissie à ce niveau.[10] [16]



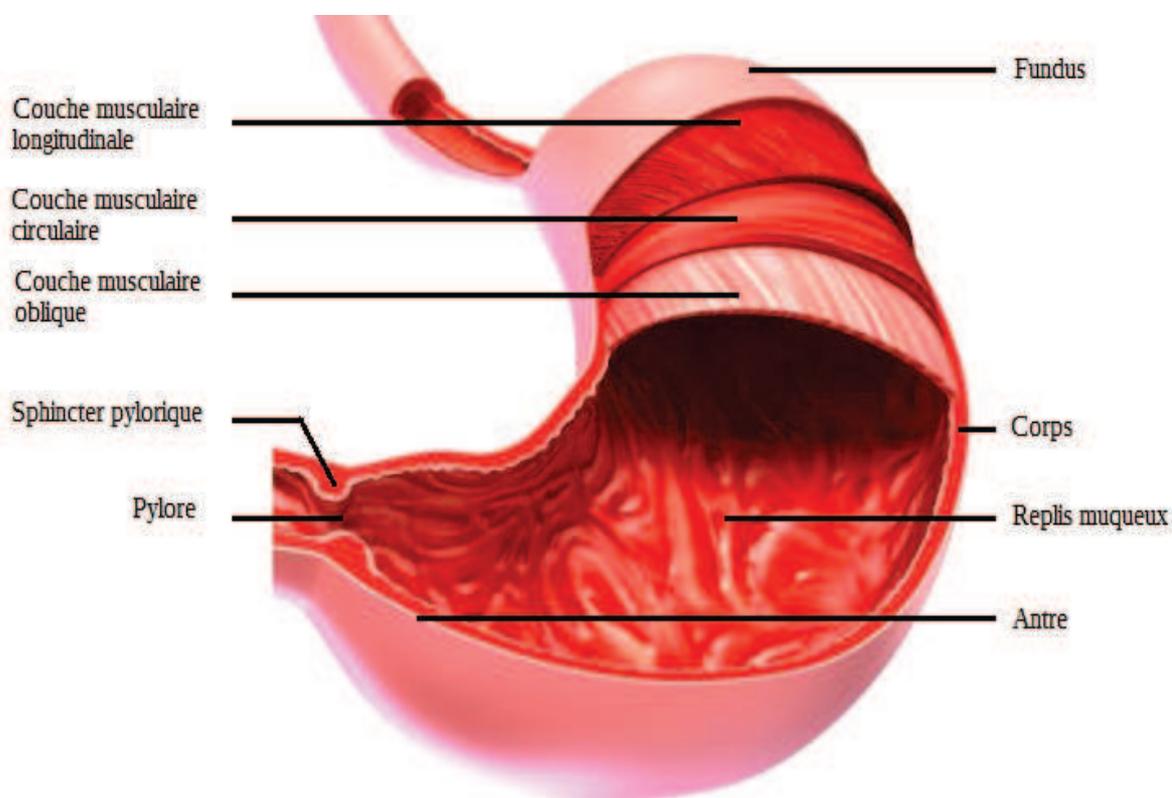
Œsophage[18]

4. L'estomac

Partie dilatée du TD, l'estomac est une poche en forme de J, extensible, pouvant contenir jusqu'à deux litres de liquide. Quand il est vide, il forme des replis dits « muqueux » qui disparaissent lorsqu'il se remplit. Son rôle principal est le stockage de la nourriture pour que son évacuation vers l'intestin grêle se fasse à une vitesse appropriée. Il comporte trois régions structurellement et fonctionnellement distinctes : le fundus, le corps et l'antrum pylorique qui se termine par le canal pylorique abouchant à la partie terminale de l'estomac appelé le pylore, qui se ferme par le sphincter pylorique.

Le fundus et la partie supérieure du corps qui sont des régions plutôt statiques, ont pour fonction principale de se dilater au cours du remplissage gastrique alors que la partie inférieure du corps et l'antrum sont plutôt dynamiques et majoritairement impliquées dans le brassage du bol alimentaire et de l'évacuation dans l'intestin grêle, d'un produit semi-liquide très acide, mélange de sucs digestifs et d'aliments, appelé le chyme gastrique.[10] [16]

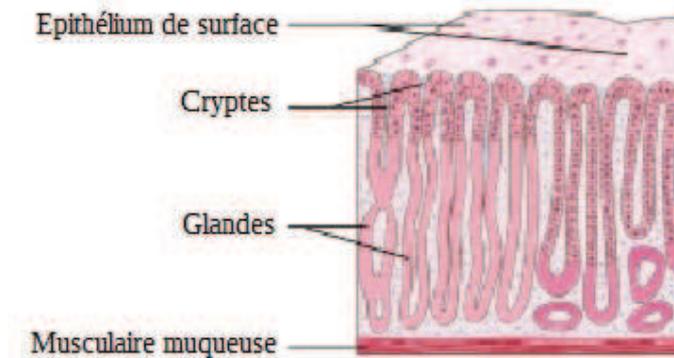
En plus des couches histologiques communes au TD, il possède une troisième couche musculaire, oblique, qui permet l'augmentation du fractionnement des aliments ainsi qu'un brassage plus efficace favorisant leur mélange au suc gastrique.[10]



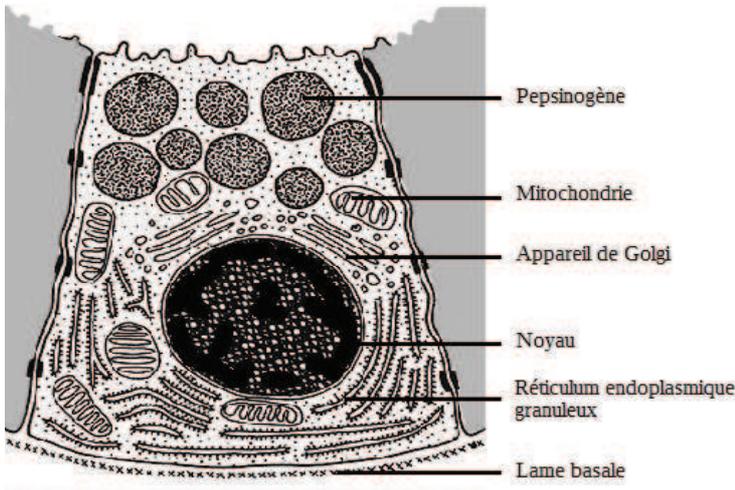
Estomac[19]

L'épithélium gastrique est principalement constitué de trois populations cellulaires, les cellules principales, les cellules pariétales (ou bordantes) et les cellules caliciformes.[6] [9]

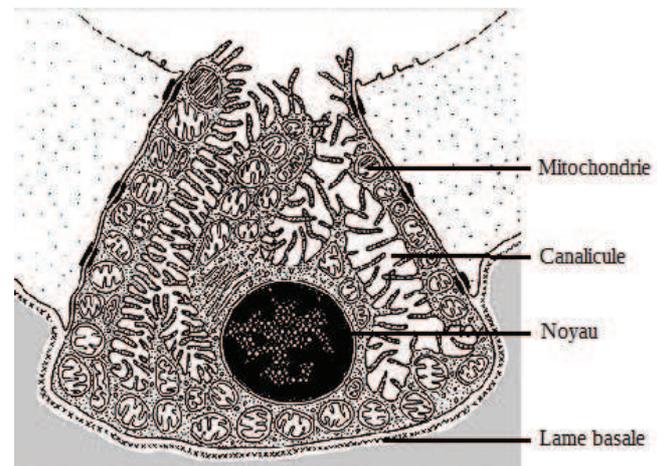
Il présente des invaginations appelées cryptes gastriques au fond desquelles s'ouvrent des glandes.



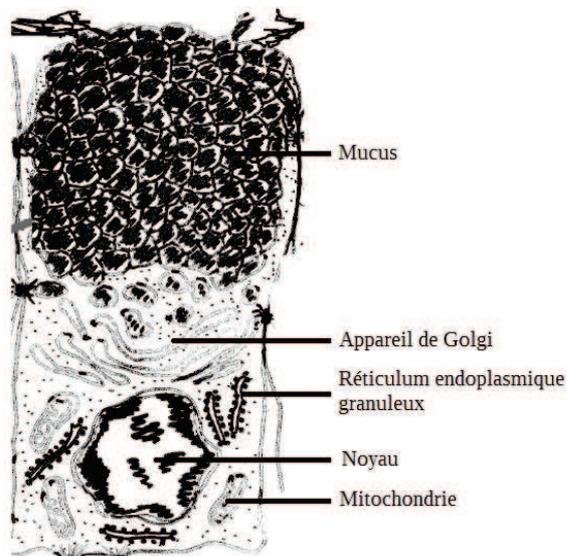
Cryptes gastriques [20]



Cellule principale[9]



Cellule bordante[9]



Cellule caliciforme[21]

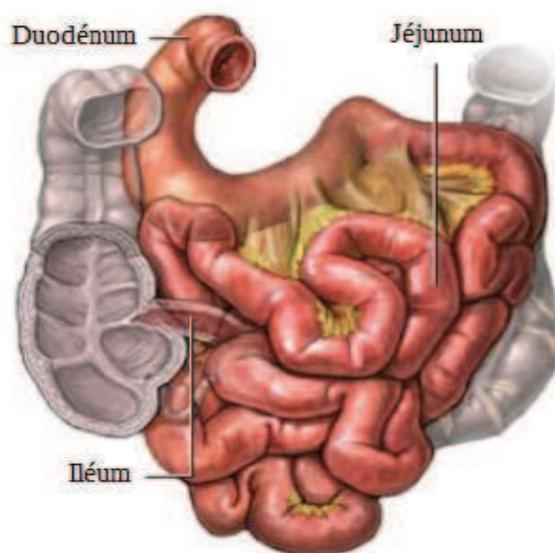
Cet épithélium sécrète essentiellement deux entités distinctes aux fonctions différentes : le suc gastrique et le mucus.

Le suc gastrique qui est un liquide incolore sécrété à raison d'un litre à un litre et demi par jour, impliqué dans le phénomène de digestion à proprement parler. Ses constituants essentiels sont la lipase gastrique et la pepsine qui dérive du pepsinogène, produits par les cellules principales, dont les actions sont respectivement l'hydrolyse des triglycérides et le clivage de la liaison peptidique des substrats protéiques, les ions H^+ permettant l'acidification du bol alimentaire et assurant l'activation du pepsinogène en pepsine, et le facteur intrinsèque qui forme un complexe avec la vitamine B12 permettant son absorption, produits par les cellules pariétales.

Le mucus, produit par des cellules à pôle muqueux ouvert, les cellules caliciformes, forme un film continu adhérent à la surface de l'épithélium qui protège la muqueuse gastrique. De par sa structure de matrice glycoprotéique, il bloque l'accès aux enzymes présentes dans l'estomac, et, en retenant la majorité des ions bicarbonates sécrétés, il le préserve des agressions acides du suc gastrique grâce à son activité de tampon chimique.[3][8][10]

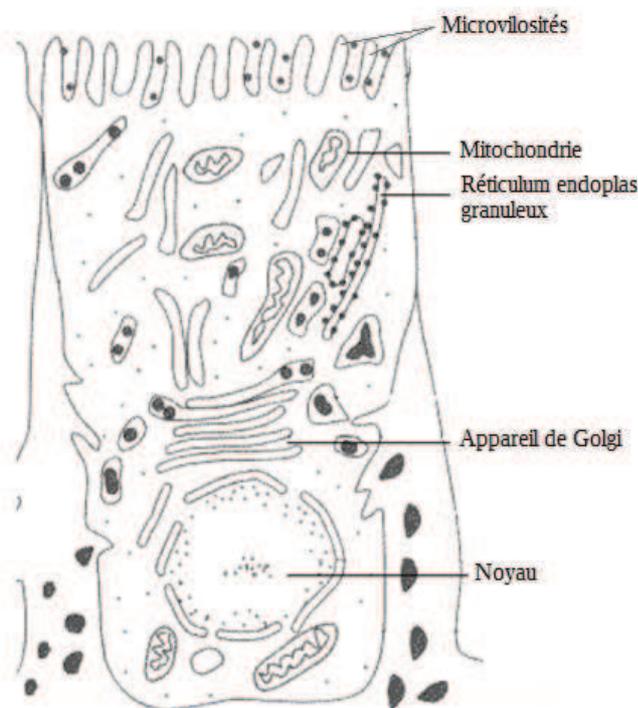
5. L'intestin grêle

Tube pelotonné dans la cavité abdominale, il constitue le segment proximal de l'intestin et représente la partie la plus longue du TD. Appelé ainsi car son calibre est moindre que celui du côlon, l'intestin grêle mesure environ six mètres de long et possède un diamètre moyen de deux centimètres et demi. Il termine le processus de digestion et assure l'essentiel de l'absorption des nutriments. Il comprend trois parties, le duodénum, le jéjunum et l'iléum.[3]



Intestin grêle[22]

L'entérocyte, cellule prépondérante dans l'intestin grêle est garante de l'absorption des nutriments, elle présente des évaginations nommée microvillosités formant la bordure en brosse des entérocytes, augmentant la surface de contact et permettant l'action localisée d'enzymes.

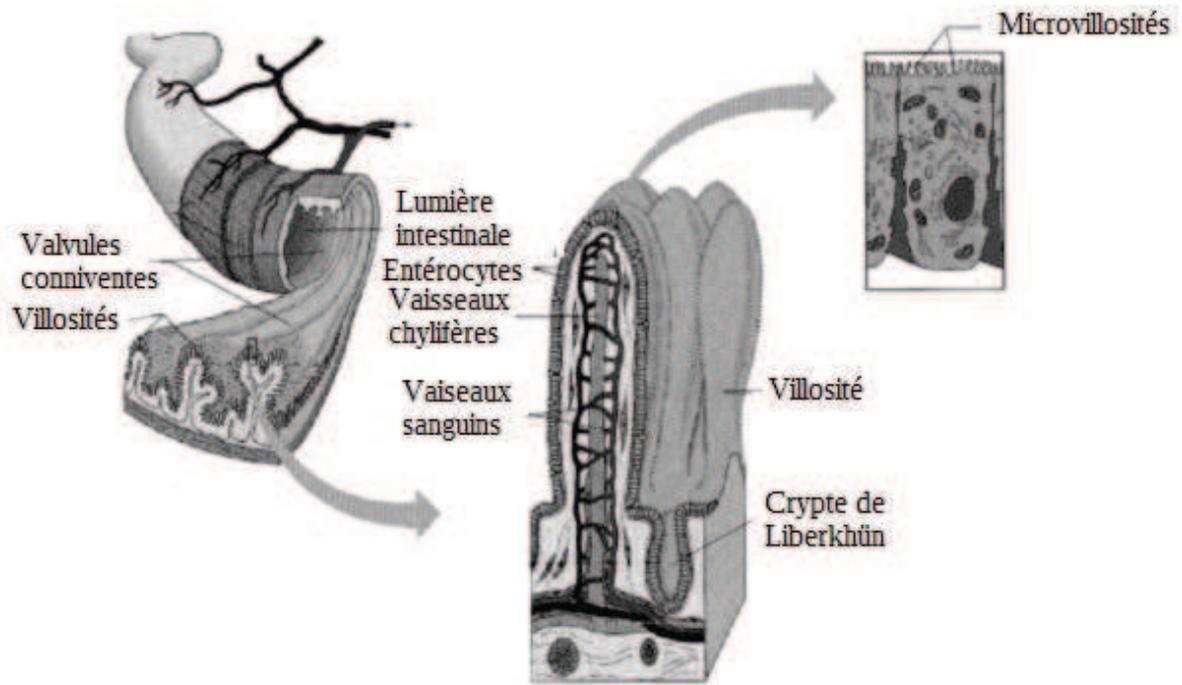


Entérocyte[23]

Les sécrétions du grêle contiennent peu d'enzymes digestifs, que l'on retrouve toutes au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, la maltase la galactase, la lactase et des aminopeptidases qui scindent respectivement, le maltose, le galactose, le lactose en oses et finissent de segmenter les peptides en leurs acides aminés constitutifs. Ses glandes exocrines produisent quotidiennement un litre et demi d'eau et de mucus.[3] [9]

La grande capacité d'absorption de l'intestin grêle est due à sa structure, que l'on représente comme une superposition de plis de plus en plus petits :

- Les valvules conniventes, replis transversaux de la muqueuse intestinales d'un à deux centimètres de hauteur.
- Les villosités intestinales, plis muqueux d'environ un millimètre, séparés par les cryptes de liberkühn qui sont le siège de divisions des cellules intestinales. L'unité fonctionnelle d'absorption est composée d'une villosité et d'une crypte.
- Les microvillosités, situées au pôle apical des cellules absorbantes, elles forment la bordure en brosse des entérocytes.



Structure épithéliale du grêle[24]

Cette organisation structurale permet de multiplier la surface de l'intestin grêle par six cents, pour atteindre plus de deux cents mètre carré, soit plus qu'un terrain de tennis. [3]

Le duodénum, partie initiale de l'intestin grêle, mesure environ trente centimètres. Il s'étend du pylore à l'angle de Treitz. C'est le lieu où se produit le mélange du chyme avec les sécrétions biliaires et pancréatiques.

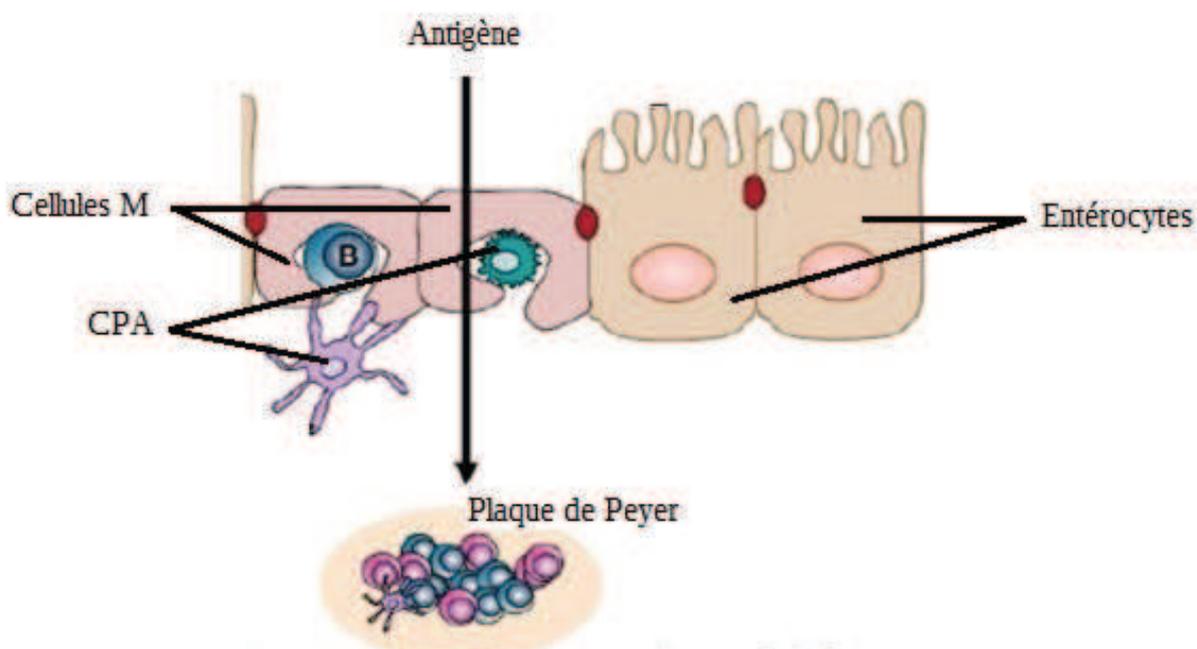
La bile, liquide jaune verdâtre provient du foie et de la vésicule biliaire par le canal cholédoque. Elle contient des sels permettant l'émulsification des lipides pour optimiser l'action des sécrétions pancréatiques sur ces graisses.

Le suc pancréatique contient des enzymes capables de dégrader tous les types d'aliments. La lipase agit sur les lipides pour aboutir à des acides gras et du glycérol, l'amylase clive l'amidon en sucres, la trypsine, dérivant du trypsinogène sous l'action de l'entérokinase présente à la bordure en brosse des entérocytes, exerce son activité sur les protéines pour donner des acides aminés et les nucléases qui sont capables de digérer les acides nucléiques ADN et ARN.[8]

Le jéjunum fait suite au duodénum, il mesure environ quatre mètres de long. C'est le principal site d'absorption des glucides, lipides et peptides mais également des mouvements hydroélectrolytiques.

L'iléum, d'une longueur d'environ un mètre, est le siège d'absorptions spécifiques comme celle du complexe facteur intrinsèque-vitamine B12 ou encore de la réabsorption des sels biliaires. Il se termine par la valve iléo-cæcale, sphincter permettant l'accès au gros intestin empêchant le reflux de son contenu dans le grêle.[3][16]

Dans l'intestin grêle, le système de défense immunitaire présente une structure remarquable, les plaques de Peyer, formées d'un amoncellement important de follicules primaires et secondaires. On note aussi la présence de cellules particulières dans l'épithélium, appelées les cellules M, elles permettent le transfert de l'antigène aux cellules présentatrices d'antigènes (CPA), cellules dendritiques et macrophages, à travers la muqueuse, pour que ces dernières puissent le présenter aux lymphocytes B.[8]

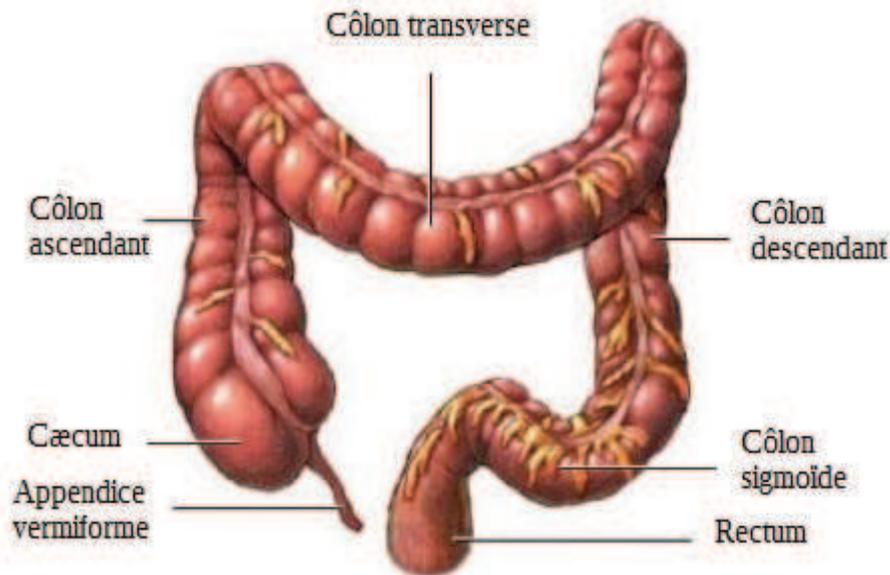


Transfert antigénique aux plaques de Peyer par le biais des cellules M [25]

A la suite l'intestin grêle, toute la matière digestible a été consommée, le chyme intestinal est alors envoyé au gros intestin.

6. Le gros intestin

Formé du cæcum, de l'appendice vermiforme, du colon et du rectum, il constitue la partie terminale du TD. Le gros intestin mesure un mètre et demi de long et possède un diamètre décroissant de huit à trois centimètres du cæcum au côlon sigmoïde. [16]



Gros intestin[26]

Le cæcum est une poche en cul-de-sac située au-dessous de la jonction iléo-cæcale qui reçoit des résidus de la digestion, issus du grêle, contenant encore une quantité importante d'eau, à laquelle est appendu un organe lymphoïde en forme de doigt de gant, l'appendice vermiforme.

Le côlon forme un cadre autour de l'intestin grêle, en bordure de la cavité abdominale, il se subdivise en quatre parties, ascendant, transverse, descendant et sigmoïde.

Il présente à sa surface externe, deux types de structures remarquables :

- Des épaisissements de la couche longitudinale de la musculature appelés ténias coliques ou bandelettes longitudinales, au nombre de trois sur les côlons ascendant, transverse et descendant, et deux ténias parcourant le côlon sigmoïde.

- Les haustrations coliques, qui sont des bosselures transversales séparées par des sillons qui disparaissent au niveau du rectum.

L'épithélium colique ne possède pas de villosités mais présente de nombreuses cryptes. Les cellules absorbantes y sont peu nombreuses, et les microvillosités de leur pôle apical sont moins développées que celles de l'entérocyte, mais il est riche en cellules à mucus.

La couche sous-muqueuse abrite un tissu lymphoïde, présent en abondance, surtout sous forme d'amas, pour protéger le côlon de son abondante flore microbienne.

Environ quatre cents espèces de bactéries résident dans le côlon et représentent plus de 99 % de la totalité de celles contenues dans le corps, ce qui équivaut à un nombre dix fois plus élevé que la totalité des cellules de l'organisme. L'activité métabolique du côlon est issue uniquement de ces bactéries, dont certaines fermentent les sucres non digestibles et produisent des gaz intestinaux, synthétisent de la vitamine K et des vitamines du groupe B, ou encore dégradent les protéines endogènes provenant de la desquamation de l'épithélium.[3] [10] [16]

Le rectum fait suite au côlon sigmoïde et mesure environ quinze centimètres de long, il se termine par l'anus, dont la fermeture est assurée par deux sphincters, un interne composé de muscle lisse dont le contrôle est assuré par le système nerveux autonome et l'autre externe, formé de muscles striés dont le contrôle est sous la dépendance de la volonté. Le canal anal constitue la partie terminale du TD, mesurant 4 centimètres de long, il forme avec le rectum, l'unité fonctionnelle destinée à permettre la défécation.[16]

On peut schématiquement décrire le gros intestin en deux parties :

Du cæcum à la première moitié du côlon transverse, sa fonction principale est l'absorption d'eau et d'électrolytes, cela permettant le dessèchement des selles.

De la deuxième moitié du côlon transverse jusqu'au rectum, son rôle est le stockage et l'élimination des déchets de l'alimentation.[10]

L'alimentation termine son voyage dans le TD lors de la défécation qui est régulée par la pression exercée sur les sphincters de l'anus, qui déclenche l'envie d'aller à la selle et permet l'exonération fécale.

II LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI)

Les MICI regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ces deux pathologies caractérisent par une inflammation de la paroi du tube digestif.

Dans la maladie de Crohn, l'inflammation peut être localisée à tous les niveaux du système digestif, de la bouche à l'anus, cependant trois localisations de la maladie sont particulièrement fréquentes :

Dans 35 % des cas, elle siège au niveau de l'ensemble du côlon ascendant et d'une partie du côlon transverse, on parle de colite.

Dans 25 % des cas, la maladie atteint isolément l'iléum, on parle dans ce cas d'iléite.

Dans 25 % des cas, la maladie touche à la fois l'iléum et le caecum, on parle alors d'iléo-colite.

Les 15 % restant concernent toutes les autres localisations possibles, y compris le cas d'une maladie étendue qui englobe les régions anatomiques précitées.

Les lésions de la maladie de Crohn peuvent atteindre toutes les tuniques du TD de la muqueuse à la tunique externe.[27] [28]

La rectocolite hémorragique (RCH) peut, quant à elle atteindre le côlon et le rectum, les autres segments du TD ne sont jamais atteints, autant en amont, l'intestin grêle, qu'en aval, l'anus et le périnée.

On classe la RCH en trois catégories selon sa localisation en :

RCH distale, atteignant le rectum ou le rectum et le côlon sigmoïde, on parle respectivement de rectite ou de recto-sigmoïdite. Celle-ci représentant environ 50 % des cas.

RCH pancolique, forme la plus étendue qui touche le rectum et l'intégralité du côlon, représentant 20% des cas.

Formes intermédiaires de RCH qui atteignent le rectum, le côlon sigmoïde et le côlon descendant mais ne dépassent pas l'angle gauche du côlon et qui ne touchent donc jamais le côlon transverse.

Les lésions de la RCH peuvent toucher la muqueuse et la partie supérieure de la sous-muqueuse mais ne s'infiltrant pas plus profondément dans la paroi du TD.[27] [28]

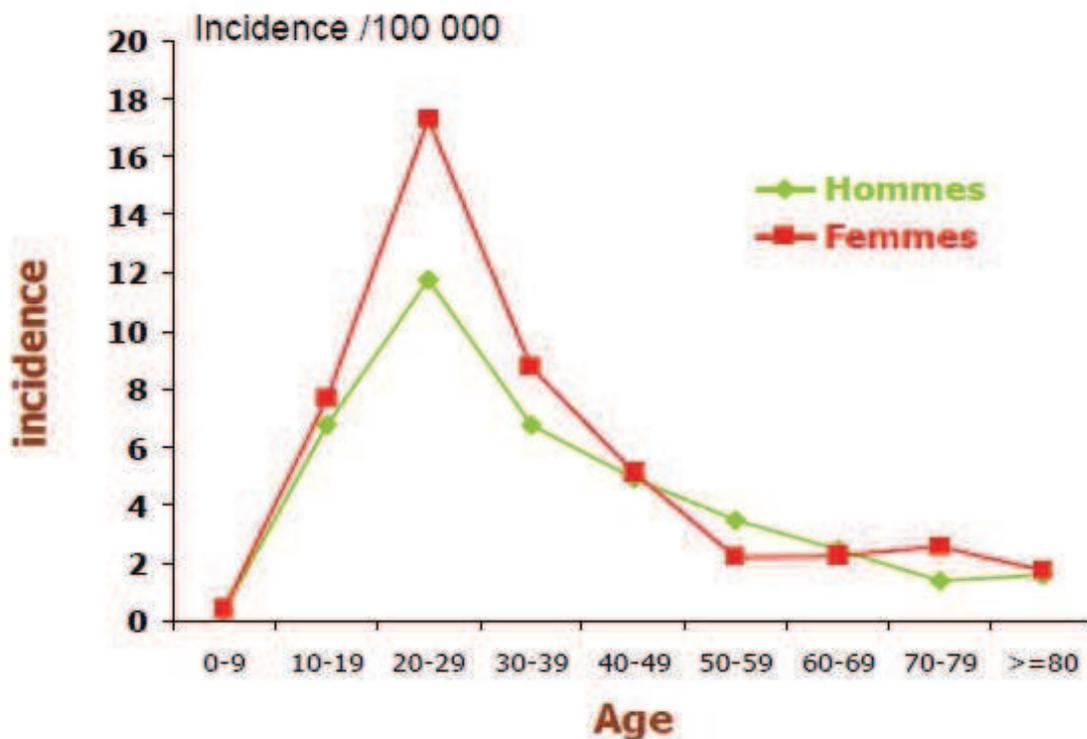
Ces deux pathologies évoluent par poussées inflammatoires dont la durée et la fréquence varient grandement en fonction des patients, alternant avec des phases de rémission.

A Epidémiologie

L'épidémiologie permet de localiser les cas selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique et la répartition géographique, et permet d'apporter des indices quant aux causes de ces maladies.

1. Maladie de Crohn

La maladie de Crohn peut survenir à tout âge, cependant on observe un pic de fréquence chez les adultes jeunes entre 20 et 30 ans. Un 2ème pic de fréquence, moins important que le premier était observé vers 60-70 ans dans les premières études épidémiologiques mais il n'est plus mentionné dans les plus récentes. On estime aux alentours de 10 % les formes pédiatriques de la maladie.



Incidence de la maladie de Crohn selon l'âge et le sexe en France[28]

La plupart des études montrent une prédominance chez la femme avec un sex-ratio homme/femme de 0,8 ce qui correspond à un risque supplémentaire de 20 à 30 % d'être atteint de la maladie de Crohn pour le sexe féminin.

On observe une différence significative selon les groupes de population. Certaines populations juives sont plus atteintes alors que dans les populations africaine et indienne la maladie est plutôt rare.

En Europe, l'incidence de la maladie de Crohn varie beaucoup selon les études. Elle se situe entre 0,7 et 9,8 nouveaux cas par an pour 100000 habitants, ce qui correspondrait par extrapolation à un nombre compris entre 2800 et 39200 nouveaux cas par an.

La prévalence elle aussi varie beaucoup, de 8,3 à 214 pour 100000 habitants et par an.

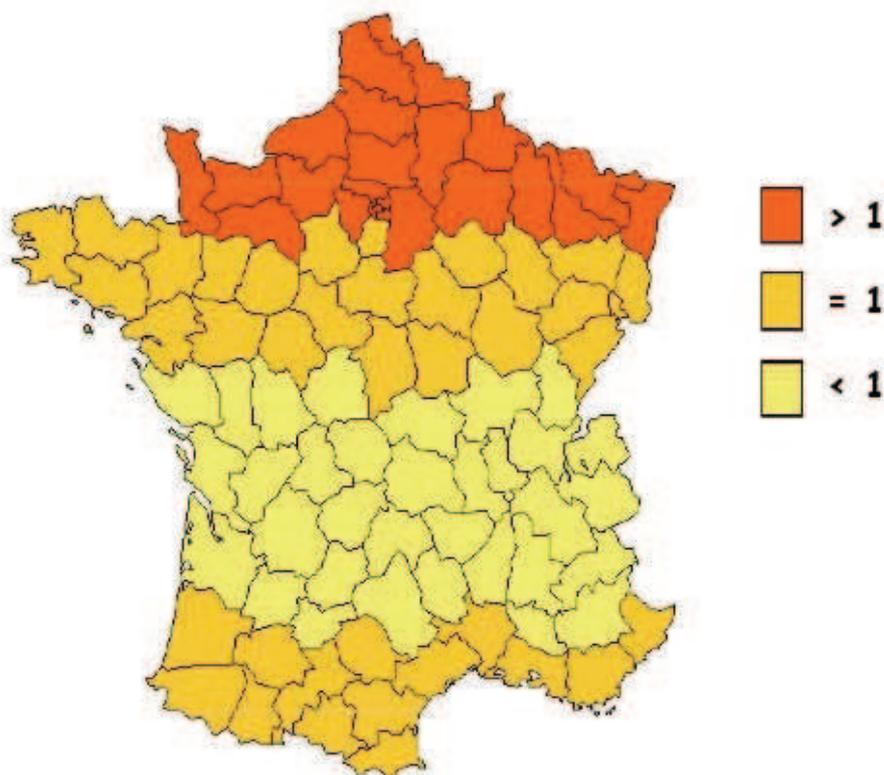
En extrapolant à partir de la plus grande valeur de prévalence observée, il devrait y avoir 850 000 personnes atteintes de maladie de Crohn en Europe.

Un gradient Nord/Sud est observé, ainsi les régions ayant les plus fortes incidences sont le Royaume Uni, les Pays-Bas et la Somme alors que les régions qui ont les plus faibles incidences sont situées en Grèce et en Croatie. De ce fait on observe 80% de maladie de Crohn en plus suivi dans les hôpitaux du nord de l'Europe que dans ceux du sud.

L'évolution constatée de l'incidence globale européenne dans le temps est une très forte augmentation des années 50 aux années 80 puis une stabilisation en plateau, bien que dans certaines régions l'incidence de maladie de Crohn ait continué à augmenter. L'exception la plus parlante étant le Danemark où l'incidence a été multipliée par 2,5 entre 1978 et 2002 sans qu'aucune cause ne soit formellement identifiée.

En France, l'incidence de la maladie est élevée par rapport aux autres pays européens, 8,2 pour 100000 habitants et par an.

Un gradient Nord-Sud existe avec une incidence plus élevée dans le tiers nord.[28][29][30][31]



Risque relatif géographique de la maladie de Crohn en France[28]

En Amérique du nord, les incidences varient pour la maladie de Crohn de 3,9 à 15,6 pour 100000 habitants ce qui correspondrait à 9000 à 44000 nouveaux cas de maladie de Crohn par an et un total de presque 800000 personnes touchées par la maladie de Crohn en Amérique du Nord.

Le gradient Nord-Sud est aussi retrouvé avec des incidences plus élevées dans les états au Nord de l'Amérique du Nord et dans le centre du Canada.

L'évolution de l'incidence dans le temps a été une augmentation entre la fin des années 50 et le début des années 70 et une stabilisation en plateau plus précoce qu'en Europe, avec une valeur moyenne autour de 10 nouveaux cas par an pour 100000 habitants.

En Asie, incidence et prévalence de la maladie de Crohn ont augmentées mais restent en deçà des valeurs observées dans les pays occidentaux. Au vue du peu d'études réalisées, cette tendance doit être confirmée.

En Océanie on note également une augmentation de ces indicateurs, de plus l'incidence de la maladie de Crohn semble être parmi la plus élevée au monde dans la population blanche du Comté de Canterbury en Nouvelle Zélande.[29][32][33]

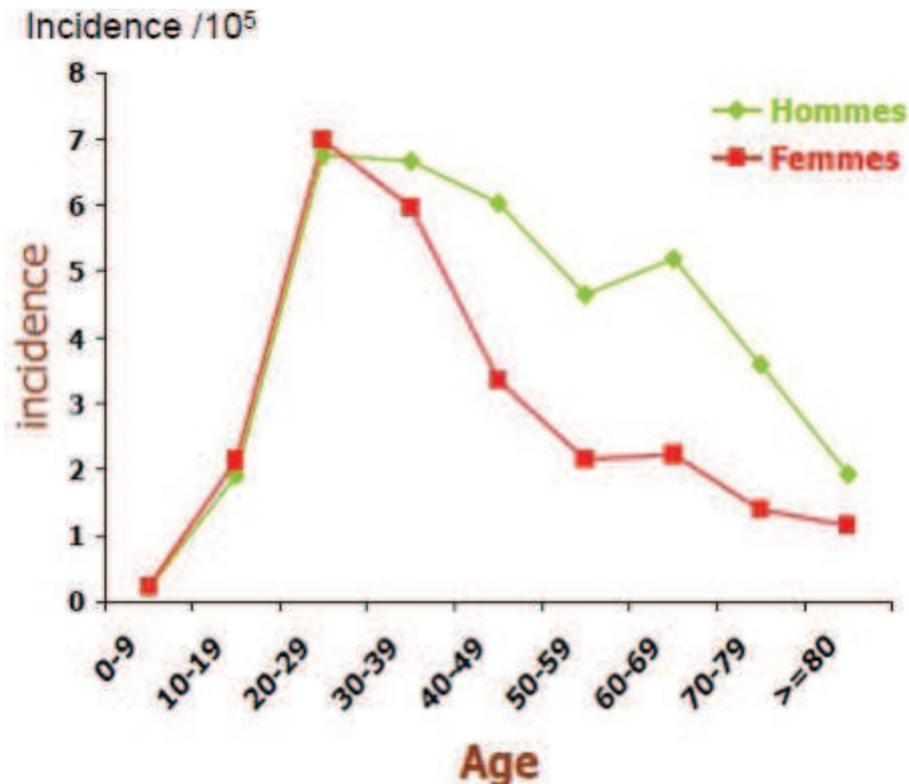
2. Rectocolite hémorragique

D'après une analyse de la littérature récemment effectuée, il a été déterminé que le pic d'incidence de la RCH était retrouvé chez les sujets ayant entre 20 et 29 ans bien qu'elle puisse survenir à tout période de la vie. On observe également un pic aux alentours de 60 ans celui-ci n'étant pas retrouvé dans toutes les études.

L'incidence chez les enfants est en augmentation.

Dans la plupart des études aucune différence de prévalence entre homme et femme n'était retrouvée.

Il existe tout de même une différence significative dans les pics d'incidence, chez l'homme le pic d'apparition de la RCH survient plutôt vers la trentaine puis diminue lentement jusqu'à soixantaine alors que chez la femme le pic d'incidence est plus élevé vers la trentaine mais diminue plus rapidement ensuite.[28][29]



Incidence de la RCH selon l'âge et le sexe en France[28]

L'origine ethnique impacte la survenue d'une RCH, l'exemple le plus criant est retrouvé dans la population juive ashkénaze où la prévalence est 3 à 5 fois plus élevée que dans la population générale du pays ou de la région considérée. Les caucasiens constituent également un groupe de population à risque relativement élevé de RCH alors que les hispaniques et les asiatiques sont moins touchés.

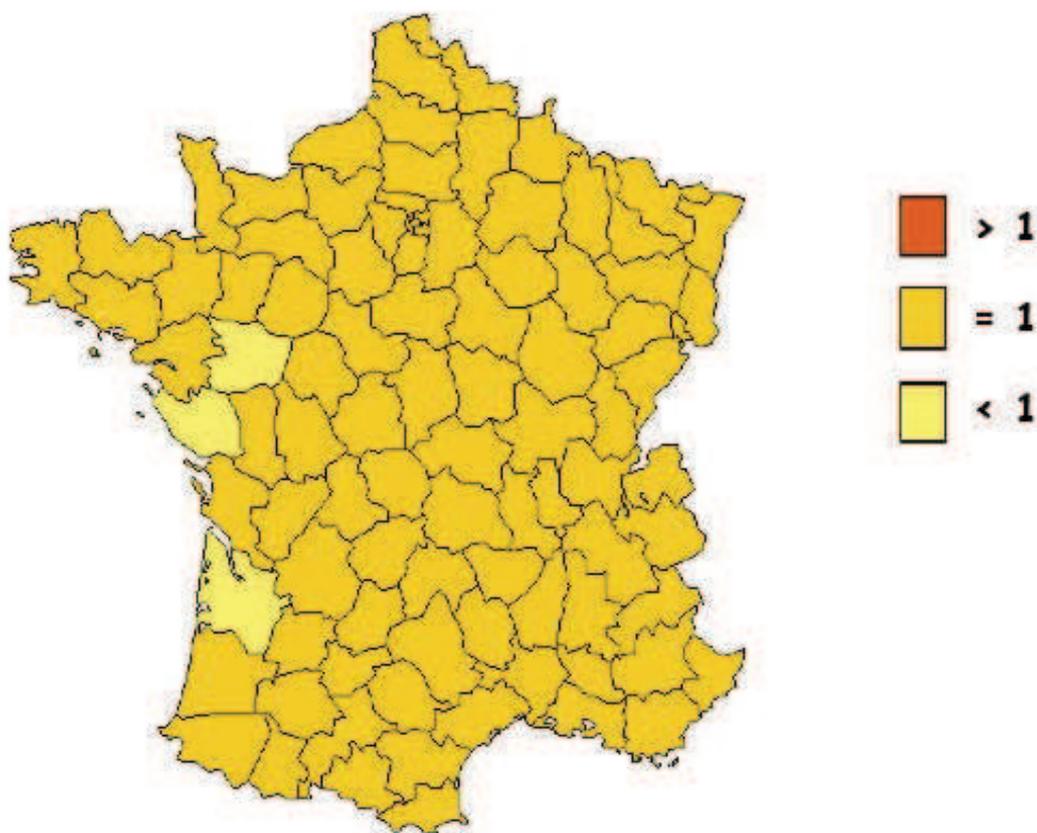
En Europe l'incidence de la RCH varie de 1,7 à 20,3 pour 100000 habitants et par an, correspondant par extrapolation à un nombre compris entre 6000 et 66000 nouveaux cas par an.

Sa prévalence est comprise entre 21,4 et 294 pour 100000 habitants, ce qui permet d'estimer à environ 1000000 le nombre de personnes souffrant d'une RCH.

Comme dans le cas de la maladie de Crohn, il existe un gradient Nord-Sud d'incidence et de prévalence, les incidences les plus élevées sont retrouvées en Islande et en Scandinavie et les plus faibles au Portugal. Dans les centres hospitaliers du nord de l'Europe, l'incidence moyenne est 11,4 alors qu'elle est de 8 dans ceux du sud de l'Europe, ce qui correspond au fait qu'il y ait 40 % de cas en plus dans les hôpitaux du nord par rapport à ceux du sud.

En France une étude réalisée en 2005 a montré que l'incidence de la RCH a diminué de 4,2 à 3,5 pour 100000 habitants et par an pendant que celle de la maladie de Crohn augmentait. De ce fait la France constitue une exception européenne, comme le Royaume-uni, la Belgique et l'Allemagne, où les cas de maladie de Crohn sont plus fréquents que ceux de RCH. Il n'existe

pas en France de gradient Nord-Sud comme c'est le cas pour la maladie de Crohn.[28][29][32]



Risque relatif géographique de la RCH en France[28]

En Amérique du Nord les incidences observées se situent de 2,3 à 15,6 pour 100000 habitants, ce qui permet d'estimer le nombre de nouveaux cas annuels entre 7000 et 43000. La prévalence varie de 37,5 à 229 cas pour 100000 habitants. Selon la fondation américaine de la maladie de Crohn et de la RCH, il y aurait plus de 900000 malades atteints de RCH.

En Asie en Océanie et au Moyen-orient, la plupart des études effectuées ont montré une augmentation du nombre de cas de MICI, et particulièrement de la RCH. Ceci penche en faveur d'une augmentation liée au changement du mode de vie qui tend à l'occidentalisation, allant de pair avec des modifications de l'alimentation, de la consommation de cigarettes et de l'environnement liées à l'industrialisation.

En Amérique du sud et en Afrique les cas de RCH sont rares et les malades sont généralement issus des catégories socio-économiques aisées, résident essentiellement dans les villes et ont un mode de vie occidentalisé.[29][33]

D'après les caractéristiques épidémiologiques concernant les MICI, on peut déduire une tendance générale quant à son évolution dans les pays en voie de développement. Incidences et prévalences apparaissent initialement faibles, et, au fur et à mesure de l'occidentalisation et donc des changements de mode de vie et d'environnement dans ces pays, l'incidence de la RCH augmente alors que celle de la maladie de Crohn reste stable, puis l'incidence de la maladie de Crohn augmente à son tour pour atteindre des valeurs proches de celle la RCH.

B Physiopathologie

Les MICI constituent une inflammation chronique du TD associée à un infiltrat riche en lymphocytes, macrophages, neutrophiles, basophiles et éosinophiles. L'étiologie de ces maladies reste incomplètement connue à ce jour mais elle est certainement multifactorielle.

L'hypothèse physiopathologique admise par la communauté scientifique est que les MICI se déclarent sous l'action de facteurs environnementaux et favorisants, chez des patients génétiquement prédisposés, ce qui provoque une anomalie de régulation de la réponse immunitaire muqueuse dirigée contre des éléments de la flore intestinale.[27][34]

On observe chez les patients atteints une augmentation de la perméabilité intestinale associée à une surproduction de cytokines pro-inflammatoires qui entraîne un déséquilibre de la balance cytokinique et donc une rupture de l'homéostasie intestinale. C'est ce déséquilibre qui provoque et entretient l'inflammation du TD.

Dans la maladie de Crohn, les cytokines prépondérantes sont l'interleukine-2(IL-2), l'IL-6, l'IL-12, l'IL-18, l'IL-23, l'interféron γ (IFN γ) et le tumor necrosis factor α (TNF α). Elles permettent une différenciation des LT4 en lymphocytes T auxiliaire1(LTh1) entraînant une réponse immune cellulaire.

Dans la RCH, il s'agit de l'IL-4, l'IL5, l'IL13 et peu d'IFN γ et de TNF α . La différenciation des LT4 est majoritairement orientée vers les LTh2 mais est moins polarisée que dans la maladie de Crohn puisqu'il existe une production non négligeable de LTh1. Néanmoins, la réponse immune est essentiellement humorale.[34]

1. Etat des connaissances en génétiques sur les MICI

L'idée d'une implication de la génétique dans les MICI n'est pas nouvelle, le docteur Crohn lui-même décrivait dès 1934 des agrégats familiaux dans la maladie de Crohn, de plus les études menées depuis le milieu du XXe siècle ont montré que l'existence d'antécédents familiaux est le principal facteur de risque de MICI.

Parmi les patients atteints de maladie de Crohn 8 à 10 % ont au moins un apparenté touché par cette maladie. Pour la RCH, on note chez 6 % des malades l'existence d'un apparenté porteur de la maladie.

Quand un des parents est atteint par la maladie de Crohn, on estime le risque de survenue de la maladie à 5,2 %. Dans la RCH, le risque est plus faible et estimé à 1,6 %.

Chez les enfants nés d'un couple où les deux parents sont atteints de MICI, qu'il s'agisse de la maladie de Crohn ou de la RCH, le risque de développer une de ces deux pathologies est très élevé, il se situe entre 30 et 50 %. Dans ce cas, et ce quelle que soit la maladie des parents, c'est la maladie de Crohn qui prédomine chez les enfants.[35]

L'existence d'un facteur génétique dans la physiopathologie de MICI repose sur des études menées chez les jumeaux.

Dans le cas des vrais jumeaux, monozygotes, pour une maladie purement génétique le taux de concordance est de 100 %. Ce n'est pas le cas dans le cadre des MICI, ce taux varie selon les études de 20 à 62 % pour la maladie de Crohn et de 6 à 19 % dans la RCH.

Ces valeurs sont largement supérieures au risque de développer une MICI au cours de la vie qui est compris entre 0,5 et 1 %, et démontre l'implication de facteurs génétiques dans ces maladies.

Les jumeaux dizygotes, ou faux jumeaux ont quant à eux des taux de concordance compris entre 0 et 6 % pour la maladie de Crohn, et entre 0 et 3 % pour la RCH.

Qu'ils soient vrais ou faux jumeaux, ils partagent le même environnement, la différence de concordances entre ces deux populations est donc à attribuer à la différence génétique entre jumeaux monozygotes et dizygotes.[29][35]

Les nombreuses études menées dans le but d'identifier les gènes prédisposant à ces pathologies ont permis d'identifier plus de 160 loci impliqués dans la prédisposition génétique aux MICI. A une exception près, leur implication dans la survenue d'une MICI semble modérée.[33][36]

Le premier gène qui a été identifié est le gène NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) également appelé CARD15 (caspase recruitment domain). Localisé sur le chromosome 16, il s'agit du gène le plus spécifique de la maladie de Crohn qui est également le plus documenté.

Au moins une mutation de ce gène est retrouvée chez 50 % des sujets atteints par la maladie de Crohn et chez 15 à 20 % des sujets sains. Ces mutations n'entraînent donc pas obligatoirement la maladie et elles ne sont pas une condition sine qua non pour la développer.

On observe un effet dose-mutation, ainsi les individus possédant un seul allèle muté ont un risque relatif de 2 à 4 alors qu'il est d'environ 40 chez les individus possédant 2 mutations.

Le fait de posséder une mutation n'entraîne donc pas forcément la maladie et le fait de souffrir de la maladie de Crohn n'implique pas qu'il y ait une mutation sur le gène.[34]

NOD2/CARD15 code pour un récepteur intra-cytoplasmique de produits de dégradation ou de renouvellement de la paroi bactérienne, le muramyl dipeptide (MDP).

Cette protéine est composée de quatre régions dont trois différentes :

Le domaine NBD (nucleotid binding domain) permettant l'oligomérisation du récepteur.

2 domaines CARD qui interviennent dans les voies de l'apoptose et de l'activation de NfκB (Nuclear Factor κ B).

Le domaine LRR (leucin rich regions), formé de répétitions de zones riches en leucines, permettant l'interaction avec le MDP.

L'implication des mutations dans la genèse de la maladie est incomplètement élucidée, mais on sait que les mutations observées sont situées dans la région LRR du récepteur qui interagit avec le MDP, qu'elles entraînent un défaut d'activation de la voie NfκB, et affectent la réponse immunitaire innée.[37]

Les autres gènes de susceptibilité codent pour des protéines impliquées dans diverses fonctions biologiques, l'intégrité de la barrière intestinale, l'immunité, l'autophagie, le stress oxydatif et le stress du réticulum endoplasmique (RE). La liste des mutations génétiques les mieux documentées concernant les MICI ainsi que les fonctions biologiques impactées par ces mutations sont exposées dans le tableau suivant.[36]

Fonction biologique	Maladie de Crohn	RCH	Maladie de Crohn et RCH
Barrière épithéliale	MUC19, ITLN1	GNA12, HNF4A, CDH1, ERRF11	
Recrutement de cellules immunitaires	CCL11, CCL2, CCL7, CCL8, CCR6	IL8RA, IL8RB	MST1
Présentation antigénique	ERAP2, LNPEP, DENND1B		
Voie Th17	STAT3	IL21	IL23R, JAK2, TYK2, ICOSLG, TNFSF15
Régulation des LT	NDFIP1, TAGAP, IL2R	IL2, IL7R, PIM3, TNFRSF9, TNFSF8, IFNγ	TNFSF8, IL12B, IL23, PRDM1, ICOSLG
Régulation des LB	IL5, IKZF1, BACH2	IL7R, IRF5	
Tolérance immunitaire	IL27, SBNO2,	IL1R1, IL1R2	IL10, CREM

	NOD2		
Autophagie	ATG16L1, IRGM, NOD2, LRRK2	DAP, PARK7	CUL2
Apoptose/nécrose	FASLG, THADA	DAP	PUS10, MST1
Stress oxydatif	PRDX5, BACH2, ADO, GPX4, GPX1, SLC22A4, LRRK2, NOD2	HSPA6, DLD, PARK7	CARD9, UTS2, PEX13
Stress du RE	CPEB4	SERINC3	ORMDL3, XBP1
Migration Cellulaire		ARPC2, LSP1, AAMP	

2. Facteurs de risques

Il existe de nombreux facteurs de risques environnementaux soupçonnés d'être impliqués dans le déclenchement et/ou l'entretien des MICI. Le tabac et l'appendicectomie sont les seuls à avoir été clairement établis.[32]

2.1. Le tabac

Selon la MICI considérée, il présente des effets opposés. Il protège de la RCH mais favorise la survenue de la maladie de Crohn.

Dans le cas de la RCH, les fumeurs ont un risque réduit d'environ 40 %. A l'inverse les ex-fumeurs présentent un risque augmenté de 70 % de développer cette pathologie par rapport aux non fumeurs, et ce surtout pendant les deux premières années de sevrage.

La RCH déclarée est moins sévère chez le fumeur, l'arrêt de l'intoxication tabagique aggrave la maladie et sa reprise l'améliore.

Pour la maladie de Crohn, le tabagisme multiplie par 2 le risque de la développer. Lors de l'arrêt du tabac, le risque relatif reste aux alentours de 1,5 et redevient équivalent à celui des non fumeurs après environ 4 ans de sevrage.

La maladie de Crohn est plus sévère chez le fumeur. On observe l'effet favorable de l'arrêt du tabac dès la première année, le risque de rechute est diminué de moitié.[35]

Aucune explication concernant les effets opposés du tabac sur la RCH et la maladie de Crohn n'a été validée à ce jour.

2.2. L'appendicectomie

Son effet sur la RCH est le seul à réellement avoir été constaté. Elle réduit de 70 % le risque de développer la pathologie si elle a été réalisée avant 20 ans.

La RCH déclarée présente chez un patient appendicectomie est moins grave, mais une appendicectomie chez un patient ayant déjà déclaré la RCH ne semble pas être bénéfique.[38]

Certaines études montrent que l'ablation de l'appendice pourrait augmenter le risque de maladie de Crohn.

Il existe deux théories qui ont été émises pour expliquer le rôle bénéfique de l'appendicectomie vis-à-vis de la RCH.

L'appendice jouant le rôle de réservoir de bactéries, contiendrait un antigène ou un agent bactérien responsable de la RCH qui disparaîtrait avec l'appendicectomie.

La deuxième hypothèse est que l'état inflammatoire prédisposant à l'appendicite protégerait contre l'apparition future d'une RCH.[35]

Ces présomptions ne sont ni validées ni infirmées.

2.3. Les contraceptifs oraux

La consommation de contraceptif oraux semble légèrement augmenter le risque relatif de développer une MICI et surtout la maladie de Crohn, mais les oestroprogestatifs faiblement dosés n'influent pas sur l'évolution de ces maladies.[32]

2.4. Les facteurs alimentaires

Une multitude de facteurs alimentaires a été incriminée, et au regard des fréquences élevées des MICI dans les pays les plus anciennement industrialisés comme l'Amérique du nord et l'Europe, il semble raisonnable de penser que les habitudes alimentaires telle que la consommation importante de sucres raffinés, de graisses saturées et d'additifs alimentaires, associée à une faible consommation de fibres, favorisent la survenue de ces pathologies. A contrario, la consommation d'huiles de poisson apparaît comme un facteur de protection potentiel.

Aucun de ces facteurs n'a été formellement identifié.[32]

2.5. Environnement dans l'enfance

La répartition géographique et l'évolution de l'apparition de ces maladies laissent penser qu'il pourrait avoir un rôle prépondérant dans la survenue des MICI.

La théorie hygiéniste, basée sur l'idée qu'une hygiène élevée pourrait induire un manque d'« éducation » du système immunitaire, et inversement que les enfants exposés à des infections bactériennes et parasitaires seraient mieux protégés contre le développement de ces maladies. Cette théorie n'est ni infirmée ni confirmée.[32][34]

2.6. Antibiotiques

Certaines études montrent que les patients présentant une MICI ont une fréquence d'infections infantiles supérieure et une plus grande exposition aux antibiotiques.[32]

2.7. Agents infectieux

L'hypothèse évoquée dans les années 50 par une étude suédoise concernant le rôle du virus de la rougeole dans la maladie de Crohn qui faisait un parallèle entre une épidémie de rougeole et l'augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn est aujourd'hui catégoriquement infirmé.

Mycobacterium paratuberculosis et *Listeria monocytogenes* sont plus présents chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Bien que les arguments en faveur de leur intervention dans la maladie soient forts, ils devront être confirmés par des études ultérieures.[32]

C Manifestations cliniques des MICI

Trois grande classes d'affections peuvent être retrouvées au cours de ces pathologies, on parle de symptômes digestifs et généraux qui sont généralement les signes d'appel permettant de révéler ces maladies, et de symptômes extra-digestifs, identiques quelle que soit la MICI très rarement révélateurs de la maladie.

1. La maladie de Crohn

1.1. Signes digestifs

-Des douleurs abdominales à type de crampe d'intensité variable sont généralement décrites par les patients, elles peuvent être associées à des nausées et vomissements.

-Un tableau d'appendicite aigüe sans atteinte anatomique de l'appendice.

-Des diarrhées chroniques pouvant être associées à des rectorragies sont le premier motif de de consultation des patients touchés.

-Des symptômes ano-périnéaux tels que des douleurs et des écoulements sont souvent retrouvés.[27][39]

1.2. Signes généraux

-La fatigue et l'amaigrissement entraînés par une anorexie consécutive aux douleurs abdominales et/ou un syndrome de malabsorption induit par les lésions de la muqueuse digestive.

-Pâleur et dyspnée évoquant une anémie.

-Retard staturo-pondéral et pubertaire.[27][39]

2. La RCH

2.1. Signes digestifs

-Douleurs rectales pouvant être associées à des diarrhées

-Rectorragie, souvent confondue par les patients avec un saignement hémorroïdal

-Syndrome dysentérique[40]

2.2. Signes généraux

- Fièvre
- Amaigrissement
- Altération de l'état général
- Retard staturo-pondéral et pubertaire[40]

3. Signes extra-digestifs

Ils sont présents chez environ 20 % des patients.

Les manifestations les plus fréquemment observées sont rhumatologiques et sont de deux types : des rhumatismes des articulations périphériques dont l'évolution est corrélée aux poussées et des rhumatismes axiaux dont l'évolution est chronique.

On peut également retrouver :

- Des atteintes dermatologiques, érythème noueux et pyoderma gangrenosum.
- Des atteintes oculaires dont la plus fréquente est l'uvéite.
- Des troubles hépatobiliaires, essentiellement une stéatose.
- Une anémie par carence martiale
- Exceptionnellement des atteintes pancréatiques rénales ou pulmonaires.[39][41]

D Diagnostic

Devant des situations cliniques évoquant une MICI, au vu du manque de spécificité de ces derniers, le médecin doit confirmer son diagnostic. Pour cela aucun test spécifique ne permet à lui seul de le poser avec certitude, sa confirmation repose sur un faisceau d'arguments nécessitant diverses explorations, biologiques, morphologiques et histologiques.

1. Les examens biologiques et immunologiques

Un bilan hématologique permettra d'observer une perturbation des marqueurs de l'inflammation par le biais de l'accélération de la vitesse de sédimentation et une augmentation de la protéine C réactive, bien que ceux-ci ne témoignent pas toujours d'une poussée inflammatoire puisqu'ils peuvent être modifiés par une infection intercurrente. On pourra également retrouver une anémie par carence martiale et/ou une hypoprotéinémie.

Une coproculture et un examen parasitologique des selles sont nécessaires dans le but d'écartier les causes infectieuses.[39][40]

Un dosage de la calprotectine fécale (marqueur de l'inflammation de la muqueuse digestive) peut être réalisé dans le cadre du diagnostic mais également pour suivre l'évolution de la pathologie et l'évaluation de la réponse à un traitement récemment instauré. [42]

Quand des arguments issus de ces examens focalisent le diagnostic autour des MICI, des examens plus invasifs seront envisagés.

Enfin les marqueurs les plus spécifiques de ces pathologies que sont les anticorps anti-cytoplasmique des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et les anticorps anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA) pourront être recherchés, surtout en cas de doute pour déterminer s'il s'agit d'une RCH ou d'une maladie de Crohn, et ce bien que leur spécificité ne soit pas absolue.[39][40]

En effet selon les études, on retrouve les ANCA chez 20 à 85 % des patient atteints de RCH et chez 2 à 28 % de ceux atteints de maladie de Crohn. ASCA est quant à lui présent dans le sérum de 48 à 70 % des patients souffrant de maladie de Crohn et dans celui de 5 à 15 % des porteurs de RCH. Les valeurs prédictives positives individuelles des ANCA et ASCA sont insuffisantes pour clairement établir un diagnostic mais associés ils permettent de l'orienter en distinguant deux statuts sérologiques. Le statut ASCA+/ANCA- est en faveur d'un diagnostic de maladie de Crohn et inversement, le statut ASCA-/ANCA+ oriente le diagnostic vers la RCH.[43]

2. Les examens endoscopiques et histologiques

Ils jouent un rôle clé dans le diagnostic des MICI.

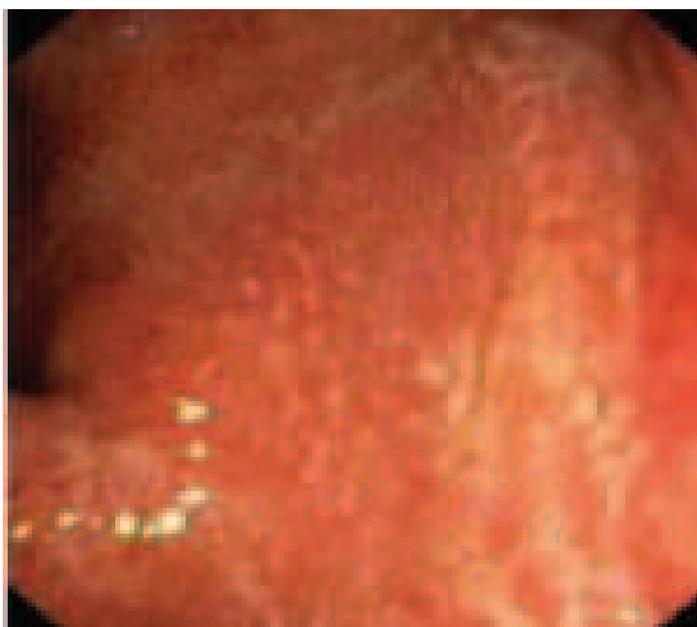
Pour la maladie de Crohn on réalise une iléo-coloscopie permettant d'évaluer l'intensité de la poussée et l'étendue des lésions, au cours de laquelle sont réalisées des biopsies au niveau des régions atteintes et des régions saines, et une endoscopie œso-gastro-duodénale avec des biopsies étagées pour rechercher une localisation haute de cette pathologie.

Les lésions endoscopiques les plus évocatrices de la maladie de Crohn sont les ulcérations aphtoïdes mais elles ne signent pas obligatoirement son diagnostic puisqu'elles peuvent également être retrouvées au cours des colites bactériennes. Une propriété plus spécifique de la maladie de Crohn est le caractère discontinu et multi segmentaire des lésions endoscopiques observées. En général, la confirmation définitive du diagnostic de la maladie de Crohn intervient grâce à l'observation des fissures transmursales histologiques et lorsqu'il est présent, du granulome épithéloïde géantocellulaire.[39][44]



Aspect endoscopique lors d'une maladie de Crohn[44]

Dans le cadre de la RCH on réalise une iléo-coloscopie permettant d'évaluer l'intensité de la poussée et l'étendue des lésions, au cours de laquelle sont réalisées des biopsies au niveau des régions atteintes et des régions saines de la même manière que dans la maladie de Crohn[40] L'aspect caractéristique de la RCH lors de l'endoscopie est une muqueuse rouge, granitée, fragile et pouvant saigner au contact. Cette atteinte est continue, débute à la jonction ano-rectale et ne s'étend jamais au-delà du côlon. Histologiquement d'importantes déformations glandulaires sont retrouvées ainsi qu'un infiltrat lympho-plasmocytaire du chorion, ce qui signe définitivement le diagnostic de RCH.[44]



Aspect endoscopique lors d'une RCH[44]

E Complications

1. L'obstruction intestinale

Complication fréquente au cours des MICI, elle est due à l'épaississement local de la paroi intestinale consécutif à l'accumulation de tissus cicatriciels fibreux, associé une inflammation qui implique un gonflement pariétal entraînant une ou plusieurs sténoses. Elle provoque une constipation, de l'inconfort et des douleurs abdominales.

Peu fréquemment, il arrive que l'obstruction soit totale, on parle alors d'occlusion intestinale aiguë. Elle implique obligatoirement une hospitalisation, cède généralement au traitement médical par aspiration mais peut nécessiter le recours à un acte chirurgical.[8][41]

2. La colectasie (ou mégacolon toxique)

Peu fréquente, elle intervient quatre fois plus souvent lors d'une RCH qu'au cours de la maladie de Crohn. Dilatation gazeuse aiguë du côlon, il s'agit d'une complication grave qui se manifeste par une importante déshydratation, une hypotension, une tachycardie, une hyperthermie qui peuvent induire une perte de connaissance. Sans traitement, elle mène à une perforation colique entraînant une péritonite voire une septicémie. Elle nécessite généralement une intervention chirurgicale d'ablation du côlon.[45][46][47][48]

3. L'hémorragie

Issues des lésions intestinales, elle est habituellement discrète. Plus fréquente dans la RCH que dans la maladie de Crohn lorsqu'elle est massive, elle nécessite la mise en route immédiate d'une transfusion sanguine et peut parfois nécessiter une intervention chirurgicale.[41]

4. La fissure anale

Retrouvée plus fréquemment dans la RCH, il s'agit d'une plaie douloureuse en forme de raquette mesurant un à deux centimètre de haut en bas. Bien que bénigne, elle occasionne généralement une gêne importante dans la vie quotidienne. Généralement l'association de laxatifs, d'antalgiques, d'anesthésiant local et cicatrisant suffisent à traiter cette affection, mais en cas d'échec, un traitement chirurgical est à envisager.[41][49]

5. La fistule

Spécifique de la maladie de Crohn, elle en constitue une complication fréquente et touche 2 patients sur 3 au cours de sa vie. Provoquée par des phénomènes inflammatoires induisant la formation d'un abcès qui finit par s'ouvrir et faire communiquer le segment intestinal du patient avec un organe voisin. Les plus fréquentes sont les fistules entéro-cutanée, entéro-entérale, entéro-vésicale et ano-périnéale.

Elle s'accompagne généralement de douleurs intenses, d'une altération de l'état général et d'une hyperthermie.

Lorsqu'elle est entéro-vésicale le patient est généralement alerté par une fécalurie et/ou une pneumaturie.[41][48]

6. La dénutrition

Dans la RCH elle est généralement due à une réduction volontaire de l'apport alimentaire quotidien du malade, ayant pour but de supprimer les douleurs abdominales.

Plus fréquente dans la maladie de Crohn, elle intervient principalement chez des patients présentant des lésions étendues du grêle ou une résection chirurgicale de celui-ci qui induisent une malabsorption entraînant anémie stéathorrhée et hypo-protidémie.[48]

7. L'ostéopénie

Observée chez 30 à 50 % des patients atteints de MICI et surtout les porteurs de la maladie de Crohn. Favorisée par le tabagisme et surtout les corticothérapies prolongées, elle est amplifiée chez les patients ayant subi une résection de l'intestin grêle du fait d'une plus faible absorption du calcium et de la vitamine D.[41]

8. Le cancer colorectal

Il s'agit de la complication la plus anxiogène pour les patients atteints de MICI, et donc un sujet fréquent de questionnement.

Dans le cadre de la maladie de Crohn, le risque relatif est très faiblement augmenté par rapport à la population générale. Il se développe essentiellement dans les formes dont l'atteinte colique est étendue évoluant depuis plus de 8 ans. [50]

Pour la RCH, ce risque est plus marqué. On l'estime à 8 % au bout de 20 ans et 18 % après 30 ans d'évolution de la maladie de RCH. Bien que cette augmentation de risque ne soit pas négligeable, le cancer colorectal n'est pas une complication fréquente.[51]

Selon l'étendue et la gravité de la MICI, après une durée d'évolution de 7 à 15 ans, une coloscopie doit être réalisée tous les 2 ans, puis tous les ans après 20 ans d'évolution.[41]

F Traitement

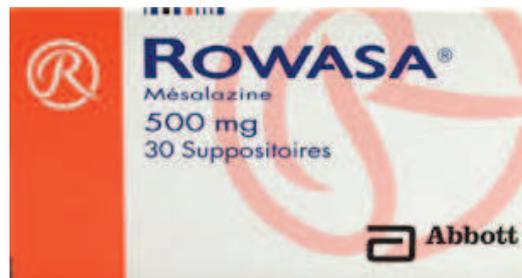
1. Les traitements médicamenteux

A ce jour il n'existe aucune thérapie curative de la RCH et de la maladie de Crohn. La prise en charge médicamenteuse soigne les poussées, prévient les rechutes et participe au confort du patient. Elle permet dans la majorité des cas un contrôle durable de ces maladies et permet donc au patient une qualité de vie plus satisfaisante.

1.1. Les dérivés salicylés

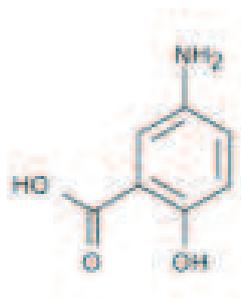
Ce sont des anti inflammatoire non stéroïdien (AINS) et plus précisément des anti inflammatoires intestinaux, ils sont indiqués en monothérapie dans le traitement des MICI de gravité modérée.[39][40]

1.1.1. La mésalazine ou acide 5-amino salicylique(5-ASA)



Il s'agit du dérivé salicylé le plus utilisé dans le traitement des MICI.

Substance active pour les spécialités FIVASA®, PENTASA® et ROWASA®, c'est également la fraction active de la sulfasalazine et de l'olsalazine.[53]



Mésalazine[52]

Son mécanisme n'est pas complètement élucidé, mais il semble exister un effet anti-inflammatoire local sur les cellules épithéliales du côlon par blocage de la cyclooxygénase et inhibition de la production de prostaglandines. De plus la mésalazine possède la capacité d'inhiber l'activation de NFκB et, par voie de conséquence, la production des principales cytokines pro-inflammatoires. [54]

Ces trois spécialités existent dans des formes galéniques destinées à la voie orale et dans des formes destinées à l'administration rectale.

Concernant la voie orale, il existe entre ces trois spécialités, des différences de stratégies galéniques visant à la gastro-résistance qui n'influent pas significativement sur la biodisponibilité de la molécule.

Le 5-ASA est libéré à partir du pylore pour exercer son action aux sites préférentiels d'inflammation, du duodénum au rectum. On estime que 65 % de la dose ingérée se retrouve à l'entrée du côlon.

Environ 60 % de la dose est absorbée 35 % dans le grêle et 25 % dans le côlon. La demi-vie de la mésalazine est courte, de l'ordre d'une heure ce qui explique la nécessité de réitérer les prises au cours de la journée et ce de préférence au cours des repas. Elle est principalement acétylée dans le foie et majoritairement éliminée dans les selles.[53]

La mésalazine par voie orale est la pierre angulaire du traitement des MICI, elle est généralement utilisée en première ligne à la fois en traitement d'attaque au cours des poussées et en prévention des récurrences, et ce qu'il s'agisse de la maladie de Crohn ou de la RCH. Lors de la mise en place de ce traitement pour traiter la première poussée, on estime entre 60 et 80 % le taux de rémission.

De plus selon une méta-analyse de 9 études ayant inclus 1932 patients, elle réduirait de 50 % le risque de survenue d'un cancer colorectal à condition que le traitement soit pris régulièrement.[53][54]

Utilisé chez un adulte, le traitement d'attaque de la RCH doit être conduit durant 4 à 8 semaines à une dose quotidienne comprise entre 2 à 4 grammes(g) répartie en 2 à 4 prises dans la journée, la dose du traitement de fond est comprise entre 1 et 2g par jour répartie en deux prises. Pour la maladie de Crohn, la posologie d'attaque est 4g répartie en 2 à 4 prises quotidienne, ce durant 4 à 16 semaines et la posologie de prévention des récurrences 2g par jour en 2 prises. L'administration des comprimés est recommandée au cours des repas.

Chez les enfants de 6 à 18 ans, qu'il s'agisse de la maladie de Crohn ou de la RCH les modalités de traitement par le 5-ASA sont identiques, le traitement est adapté en fonction du poids et de la réponse clinique.

Lors des poussées la dose efficace se situe généralement entre 30 et 50 mg (milligramme) / kg (kilogramme) / j (jour). Elle peut être augmentée sans jamais dépasser ni 75mg/kg/j ni la dose maximale chez l'adulte 4g/j.

En traitement de fond on estime que la dose efficace se situe entre 15 et 30 mg/kg/j et ne doit pas dépasser 2g/j.[53]

L'administration par voie rectale de mésalazine possède quant à elle uniquement l'indication de traitement des poussées de la RCH chez l'adulte et l'enfant de plus de 40kg.

Pour ce faire, deux formes galéniques sont disponibles, le suppositoire et la suspension rectale.

Les suppositoires peuvent être dosés à 500mg ou 1g, la posologie maximale journalière est 1,5g. Sous forme suspension, un seul lavement de 100ml (millilitre) contenant 1g de substance active sera réalisé par jour.

La durée de traitement ne devra pas excéder 4 semaines.[53]

Bien qu'un grand nombre d'effets indésirables aient été décrits, ceux clairement imputables à la mésalazine sont les céphalées et la fièvre, selon la base de donnée des essais cliniques de ce médicament ils sont respectivement « très fréquents » (17,8%) et « fréquents » (1,7%)[53]

Les contre-indications absolues à l'utilisation du 5-ASA sont :

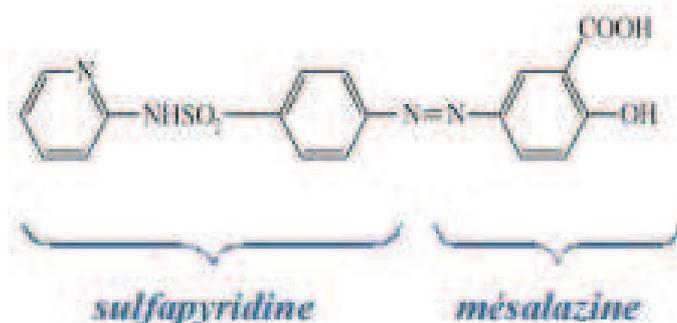
- L'utilisation chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans.
- L'hypersensibilité aux AINS ou à un des excipients.
- L'insuffisance rénale sévère.
- L'insuffisance hépatique sévère.[53]

1.1.2. La sulfasalazine



Chef de file historique des dérivés salicylés, elle est commercialisée sous le nom de spécialité SALAZOPYRINE®. Elle se présente uniquement sous forme de comprimés gastrorésistants dosés à 500mg.

Cette molécule hétérodimérique est formée par une liaison azoïque entre une molécule de mésalazine et un noyau sulfamide, la sulfapyridine. Ce promédicament a été développé dans les années 50 pour palier la faible stabilité du 5-ASA en milieu acide.



Sulfasalazine[52]

La sulfasalazine subit une rupture de la liaison azoïque grâce aux azoréductases d'origine bactérienne au niveau colique, permettant de libérer la mésalazine responsable de l'activité pharmacologique et sa fraction sulfamide stabilisatrice.[54]

Pouvant être utilisée dans le cadre du traitement de la RCH et de la maladie de Crohn à localisation colique aussi bien comme traitement d'attaque qu'en prévention des récurrences, la SALAZOPYRINE® présente une efficacité comparable mais une fréquence accrue d'apparition d'effets indésirables par rapport à la mésalazine, notamment ceux imputables à la fraction sulfamide de la molécule, hématologiques telles que l'anémie hémolytique ou la méthémoglobinémie et cutanés à types de rash. Au total, l'incidence des effets indésirables

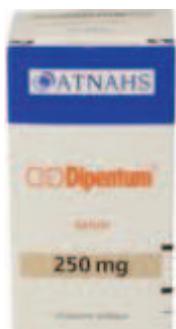
liés à l'une ou l'autre des parties de l'hétérodimère est de 30 %, c'est pourquoi on lui préfère actuellement la mésalazine.[53]

Chez l'adulte les posologies recommandées sont 2g/j en 2 prises espacées de 12h dans le traitement de la prévention des rechutes, et peuvent varier de 4 à 6g/j en 3 ou 6 prises au cours du traitement des poussées et ce pendant 4 à 8 semaines. Les comprimés peuvent être absorbés avant, pendant, après ou entre les repas sans que cela n'affecte l'efficacité du médicament.

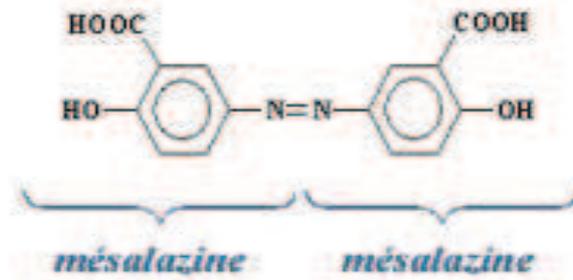
Chez l'enfant de plus de 6 ans, la posologie lors du traitement d'attaque doit se situer entre 100 et 150 mg/kg/j et celle du traitement de fond entre 50 et 75 mg/kg/j.[53]

En plus des contre-indications inhérentes à la mésalazine contenue dans sa structure, l'hypersensibilité aux sulfamides, le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) et la porphyrie hépatique sont les trois contre-indications absolues supplémentaires interdisant l'utilisation de la sulfasalazine.[53]

1.1.3. L'olsalazine



Commercialisée sous le nom de DIPENTUM®, cette spécialité se présente sous forme de comprimés dosés à 500mg et de gélules contenant 250mg de substance active. La molécule d'olsalazine a initialement été développée en raison de l'importante fréquence d'apparition des effets indésirables sous sulfasalazine. C'est un homodimère formé de deux molécules de mésalazine reliées par une liaison azoïque permettant une protection en milieu gastrique. La libération des deux molécules de 5-ASA intervient, comme dans le cas de la sulfasalazine, grâce au clivage de la liaison azoïque par les azoréductases bactériennes.



Olsalazine[52]

Comme chaque mole d'olsalazine libère deux moles de mésalazine, cette molécule permet de limiter le nombre de forme galénique à ingérer à chaque prise, ce qui favorise l'observance du traitement par les patients.

L'olsalazine est indiquée uniquement dans le traitement de la RCH en cas d'intolérance à un autre traitement, particulièrement à la salazopyrine, mais du fait de la fréquente apparition d'effets indésirables à type de diarrhées on lui préfère généralement le 5-ASA.

Chez l'adulte, la prévention des rechutes consiste à administrer 1g/j en 2 prises espacées de 12h et le traitement d'attaque 1,5 à 3g/j en 3 à 4 prises. Les prises sont à effectuer de préférence après un repas.

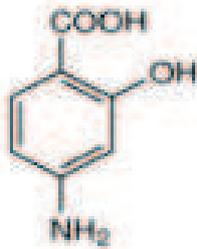
Chez l'enfant de plus de 6 ans, le traitement doit être adapté en fonction du poids, la dose quotidienne est comprise entre 0,5 et 1,5g dans le cadre du traitement d'attaque et ne doit pas dépasser 1g pour le traitement de fond.

L'olsalazine présente les mêmes contre-indications que le mésalazine.[53]

1.1.4. L'acide para-aminosalicylique (4-ASA)



Cette molécule est commercialisée uniquement sous la forme d'une poudre pour solution rectale dosée à 2g de substance active dans la spécialité QUADRASA®.



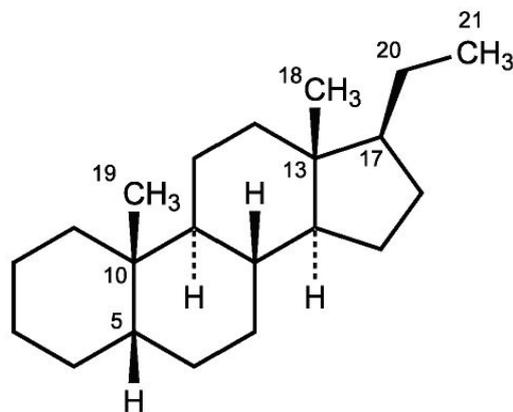
4-ASA[52]

Ayant pour seule indication le traitement d'attaque de la RCH à localisation basse, elle présente une efficacité comparable au 5-ASA et s'utilise à la posologie d'une administration quotidienne à pratiquer le soir au coucher après reconstitution avec de l'eau tiède.

Le 4-ASA est contre-indiqué chez la femme enceinte et allaitante en plus des contre-indications de la mésalazine.

1.2. Les glucocorticoïdes

Dérivés du noyau prégnone, ils présentent une activité anti-inflammatoire puissante, ils constituent un point de passage quasiment obligatoire au cours de l'évolution des MICI, quand les poussées sont d'emblée de gravité sévère ou que leur contrôle n'est pas satisfaisant avec les dérivés salicylés au cours d'une poussée légère à modérée. Ils permettent une rémission en 3 à 4 semaines dans plus de 90 % des cas mais ne constituent en aucun cas leur traitement de fond, en prévision des récurrences.[29][39][40][41]



Noyau prégnone[55]

1.2.1. Pharmacologie

Ils agissent par liaison intracytoplasmique à un récepteur intracellulaire, ubiquitaire, appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes, le récepteur aux glucocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes traversent la membrane plasmique par diffusion passive et se fixent à leurs récepteurs avec une forte affinité et l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau. Ce complexe interagit alors avec l'ADN au niveau de sites spécifiques nommés glucocorticoids-responsive-elements, provoquant une augmentation de transcription en ARNm aboutissant à l'augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires comme par exemple l'IL10 et l'inhibiteur de NfκB (IκB), c'est l'action directe sur la transcription des glucocorticoïdes.

Ils exercent principalement leur fonction anti-inflammatoire par le biais de leur action transcriptionnelle indirecte en agissant sur les facteurs de transcriptions AP-1(activator protein 1), NfκB et NF-IL6 (nuclear factor IL6), minimisant la production de protéines pro-inflammatoires.

Leur métabolisation est essentiellement hépatique, dépendante du cytochrome P450 3A4 et peut donc significativement être influencée par l'administration d'inhibiteurs ou d'inducteurs de celui-ci.

Ils ont une élimination mixte, à la fois urinaire et fécale.[53][56]

La corticothérapie a mauvaise réputation auprès des patients du fait de la crainte de survenue des effets indésirables nombreux, pouvant être induits par cette classe pharmacothérapeutique.

La plupart de ces effets indésirables sont liés à l'hypercorticisme iatrogène dont les principaux sont, l'obésité facio-tronculaire, l'hypokaliémie, la rétention hydrosodée provoquant œdèmes et augmentation de la pression artérielle, l'intolérance au glucose, des manifestations cutanées à type d'atrophie et de fragilité, ainsi qu'une fragilité des capillaires entraînant lésions purpuriques et ecchymoses, une déperdition osseuse pouvant entraîner ostéopénie et ostéoporose ou un retard de croissance chez l'enfant.

Cependant, grâce à des conseils diététiques simples associés à une surveillance régulière du traitement, il est possible de grandement minimiser la survenue de ces complications.

Les glucocorticoïdes peuvent également provoquer des dyspepsies et augmenter le risque infectieux par leur action immunosuppressive, ils sont orexigènes, possèdent une action excitatrice pouvant provoquer des insomnies. Plus rarement et pour des posologies élevées, ils peuvent provoquer des troubles psychiatriques survenant rapidement après l'instauration du traitement à type de dépression, délire, hallucinations et agitation maniaque.

Enfin, ils provoquent la cataracte de façon tardive en cas de traitement prolongé avec une fréquence supérieure à 10 %, et ce même à faible dose. [41][57]

Les contre-indications de la corticothérapie sont, l'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients, l'infection bactérienne en cours, la virose en évolution, l'hépatite en cours d'évolution, le trouble psychotique non contrôlé par un traitement, l'administration d'un vaccin vivant.[53]

1.2.2. La bétaméthasone



Deux spécialités sont utilisées dans le traitement des MICI, le BETNESOL® disponible sous deux formes galéniques, comprimés effervescents dosés à 0,5mg et solution rectale de 100ml contenant 5mg de substance active, et CELESTENE® existant en flacon de 30ml de solution buvable dosée à 0,05 %, la bétaméthasone est utilisée en traitement d'attaque et d'entretien au cours des poussées dans la maladie de Crohn et la RCH chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson.

Par voie orale, la dose d'attaque est 0,05 à 0,2 mg/kg/j chez l'adulte et 0,075 à 0,3 mg/kg/j chez l'enfant., puis réduite à une dose comprise entre 0,5 et 1,5mg/j chez l'adulte et 0,03mg/kg/j chez l'enfant et le nourrisson.

L'administration rectale est réservée à l'adulte, à la posologie d'attaque d'une poche par jour durant 2 à 3 semaines puis de 4 à 6 poches par mois en entretien.[53]

1.2.3. L'hydrocortisone



Présentée sous forme de mousse pour administration rectale, sa dénomination commerciale est COLOFOAM®, tube de 20g contenant 2g de substance active, permettant de délivrer 20 doses.

Cette spécialité est indiquée dans le traitement de la maladie de Crohn et la RCH uniquement chez l'adulte.

Son schéma posologique est une administration quotidienne durant 2 à 3 semaines puis une administration un jour sur deux.[53]

1.2.4. La prednisolone



Connue sous le nom de SOLUPRED® cette spécialité existe sous forme de comprimés effervescents et orodispersibles dosés à 5 et 20 mg, mais aussi en solution buvable dosée à 1mg/mL.

Sa posologie d'attaque doit être comprise entre 0,35 et 1,2 mg/kg/j chez l'adulte et entre 0,5 et 2 mg/kg/j chez le nourrisson et l'enfant. Chez l'adulte, la posologie d'entretien devra être située entre 5 et 15mg/j, chez l'enfant entre 0,2 et 0,5 mg/kg/j.

La « prescription à jour alterné » consistant à prendre le double de la dose quotidienne un jour sur deux, peut être utilisée chez l'enfant dans le but de réduire le retard de croissance, mais ne doit être utilisée que lorsqu'aucun rebond n'est observé au cours de la décroissance posologique. Elle peut également être utilisée chez l'adulte mais présente un intérêt moindre. [53]

1.2.5. La prednisone



Substance active contenue dans les comprimés de CORTANCYL® dosés à 1, 5 et 20mg, elle est réservée à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Les posologies utilisées sont identiques à celles de la prednisolone.

1.2.6. La dexaméthasone



Elle possède une seule présentation dédiée à la prise en charge des MICI, des comprimés dosés à 0,5mg commercialisés sous le nom DECTANCYL®. Les posologies sont identiques en tous points à celle de la bétaméthasone par voie orale.

1.2.7. La méthylprednisolone



Disponible en officine dans la spécialité MEDROL®, elle existe sous forme de comprimés dosés à 4 et à 16 mg. On l'utilise en traitement d'attaque à une posologie comprise entre 0,4 et 1mg/kg/j chez l'adulte et comprise entre 1 et 2mg/kg/j chez l'enfant, puis la posologie d'entretien sera évaluée par le médecin en réduisant progressivement la dose jusqu'à obtention de la dose minimale efficace. Une « prescription à jour alternée » peut également être envisagée.

1.2.8. Le budésonide



Seul glucocorticoïde possédant une indication uniquement pour la maladie de Crohn, il est disponible sous forme de gélules dosées à 3mg. Les spécialités ENTOCORT® et MIKICORT® contiennent des granulés gastro-résistants et les gélules sont à libération modifiée.

Réservé à l'adulte, il est utilisé pendant un maximum 8 semaines à la posologie d'attaque de 3 gélules (soit 9mg) en une prise matinale pour l'ENTOCORT® et en 3 prises quotidiennes pour le MIKICORT®, cette différence s'explique par des différences de galénique comme la micronisation du principe actif dans l'ENTOCORT®

L'ENTOCORT® est la seule des deux spécialités à posséder l'indication officielle dans le traitement des poussées à la posologie d'entretien de 2 gélules le matin et le traitement ne doit pas être poursuivi plus de 9 mois. [54]

1.2.9. Corticothérapie parentérale



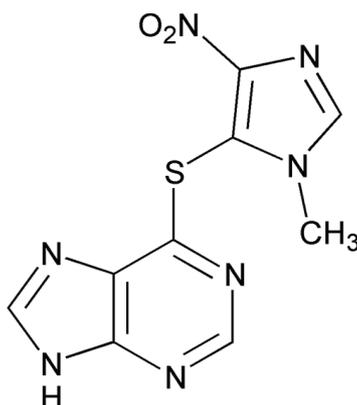
Utilisée uniquement dans un contexte d'urgence lors des poussées très sévères nécessitant obligatoirement une hospitalisation, aucune spécialité officinale ne présente d'indication concernant les MICI. Généralement, le médecin pratiquera l'administration soit en injection lente, soit en perfusion, d'une dose comprise entre 500mg et 1g par jour de méthylprednisone (SOLUMEDROL®) sur une durée de 3 à 5 jours, une nutrition parentérale totale devra alors être mise en place[54][58]

1.3. Les immunosuppresseurs

1.3.1. L'azathioprine



Dérivé nitro-imidazolé de la mercaptopurine commercialisé sous le nom d'IMUREL®, le mécanisme d'action précis de cet analogue des bases puriques n'est pas élucidé.



Azathioprine[59]

L'azathioprine libère la 6-mercaptopurine qui agit comme antimétabolite intervenant au niveau enzymatique du métabolisme des purines. Elle inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques. Agissant principalement sur les lymphocytes T, elle empêche ainsi la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune. Elle est dégradée par la xanthine oxydase et éliminée par voie urinaire sous forme d'acide 6-thiourique.[54][58]

Indiquée chez l'adulte et l'enfant, dans le but de prévenir les récurrences des poussées des MICI modérées à sévères nécessitant une corticothérapie, elle existe sous forme de comprimés dosés

à 25 et 50 mg disponibles à l'officine, et sous forme de poudre pour solution injectable dosée à 50mg, réservée à l'usage hospitalier.

Lorsque la voie orale est impossible, on utilisera la voie injectable à une posologie comprise entre 2 et 2,5 mg/kg/j.

Par voie orale, la dose recommandée est entre 1 et 3 mg/kg/j sans dépasser 150mg/j.

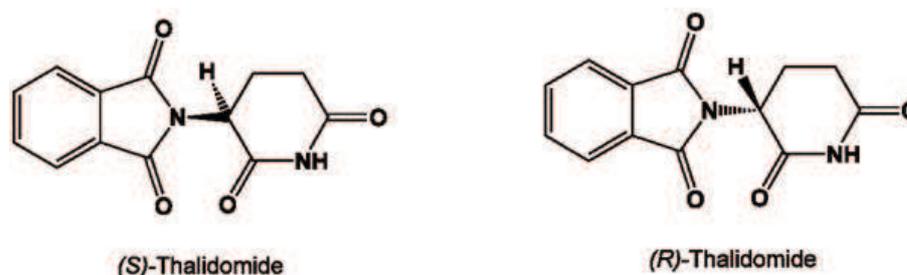
L'azathioprine présente un délais d'apparition de la réponse clinique moyen de 2 à 3 mois mais qui peut aller jusqu'à 6 mois.

IMUREL® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'azathioprine, à la 6-mercaptopurine ou à un des excipients, ainsi qu'en association avec le vaccin anti amarile et l'allopurinol.[54][58]

1.3.2. Le thalidomide



Plus connu pour le scandale du même nom liée à sa tératogénicité lors son utilisation comme hypnotique de 1957 à 1962, son action immunosuppressive est due à l'inhibition de production du tumor necrosis factor alpha(TNF- α), il présente également pour les mêmes raisons des propriétés anti-inflammatoires.[53][58]



Thalidomide[60]

Métabolisé presque exclusivement par hydrolyse non enzymatique, il est éliminé à plus de 90 % dans les urines.[61]

Racémique présenté sous forme de gélules dosées à 50mg, il possède une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans les formes sévères de la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant de plus de 6ans à la posologie de 1,5 à 2,5 mg/kg/j.[53]

Le thalidomide est susceptible de provoquer de nombreux effets indésirables, parmi ceux-ci certains potentiellement graves ont des fréquences d'apparition supérieures à 10 %, notamment la neutropénie, la leucopénie, une neuropathie périphérique non réversible à l'arrêt du traitement, d'autres, tels que l'insuffisance cardiaque, la bradycardie, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, présentent également un risque élevé pour l'intégrité du patient, et apparaissent dans 1 à 10 % des cas.

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients, chez la femme enceinte et chez celle en âge de procréer sans contraception efficace ou dans l'incapacité de respecter les mesures contraceptives nécessaires.[61]

Dans le but de contrôler le circuit de délivrance avec la plus grande rigueur, sa dispensation s'effectue dans le cadre de rétrocession.[53]

1.4. Les biothérapies

Il s'agit d'anticorps (AC) dirigés contre un seul antigène appelés AC monoclonaux.

Lors des premières applications thérapeutiques au début des années 80, ces AC étaient à 100 % murins. Ils sont produits par la technique de l'hybridome, elle consiste à fusionner des LB provenant de souris préalablement immunisées avec des cellules de myélome ayant la capacité de proliférer indéfiniment en culture.

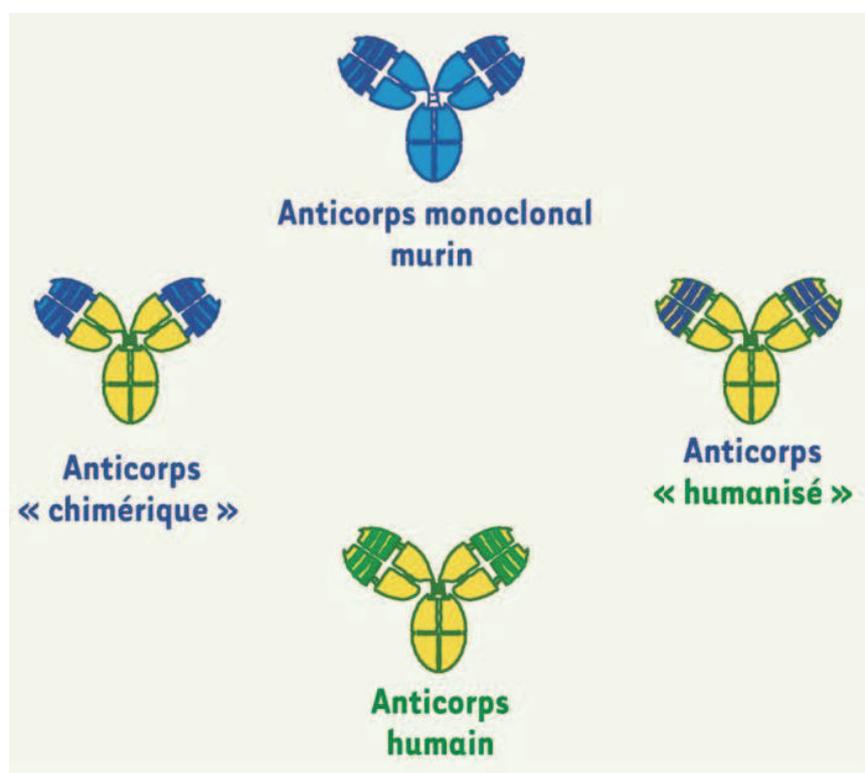
Ce type d'AC présente une forte antigénicité et donc une immunisation fréquente à son contre, ce qui provoque une diminution de l'efficacité ainsi que des effets indésirables dus à la formation de complexes immuns. Ils tendent à être remplacés par des AC se rapprochant de plus en plus d'AC humain.[62]

1.4.1. Les différents types d'AC utilisés dans le traitement des MICI.

Les AC chimériques dont les régions constantes des chaînes lourdes et légères d'origine humaine remplacent celles d'un AC d'origine murine. Ils sont produits par fusion des gènes codant pour les régions variables d'un AC murin avec ceux codant pour les régions constantes d'une Ig(immunoglobuline) humaine, par la technique dite de l'ADN recombinant.

Les AC humanisés dans lesquels seuls les sites constituant le site de liaison à l'antigène, appelés régions hypervariables d'un AC humain, sont remplacés par les mêmes régions d'un AC murin, également par la technique de l'ADN recombinant.

Les AC humains, dont la totalité des domaines sont d'origine humaine, peuvent être produits par la technique « phage display » qui consiste à la sélection et fusion in vitro de domaines spécifiques dirigés contre l'antigène d'intérêt avec les régions constantes d'IgG humaine. Ils peuvent également être produits grâce à l'utilisation de souris transgéniques comportant dans leur génome une grande partie des gènes d'AC humains, permettant d'obtenir directement des AC humains après immunisation avec l'antigène d'intérêt. De par leur faible immunogénicité, ils peuvent être injectés en sous-cutané, ce qui peut permettre au patient de pratiquer lui même l'administration[62][63]



Les différents types d'anticorps[63]

1.4.2. L'infliximab



Réservé à l'usage hospitalier, il est commercialisé sous les noms REMICADE®, INFLECTRA® et REMSIMA®, en poudre pour solution injectable dosé à 100 mg.

Cet AC chimérique faisant partie de la classe des anti-TNF α se lie avec une grande affinité au TNF α aussi bien dans sa forme soluble que transmembranaire et inhibe ainsi son activité fonctionnelle en formant des complexes stables.

L'activité anti-TNF α permet notamment de diminuer les taux sériques de CRP et d'augmenter les taux d'hémoglobine chez les anémiés au cours du traitement des MICI.

Dans la maladie de Crohn, il est indiqué en deuxième intention dans les formes actives sévères et les formes modérées fistulisantes en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux autres traitements de première ligne.

Dans la RCH, il s'agit également d'un traitement de deuxième intention dans les formes actives sévères en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux autres traitements de première ligne.

Pouvant être utilisé chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, il possède un schéma posologique identique quelle que soit la MICI.

Administré en IV (intraveineuse) à la dose de 5mg/kg, la deuxième administration est effectuée après 2 semaines, la troisième 4 semaines plus tard puis toutes les 8 semaines.[53]

L'infliximab est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à cette substance, aux excipients ou à une autre protéine murine, atteints d'une infection sévère ou présentant une insuffisance cardiaque modérée ou sévère et également chez les femmes enceintes ou allaitantes.[53][64]

1.4.3. Le vedolizumab



Egalement réservé à l'usage hospitalier, c'est un AC humanisé commercialisé en flacon de poudre pour préparation injectable dosés à 300mg de substance active, il s'agit de la spécialité ENTYVIO®. AC dirigé contre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ exprimée principalement par un sous-groupe de LT auxiliaire qui migre préférentiellement dans le TD et cause les lésions caractéristiques de la maladie de Crohn et la RCH, il inhibe sa liaison à la molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse ce qui empêche ces lymphocytes de migrer à travers l'endothélium vasculaire.

Indiqué uniquement chez l'adulte dans le traitement de la maladie de Crohn et de la RCH dans les formes actives modérées à sévères présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un anti-TNF α , il est administré en perfusion IV à la dose de 300mg par administration. La deuxième injection est réalisée après 2 semaines, la troisième 4 semaines plus tard puis toutes les 8 semaines.

Le vedolizumab est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à cette substance ou aux excipients, et ceux atteints d'une infection sévère.[65]

1.4.4. L'adalimumab



Conditionné en stylos et en seringues préremplis de solution injectable et dosés à 40 mg, cet AC monoclonal humain de la classe des anti-TNF α est disponible en officine sous le nom HUMIRA®.

L'adalimumab se lie au TNF α dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec ses récepteurs situés à la surface cellulaire.[66]

Il est indiqué uniquement chez l'adulte en association à une corticothérapie et/ou un traitement immunomodulateur classique, dans le traitement des formes actives modérées à sévères de la RCH. Administré en sous-cutanée la première injection est de 160mg de substance active puis 80mg 2 semaines plus tard puis 40mg toutes les 2 semaines.

Dans la maladie de Crohn, il est également indiqué en association chez l'adulte dans le traitement des formes actives modérées à sévères. Le schéma posologique recommandé est 80mg lors de la première injection puis 40mg par administration toutes les 2 semaines. En cas de diminution de réponse au traitement, on pourra procéder à une administration de 40 mg chaque semaine.

Chez l'enfant à partir de 6 ans, s'il pèse plus de 40kg, le schéma posologique est identique à celui de l'adulte, si son poids est inférieur à 40kg, les posologies sont divisées par deux et leur fréquence identique en tous points.[53]

L'adalimumab est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à cette substance ou aux excipients, atteints d'une infection sévère ou présentant une insuffisance cardiaque modérée ou sévère.[66]

1.4.5. Le golimumab



Substance active de la spécialité SIMPONI® disponible à l'officine, il est conditionné en stylos et en seringues préremplies dosés à 50 et 100mg, c'est un AC humain anti- TNF α .

Le golimumab forme des complexes stables avec le TNF α dans ses formes solubles et transmembranaires, empêchant ainsi sa liaison avec ses récepteurs.[53]

Indiqué en deuxième ligne, uniquement chez l'adulte dans le cadre du traitement de la RCH active modérée à sévère, il est administré par voie parentérale sous-cutanée. L'induction du traitement doit être pratiquée par une injection de 200mg le premier jour de traitement suivie d'une deuxième administration de 100mg 2 semaines plus tard. Le traitement d'entretien varie en fonction du poids, si le patient pèse moins de 80 kg, la posologie sera 50 mg toutes les 4 semaines, s'il pèse plus 100 mg toutes les 4 semaines.

Le golimumab est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à cette substance ou aux excipients, atteints d'une infection sévère ou présentant une insuffisance cardiaque modérée ou sévère.[67]

1.4.6. L'ustekinumab



Disponible à l'officine dans la spécialité STELARA® sous formes de flacons de solution injectable et de stylos préremplis dosés à 45 et 90mg, cet AC humain possède également une présentation hospitalière en flacon contenant 130mg de substance active.[68]

L'ustekinumab se lie spécifiquement à une sous unité protéique (p40) commune à l'IL-12 et à l'IL23 empêchant ainsi ces cytokines de se fixer à leur récepteur situé sur les cellules immunitaires. Le blocage de fixation de l'IL-12 l'empêche d'activer les cellules natural killer ainsi que d'orienter les lymphocytes vers leur voie de différenciation en LTh1. Le blocage de fixation de l'IL-23 empêche leur différenciation en LTh17.[53][68]

Il est indiqué dans le cadre d'une RTU pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, uniquement chez les patients adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au vedolizumab, ou présentant une intolérance ou une contre-indication à ces traitements.

La première administration est une dose unique par perfusion IV dépendant du poids corporel, 260mg pour les patients de moins de 55 kg, 390mg pour ceux pesant entre 55 et 85kg et 520mg pour les patients excédant 85kg, les injections suivantes seront réalisées en sous-cutané à une dose de 90mg. La seconde est réalisée 8 semaines plus tard et la phase

d'entretien consiste en une administration toutes les 8 à 12 semaines en fonction de la réponse clinique.[69]

L'ustekinumab est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à cette substance ou à ses excipients et chez ceux atteints d'une infection sévère.[68]

2. Les traitements chirurgicaux

Bien que les traitements médicamenteux permettent dans la majorité des cas un contrôle satisfaisant des MICI, certaines circonstances peuvent nécessiter une intervention chirurgicale. Il peut s'agir, en urgence, de la survenue d'une complication risquant d'engager le pronostic vital du patient, ou à froid, lorsque le traitement médicamenteux est inefficace ou insuffisamment efficace et ne permet donc pas d'éviter un retentissement important de la pathologie sur l'état général et la qualité de vie du patient, ou quand les doses de médicaments nécessaires sont importantes et provoquent des effets secondaires gênants.[41]

2.1. La RCH

Les lésions de la maladie touchant uniquement le côlon et le rectum, 2 grandes options chirurgicales sont possibles. Soit la coloproctectomie totale consistant en une ablation du côlon et du rectum, soit la colectomie avec conservation du rectum.

Dans le cadre d'une coloproctectomie le chirurgien rétablit la continuité du tube digestif en raccordant la partie terminale de l'intestin grêle à l'anus, il s'agit d'une anastomose iléo-anale où le chirurgien peut éventuellement créer une poche ayant pour but de remplacer la fonction de réservoir du rectum, on parle d'anastomose iléo-anale sur réservoir.

Pour une colectomie, il suture l'iléon à la partie supérieure du rectum, on parle alors d'anastomose iléo-rectale.

Il peut également faire aboucher le grêle à la peau créant ainsi une iléostomie qui, dans la plupart des cas sera temporaire et rebouchée lors d'une seconde intervention quand le TD aura cicatrisé.[70]

A la suite d'une coloproctectomie, le chirurgien ayant enlevé la totalité de des parties susceptibles d'être atteintes par la RCH, tout risque de récurrence est écarté, le patient est guéri, aucun traitement médicamenteux ne sera nécessaire, cependant, on observe dans 0,2 % des cas une impuissance séquellaire, une inflammation de la poche réalisée par le chirurgien dans 5 % des cas, ainsi qu'une augmentation de l'infertilité chez la femme d'un facteur trois.[41][71]

La colectomie quant à elle, n'écarte pas de tout risque de récurrence puisqu'elle présente la possibilité de voir la maladie continuer à se développer au niveau du rectum, c'est pourquoi la tendance actuelle est plutôt l'ablation totale du côlon et du rectum.[41]

2.2. La maladie de Crohn

Pouvant atteindre tous les segments du tube digestif, son traitement chirurgical est plus délicat. Habituellement, les lésions sont traitées par une résection économe de la partie atteinte, consistant à minimiser la longueur des segments digestifs enlevés, ce qui est essentiel lorsque cette résection concerne l'intestin grêle du fait de son importance dans l'absorption des nutriments.

Devant l'impossibilité d'ôter la totalité du TD, l'intervention chirurgicale ne met pas le patient à l'abri de rechute ultérieure. On estime à 30 % le taux de rechute à 5 ans et 60 % des patients se verront dans l'obligation d'être réopérés dans les 15 ans succédant l'opération.[41]

G Prise en charge du patient à l'officine

La dispensation des médicaments constitue le rôle premier du pharmacien d'officine, elle est régie par l'article R4235-48 du code de la santé publique qui stipule :

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

1° L'analyse de l'ordonnance médicale si elle existe ;

2° La préparation éventuelle des doses à administrer ;

3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage des médicaments.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale.

Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien du patient. »[72]

Dans le but d'assurer au mieux cette mission et d'accompagner les patients porteurs de MICI au quotidien certains points restent à préciser.

1. Utilisation des médicaments

Cette partie est un récapitulatif des informations qu'il est nécessaire d'apporter au patient au comptoir sur la manière idéale d'utiliser les thérapeutiques médicamenteuses, dans le but d'optimiser les chances de réponse au traitement et de minimiser le risque d'apparition d'effets indésirables induits par celui-ci. Seuls les médicaments susceptibles d'être utilisés au domicile du patient seront traités.

1.1. Médicaments destinés à la voie orale

1.1.1. Dérivés salicylés

1.1.1.1. Mesalazine

Qu'elles se présentent sous forme de comprimés ou de granulés ces spécialités doivent être prises au cours des repas et ne doivent pas être croquées ou écrasées.[53][73]

1.1.1.2. Sulfasalazine

Les comprimés doivent être administrés à la fin des repas sans être croqués ni écrasés.[53][73]

1.1.1.3. Olsalazine

L'administration doit être effectuée à la fin des repas, en cas de difficulté à la déglutition, les comprimés peuvent être écrasés et les gélules ouvertes.[53][73]

1.1.2. Glucocorticoïdes

Mis à part le budésonide dont les particularités d'administration ont été évoquées dans la partie traitement, les glucocorticoïdes utilisés dans le traitement des MICI présentent les mêmes modalités d'administration.

Celle-ci doit être pratiquée le matin au cours du petit-déjeuner, les comprimés peuvent être écrasés ou croqués bien que cette pratique tende à révéler l'amertume de leurs substances actives.[53][73]

Il est recommandé de se rincer la bouche ou de boire un verre d'eau après l'administration pour limiter les risques de mycose buccale.

1.1.3. Immunosuppresseur

1.1.3.1. Azathioprine

Les comprimés doivent être ingérés au cours des repas sans être croqués ni écrasés.[53]

1.1.3.2. Thalidomide

Les gélules ne doivent pas être mâchées ni ouvertes et administrées le soir afin de réduire l'impact de la somnolence, elles peuvent être prises pendant ou en dehors des repas.[53]

1.2. Médicaments destinés à l'administration par voie rectale.

1.2.1. Mesalazine

Les suppositoires dosés à 500 mg sont à administrer si possible après défécation.

Les suppositoires dosés à 1 g ainsi que la suspension rectale permettant une administration quotidienne unique, il est préconisé de la pratiquer le soir au coucher.

1.2.2. Acide para-aminosalicylique

Présentée en poudre, il faut reconstituer extemporanément la solution rectale avec de l'eau tiède et l'administrer immédiatement, le soir au coucher.[53]

1.2.3. Hydrocortisone

L'administration de COLOFOAM® peut être pratiquée à tout moment de la journée, cependant il est recommandé de rester allongé après l'administration.[53]

1.3. Médicaments à administration sous-cutanée

Les trois AC monoclonaux humains utilisés dans le traitement des MICI (adalimumab, golimumab et ustekinumab), sont les seules thérapeutiques par voie injectable que le patient pourra s'administrer. Cette auto injection n'est possible que si leur médecin estime cette pratique judicieuse et uniquement après avoir suivi une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée.[53]

2. Nutrition

Une idée reçue persistante consiste à penser qu'une maladie inflammatoire touchant le TD pourrait avoir une cause alimentaire et/ou s'améliorerait grâce à un régime, or à ce jour, il n'existe aucune preuve scientifique accusant un type d'aliment d'être responsable d'une MICI ou de l'aggraver. Cependant, certains aliments peuvent être responsables de l'amplification de certains symptômes de la maladie au cours des poussées et même en dehors de celles-ci. Il faut donc adapter l'alimentation en fonction de trois situations possibles : la maladie n'est pas en évolution, en poussée ou consécutivement à une poussée.[29][41]

2.1. En dehors des poussées

C'est heureusement la situation la plus fréquente, il n'existe pas un régime de la maladie de Crohn ou de la RCH, aucun aliment n'est à éviter. Le plus important est d'avoir un apport alimentaire équilibré. Il est recommandé de manger calmement, de mastiquer convenablement

et de favoriser de multiples petites collations tout au long de la journée plutôt qu'un apport massif au cours de repas trop copieux.[29]

Une étude récente concernant la maladie de Crohn, dans laquelle les patients avaient une consommation contrôlée de 30g de fibres alimentaires par jour, fourchette haute de la recommandation de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), a révélé que le taux de rechute à 2 ans était plus faible que la moyenne, de ce fait, il apparaît important d'inciter les patients à avoir un apport suffisant et régulier afin de limiter les poussées.[74]

On peut tout de même apporter des conseils visant à réduire certains symptômes digestifs qui peuvent se manifester lors des périodes de rémission ou en fin de poussée.

En cas de constipation, il faut s'assurer que le patient boive suffisamment, au moins 1 litre de liquide quotidiennement, de préférence une eau minérale riche en magnésium qui aura un léger effet laxatif. Pratiquer un exercice physique régulier peut activer le transit intestinal. Aller à la selle dès que l'envie se présente, souvent dans la demi-heure suivant un repas, après l'activation du péristaltisme par le bol alimentaire.

Le patient atteint de MICI est fréquemment soumis à une accumulation de gaz dans le TD, provoquant gonflements, météorismes et borborygmes. Pour limiter la formation de gaz par fermentation, il faut réduire les aliments favorisant leur formation tels que les végétaux de la famille du chou (choux fleur, brocolis...), les légumes secs (pois, lentille, haricots secs...), les oignons ainsi que les fruits et légumes ayant une teneur élevée en fibres (poivrons, concombres...), le saccharose, le lait, les produits laitiers et aussi les produits à base de levure comme le pain et la brioche. Il veillera également à limiter l'apport de matières grasses pour éviter le gonflement. Enfin pour limiter l'ingestion d'air, on conseillera au patient de ne pas avaler de grosses bouchées, de ne pas boire à la paille, de limiter les boissons gazeuses ainsi que les aliments contenant de l'air tels que les mousses et les blancs en neige.

Devant l'apparition de diarrhées, en plus d'un anti-diarrhéique tel que le lopéramide et pour permettre le retour le plus rapide possible à un transit normal, il faudra lui conseiller de boire abondamment pour compenser les pertes, de préférence fréquemment en petite quantité, d'alterner des boissons sucrées et salées, de manger également fréquemment en petite quantité, consommer des aliments qui peuvent provoquer des constipations, riz, banane, carotte, gelée de coings, fromages à pâte cuite, supprimer les boissons gazeuses et glacées, diminuer les laitages, les céréales complètes ainsi que les fruits et légumes crus.

Chez les patients porteurs de la maladie de Crohn, en cas d'atteinte étendue ou de résection du grêle, on peut se retrouver face à une stéatorrhée du fait de la faible absorption des graisses.

On pourra dans le cas où elle est importante conseiller de remplacer les matières grasses couramment utilisées par des triglycérides à chaînes moyennes ayant une absorption plus facile, elles sont disponibles dans le commerce sous forme d'huiles ou de margarine, et souvent désignées par le sigle TCM.[29]

2.2. Au cours de poussées sévères et de complications.

Il s'agit des seules situations nécessitant toujours la mise en place d'une prise en charge nutritionnelle.

Dans le but de réduire les diarrhées ainsi que l'inconfort digestif, un régime pauvre en résidus ou sans résidus pourra être mis en place. Il consiste à limiter la consommation de légumes à fibres dures tels que par exemple, la salade, les légumes verts, les crudités les céréales et aussi l'amidon. Il est également déconseillé de consommer du lait durant la phase évolutive de la maladie, le seul laitage pouvant être autorisé est le yaourt.[41]

Pour maintenir un état nutritionnel convenable ou éventuellement le restaurer, il faut s'assurer d'un apport calorique suffisant, ce qui nécessite parfois le recours aux compléments nutritionnels oraux (CNO) quand l'alimentation à elle seule ne suffit pas. Selon les carences, les CNO peuvent être associés à des vitamines, des sels minéraux ou des oligo-éléments.

Dans certaines formes sévères de dénutritions, l'alimentation entérale à débit continu ou la nutrition parentérale exclusive est parfois nécessaire pour la corriger. De plus l'une et l'autre ont une efficacité démontrée dans l'atténuation des symptômes au cours des poussées. Ces pratiques rares chez l'adulte sont beaucoup plus fréquentes chez l'enfant compte tenu des besoins spécifiques liés à la croissance et des effets néfastes de la corticothérapie sur celle-ci.[29][39][40]

2.3. A la suite d'une poussée

Dans le but de faciliter la reprise d'une alimentation sans restriction et de rééduquer progressivement le transit digestif, quelques précautions à prendre doivent être apportées au patient.

La réintroduction des aliments doit commencer dès le retour de selles normalement moulées, elle doit être réalisée au domicile du patient, concerner un seul nouvel aliment qui devra être réintroduit d'abord par une faible quantité qui sera progressivement augmentée.

Selon le type d'aliment exclu ou limité des plans de réintroduction progressive sont à envisager.

Concernant les fibres, on conseillera de commencer par les aliments les moins fibreux tels que les fruits cuits ensuite les légumes cuits puis les fruits crus et enfin les légumes crus. Il est recommandé d'éplucher tous les fruits et légumes et ce qu'ils soient consommés cuits ou crus. Dans le cadre de la restriction sur l'amidon, commencer par réintroduire de la pomme de terre puis du pain et enfin les légumes secs.

Pour le lactose, réintroduire les laitages avant les boissons lactées.

3. Vaccination

Bien qu'il soit quelque peu décrié dans la population, le vaccin constitue une stratégie thérapeutique éprouvée. Chez le patient atteint de MICI tout comme pour la population saine, la mise en place des vaccins obligatoires (diphtérie tétanos poliomyélite) est requise, plus spécifiquement dans le cadre de ces pathologies, le vaccin anti-pneumococcique ainsi que celui de la grippe saisonnière sont recommandés.[75]

La possibilité qu'un patient porteur de MICI puisse être sous traitement immunosuppresseur implique la distinction entre 2 groupes de vaccins :

Les vaccins vivants atténués (Fièvre jaune, oreillons, rougeole, rubéole, tuberculose, varicelle et poliomyélite orale), composés de virus ou de bactéries vivantes qui ont perdu leur pouvoir pathogène. Ils présentent une protection rapide et efficace du fait de leur proximité à l'infection naturelle, mais également un risque d'infection dû à la réversion de l'atténuation de la souche pathogène.

Les vaccins inactivés ou recombinants (Tétanos, diphtérie, coqueluche, meningocoque, poliomyélite injectable, grippe, hépatite A, hépatite B, pneumocoque et hœmophilus) comportant, soit des microorganismes tués, soit certains de leurs composants purifiés. Ils présentent une réponse immunitaire généralement plus faible et de plus courte durée, sont plus coûteux et plus longs à produire.[27][29]

Les patients sous immunosuppresseur, biothérapie ou corticothérapie par voie systémique sont considérés comme immunodéprimés et ne doivent donc pas se voir administrer des vaccins vivants.

Dans cette population, en cas de nécessité de réaliser l'un de ces vaccins, il est conseillé de les effectuer au moins trois semaines avant la mise en place du traitement, ou après un arrêt d'au moins 3 mois.

Ceux ne prenant pas les traitements précités sont considérés, au niveau des vaccins, comme la population générale, et de ce fait ne présentent aucune interdiction à l'utilisation de ceux-ci.[75]

4. Voyages

Etre porteur d'une MICI n'interdit pas de voyager et le voyage n'augmente pas le risque de récurrence de la maladie.

Lorsque la maladie est mal contrôlée par le traitement ou présente un risque de récurrence élevé, comme par exemple précocement après une intervention chirurgicale, il est judicieux de recommander au patient d'éviter de partir en voyage à l'étranger, et d'autant plus dans des pays faiblement médicalisés et/ou dans des conditions de voyage rendant difficile une prise en charge médicale.

Si la maladie est stabilisée ou en rémission, il n'y a pas de restriction bien qu'il est évident qu'en cas de rechute brutale de la maladie, le risque encouru par le patient sera plus élevé dans un pays présentant un faible niveau de développement sanitaire.

Quel que soit le profil du patient ayant décidé de partir à l'étranger, il est indispensable de poursuivre le traitement en cours et important de prodiguer des recommandations concernant certaines précautions que le patient doit prendre.

- Souscrire une assurance couvrant les frais médicaux sur place et le rapatriement.
- Vérifier que les vaccins nécessaires à son déplacement sont à jour.
- Emporter sa dernière ordonnance, pour prouver à la douane, si nécessaire, qu'il s'agit d'un traitement à usage personnel. Il est recommandé que celle-ci soit rédigée en dénomination commune internationale, et conseillé d'emporter également la notice des médicaments.
- Emmener au moins la quantité nécessaire de médicaments pour la totalité du séjour.
- Garder les médicaments dans la cabine de l'avion et non dans la soute pour ne pas être pris au dépourvu en cas de perte ou de retard des bagages.
- Dans le cas de médicaments nécessitant une conservation entre +2°C et +8°C, prévoir un conditionnement adapté.

Il existe des pochettes isothermes spécifiques assurant le maintien au frais des médicaments, comme par exemple le « Medicube » de la marque iCool®, qui les conserve à une température adéquate pendant 36 heures. A défaut, un sac isotherme contenant des glaçons.

Si le traitement comporte des suppositoires et que le voyage se situe en pays chaud, ils pourront également y être placés.

- Pour lutter contre la « turista », les recommandations sont les mêmes que pour la population générale : boire de l'eau minérale encapsulée, éviter les crudités, les coquillages, les glaçons, les glaces et les sorbets.

En cas de survenue de cette dernière, son traitement repose essentiellement sur les anti-diarrhéiques comme le lopéramide associé à un maintien de l'hydratation.

Pour répondre aux craintes du patient concernant cette pathologie fréquente du voyageur, on pourra lui expliquer que même s'il est touché par la « turista », cela n'accroît pas le risque de développer une nouvelle poussée aiguë de MICI.[29][41]

5. Grossesse

La possibilité de procréer est une question fréquente et anxiogène pour les patients porteurs de MICI, qu'il s'agisse d'interrogations concernant la fertilité, les traitements, les risques encourus par le fœtus ou l'évolution de la pathologie au cours de la grossesse.

5.1. Fertilité

Chez l'homme, la maladie n'influe pas sur la fertilité. Dans le cas où le patient est traité par salazopyrine, il peut présenter des anomalies spermatiques responsables d'hypofertilité qui sont réversibles à l'arrêt du traitement. Cet effet n'existe pas avec le 5-ASA.

Chez la femme, on a longtemps pensé que la fertilité était diminuée par les MICI, on note même une diminution de 20 à 40 % du nombre de grossesses chez la patiente atteinte de MICI par rapport à la population générale. On sait désormais qu'en dehors des poussées, cette diminution est due à la crainte de démarrer une grossesse et non à une baisse de fertilité.

Durant les périodes de poussées, leur fertilité est diminuée à cause de l'inflammation voire quelquefois de la dénutrition. Les effets délétères des poussées sur la fertilité sont réversibles, c'est pourquoi il est conseillé de réaliser un projet de grossesse, en dehors des périodes de poussées, et lorsque l'activité des MICI est contrôlée par les traitements.[29][41]

Lorsqu'une coloplectomie totale a été réalisée chez le patient, on observe une diminution de la fertilité féminine ainsi qu'une possible impuissance et/ou des troubles de l'éjaculation chez l'homme.[71]

5.2. Traitements

Le thalidomide, du fait de sa haute tératogénicité est clairement contre-indiqué au cours de la grossesse, c'est pourquoi lors de son utilisation chez une femme en âge de procréer, une contraception est nécessaire.

Par principe de précaution, il est recommandé un arrêt des anti TNF- α 5 à 6 mois avant la conception, et ce bien qu'il semble que les grossesses menées sous anti TNF- α , aient un

pronostic identique que celle menées sans anti TNF- α , même sous infliximab, dont le RCP signifie sa contre-indication au cours de la grossesse et l'allaitement.

Les recommandations de gastroentérologues experts autorisent l'utilisation des anti TNF- α jusqu'au 2^{ème} trimestre, ils conseillent de limiter leur utilisation au 3^{ème} trimestre si la mère est en rémission.

Dans le cadre de leur utilisation jusqu'à l'accouchement, le nourrisson devra être considéré comme immunodéprimé jusqu'à l'âge de six mois, contre-indiquant ainsi l'administration de vaccins vivants.

Tous les anti TNF- α sont excrétés en faible quantité dans le lait maternel mais aucun effet secondaire imputable à ceux-ci n'a actuellement été rapporté. Devant le nombre restreint d'enfants dans cette situation, il n'existe aucune conclusion définitive assurant leur innocuité.

L'azathioprine administrée au cours de la grossesse accroît le risque d'infection materno-fœtale, essentiellement par le cytomégalovirus.

La sulfasalazine et le 5-ASA ne présente aucun effet indésirable spécifique au cours de la grossesse tant que la dose journalière est inférieure à 3g, cependant, l'AMM limite sa posologie à 2g quotidien.

En cas d'utilisation de la sulfasalazine un traitement complémentaire par l'acide folique sera nécessaire pendant la grossesse.

Au cours de l'allaitement il est conseillé de ne pas excéder 2g/j pour limiter le risque de survenue de diarrhées chez le nourrisson.

Les corticoïdes peuvent être utilisés sans restriction posologique durant la grossesse.

Au cours de l'allaitement, il est conseillé de ménager une durée d'au moins 4 heures entre leur administration et la tétée.

Concernant l'utilisation du budésonide au cours de la grossesse, de nombreuses données rassurantes ont été publiées.[29][41]

5.3. Influence de la grossesse sur l'évolution de la pathologie.

Dans le cadre d'une maladie contrôlée au moment de la conception, s'il s'agit d'une patiente atteinte de la maladie de Crohn, le risque de rechute est identique à celui auquel sont exposées les femmes non enceintes également atteintes de cette pathologie, alors que pour une femme enceinte touchée d'une RCH, ce risque est augmenté.

Si la MICI est active au moment de la conception, on note une aggravation dans un tiers des cas, une amélioration dans un tiers des cas, et une stabilité de la maladie dans un tiers des cas.[41]

5.4. Influence des MICI sur la grossesse.

De manière générale, les accouchements avant terme sont plus fréquents chez les patientes atteintes de ces pathologies, elles présentent également un risque accru d'hypotrophie néonatale.

Une MICI active au moment de la conception entraîne un risque élevé de fausse couche.

Si la conception intervient au cours d'une période durant laquelle la maladie est quiescente et en l'absence de survenue de poussée, la grossesse et l'accouchement se déroulent généralement de la même façon que pour une femme non atteinte de MICI.

En cas de survenue d'une poussée au cours de la grossesse, des complications à type de fausse couche spontanée, d'hypotrophie néonatale ou de prématurité sont à craindre.

Chez les patiente ayant la maladie de Crohn, il est recommandé de ne pas avoir recours à l'épisiotomie du fait de la fréquence des atteintes périnéales, c'est pourquoi, en cas d'atteinte périnéale ou rectale la césarienne est recommandée.[41]

6. Stomie digestive

Il s'agit de l'abouchement à la peau, au niveau de la paroi abdominale, d'une partie intestinale du TD. Constituée de muqueuse, elle est humide, d'aspect rouge et son toucher est indolore. Le but de la réalisation d'une stomie digestive est de permettre l'évacuation des matières fécales qui se fait dans une poche de recueil.



Apparence d'une stomie [76]

La stomie peut être provisoire dans le cas où la résection de partie atteinte de l'intestin a été réalisée et qu'il est nécessaire de mettre au repos la partie restante, jusqu'à une nouvelle intervention chirurgicale, qui permettra le rétablissement de la continuité intestinale.

Elle peut également être définitive, ce qui est plus fréquent chez les malades atteints de la maladie de Crohn que chez ceux atteints par la RCH

Parfois, dans le cadre d'une maladie réfractaire nécessitant la mise au repos d'une partie de l'intestin, la création d'une stomie sans qu'aucune ablation intestinale ne soit effectuée est possible. On parle alors de stomie de dérivation, qui est généralement réalisée dans l'attente d'un nouveau traitement, à la suite duquel le chirurgien rétablira la continuité digestive.[29][76]

6.1. Différentes stomies utilisées dans les MICI

On parle d'iléostomie quand la stomie est placée au niveau de l'iléon. Les selles recueillies sont généralement liquides et d'un volume quotidien variant de 500 mL à 1 L.

Lorsque la stomie est située au niveau du côlon gauche, on parle de colostomie gauche, les selles sont alors pâteuses ou moulée et leur volume est moindre du fait de l'absorption de l'eau dans le côlon.[29][76]

6.2. L'appareillage

4 marques se partagent ce marché, Hollister®, B BRAUN®, Coloplast® et ConvaTec®

Deux différents types d'appareillages sont disponibles, le système une pièce pour lequel le support cutané et la poche forment un seul élément et le système deux pièces où le support et la poche sont deux éléments distincts.



Appareillage une pièce[76]

Le support peut présenter une forme plane ou convexe au cas où la stomie est invaginée ou rétractée.

Il existe 3 types de support :

- A découper, pour s'adapter à la taille de la stomie.
- Prédécoupés, disponibles dans plusieurs tailles, ces supports ne doivent pas être découpés.
- Modelables ou étirables pour s'adapter à la taille et à la forme de chaque stomie.

Pour les appareillages à 2 pièces, 2 systèmes de couplages sont disponibles.

Le couplage mécanique pour lequel la poche se fixe sur le support par l'intermédiaire d'un anneau d'emboîtement et le couplage adhésif où la poche de recueil se colle sur le support par l'intermédiaire d'un anneau adhésif qui se colle sur le support.[77]



Appareillage 2 pièces à couplage adhésif[76]



Appareillage 2 pièces à couplage mécanique[76]

6.3. Choix de l'appareillage

Toujours réalisé avec le patient, il est effectué en fonction de sa morphologie, de la qualité de sa peau, du type de stomie ainsi que sa localisation, de la qualité et de la quantité des effluents. Ce choix dépend également de la dextérité du patient, de ses habitudes de vie et de ses préférences concernant le temps de port de l'appareillage.[77]

6.4. Technique de pose

En premier lieu, il faut préparer l'appareillage.

Pour un système une pièce, la préparation de la poche consiste à découper l'orifice entourant la stomie en ménageant une marge de 2 à 3 mm autour de celle-ci.

Pour un système deux pièces, c'est le support qui doit être découpé, choisi ou étiré en fonction du type de support, tout en laissant la même marge autour de la stomie.

Il faut ensuite s'occuper de la stomie elle-même. Enlever l'appareillage usagé, nettoyer la stomie et la peau péristomiale à l'eau et au savon neutre puis délicatement sécher à l'aide d'une compresse.

Enfin, pour réaliser la mise en place de l'appareillage, la première étape est de retirer le film protecteur, situé sur la poche dans un appareillage une pièce ou sur le support pour un 2 pièces.

Pour positionner la poche, il suffit de l'appliquer du bas vers le haut puis de s'assurer de sa bonne adhésivité.

Pour la mise en place du support, il faut simplement l'appliquer en le centrant autour de la stomie, ensuite coller ou enclencher la poche et vérifier la tenue correcte de l'appareillage.[76][77]

Il est recommandé de changer de poche tous les jours et, le cas échéant, le support un jour sur deux.

6.5. Suivi

Lors de chaque changement, il est important de surveiller l'état de la peau péristomiale afin de dépister des lésions ou des rougeurs éventuelles et d'inspecter la stomie pour rechercher une complication.[77]

6.6. Alimentation du patient stomisé

Aucun aliment ou boisson n'est proscrit consécutivement à la réalisation d'une stomie sauf si le chirurgien émet un avis défavorable à la consommation d'un aliment ou d'un groupe d'aliments. Plus la reprise du régime habituel est précoce à la suite de l'intervention chirurgicale, plus rapidement le système intestinal du patient présentera à nouveau un fonctionnement normal.

Néanmoins, durant le mois consécutif à la mise en place de la stomie, le fait de manger des aliments aisément digestibles favorisera le rétablissement du patient en phase de cicatrisation. Il sera préférable de cuire les fruits et légumes et d'éplucher les végétaux présentant une peau épaisse.

On constate fréquemment que le patient présente une perte d'appétit 1 à 2 mois après l'intervention, auquel cas il pourra être nécessaire d'ajouter à son régime alimentaire des CNO hypercaloriques et hyperprotéinés.

Certains aliments peuvent présenter des effets particuliers sur les effluents recueillis, c'est pourquoi pour réintroduire un aliment, il est judicieux de le consommer dans un premier temps en faible quantité, et dans le cas où il ne présente aucun effet gênant pour le patient, il pourra le consommer sans en restreindre la quantité.[76]

6.7. Sport et stomie

Dès lors que le patient a récupéré de l'intervention chirurgicale, il peut reprendre le sport. La plupart des activités sportives ne posent aucun problème, il faudra cependant éviter les sports présentant des contacts violents comme par exemple la boxe et le rugby. L'haltérophilie expose au risque de créer une hernie, elle est pour ce fait déconseillée. Dans le cas où le patient affectionne le sport pratiqué de manière intense, on lui conseillera de changer son protecteur cutané avant chaque séance du fait des contraintes subies par celui-ci au cours de l'exercice.

Il existe des accessoires de protection sous la forme d'un capuchon rigide ou de ceinture permettant de recouvrir la stomie[76]

7. Médecines complémentaires

Elles sont également appelées alternatives, douces, parallèles, traditionnelles, non conventionnelles...

Ces pratiques thérapeutiques différentes de notre médecine allopathique validée scientifiquement, sont, chez les patients atteints de MICI, un sujet de demande en expansion. L'association François Aupetit a mené l'enquête SUMMAC (Sur l'Utilisation dans les Mici des Médecines dites Associées ou Complémentaires) de décembre 2011 à mars 2012.

Des résultats significatifs ont été recueillis quant à la naturopathie, les thérapies physiques et/ou de relaxation, les médecines traditionnelles, l'homéopathie, l'utilisation de produits diététiques et la méditation. Ils ont révélé que l'utilisation de ces médecines complémentaires a une influence positive tant sur les symptômes que sur la qualité de vie, mais que les patients ayant recours à ces thérapeutiques ont tendance à arrêter leur traitement. C'est pourquoi il est important d'aborder ce sujet avec les patients atteints de MICI pour les inciter à poursuivre leur traitement en association à ces médecines complémentaires et non de remplacer leurs médicaments par ces pratiques.[29]

8. Soutien psychologique

Les MICI sont des pathologies qui, de par leur chronicité, l'imprévisibilité des poussées et le risque de survenue de complications potentiellement graves, induisent souvent une angoisse importante. Elles touchent à l'intimité du patient de par leur localisation, c'est pourquoi il arrive fréquemment que les personnes atteintes aient honte de leur maladie.

On relève deux situations particulièrement anxiogènes au cours des MICI, qui sont les périodes nécessitant le plus fréquemment la mise en place d'une psychothérapie, la découverte de la maladie et l'intervention chirurgicale visant à créer une stomie.

Lors du diagnostic, le patient est souvent jeune et en pleine activité. Les questions occupant son esprit ont généralement attiré à l'impact de sa maladie sur sa vie professionnelle et sur sa vie de couple.

La nécessité que le patient porte une stomie, qu'elle soit temporaire ou définitive, est souvent décrite comme une phase difficile de la maladie, essentiellement à cause de la modification corporelle qu'elle implique, le patient ayant l'impression de ne plus être comme avant.[45]

Le pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, peut, s'il s'agit d'un patient régulier, déceler une baisse de son moral. Il pourra lui apporter, dans les limites de sa compétence, des réponses aux questions le préoccupant, lui conseiller de contacter l'Association François Aupetit (AFA), reconnue comme une référence concernant les MICI, en lui communiquant le numéro téléphonique de MICI INFO SERVICE : 0 811 091 623 et lui proposer de consulter un psychiatre.

9. Education thérapeutique du patient (ETP)

Selon l’OMS : « L’éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient.

Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l’organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leur famille) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge pour les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie ».

L’ETP est une évolution de la prise en charge médicale, elle répond à une volonté exprimée par la grande majorité des patients, qui aspire à avoir une plus grande autonomie vis à vis de leur maladie et de leur traitement.

La preuve de son efficacité est clairement établie dans le cadre du diabète puisque les patients éduqués présentent une diminution significative des complications liées à la maladie comparativement au reste de la population diabétique. Concernant les MICI, les preuves de son efficacité sont encore à faire, cependant, il paraît évident que la connaissance par le patient, des mécanismes pathologiques de la maladie, des risques encourus à long terme et des effets indésirables des médicaments, vaut mieux que leur ignorance. De plus, le fait que la population atteinte en France soit relativement nombreuse et que les patients touchés sont souvent diagnostiqués jeunes, font des MICI un terrain idéal pour l’ETP.

Les patients atteints de MICI voient leur qualité de vie réduite, et ce essentiellement du point de vue psychologique et social. Ces deux facteurs modifient la perception de leur état de santé. Il n’est pas rare de discuter avec un patient présentant une maladie bénigne qui estime son état de santé épouvantable. Inversement, certains patients ayant une forme chronique active présentent une qualité de vie quasiment normale.

La qualité de vie des malades est généralement impactée par une perception erronée de la pathologie, souvent ressentie comme un « mal mystérieux », provoquant une diminution de l’attractivité du patient et entraînant une diminution de la fonction sexuelle.

Pour accompagner au mieux le patient, il faut en premier lieu l’aider à exprimer ses préoccupations et y répondre de manière simple et rassurante, par exemple en lui disant que sa maladie n’est pas mystérieuse et qu’on en connaît de mieux en mieux les mécanismes ou encore que le fait d’être porteur de MICI ne diminue pas l’insertion familiale.

Il faut également faire connaître les symptômes des poussées ainsi que les facteurs potentiellement déclenchants.

Le but que le patient détecte le plus précocement possible la survenue d'une poussée, alors que la maladie est dans une phase quiescente, est qu'il puisse y faire face, par exemple un malade éduqué présentant une RCH distale, pourra, lorsqu'il décèlera les symptômes d'une poussée, avoir recours à un lavement par salicylés ou par corticoïdes.

Il convient d'indiquer au patient que la prise d'antibiotique et/ou d'AINS est susceptible de favoriser la survenue d'une poussée de MICI, que l'arrêt du tabac pour RCH et sa consommation pour la maladie de Crohn sont des facteurs déclenchants.[78]

Il est important d'être capable d'apporter au patient des réponses quant à ses inquiétudes au sujet de l'évolution de sa maladie. Il s'agit le plus souvent de patients récemment diagnostiqués, n'ayant pas assimilé la totalité des informations formulées par le médecin au cours de la consultation médicale durant laquelle ils ont été informés être porteurs d'une MICI.

Les questions les plus fréquentes concernent les risques, d'être stomisé, de devoir subir une opération, de transmettre la maladie à sa descendance et de développer un cancer.

Le risque d'être stomisé est de 4 % pour les malades atteints de la maladie de Crohn et de 1,8 % chez ceux présentant une RCH.

L'opération intervient chez 38 % des patients touchés par la maladie de Crohn à 5 ans et chez 58 % à 10 ans. Dans la RCH, le risque de colectomie est 24 % à 5 ans et 36 % à 10 ans.

Dans le cas le plus courant où un seul des parents est affecté par une MICI, le risque de transmission à l'enfant est 5,2 % pour la maladie de Crohn et 1,6 % pour la RCH. Si les deux parents sont touchés, ce qui est un cas très rare, on estime le risque entre 30 % et 50 %, et quel que soit la MICI des parents, la maladie de Crohn est plus fréquente chez l'enfant.

Concernant le cancer colorectal, dans la maladie de Crohn, l'augmentation du risque relatif est quasiment négligeable par rapport à la population générale, de plus, il touche presque exclusivement les patients présentant des formes évoluant depuis plus de 8 ans dont l'atteinte colique est étendue. Ces formes susceptibles de favoriser un cancer étant bien connues, les patients les présentant auront un suivi coloscopique plus important.

Les porteurs de RCH présentent quant à eux un risque plus élevé de développer un cancer colorectal. Ce risque cumulatif s'élève à 2 % à 10 ans, 8 % au bout de 20 ans et 18 % après 30 ans d'évolution de la maladie.[35][50][78]

Des réponses à ces questions peuvent être apportées au malade par ses proches, les médias ou internet mais elles ne sont pas toujours correctes, et si elles le sont, il n'est pas certain qu'elles soient aisément compréhensibles. Ceci donne en général lieu à une surestimation du risque considéré.

Pour le professionnel de santé, il est important d'apporter des réponses claires et détaillées, car la connaissance de sa pathologie et des risques auxquels celle-ci expose favoriseront la prise en charge et la surveillance de la maladie par le patient lui-même.

A l'officine, quel que soit le niveau de connaissance à propos de ces maladies du pharmacien prenant en charge le patient atteint de MICI, il n'est pas possible de réellement pratiquer l'ETP qui requiert notamment des ateliers nécessitant la présence de plusieurs corps de métiers de la santé. C'est pourquoi dans le but d'améliorer la gestion de la maladie par le patient lui-même, il faut lui proposer de participer à un programme d'éducation thérapeutique. A Marseille, des programmes sont réalisés dans le service de gastroentérologie du Dr Jean-Charles GRIMAUD à l'hôpital Nord. Il en existe sur tout le territoire, ceux-ci sont recensés sur le site internet de l'AFA (www.afa.asso.fr), ce qui permet de trouver le programme le plus proche de la localisation géographique du patient.

III LA MALADIE COELIAQUE (MC)

La MC ou intolérance au gluten, est une entéropathie chronique auto-immune. Elle résulte de l'ingestion par un individu génétiquement prédisposé, d'un antigène fréquemment retrouvé dans l'alimentation, le gluten.

Les premières descriptions de cette pathologie ont été retrouvées dans les écrits d'Arétée de Cappadoce, médecin et savant grec ayant vécu au I^{er} ou II^{ème} siècle de notre ère. Puis à la fin du XIX^{ème} siècle, le médecin britannique Samuel Gee, considéré comme le père moderne de la MC, en décrit le tableau des manifestations gastro-intestinales comme « une sorte d'indigestion chronique », il ajouta « un régime alimentaire inapproprié pourrait être l'une des causes de la maladie ». Ce n'est qu'à la fin de la 2^{ème} guerre mondiale que le pédiatre Whillem-Karel Dicke observa que la pénurie de blé aux Pays-Bas pendant la guerre avait provoqué une chute significative du taux de mortalité des enfants et, dès qu'il fut à nouveau disponible, le taux de mortalité remonta rapidement jusqu'au même niveau qu'avant la guerre. A la suite de ces observations, des scientifiques étudièrent les divers composants du blé et identifièrent la fraction responsable de la maladie, le gluten.[79]

A Le gluten

Il s'agit d'un ensemble complexe de protéines retrouvé dans les caryopses (grains) de blé, et des autres céréales qui appartiennent à la famille des Poacées.

Plus précisément, le gluten est la masse protéique restante après extraction de l'amidon, et constitue environ 80 % des 9 à 10g de protéines contenu dans 100g de farine.

On distingue 2 fractions composant le gluten :

-Les gluténines, grosses protéines solubles dans les solutés basiques, qui ne sont pas toxiques pour les patients atteints de MC.

-Les prolamines, d'une taille mille fois inférieure à celle des gluténines et solubles dans l'alcool, représentant la fraction toxique du gluten.

Les prolamines sont présentes dans toutes les céréales. Celles ayant fait l'objet du plus d'études sont les prolamines du blé, dénommées gliadines, qui ont permis de démontrer in vitro, sur des fragments de muqueuse intestinale, que ce qui induit la toxicité des prolamines chez les cœliaques est représenté par deux séquences d'acides aminés particulières. Ces séquences sont retrouvées cinq fois dans l' α -gliadine, prolamine prépondérante du gluten de blé.

Des prolamines d'autres céréales possèdent ces séquences et sont donc toxiques, il s'agit des sécalines issues du seigle et des hordénines contenues dans l'orge.

A l'inverse ces séquences peptidiques toxiques ne sont pas retrouvées dans le maïs et dans le riz, qui sont donc bien tolérés par les intolérants au gluten.[80]

B Epidémiologie

C'est à la fin des années 80 et au début des années 90 que les premières études épidémiologiques concernant la MC ont été menées. Ces études prenaient en compte les formes symptomatiques ayant une présentation clinique classique, pour laquelle sont associés un syndrome de malabsorption à des signes digestifs dont l'intensité peut être variable. A cette époque, les valeurs observées pour la prévalence étaient 46/100000 habitants au Danemark, 96/100000 en Suède et 13/100000 en Hollande. On sait désormais que ces chiffres étaient sous-estimés, ce qui est dû au fait de la non prise en compte, à l'époque, des formes frustes, silencieuses et latentes, qui représentent à elle trois la majorité des cas diagnostiqués de nos jours.

C'est grâce à l'apparition à la fin des années 90, des dépistages effectués par le biais d'outils sérologiques, que les formes atypiques, pauci-symptomatiques et silencieuses de la maladie peuvent aujourd'hui être dépistées.

Les études séro-épidémiologiques récentes évaluent la prévalence entre 0,5 % et 1 % en Europe et aux états-unis soit environ dix fois plus que lors des premières études réalisées dans le cadre de cette pathologie.

La MC touche principalement les individus de type caucasien et exceptionnellement les asiatiques et les noirs africains. Les Nord-Africains quant à eux, présentent une prévalence proche de celle observée en Europe.

Le sex-ratio de l'intolérance au gluten est défavorable aux femmes, puisqu'elles représentent 2/3 à 3/4 des cœliaques.

On note deux pics de fréquence de révélation de la MC, un dans l'enfance et un à l'âge adulte, souvent entre 20 et 40 ans.

Une récente étude menée chez des enfants génétiquement prédisposés, a révélé qu'à l'âge de 3 ans, la maladie était développée chez 80 % des enfants ayant consommé du gluten dès 6 mois et chez seulement 20 % des enfants pour lesquels le gluten a été introduit à 1 an. Ainsi, la date d'introduction du gluten pourrait influencer l'âge de révélation de la maladie.[81][82]

C Physiopathologie

Durant les 30 dernières années, les connaissances scientifiques concernant la physiopathologie de la MC ont considérablement évolué, tant sur l'implication de facteurs génétiques que concernant les facteurs environnementaux susceptibles de favoriser l'apparition de cette pathologie, mais certains points restent à éclaircir grâce à de futures recherches.

1. Facteurs génétiques

Leur implication a été suspectée grâce des études de concordance entre jumeaux et à la constatation d'agrégation familiale. Chez les parents au premier degré de sujets atteints, la fréquence de la MC est 10 %, alors qu'elle est de l'ordre d'1 % dans la population générale. Le taux de concordance entre jumeaux monozygotes se situe entre 70 % et 90 %, quand celui des jumeaux dizygotes est entre 10 % et 30 %.[83]

1.1. Gènes de la région HLA (Human Leucocyte Antigen)

Les antigènes du CMH de classe II (Complexe Majeur d'Histocompatibilité), ou HLA de classe II, sont les facteurs génétiques les plus connus de la MC.

Ils sont codés par les gènes de la région HLA-D située sur le chromosome 6 qui présente 3 sous-régions, HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR. Ce sont des hétérodimères composés de chaînes polymorphes α et β codées par la sous région HLA-DQ.

Environ 90 % des cœliaques expriment une molécule du CMH de classe II de type DQ2, codée par les allèles DQ α 1*0501-DQ β 1*0201.

Les 10 % de patients atteints de MC n'exprimant pas le CMH II-DQ2, présentent la molécule du CMH de classe II de type DQ8, codée par les allèles DQ α 1*0301-DQ β 1*0302.

On sait que 20 % à 30 % de la population d'origine caucasienne porte l'haplotype DQ2, cette prédisposition génétique ne suffit donc pas à développer la MC.

La différence de risque entre jumeaux monozygotes et dizygotes présentant la même molécule du CMH II, indique que d'autres gènes n'appartenant pas au système du CMH interviennent dans la susceptibilité à la maladie.[84]

1.2. Gènes non issus de la région HLA

De nombreuses études ayant pour objectif de mettre en évidence avec certitude, de nouvelles régions chromosomiques de susceptibilité à la MC ont échoué. Ceci laisse penser que chacun des gènes impliqués présente une influence mineure sur la maladie.

Sur les 4 principales études menées concernant l'implication du gène CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4), qui intervient dans la régulation et l'activation des LT, et donc dans la réponse immune, 3 ont décrit une association de la maladie avec un polymorphisme particulier de ce gène, favorisant l'apparition de la MC.[84]

2. Facteurs environnementaux

Outre le gluten, indispensable au développement de la pathologie, d'autres facteurs environnementaux sont susceptibles de favoriser le déclenchement de la MC, ou au contraire, de le prévenir.

2.1. Introduction du gluten lors de la diversification alimentaire du nourrisson

Une étude menée en Suède, évaluant l'impact d'une recommandation nationale ayant eu cours entre 1985 et 1987, concernant une augmentation de l'apport en gluten au cours de la diversification de l'alimentation du nourrisson, a démontré que cette pratique a provoqué une augmentation de la fréquence de survenue de la maladie par un facteur trois chez les enfants de moins de 2 ans. Puis, entre 1995 et 1997, cette fréquence a rapidement décliné pour retrouver son niveau initial. Il en a donc été déduit que cette fréquence est directement liée aux quantités de gluten absorbées durant la diversification de l'alimentation du nourrisson.

C'est pourquoi les recommandations actuelles conseillent d'introduire le gluten entre 4 et 6 mois, toujours en faibles quantités en poursuivant si possible l'allaitement maternel durant cette période.[85][86][87]

2.2. Allaitement

Grâce à des études rétrospectives, il a été établi que les patients atteints de MC ont en moyenne été allaités moins longtemps que les sujets non intolérants au gluten. Il en a été déduit que l'allaitement maternel pourrait présenter un effet protecteur vis-à-vis de cette pathologie.

De ce fait, dans les familles où un enfant est intolérant au gluten, il est fortement recommandé à la mère d'allaiter le ou les suivants.[84]

2.3. Infections intestinales

Une hypothèse ancienne consistant à considérer que du fait de la similitude entre certains peptides de gliadine et un adénovirus, cette infection intestinale pouvait avoir un rôle déclenchant dans la MC. Cette hypothèse n'a jamais été confirmée, cependant, devant l'observation plus fréquente que dans la population générale de la survenue de MC chez des patients traités par interféron α (cytokine produite lors d'infections virales), et aussi grâce à la détection d'interféron α dans l'intestin de patients cœliaques, la théorie considérant les infections intestinales comme facteur favorisant au déclenchement de la MC se voit renforcée. L'interféron α présentant des effets immunomodulateurs pourrait contribuer à la rupture de tolérance orale vis-à-vis du gluten.[84]

3. Pathogénie de la MC

3.1. Prérequis

La caractéristique la plus évidente de la MC est la réponse immunitaire anormale vis-à-vis des prolamines du gluten. La gliadine, prolamine issue du blé, étant la plus consommée et la plus étudiée, je décrirai les mécanismes en termes de réaction à la gliadine, sachant qu'ils sont comparables, quelle que soit la prolamine toxique pour les cœliaques considérés.

Cette réponse immunitaire a été mise en évidence grâce à des prélèvements réalisés au niveau d'infiltrat lymphocytaire de la lamina propria chez des patients cœliaques.

Au sein de la population hétérogène de lymphocytes prélevée, des clones capables de reconnaître spécifiquement des résidus peptidiques issus du gluten ont été isolés, il s'agit des LT $CD4^+TCR\alpha\beta^+$.

Ces clones produisent de grandes quantités d'IFN- γ , cytokines capables d'activer in situ les LT cytotoxiques responsables de l'immunité à médiation cellulaire.

Certains d'entre eux seraient susceptibles de sécréter d'une part, de l'IL-4 de l'IL-5 et de l'IL-6, cytokines orientant la différenciation des LT 4 en LTh2, favorisant ainsi l'immunité humorale et d'autre part de l'IL-10 et du Transforming Growth Factor β (TGF- β), cytokines contribuant à la différenciation des LB. De ce fait, les LT $CD4^+TCR\alpha\beta^+$ contribueraient à l'activation et à la différenciation de LB produisant des anticorps anti gliadine.

De plus, des études ont montré que les LT $CD4^+TCR\alpha\beta^+$ isolés de patients cœliaques exprimant le CMH II-DQ2 n'ont la capacité de reconnaître les peptides issus du gluten que s'ils sont présentés par une molécule CMH II-DQ2, alors que les clones lymphocytaires issus de patients cœliaques n'exprimant pas CMH II-DQ2 mais exprimant CMH II-DQ8 ne pourront proliférer que si ces mêmes peptides sont présents par une molécule CMH II-DQ8.

En outre, il est clairement établi que le processus de désamidation transformant des résidus glutamines issus de la gliadine, en acide glutamique, renforce et entretient la réponse immunitaire T CD4 spécifique du gluten, puisque les molécules CMH II-DQ2 et CMH II-DQ8 présentent une plus grande affinité pour les peptides portant des résidus chargés négativement.

Cette désamidation est catalysée par une enzyme nommée la transglutaminase tissulaire (TGT), dont l'activité enzymatique exacerbée chez les patients cœliaques a été décrite depuis longtemps, mais ce n'est qu'en 1997 que l'équipe de Dieterich a formellement démontré que la TGT était un antigène cible majeur, reconnu par les Ac anti-endomisium (ou anti-TGT).

Il apparaît que la production d'Ac anti-TGT est dépendante de l'exposition au gluten.

L'hypothèse la plus couramment admise considère que la capacité de la TGT de se coupler à des peptides issus de gliadine, qu'ils soient désamidés ou pas, formerait des néo-antigènes où la gliadine jouerait un rôle de protéine porteuse. Le complexe TGT-gliadine serait apprêté par les Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA), surtout les cellules dendritiques, et présenterait des peptides issus de gliadine aux LT $CD4^+TCR\alpha\beta^+$. Ces LT 4 spécifiques interagiraient avec les LB autoréactifs dirigés contre la TGT, ce qui permettrait d'entretenir la production d'anticorps.[81][84][88]

3.2. Mécanisme physiopathologique

Bien que les processus amenant une rupture de tolérance vis-à-vis de la gliadine et de la TGT restent à préciser, je me propose de vous présenter le déroulement schématique de la réponse immune aboutissant à la destruction des villosités intestinales communément admis.

Lors de la digestion, le gluten franchit l'épithélium intestinal du fait de sa perméabilité accrue suite à un processus inflammatoire intercurrent. Il pourrait également être transloqué via les cellules M situées au niveau des plaques de Peyer.

Au niveau du chorion, la TGT, dont la production augmente en cas d'inflammation, désamide certains résidus glutamine de peptides issus de la gliadine.

Des peptides issus provenant de la gliadine, essentiellement ceux ayant subi une désamidation, sont présentés au LT $CD4^+TCR\alpha\beta^+$ au sein de molécules CMH II-DQ2 ou

CMH II-DQ8. L'activation de ces lymphocytes spécifiques entraîne une réponse mixte Th1 et Th2.

La réponse Th1, stimulée par la production de TNF- α et d'IFN- γ issus des LT CD4⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺ aboutit à l'activation des lymphocytes intra épithéliaux (LIE) LT CD8⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺, qui seraient responsables de la destruction des villosités intestinales.

La réponse Th2 conduit à la production d'anticorps d'isotype IgA et IgG, anti-TGT et antigliadine.

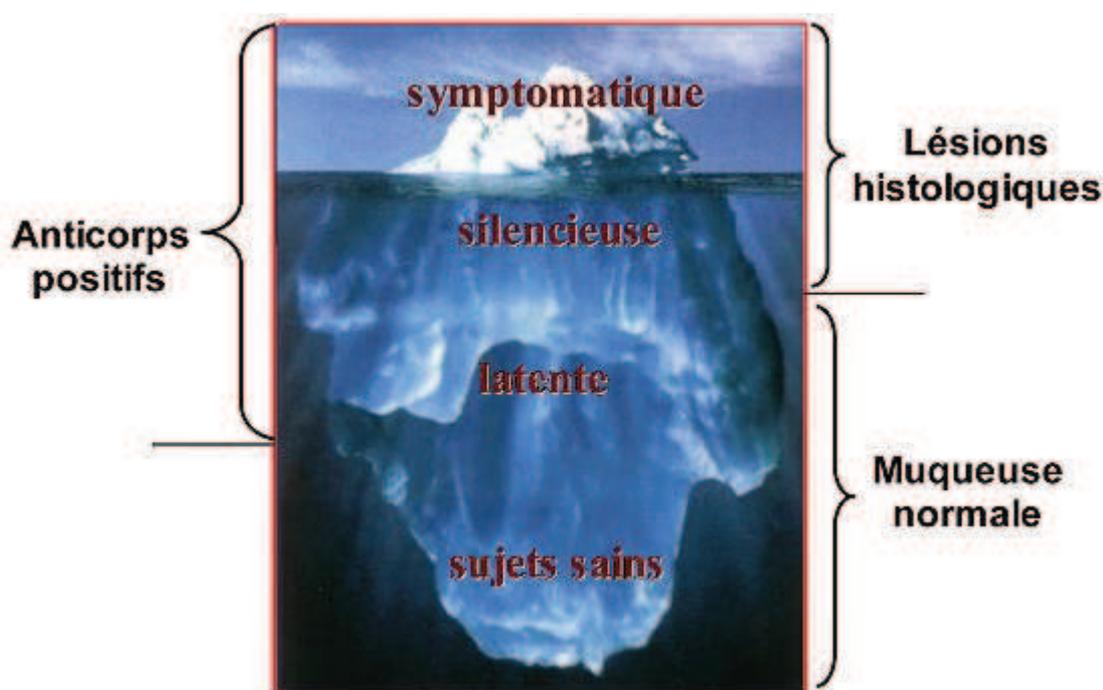
La TGT est primordiale à l'activation du TGF- β , cytokine stimulant la différenciation de l'épithélium intestinal ainsi que la maturation de la matrice extracellulaire. Les Ac anti-TGT pourraient restreindre l'activité de la TGT, ce qui potentialiserait l'atrophie villositaire.[81][84][88]

D Manifestations de la MC

Les 4 différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten sont classées en fonction de l'intensité des signes cliniques, immunologiques, histopathologiques en présence d'un marqueur génétique spécifique de la maladie.

Par ordre décroissant d'intensité, on retrouve :

- Les formes symptomatiques également appelées classiques
- Les formes pauci-symptomatiques ou atypiques
- Les formes asymptomatiques ou silencieuses
- Les formes latentes



Modèle de l'iceberg dans la maladie cœliaque [89]

Seules les formes classiques et atypiques seront évoquées car elles présentent un retentissement clinique et sont donc les seules qui, de par leurs manifestations peuvent évoquer une MC.

Les manifestations de la maladie sont digestives et extra-digestives. Les signes cliniques extra-digestifs qui ne sont pas induits par la malabsorption seraient liés à la présence de la TGT dans de nombreux tissus.[90]

1. Chez l'enfant

1.1. Les formes classiques

Ce sont les plus rapidement diagnostiquées du fait de leur forme typique.

Elles débutent quelques semaines après l'introduction du gluten et se caractérisent par des diarrhées, l'enfant devient triste, anorexique, apathique et sa courbe staturo-pondérale se rompt d'abord en poids puis en taille. Son abdomen se distend et augmente en volume de par les ballonnements, le pannicule adipeux régresse fortement, on parle alors de « fesse triste ».

Une « crise cœliaque » peut survenir, il s'agit d'une décompensation aiguë mêlant diarrhée, vomissement et déshydratation.[91]

1.2. Les formes atypiques

Ce sont les plus fréquentes passé l'âge nourrisson et sont les conséquences de la malabsorption chronique induite par la MC.

Le tableau suivant récapitule les principaux symptômes pouvant évoquer une forme atypique de maladie cœliaque chez l'enfant. D'après[90]

Signes digestifs	Signes extra-digestifs
Ballonnement abdominal	Anémie par carence martiale
Diarrhée chronique	Retard de croissance
Constipation	Ostéoporose
Douleurs abdominales	Hippocratisme digital
Vomissement	Douleurs osseuses
Ulcérations intestinales	Fractures
invagination	Anorexie
	Apathie
	Tétanie
	Hypoplasie de l'émail dentaire

Si chacun de ces éléments pris isolément doit faire évoquer une MC, au vue du manque de spécificité de certains, plus particulièrement les douleurs abdominales et la constipation, cela pose un problème évident pour cibler le dépistage sur une population à risque, surtout que le risque associé à chacun de ces signes n'est pas déterminé.

Des études épidémiologiques futures réalisées à l'aide de tests sérologiques pourraient permettre de déterminer le risque associé de MC dans chacune de ces situations.

2. Chez l'adulte et l'adolescent

2.1. Les formes classiques

Bien qu'elles soient minoritaires, les symptômes permettant de détecter ces formes sont directement liées à la malabsorption au niveau de l'intestin grêle qui est induite par cette pathologie.

Les signes cliniques présentés sont : diarrhée avec stéatorrhée, amaigrissement, dénutrition, asthénie et douleurs abdominales.

Des anomalies biologiques sont également observées, à savoir : une anémie par carence en fer, folates et vitamine B12, un déficit en facteurs II VII et X de la coagulation (qui font partie des facteurs vitamino-K dépendants), une hypoalbuminémie, une hypocalcémie, une hypomagnésémie et un déficit en zinc.[82]

2.2. Les formes atypiques

Formes actuellement les plus diagnostiquées, elles peuvent être évoquées au décours de l'observation d'un grand nombre de symptômes dont les principaux sont résumés par le tableau ci-dessous. D'après[82]

Type de symptômes	Signes observés
Digestifs	Diarrhée, douleurs abdominales, amaigrissement.
Cutanéo-muqueux	Alopécie, aphtose buccale, purpura.
Génitaux	Aménorrhée pouvant être primaire ou secondaire, puberté tardive, ménopause précoce, infertilité, fausse couches, hypotrophie fœtale.
Neuromusculaires	Crampes, tétanie, atrophie musculaire, ataxie, neuropathie périphérique, épilepsie.

Ostéo-articulaires	Douleurs osseuses, ostéoporose, fracture spontanée, arthrite.
Biologiques	Anémie par carence en fer, vitamine B9 et B12, déficit en facteurs vitamino-K dépendants, hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, déficit en zinc, thrombocytose, plus rarement thrombopénie, élévation des transaminases.

Chez l'adulte en particulier, mais également chez l'enfant, la majorité des cas de MC diagnostiqués aujourd'hui n'ont pas une présentation classique de la maladie. Devant la difficulté à définir uniquement à l'aide de la symptomatologie, qu'il s'agit avec certitude d'une intolérance au gluten, des examens complémentaires sont nécessaires pour établir le diagnostic de MC.

E Diagnostic

En cas de suspicion d'une MC suite à des signes cliniques pouvant évoquer la maladie, ou en cas d'existence de cas d'intolérance au gluten au sein de la famille du patient, le diagnostic s'appuie sur la combinaison d'arguments cliniques, sérologiques et histologiques.

Les symptômes de la maladie ayant été évoqués dans la partie « manifestations cliniques », sont souvent à l'origine de la recherche du diagnostic de certitude, c'est pourquoi je détaillerai dans cette partie uniquement les arguments sérologiques et histologiques.

1. Critères sérologiques

Dans un échantillon sanguin veineux prélevé au pli du coude, on recherche des auto-anticorps produits au cours de la maladie. Ceux-ci sont impliqués dans l'inflammation de l'intestin ainsi que dans la destruction de cellules intestinales.

Dans ce cadre, les anticorps anti-réticuline de type IgA, les anticorps anti-gliadine de types IgA et IgG, les anticorps anti-endomysium de types IgA et IgG, et les anticorps anti-transglutaminase de types IgA et IgG peuvent être détectés. D'après un rapport émanant de la Haute Autorité de Santé datant de 2007, au vue du manque de spécificité et de sensibilité des tests sérologiques visant à détecter les anticorps anti-gliadine et anti-réticuline, la HAS estime que « seule la recherche des anticorps anti-endomysium et des anticorps anti-transglutaminase a sa place dans le diagnostic de la maladie cœliaque. », et publie ceci dans une fiche de bon usage des technologies de santé en juin 2008.[92]

2. Critères histologiques

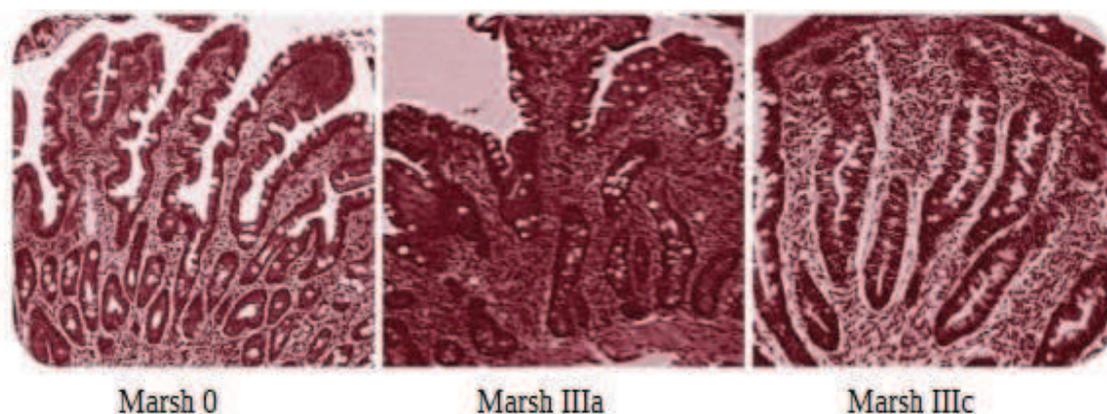
Après obtention de tests sérologiques positifs, des biopsies de l'intestin grêle sont alors indiquées car elles seules permettent de confirmer le diagnostic de MC avec certitude et donc d'effectuer la mise en place du régime sans gluten (RSG).

On réalise 4 ou 6 biopsies étagées au niveau de l'intestin grêle du patient.

L'aspect typique d'une biopsie intestinale réalisée chez un patient cœliaque dans un but diagnostic associe, une atrophie villositaire, une augmentation du nombre des lymphocytes intraépithéliaux (LIE), une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion.

Pour apprécier l'importance des lésions histologiques au cours de la maladie cœliaque on utilise la classification de Marsh résumée dans le tableau suivant.[93]

Marsh 0	Muqueuse normale, rapport hauteur des villosité/profondeur des cryptes (V/C) >2 à 3
Marsh I	Augmentation isolée des LIE
Marsh II	Augmentation des LIE associée à une hyperplasie des cryptes sans atrophie
Marsh IIIa	Atrophie villositaire partielle, $2 < V/C > 1$
Marsh IIIb	Atrophie villositaire sub-totale, $1 < V/C$
Marsh IIIc	Atrophie villositaire totale, disparition totale des villosités (aspect de muqueuse plate.



Aspect histologique de la muqueuse du grêle[94]

On estime que la présence d'anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase associée à une atrophie villositaire permet un diagnostic de « quasi-certitude » d'intolérance au gluten.

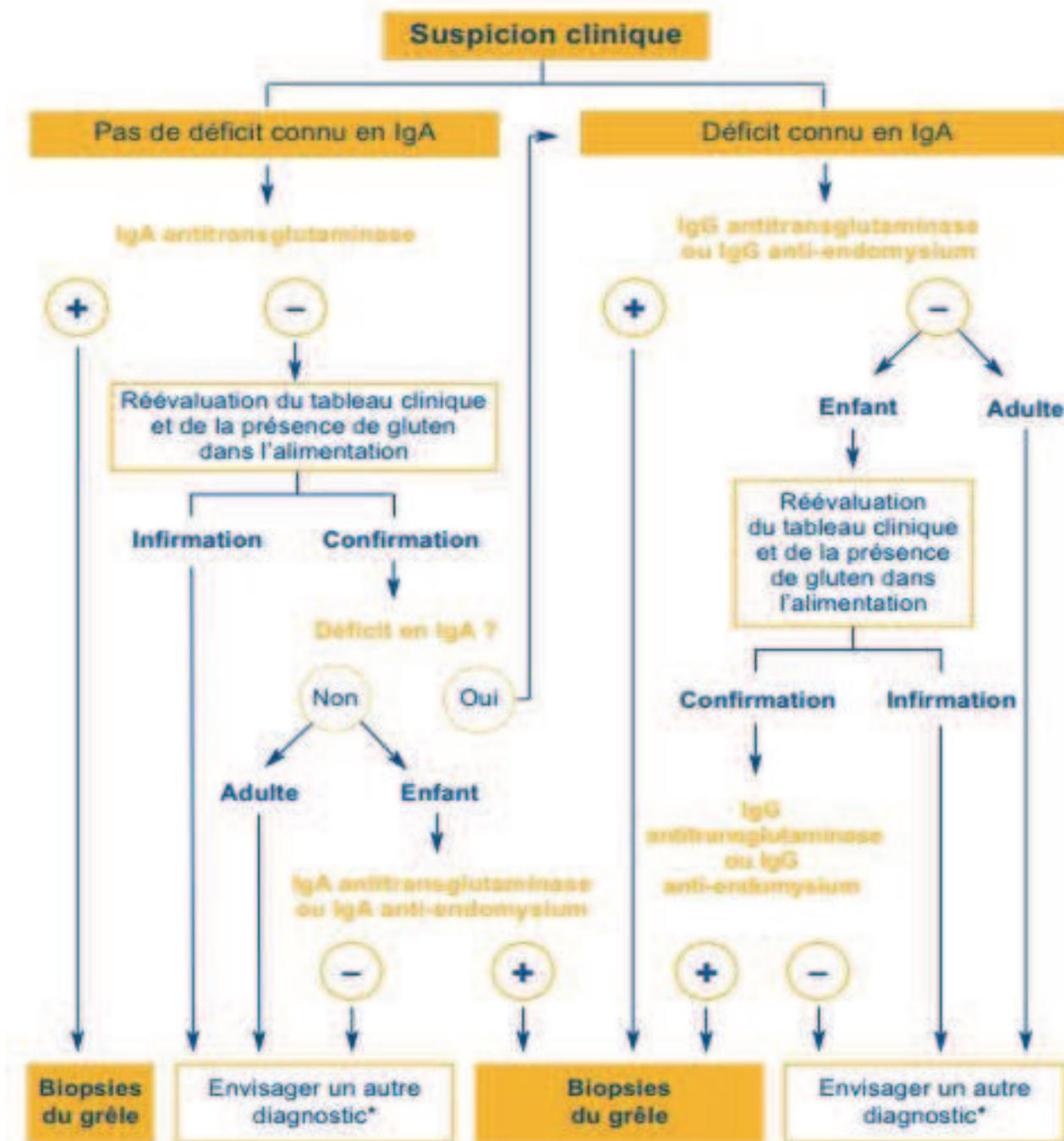
De nos jours, pour affirmer le diagnostic de MC, seule est valable l'observation de la réparation des lésions histologiques consécutives à l'éviction du gluten de l'alimentation.

Auparavant, on effectuait une épreuve de rechute par la réintroduction du gluten dans l'alimentation chez un sujet suivant un RSG, mais cette épreuve n'est plus nécessaire pour affirmer le diagnostic de MC.[93]

3. Arbre décisionnel

La démarche diagnostique de la MC édictée par la HAS, diffère selon que le patient présente un déficit en IgA ou pas. Ce déficit est présent chez 2,5 % des cœliaques soit 10 à 15 fois plus que dans la population générale.[81]

Cette démarche s'articule de la manière suivante sur la base de la présence de symptômes évoquant la MC.



Arbre décisionnel du diagnostic de la maladie cœliaque[92]

F Complications

Je traiterai dans ce paragraphe, les principales complications successives à la MC en différenciant les complications directes, indirectes et malignes.

1. Complications directes

Elles sont directement liées à l'entéropathie au cours de la MC

1.1. La dénutrition

Elle se présente par l'association de diarrhées majeures associées à de l'anorexie, un amaigrissement, un déficit musculaire, une hypoalbuminémie ainsi que de multiples carences. Il s'agit là de la complication historique de l'intolérance au gluten, mais elle n'est quasiment plus observée de nos jours car elle est caractéristique des formes évoluées de la maladie[95]

1.2. Troubles de croissance

Chez l'enfant le retard staturo-pondéral est parfois révélateur de la maladie. Après la mise en place du RSG, la croissance redevient rapidement normale. Les enfants cœliaques qui suivent avec assiduité ce régime présenteront une taille adulte normale.

Les adultes diagnostiqués tardivement, et, qui au cours de l'interrogatoire, affirment avoir eu dans l'enfance des symptômes digestifs évocateurs de MC présentent une taille diminuée. On estime ce défaut de croissance à environ 10 cm chez les hommes.[95]

1.3. Carences en vitamines et minéraux.

On observe chez 20% des cœliaques une carence en vitamine K de laquelle découle un allongement du temps de prothrombine, favorisant la survenue d'accidents hémorragiques.

Des carences dans les autres vitamines liposolubles sont généralement associées à une malabsorption sévère, tout comme le déficit en minéraux tels que le cuivre et le zinc.

Il existe également un risque particulier de carence en vitamine du groupe B chez le cœliaque sous RSG, du fait de la suppression des céréales alimentaires de l'alimentation.[95]

1.4. Complications hématologiques

50 % des cœliaques présentent une carence en vitamine B12 et 75 % sont carencés en vitamine B9, ce qui se répercute sur l'hématopoïèse en provoquant macrocytose neutropénie et thrombopénie. Quand les patients touchés par ces carences ne sont pas supplémentés, il s'ensuit une anémie macrocytaire à laquelle peuvent s'ajouter des manifestations neurologiques ainsi que des troubles de l'humeur.

D'autre part, les intolérants au gluten présentent un risque élevé de carence martiale de par le fait d'une absorption digestive de fer déficitaire et aussi par le biais de son exsudation exacerbée au niveau des entérocytes. Ceci conduit dans un premier temps à une hypoferritinémie, entraînant de l'asthénie et pouvant entraîner un syndrome dépressif, qui sans correction découle sur une anémie microcytaire.[95]

1.5. Hyposplénisme

Détecté grâce à la présence de corps de Howel Jolly associée à une hyperplaquettose, il est présent chez 30 % des cœliaques et favorise la survenue d'infections, ce qui justifie les vaccinations anti-grippale et antipneumococciques.[95]

1.6. Complications osseuses

L'ostéoporose est plus de quinze fois plus fréquente chez les intolérants au gluten que dans la population générale, ce qui provoque une augmentation du risque fracturaire. Ce risque persiste toute la vie, et ce même de nombreuses années après que le diagnostic ait été posé. Néanmoins, l'observance d'un RSG permet de faire régresser les anomalies de l'ostéodensitométrie et permet de réduire le risque de fracture par rapport aux patients ne suivant pas de RSG.

Plus rarement, les patients cœliaques peuvent être atteints de rachitisme et d'ostéomalacie, qui sont les conséquences d'une carence profonde et prolongée en vitamine D.[95]

2. Complications indirectes

Concernant ces complications, le lien de cause à effet avec le gluten est moins clairement établi, cependant les données cliniques et épidémiologiques recueillies laissent peu de place au doute quant à l'implication de la MC dans ces affections.

2.1. Diminution de la fécondité

Les intolérantes au gluten ne suivant pas un régime sans gluten, présentent un risque majoré de retard pubertaire, d'aménorrhée secondaires et de ménopause précoce. Elles présentent un taux de fausses couches spontanées de 15 % contre 6 % dans la population générale, leur fertilité moyenne est abaissée à 1,9 au lieu de 2,5 dans le reste de la population, et les nouveaux nés de ces patientes ont plus fréquemment un petit poids de naissance.

Chez la cœliaque adulte, l'observance attentive du RSG fait chuter à la fois le risque de fausses couches et de petit poids de naissance du nouveau-né.[95]

2.2. Augmentation du risque cardiovasculaire

Comparativement à la population générale, les patients atteints de MC présentent un risque deux fois plus élevé d'accidents cardiovasculaires, et ce bien que la proportion de fumeurs soit plus faible chez les cœliaques que dans le reste de la population.

Les intolérants au gluten ont souvent une cholestérolémie plus basse que la population générale, mais c'est essentiellement « le bon cholestérol » (fraction HDL), qui est diminué.

On note également une hyperhomocystéinémie présente chez 20 % des cœliaques alors qu'elle ne touche que 5 % du reste de la population. Ceux-ci pourraient partiellement expliquer l'augmentation du risque cardiovasculaire.

La mise en place d'un RSG permet une réduction de l'hyperhomocystéinémie mais son effet sur la prévalence des accidents cardiovasculaires est insuffisamment documenté.[95]

2.3. Complications neuropathiques

Touchant entre 6 et 10 % des cœliaques, elles sont généralement dues à un processus inflammatoire et ne régressent pas sous RSG.

Les plus fréquemment retrouvées sont l'ataxie cérébelleuse, la comitialité, les neuropathies périphériques, la démence progressive et la leucoencéphalopathie multifocale.

L'épilepsie est la complication neurologique la plus fréquente de la MC, elle est fréquemment associée à des calcifications cérébrales. En outre, chez les patients épileptiques réfractaires au traitement conventionnel de la comitialité, la fréquence de l'intolérance au gluten est 10 fois plus élevée.

Du fait de la présence d'anticorps antigangliosides chez les patients atteints d'ataxie cérébelleuse, on estime que son origine est auto-immune.[95]

2.4. Colite microscopique

Il s'agit d'une diarrhée hydrique associée à un infiltrat inflammatoire de la muqueuse colique avec hyperlymphocytose intraépithéliale. Les cœliaques présentent un risque de développer cette pathologie huit fois supérieur à la population générale. Elle est généralement diagnostiquée alors que le patient respecte le RSG mais que la diarrhée persiste, par la réalisation d'une coloscopie et de multiples biopsies.[95]

2.5. Hépatopathie

L'élévation des transaminases est fréquente, on la retrouve chez un cœliaque non traité sur 2. Au cours de la MC, deux types d'atteintes hépatiques pourraient en découler, l'hypertransaminémie cryptogénétique qui prédomine et les hépatopathies auto-immunes telles que la cirrhose biliaire primitive, l'hépatite auto-immune et la cholangite sclérosante, qui sont beaucoup moins fréquentes.[95]

3. Complications malignes

Ce sont les principales responsables de la mortalité plus élevée chez les cœliaques que dans le reste de la population, essentiellement les cancers digestifs et les lymphomes.

3.1. Cancers digestifs

Les carcinomes de l'œsophage sont 2,3 fois plus fréquents chez les cœliaques, ceux de l'oropharynx 4,2 et les hépatocellulaires 2,7 fois plus fréquents. L'adénocarcinome de l'intestin grêle et le cancer du côlon présentent quant à eux un risque relatif de 1,5. L'adénocarcinome du pancréas est lui aussi plus courant chez les intolérants au gluten. Le cancer du sein, au contraire voit son risque relatif abaissé à 0,3.[95]

3.2. Lymphomes

Selon les études, les cœliaques présentent 3 à 80 fois plus de risques de les développer. Il faut néanmoins différencier les lymphomes non hodgkiniens B non spécifiques, le lymphome T intestinal ou EATL (enteropathy-associated T cell lymphoma) et le lymphome cryptique. Je traiterai également la sprue réfractaire, affection qui bien qu'elle ne soit pas maligne peut être la première présentation du lymphome cryptique.[95]

3.2.1. Lymphomes B

Les cœliaques présentent un risque accru de lymphomes B non-hodgkiniens, que leur localisation soit intestinale ou non. Le risque de lymphome hodgkinien est lui aussi plus élevé que dans la population générale.

Au total, les patients intolérants au gluten ont 5 fois plus de risques de lymphomes. Grâce à des études prospectives, il a été établi que les parents du premier degré non cœliaques encourent le même risque, ce qui évoque une participation génétique importante dans le développement des lymphomes.[95]

3.2.2. Sprue réfractaire (SR)

Elle est définie comme l'absence d'amélioration clinique associée à la persistance de l'atrophie villositaire malgré la conduite rigoureuse du RSG durant 1 an, en l'absence de lésion maligne macroscopique.

Il existe 2 formes de cette complication, la SR de type 1(SR1) et de type 2(SR2). La différence entre ces 2 formes réside dans le fait que les LIE sont normaux dans la SR1, alors que dans la SR2, les LIE sont issus d'une prolifération monoclonale attestant d'un lymphome cryptique.

Dans la SR2, le risque évolutif est la transformation en lymphome T invasif et la survie à 5 ans est de 44 %.

Dans la SR1, le risque de développer un lymphome T invasif est beaucoup plus faible et le taux de survie à 5 ans s'élève à 93 %.[95]

3.2.3. Lymphome T intestinal associé à une entéropathie (EATL)

Plus fréquent chez l'homme aux alentours de 60 ans, le lymphome T est une complication gravissime de la MC. Favorisée par une mauvaise observance du RSG, son pronostic est exécrable avec un taux de survie inférieur à 20 % à 30 mois.[95]

G Régime sans gluten et recherches en cours.

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement permettant aux cœliaques de consommer du gluten sans risque de voir apparaître ses effets toxiques. Bien que d'autres pistes soient explorées, la seule solution pour éviter aux intolérants au gluten de développer ces effets néfastes est le RSG.

1. Le régime sans gluten.

Ce régime astreignant nécessite son explication par un diététicien rompu à cette prise en charge.

Il consiste en l'éviction de toute denrée contenant du blé, de l'orge ou du seigle, dont les prolamines sont toxiques pour les cœliaques.

Ces céréales doivent être remplacées par du riz, du maïs ou même de l'avoine qui était considérée toxique dans le passé du fait de la fréquente contamination de cette dernière par du blé.

Pour les aliments contenant moins de 20mg de gluten par kg produits, dits sans gluten, et uniquement dans le cadre de la maladie cœliaque, il existe une prise en charge financière partielle de ces aliments par la sécurité sociale.

Lors de sa mise en place, il nécessite fréquemment une supplémentation en fer, calcium, folates et en vitamine D.[96]

2. Les bienfaits du RSG pour les cœliaques.

Il permet généralement de faire régresser le syndrome de malabsorption, d'améliorer les symptômes digestifs tels que les douleurs abdominales, les ballonnements et les diarrhées, de réduire l'anémie et de limiter l'aphtose buccale.

A la suite d'un an de RSG suivi rigoureusement, la régression de la déminéralisation osseuse, qu'elle soit partielle ou totale, intervient chez 80 % des patients, l'élévation des transaminases liée à la MC régresse totalement dans 90 % des cas.

Il a même été observé quelques améliorations spectaculaires d'hépatopathies sévères associées à la MC, nécessitant a priori une transplantation hépatique.

Concernant les troubles de la reproduction, bien que l'efficacité du RSG ne soit pas prouvée, leur amélioration a été décrite.

Parmi les troubles neurologiques induits par la MC, l'ataxie et les neuropathies périphériques semblent être réduites sous RSG.

La régression de l'atrophie villositaire, quant à elle est moins rapide que l'amélioration clinique générée par la conduite du RSG, elle nécessite habituellement 6 mois à 2 ans. Ce régime permet également de réduire en partie le risque de complications malignes.

Dans le but de limiter l'apparition ou la réapparition des affections précitées, l'éviction du gluten doit être réalisée avec la plus grande rigueur et cette préconisation est valable durant toute la vie du patient.[96]

3. Recherches en cours

3.1. Développement d'un blé sans gluten.

Au début de l'année 2014, Acadia Biosciences, entreprise américaine de technologies agronomiques a perçu environ 2 millions de dollars de subvention dans le but de rechercher des variétés de blés dont la teneur est naturellement faible en gluten et ainsi produire un blé sans gluten, en collaboration avec l'université de Tulane en Nouvelle-Orleans.[97]

3.2. Futurs traitements

Plusieurs molécules adoptant des stratégies diverses pour lutter contre les méfaits du gluten chez les cœliaques sont en cours de développement.

Alvine Pharmaceuticals, entreprise Américaine produit une combinaison de 2 protéases nommée ALV-003, réputée capable de dégrader le gluten. La première étude menée sur une courte période a donné des résultats positifs concernant l'atrophie villositaire mais aucune amélioration des symptômes.[98][99]

Alba Therapeutics, également située aux états-unis a développé l'AT-1001, un régulateur de la perméabilité intestinale qui serait capable de limiter l'augmentation de perméabilité induite par la maladie cœliaque. Une étude clinique a montré une amélioration significative des symptômes tels que la diarrhée et les douleurs abdominales.[98]

ActoGenix, entreprise biopharmaceutique belge a développé une souche de *Lactococcus lactis* capable de sécréter des biopeptides dérivés de la gliadine qui seraient capables d'occuper les sites de reconnaissance de la gliadine alimentaire au niveau de la muqueuse gastrique, et ainsi

empêcher sa fixation et par voie de conséquence les effets délétères de celle-ci. Seules des études sur des modèles murins ont été réalisées et présentent des résultats prometteurs.[98]

ImmusanT, entreprise américaine spécialisée en immunothérapie a développé Nexvax2, un vaccin dont l'objectif est de moduler la réaction immunitaire chez les patients cœliaques, pour restaurer leur tolérance à la gliadine. Une étude de phase 2 est censée être en cours depuis début 2017.[98][100]

L'entreprise biopharmaceutique israélienne BioLineRX, a déposé un brevet auprès du bureau américain des brevets et des marques déposées, pour ce qui pourrait être le premier traitement protecteur de la maladie cœliaque. Il s'agit d'un polymère de grande taille nommé BL-7010, utilisé par voie orale ne présentant pas de passage systémique.

Cette molécule agit par masquage in vivo des résidus gliadines responsables du déclenchement de la réponse immunitaire inappropriée au cours de la MC.[98][101]

H Prise en charge du patient à l'officine

Au comptoir, lorsqu'un patient récemment diagnostiqué évoque sa MC, le premier conseil avisé consiste à lui communiquer le nom de l'AFDIAG (Association Française Des Intolérants Au Gluten) dont les objectifs sont d'informer, aider et défendre les cœliaques, en collaboration avec les professionnels de santé, les instances gouvernementales et les industriels agroalimentaires. Réunissant environ 6000 familles, elle est reconnue comme l'association de référence concernant l'intolérance au gluten.

Adhérer à cette association permettra au patient d'être informé au mieux au sujet de sa maladie et des différentes solutions s'offrant à lui dans diverses situations de la vie courante.

Nous devons également répondre à des questions concernant le régime sans gluten, la prise en charge des aliments pour cœliaques par la sécurité sociale, ainsi que la présence de gluten dans les spécialités pharmaceutiques.

1. Le régime sans gluten.

Dans le but d'orienter au mieux le patient cœliaque dans le choix de ses aliments, nous pouvons les classer selon 3 catégories, les aliments autorisés, ceux dont il faut vérifier les ingrédients et les aliments interdits.

Les listes qui suivent n'étant évidemment pas exhaustives, elles constituent uniquement une base sur laquelle le patient pourra s'appuyer pour ne pas commettre d'écart au début de son régime.

1.1. Les aliments interdits

-Le blé, l'orge et le seigle sous toutes leurs formes (semoule, farine, crème chapelure flocons couscous et amidon).

-Yaourts ou fromages contenant des céréales et fromages lavés à la bière.

-Pâtes, friands, quiches, pizzas et quenelles.

-Produits panés ou en croûte.

-Pommes dauphines.

-Figues séchées dans la farine.

-Gâteaux, biscuits sucrés ou salés et desserts glacés contenant un biscuit.

-Bières et panachés.

-Sauces soja et savora.

-Hosties.

1.2. Les aliments nécessitant une vérification des ingrédients

- Céréales pour petit déjeuner, galettes de riz, biscuits apéritifs à l'avoine ou au riz soufflé, farines et galettes de sarrasin.
- Flans, mousses, crèmes, laits aromatisés ou gélifiés.
- Préparations à partir de viande hachée (farce charcutière, charcuteries et pâtes industriels) et plats cuisinés industriels.
- Plats préparés du traiteur.
- Sauces et potages industriels.
- Beurres allégés et margarine.
- Fruits confits, marrons glacés et pâtes de fruits du commerce.
- Sucre glace, sucre vanillé, dragées et calissons.
- Infusions, mélange café-chicorée.
- Mélanges d'épices.
- Levure chimique.

1.3. Les aliments autorisés

- Riz, maïs, soja, manioc, millet, sésame, quinoa, sorgho, châtaigne et leurs dérivés sous forme de farine, fécule, galette, flocons et amidons.
- Laits (frais, pasteurisés, stérilisés UHT, concentrés ou en poudres).
- Yaourts et fromages nature.
- Viandes et poissons, frais, naturels, surgelés, fumés, salés ou en conserve.
- Jambons, bacon, poitrine salée, chair à saucisse nature, lard, saucisses, mortadelle, fromage de tête, confits de volailles et foies gras.
- Tous les œufs
- Beurres doux et demi-sel, crème fraîche, graisses animales.
- Fruits et légumes frais, secs, surgelés ou en conserves au naturel, figues séchées au soleil, compotes, confitures et gelées pur fruit pur sucre, pâtes de fruits maison.
- Sucres de betterave ou de canne, fructose, miels et caramels liquides.
- Mousse au chocolat pur cacao, crème caramel, crème aux œufs maison et sorbets.
- Cafés, thés et chicorées nature, jus de fruits et sodas.
- Epices pures, fines herbes et sel.
- Levure de boulanger sèche ou fraîche. [102]

2. Remboursement des produits sans gluten

Ces remboursements sont régis par l'arrêté du 25 mars 2004, modifiant le titre I^{er} de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale qui stipule :

« Les aliments diététiques sans gluten sont pris en charge pour les patients, enfants et adultes, atteints de maladie cœliaque, identifiée, après biopsie digestive, comme affection de longue durée et nécessitant des soins continus de plus de six mois conformément à l'article L. 324-1 du code de la sécurité sociale. Seuls sont pris en charge les aliments dits sans gluten :
- dont le taux de gliadine est conforme aux seuils définis dans le Codex Alimentarius ;
- et qui sont fabriqués et distribués par des sociétés conformes au référentiel d'assurance qualité HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point) et ayant engagé une procédure de certification d'entreprise selon les normes EN 29001 ou EN 29002. La prise en charge est assurée dans la limite de 33,54 € TTC par mois pour les enfants jusqu'à leur dixième anniversaire et de 45,73 € TTC par mois au-delà de cet âge » [103]

2.1. Produits pris en charge dans le cadre de la MC

Pour être remboursables, il ne peut s'agir de produits purs, naturellement sans gluten mais uniquement de « Mix » composés de plusieurs ingrédients dont l'association au sein du produit diététique apporte un plus pour le patient, comparativement au produit naturel.

4 catégories différentes de produits diététiques destinés aux cœliaques obéissent à cette définition :

- Les farines
- Les pains
- Les pâtes
- Les biscuits

Les patients peuvent se procurer ces produits et avoir droit au remboursement de la sécurité sociale, en pharmacie, mais également dans les magasins diététiques, en grande surface ou par correspondance.[102]

2.2. Modalités de prise en charge

Le médecin doit faire une demande de prise en charge pour le remboursement de produits sans gluten pour un malade cœliaque.

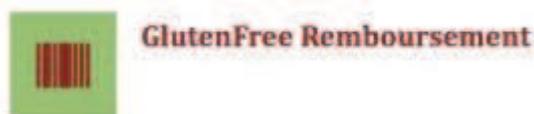
Après accord de la caisse d'assurance maladie, celle-ci envoie un imprimé CERFA N° 10465*01. Le patient doit alors envoyer une fois par mois sa demande de remboursement, l'ordonnance médicale devant être prescrite pour 6 mois, il lui faudra faire des photocopies de celle-ci pour l'envoyer chaque mois.

La MC étant une pathologie pour laquelle il n'existe pas de prise en charge à 100 % au titre de l'ALD 30, il existe 2 situations différentes de prises en charge.

-L'ALD non-exonérante, pour laquelle le remboursement représente 60 % du tarif LPPR, dans la limite du seuil mensuel fixé par l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

-L'ALD hors-liste, qui est acceptée par certains médecins de certaines caisses de sécurité sociale, pour laquelle le remboursement représente 100 % du tarif LPPR, dans la limite du seuil mensuel fixé par l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

Pour simplifier les envois mensuels des remboursements, l'AFDIAG a créé une application gratuite : « GlutenFree remboursement ». Celle-ci permet de calculer les remboursements mois par mois, de sauvegarder les ordonnances, les imprimés CERFA, les attestations, les factures, et de transmettre les informations nécessaires au remboursement à la CPAM et à la mutuelle. [102]



3. Les médicaments et les cœliaques.

L'amidon de blé est un excipient fréquemment employé dans la formulation des médicaments. Il peut être utilisé comme diluant, lubrifiant, délitant et liant.

D'après le Journal Officiel du 12/05/2010, « l'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque. »

Durant ma courte pratique officinale, j'ai été confronté au cas d'une patiente cœliaque chez qui une seule gélule de VOGALENE®(spécialité contenant de l'amidon de blé comme excipient), a provoqué des douleurs abdominales intenses ainsi qu'un épisode de diarrhée important, alors qu'il s'agit d'une patiente suivant scrupuleusement son RSG. En la questionnant au comptoir, elle n'avait modifié ni son régime alimentaire, ni son traitement, excepté le remplacement du VOGALENE® lyoc par du VOGALENE® gélule. C'est pourquoi je me propose de lister l'essentiel des médicaments contenant de l'amidon de blé.

Cette liste non-exhaustive peut constituer une aide pour le pharmacien rencontrant des cas similaires au cours de son exercice.

ABUFENE® 400 MG, COMPRIME	MALOCIDE® 50 MG, COMPRIME
ACEBUTOLOL ZENTIVA 200 MG, COMPRIME	MEGAMAG® 45 MG, GELULE
ACEBUTOLOL ZENTIVA 400 MG, COMPRIME	METHOTREXATE BELLON 2,5 MG, COMPRIME
ADIAZINE® 500 MG, COMPRIME	NEO CODION®, COMPRIME
ALLOPURINOL ARROW 100 MG, COMPRIME	NEULEPTIL® 25 MG, COMPRIME
ALLOPURINOL ARROW 200 MG, COMPRIME	NIVAQUINE® 100 MG, COMPRIME
ALLOPURINOL ARROW 300 MG, COMPRIME	NORDAZ® 15 MG, COMPRIME
ALLOPURINOL EG 100 MG, COMPRIME	NORDAZ® 7,5 MG, COMPRIME
ALLOPURINOL EG 200 MG, COMPRIME	NOTEZINE® 100 MG, COMPRIME
ALLOPURINOL EG 300 MG, COMPRIME	NOZINAN® 100 MG, COMPRIME
ALLOPURINOL SANDOZ 100 MG, COMPRIME	NOZINAN® 25 MG, COMPRIME
ALLOPURINOL SANDOZ 200 MG, COMPRIME	PARACETAMOL SANDOZ 1 G, COMPRIME
ALLOPURINOL SANDOZ 300 MG,	PARACETAMOL SANDOZ 500 MG,

COMPRIME	COMPRIME
ARTANE® 2 MG, COMPRIME	PARACETAMOL ZENTIVA 500 MG, COMPRIME
ARTANE® 5 MG, COMPRIME	PARACETAMOL ZYDUS 500 MG, COMPRIME
ASPIRINE® RICHARD 500 MG, COMPRIME	PHENERGAN® 25 MG, COMPRIME
B O P ®, COMPRIME	PHENOBARBITAL RICHARD 100 MG, COMPRIME
BECILAN® 250 MG, COMPRIME	PIPORTIL® 10 MG, COMPRIME
BELUSTINE® 40 MG, GELULE	PIPRAM® FORT 400 MG, COMPRIME
BEVITINE® 250 MG, COMPRIME	PREVISCAN® 20 MG, COMPRIME
BIPROFENID® LP 100 MG, COMPRIME	PRISTAM® 500 MG, COMPRIME
CANTABILINE® 400 MG, COMPRIME	PROFEMIGR® 150 MG, COMPRIME
CERIS® 20 MG, COMPRIME	PYOSTACINE® 250 MG, COMPRIME
CYNOMEL® 0,025 MG, COMPRIME	PYOSTACINE® 500 MG, COMPRIME
DANTRIUM® 100 MG, GELULE	QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN 224,75MG, COMPRIME
DANTRIUM® 25 MG, GELULE	QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN 449,50MG, COMPRIME
DESINTEX® 250MG/50MG, COMPRIME	RASILEZ® HCT 150 MG/12,5 MG, COMPRIME
DEXAMBUTOL® 500 MG, COMPRIME	RASILEZ® HCT 300 MG/12,5 MG, COMPRIME
DI HYDAN® 100 MG, COMPRIME	RASILEZ® HCT 300 MG/25 MG, COMPRIME
DIAMOX® 250 MG, COMPRIME	RHUMAGRIP® 500 MG/30 MG , COMPRIME
DICYNONE® 500 MG, COMPRIME	RITALINE® 10 MG, COMPRIME
DIPHANTOINE® 100 MG, COMPRIME	RUBOZINC® 15 MG, GELULE
DISULONE® 100MG/200MG, COMPRIME	SECTRA®L 200 MG, COMPRIME

DOLIPRANE® 500 MG, COMPRIME	SECTRAL® 400 MG, COMPRIME
DOLIRHUME® 500 MG/30 MG, COMPRIME	SPASFON®, COMPRIME
DOLIRHUMEPRO®, COMPRIME	SPOTOF® 500 MG, COMPRIME
ENTECET®, COMPRIME ENROBE	SULFARLEM® 12,5 MG, COMPRIME
ENZYMICINE®, BATON POUR USAGE DENTAIRE	SULFARLEM S® 25 MG, COMPRIME
ESIDREX® 25 MG, COMPRIME	TANGANIL® 500 MG, COMPRIME
EXACYL® 500 MG, COMPRIME	TANGANILPRO® 500 MG, COMPRIME
FLAGYL® 250 MG, COMPRIME	TERALITHE® 250 MG, COMPRIME
FLAGYL® 500 MG, COMPRIME	TERCIAN® 100 MG, COMPRIME
FURADANTINE® 50 MG, GELULE	TERCIAN® 25 MG, COMPRIME
GARDENAL® 100 MG, COMPRIME	TERGYNAN®, COMPRIME VAGINAL
GARDENAL® 10 MG, COMPRIME	THERALENE® 5 MG, COMPRIME
GARDENAL® 50 MG, COMPRIME	TIANEPTINE MYLAN 12,5 MG, COMPRIME
GELUTROPHYL® 200 MG, GELULE	TOPREC® 25 MG, COMPRIME
HEPT A MYL® 187,8 MG, COMPRIME	TRECTOR® 250 MG, COMPRIME
CHLORHYDRATE D'HEPTAMINOL RICHARD 187,8 MG, COMPRIME	TRIHEXY® 2 MG RICHARD, COMPRIME
HEXASTAT® 100MG, GELULE	TRIHEXY® 5 MG RICHARD, COMPRIME
IMOVANE® 3,75 MG, COMPRIME	TRIMEBUTINE MYLAN CONSEIL 100 MG, COMPRIME
IMOVANE® 7,5 MG, COMPRIME	TRIMEBUTINE MYLAN 100 MG, COMPRIME
KETOPROFENE ZENTIVA LP 100 MG, COMPRIME	VIBTIL® 250 MG, COMPRIME
LARGACTIL® 100 MG, COMPRIME	VITAMINE B1 RICHARD 250 MG, COMPRIME
LARGACTIL® 25 MG, COMPRIME	VITAMINE B6 RICHARD 250 MG, COMPRIME

LEGALON® 70 MG, COMPRIME	VOGALENE® 15 MG, GELULE
LIORESAL® 10 MG, COMPRIME	ZOPICLONE ZENTIVA 7,5 MG, COMPRIME

Outre les médicaments contenant de l'amidon de blé tel quel, deux spécialités pharmaceutiques contiennent un amidon de blé modifié, le succinate octénylique d'amidon sodique, fréquemment utilisé comme additif alimentaire et nommé E1450.

Cet additif entre dans la composition de l'arôme des granulés pour suspension buvable de CLARITHROMYCINE 25 mg/mL et 50 mg/mL de la marque SANDOZ®. [53][104]

Conclusion

Les pathologies auto-immunes du tube digestif constituent un problème mondial de santé publique. D'origine multifactorielle, elles touchent des populations plutôt jeunes, ces maladies dont on ne peut actuellement pas guérir, affectent la qualité de vie des patients atteints, et ce tout au long de leur existence.

Lors du diagnostic et au cours des mois suivant, les patients qui développent une pathologie auto-immune du tube digestif ont fréquemment besoins de conseils, qu'ils soient au niveau des traitements, de l'alimentation, ou encore des activités de la vie quotidienne. Ils ont également souvent besoin de soutien psychologique.

C'est pourquoi, le pharmacien, professionnel de santé compétent, disponible gratuitement, sans rendez-vous, pendant de grandes plages horaires, se doit de savoir répondre au mieux aux questions et inquiétudes de ces patients.

Concernant les MICI, les thérapeutiques médicamenteuses améliorent grandement leurs symptômes, et limitent les complications imputables à celles-ci. Elles possèdent néanmoins des limites telles que leurs effets indésirables, leur inefficacité chez certains patient ou encore leur perte d'efficacité quand elles sont utilisées au long cours.

Tout comme les traitements médicamenteux des MICI, l'éviction du gluten chez les cœliaques prévient les complications et limite les symptômes. Cependant le régime sans gluten requiert pour le patient, une surveillance rigoureuse et quotidienne de son alimentation, ce qui est très contraignant.

Aujourd'hui, la recherche s'oriente vers des anticorps monoclonaux qui ne sont pas encore utilisés pour traiter les MICI. Certains d'entre eux, en phase d'essai pour ces indications, viendront dans le futur augmenter l'arsenal thérapeutique pour lutter contre ces fléaux.

Grâce aux nouvelles thérapeutiques visant à restaurer la tolérance vis-à-vis du gluten chez les cœliaques, on entrevoit l'espoir que dans quelques années, des spécialités pharmaceutiques obtiennent une autorisation de mise sur le marché pour l'intolérance au gluten, et qu'ainsi, les cœliaques n'auront plus à suivre le régime sans gluten si contraignant.

Bibliographie

- [0] Rubin DT, Friedman S, Farraye FA. MICI 49 questions cliniques incontournables. Issy-les-Moulineaux:Elsevier-Masson, 2016. xxiii-221p
- [1] Monographias. Leroi S. Les organes du tube digestif [en ligne]. Disponible :« <http://www.monografias.com/> »(consulté le 5 janvier 2017)
- [2] Menche N. Anatomie physiologie biologie.4e édition française. Paris :Maloine , 2009. 465p
- [3] Sherwood L. Physiologie humaine.3e édition. Louvain-la-neuve:éditions de boeck , 2015. xxviii-590p
- [4] D'après Slide player. Le système digestif [en ligne]. Disponible :« <http://slideplayer.fr/> »(consulté le 5 janvier 2017)
- [5] Université Joseph Fourier de Grenoble. Faure P. Digestion et absorption des glucides [en ligne]. Disponible :« <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/> »(consulté le 6 octobre 2016)
- [6] Ecole nationale vétérinaire Toulouse. Ferran A. Digestion et absorption [en ligne]. Disponible :« <http://physiologie.envt.fr/> »(consulté le 6 octobre 2016)
- [7] D'après Slide player. Décoeur D. Types de réactions biochimiques [en ligne]. Disponible :« <http://slideplayer.fr/> »(consulté le 5 janvier 2017)
- [8] Société nationale française de gastro-entérologie. Les fondamentaux de la pathologie digestive [en ligne]. Disponible :« <http://www.snfge.org/> »(consulté le 6 octobre 2016)
- [9] Université Pierre et Marie Curie. *André JM, Catala M, Poirier J.* L'appareil digestif [en ligne]. Disponible : « <http://www.chups.jussieu.fr/> »(consulté le 6 octobre 2016)
- [10] Cohen BJ. Structure et fonctions du corps humain. Paris : Maloine, 2008. xix-529p.
- [11] D'après Cloudschool. Vincent M. L'appareil digestif : organisation, exploration, physiologie digestive et pathologies[en ligne]. Disponible :« <https://www.cloudschool.org> »(consulté le 05 janvier 2017)
- [12] Validire P. Histologie fondamentale de junqueira.3^e édition. Padova:Piccin,2012. xii-452p.
- [13] Maxicours.Les caractéristiques de la paroi intestinale[en ligne]. Disponible : « <http://www.maxicours.com/> »(consulté le 5 janvier 2017)
- [14] D'après médecine esthétique. Boustany R. Bouche et pharynx [en ligne]. Disponible :« <http://www.boustanyorl.com/> »(consulté le 6 janvier 2017)
- [15] D'après The free dictionary. Pharynx [en ligne]. Disponible :« <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/> »(consulté le 6 janvier 2017)
- [16] Kamina P. Anatomie clinique : tome 3 thorax abdomen. Paris : Maloine, 2012. viii-342p.

- [17] D'après cours d'histologie de l'université de Lyon. Nataf S. Le tissu épithélial [en ligne]. Disponible :« <http://histoblog.viabloga.com/> »(consulté le 6 janvier 2017)
- [18] D'après Cancer-risk. Quels sont vos risque d'avoir un cancer de l'œsophage et de l'estomac?[en ligne]. Disponible :« <http://oesophage.cancer-risks.com/> »(consulté le 9 janvier 2017)
- [19] D'après Human anatomy chart. Pictures of human anatomy body [en ligne]. Disponible :« <http://humananatomychart.us//> »(consulté le 9 janvier 2017)
- [20] D'après UMFV[université médicale virtuelle francophone] Sandrini J.Wendum D.Beaugerie L. Item 269-ulcère gastro-duodéal [en ligne]. Disponible :« <http://campus.cerimes.fr/> »(consulté le 6 janvier 2017)
- [21] D'après Histologie morphofonctionnelle des épithéliums. Balas D. [en ligne]. Disponible :« <http://www.db-gersite.com/> »(consulté le 9 janvier 2017)
- [22] D'après Futura-science. Small intestine [en ligne]. Disponible :« <http://www.futura-sciences.us/> »(consulté le 9 janvier 2017)
- [23] D'après Slide player. Rouxel V. Entérocytes structure, fonctions, anomalies [en ligne]. Disponible :« <http://slideplayer.fr/> »(consulté le 9 janvier 2017)
- [24] D'après Slide player. Faubert A. Système digestif [en ligne]. Disponible :« <http://slideplayer.fr/> »(consulté le 9 janvier 2017)
- [25] D'après Slide player. Duval C. Les acteurs de la barrière intestinale [en ligne]. Disponible :« <http://slideplayer.fr/> »(consulté le 9 janvier 2017)
- [26] D'après Futura-science. Côlon [en ligne]. Disponible :« <http://www.futura-sciences.com/> »(consulté le 9 janvier 2017)
- [27] Inserm [Institut national de la santé et de la recherche médicale]. Desreumaux P. Maladie inflammatoire chronique de l'intestin [en ligne]. Disponible :« <http://www.inserm.fr/> »(consulté le 5 décembre 2016).
- [28] EPIMAD [Etude prospective d'incidence concernant les maladies inflammatoires du tube digestif] Ducimetiere P. De l'épidémiologie descriptive à l'analytique[en ligne]. Disponible sur :« <http://epimad.chru-lille.fr/> »(consulté le 8 décembre 2016)
- [29] afa [association français auppetit] Maladie de Crohn et RCH [en ligne]. Disponible :« <https://www.afa.asso.fr> »(consulté le 5 décembre 2016).
- [30] Rambaud JC. Traité de Gastroentérologie. Paris : Flammarion, 2005. 1027p.
- [31] Sandler RS, Eisen GM. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease In : JB Kirsner Inflammatory Bowel Disease.Philadelphie : Saunders Company. 2000 pp 89-112.
- [32] Vernier G, Cortot A, Gower-Rousseau C, Salomez JL, Colombel JF. Epidémiologie et facteur de risque au cours des MICI. Revue du praticien. 2005 ; 55 :49-61
- [33] CCFA [Crohn & colitis foundation of america] The facts about inflallatory bowel diseases[en ligne. Disponible :« <http://www.cafa.org/> »(consulté le 10 décembre 2016)

- [34] Cours d'immunologie université de Lille. Les maladies inflammatoires de l'intestin, aspect immunologiques[en ligne]. Disponible :« <http://pharmaweb.univ-lille2.fr/> »(consulté le 8 décembre 2016)
- [35] Cortot A, Pineton de Chambrun G, Vernier-Massouille G, Vigneron B, Gower-Rousseau C. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :maladies génétiques ou de l'environnement ? Gastroentérologie Clinique et Biologie. 2009 ; 33:681-691.
- [36] Kökten T, Hansmannel F, Melhem H, Peyrin-Biroules L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Hegel. 2016;6:119-139.
- [37] Hugot JP. Le gène NOD2 dans la maladie de Crohn[en ligne]. Disponible :« <http://www.bmlweb.org/> »(consulté le 10 décembre 2016)
- [38] Buisson A, Bommelaer G, Peyrin-Biroules L. Rectocolite hémorragique :épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique. EMC-Gastroentérologie. Octobre 2012;7(4).
- [39] HAS [Haute autorité de santé]Guide Médecin ALD24 Crohn[en ligne]. Disponible :« <http://www.has-sante.fr/> »(consulté le 11 janvier 2017)
- [40] HAS [Haute autorité de santé]Guide Médecin ALD24 Rectocolite hémorragique[en ligne]. Disponible :« <http://www.has-sante.fr/> »(consulté le 11 janvier 2017)
- [41] CREGG[Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie]Maladies inflammatoires chroniques intestinales[en ligne]. Disponible :« <http://www.cregg.org/> »(consulté le 11 janvier 2017)
- [42] Centre hospitalier régional universitaire de Lille. Un marqueur d'inflammation intestinale:la calprotectine fécale[en ligne]. Disponible :« <http://www.biologiepathologie.chru-lille.fr/> »(consulté le 12 janvier 2017)
- [43] Desreumaux P, Bourreille A, Colombel JF. Physiopathologie des MICI :« qu'en est-il des tests diagnostiques et prédictifs non invasifs ? » Gastroentérologie clinique et biologique. Mars 2003;27:81-86.
- [44] UMVF[université médicale virtuelle francophone] Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique [en ligne]. Disponible :« <http://campus.cerimes.fr/> »(consulté le 13 janvier 2017)
- [45] Orphanet La rectocolite hémorragique [en ligne]. Disponible :« <https://www.orpha.net> »(consulté le 16 janvier 2017)
- [46] Healthline Monti J. Complications possibles à long terme de la maladie de Crohn [en ligne]. Disponible :« <http://fr.healthline.com/> »(consulté le 16 janvier 2017)
- [47] Healthline Rudd P. Colite ulcéreuse [en ligne]. Disponible :« <http://fr.healthline.com/> »(consulté le 16 janvier 2017)
- [48] Faculté de médecine de Toulouse Maladies inflammatoires chroniques intestinales [en ligne]. Disponible :« <http://www.medecine.ups-tlse.fr/> »(consulté le 16 janvier 2017)
- [49] Ameli. Fissure anale.[en ligne]. Disponible :« <http://www.ameli-sante.fr/> »(consulté le 16 janvier 2017)
- [50] Vidal. Crohn(maladie de)[en ligne]. Disponible :« <https://www.vidal.fr/> »(consulté le 17 janvier 2017)

- [51] Vidal. Rectocolite hémorragique[en ligne]. Disponible :« <https://www.vidal.fr>»(consulté le 17 janvier 2017)
- [52] Martin AF, Troillard A. Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI[Thèse d'exercice]. Université de Grenoble. Faculté de pharmacie, 2009.
- [53] Thériaque[en ligne]. Disponible :« <https://www.theriaque.org>»(consulté le 18 janvier 2017)
- [54] ANSM [Agence nationale du médicament et des produits de santé]. Répertoire des spécialités pharmaceutiques[en ligne]. Disponible :« <http://agence-prd.ansm.sante.fr>»(consulté le 19 janvier 2017)
- [55] D'après académie nationale de pharmacie. Prégénane[en ligne]. Disponible :«<http://dictionnaire.acadpharm.org/>»(consulté le 25 janvier 2017)
- [56] Université Pierre et Marie Curie. *Lechat P.* Pharmacologie [en ligne]. Disponible : « <http://www.chups.jussieu.fr/> »(consulté le 24 janvier 2017)
- [57] UMVF[université médicale virtuelle francophone]. Item 174: Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non-stéroïdiens[en ligne]. Disponible :<http://campus.cerimes.fr/> »(consulté le 25 janvier 2017)
- [58] Vital Durand D, Le Jeune C. Dirosz: guide pratique des médicaments 34^e édition. Paris : Maloine, 2014. lxxii-1906p
- [59] U.S. Pharmacopeia. azathioprine[en ligne]. Disponible :«<http://www.pharmacopeia.cn/>»(consulté le 26 janvier 2017)
- [60] Société chimique de France. Thalidomide[en ligne]. Disponible :«<http://www.societechimiquedefrance.fr/>»(consulté le 27 janvier 2017)
- [61] EMA[european medicines agency]. RCP thalidomide[en ligne]. Disponible :«<http://ec.europa.eu/>»(consulté le 26 janvier 2017)
- [62] Scheen AJ. Nomenclature internationale des anticorps monoclonaux. Revue médicale de Liège. 2009;64:244-247.
- [63] Bellet D, Dangles-Marie V. Anticorps humanisés en thérapeutique. Médecine science. Décembre 2005;21(12):1054-1062.
- [64] EMA[european medicines agency]. RCP infliximab[en ligne]. Disponible :«<http://ec.europa.eu/>»(consulté le 27 janvier 2017)
- [65] EMA[european medicines agency]. RCP vedolizumab[en ligne]. Disponible :«<http://ec.europa.eu/>»(consulté le 30 janvier 2017)
- [66] EMA[european medicines agency]. RCP adalimumab[en ligne]. Disponible :«<http://ec.europa.eu/>»(consulté le 30 janvier 2017)
- [67] EMA[european medicines agency]. RCP golimumab[en ligne]. Disponible :«<http://ec.europa.eu/>»(consulté le 31 janvier 2017)
- [68] EMA[european medicines agency]. RCP ustekinumab[en ligne]. Disponible :«<http://ec.europa.eu/>»(consulté le 1^{er} février 2017)
- [69] ANSM[Agence nationale du médicament et des produits de santé] RTU STELARA®[en ligne]. Disponible :«<http://ansm.sante.fr/>»(consulté le 1^{er} février 2017)
- [70] Orphanet. La rectocolite hémorragique[en ligne]. Disponible :«<https://www.orpha.net>»(consulté le 2 février 2017)

- [71] Carbonnel F. Maladie inflammatoire de l'intestin et grossesse. Hepato-gastro et oncologie digestive. Octobre 2013 ;20(8):579-579.
- [72] Article R4235-48 du code de la santé publique [en ligne]. Disponible :«<https://www.legifrance.gouv.fr>»(consulté le 3 février 2017)
- [73] Pharmacie des hôpitaux universitaires de Genève. Sécabilité, possibilité de broyage des comprimés et d'ouverture des capsules [en ligne]. Disponible :«<http://pharmacie.hug-ge.ch/>»(consulté le 3 février 2017)
- [74] Mitsuro C, Tsuyotoshi T, Kunio N, Masafumi K. High amount of dietary fiber not harmful but favorable for crohn disease. The permanent journal. Hiver 2015;19(1):58-61.
- [75] Ministère des affaires sociales et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016 [en ligne]. Disponible :«<http://social-sante.gouv.fr/>»(consulté le 10 février 2017)
- [76] Coloplast [en ligne]. Disponible :«<https://www.coloplast.fr/>»(consulté le 13 mars 2017)
- [77] Dujardin N. L'appareillage des stomies digestives[en ligne]. Disponible :«<http://www.euro-pharmat.com/>»(consulté le 13 mars 2017)
- [78] Carbonnel F. Pourquoi et comment suivre un malade atteint de MICI quiescente ?[en ligne]. Disponible :«<http://www.fmcgastro.org>»(consulté le 21 mars 2017)
- [79] Fasano A. L'intolérance au gluten[en ligne]. Disponible :«<http://www.pourlascience.fr/>»(consulté le 1^{er} mai 2017)
- [80] Jolivet B. Le gluten. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2002;15(3) : 173.
- [81] Lepers S, Couignoux S, Colombel JF, Dubucquoi S. La maladie cœliaque de l'adulte : aspects nouveaux. La revue de médecine interne. Janvier 2004;25(1) :22-34.
- [82] Malamut G, Cellier C. Manifestations de la maladie cœliaque de l'adulte. Pathologie biologique. Juin 2013;63(3):47-51.
- [83] Clerget-Darpoux F. Génétique épidémiologique de la maladie cœliaque. Archives de pédiatrie. Juin 2005;12(6):817-819.
- [84] Cerf-Bensussan N, Jabri B. La maladie cœliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. Médecine/Sciences. Novembre 2001;11(17):1129-1138.
- [85] Ivarsson A, Persson LÅ, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. ACTA PÆDIATRICA. Février 2000;89:165-171.
- [86] Mpedia. Bocquet A, Turck D. Gluten : recommandations[en ligne]. Disponible :«<http://www.fmcgastro.org/>»(consulté le 25 juillet 2017)
- [87] Dutau G, Lavaud F. Existe-t-il réellement une fenêtre d'opportunité pour la diversification alimentaire ? L'exemple de la maladie cœliaque à la lumière de publications récentes.Revue française d'allergologie. Février 2015 ;55(1):1-4.
- [88] Schuppan D. Current concepts of celiac diseases pathogenesis. Gastroenterology. 2000;119(1):234-242.
- [89] D'après association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie[en ligne].Disponible :«<http://www.mpedia.fr/>»(consulté le 12 juin 2017)

- [90] Mouterde O, Ben Hariz M, Dumant C. Le nouveau visage de la maladie cœliaque. Archives de pédiatrie. Juin 2008;15(5):501-503.
- [91] Mouterde O, Dumant C, Mallet E. Les manifestations de la maladie cœliaque chez l'enfant. Pathologie biologique. Juin 2013 ;61(3) : e53-e55.
- [92] Haute Autorité de Santé. Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie cœliaque ? Bon usage des technologies de santé Juin 2008[en ligne]. Disponible :«www.has-sante.fr»(consulté le 1^{er} Aout 2017)
- [93] Verkarre V, Brousse N. Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque. Pathologie biologique. Avril 2013;61(2):e13-e19.
- [94] D'après Diagnostic de la maladie cœliaque [en ligne]. Disponible :«<http://www.drschaer-institute.com>»(consulté le 1^{er} Aout 2017)
- [95] Cosnes J, Nion-Larmurier I. Les complications de la maladie cœliaque. Pathologie biologique. 2013;61:e21-e26.
- [96] Malamut G, Cellier C. Maladie cœliaque. La revue de médecine interne. Juin 2010;31(6):428-433.
- [97] Enhanced Quality Grain [en ligne]. Disponible :«www.arcadiabio.com»(consulté le 5 septembre2017)
- [98] Wiesel P. Pourquoi c'est difficile de fabriquer un médicament contre la maladie cœliaque [en ligne]. Disponible :«<http://www.drpaulwiesel.ch>»(consulté le 5 septembre 2017)
- [99] Alevine's Lead Drug Candidate : ALV003 [en ligne]. Disponible :«<http://www.alvinepharma.com>»(consulté le 5 septembre 2017)
- [100] Celiac disease [en ligne]. Disponible :«<http://www.immusant.com>»(consulté le 5 septembre2017)
- [101] Drugs in Development [en ligne]. Disponible :«<http://www.biolinerx.com>»(consulté le 5 septembre 2017)
- [102] AFDIAG (Association Française Des Intolérants Au Gluten) [en ligne]. Disponible :«<http://www.afdiag.fr>»(consulté le 2 octobre 2017)
- [103] Arrêté du 25 mars 2004 modifiant le titre Ier de la liste des produits et des prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale [en ligne]. Disponible :«<http://solidarites-sante.gouv.fr>»(consulté le 2 octobre 2017)
- [104] E1450[en ligne]. Disponible :«<http://www.additifs-alimentaires.net>»(consulté le 16 octobre 2017)

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.