



**HAL**  
open science

# Maladie de Crohn : compréhension de la pathologie et présentation des différents aspects de sa prise en charge à l'officine

Nader Aoun

► **To cite this version:**

Nader Aoun. Maladie de Crohn : compréhension de la pathologie et présentation des différents aspects de sa prise en charge à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02100360

**HAL Id: dumas-02100360**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02100360>**

Submitted on 15 Apr 2019

**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.



# Maladie de Crohn : compréhension de la pathologie et présentation des différents aspects de sa prise en charge à l'officine

Nader Aoun

## ► To cite this version:

Nader Aoun. Maladie de Crohn : compréhension de la pathologie et présentation des différents aspects de sa prise en charge à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02100360

**HAL Id: dumas-02100360**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02100360>**

Submitted on 15 Apr 2019

**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.



## **U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Thèse pour l'obtention

## **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année 2019

Thèse n°12

Présentée et soutenue publiquement

Par **AOUN Nader**

Né le 10 juin 1990 à Bordeaux (33)

Le 8 février 2019

### **Maladie de Crohn : Compréhension de la pathologie et présentation des différents aspects de sa prise en charge à l'officine**

Sous la direction de : Mr Jean François QUIGNARD

Membres du jury :

Mr QUIGNARD Jean François

Président

Mme DJABAROUTI Sarah

Assesseur

Mr POULLENOT Florian

Assesseur

## REMERCIEMENTS

Pour l'élaboration de cette thèse, je tiens à particulièrement remercier :

- Le professeur Jean-François Quignard pour avoir accepté d'être le président et directeur de ce travail, de m'avoir accompagné, aidé et soutenu tout au long de la rédaction de celui-ci.
- Le docteur Sarah Djabarouti, pour m'avoir guidé dans la composition de mon jury et de faire partie de ce dernier.
- Le docteur Florian Poullenot pour son accessibilité, sa gentillesse, son aide précieuse dans la mise en place de mes idées et pour sa présence au jury final.
- Mes parents Habib et Hasna pour leur importance et leur soutien dans ma vie quotidienne.
- Mes deux frères Nabil et Hatem.
- L'ensemble de mes amis.
- Les pharmaciens, préparateurs et autres collègues de travail que j'ai rencontré depuis le début de ma vie professionnelle.

# SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>PARTIE 1 : À LA DECOUVERTE DE LA MALADIE .....</b>	<b>13</b>
<b>I. Historique .....</b>	<b>13</b>
<b>II. Épidémiologie .....</b>	<b>14</b>
1. Sexe .....	14
2. Âge .....	14
3. Incidence .....	15
4. Prévalence .....	18
5. Gradient Nord-Sud .....	20
<b>III. Facteurs influant la survenue de la maladie.....</b>	<b>22</b>
1. Environnementaux .....	22
a) Tabac.....	22
b) Contraception orale.....	24
c) AINS .....	24
2. Alimentaires .....	25
3. Psychologiques.....	25
4. Microbiologiques .....	26
a) Présentation du monde microbiotique.....	26
b) Composition du microbiote.....	26
c) Fonctions du microbiote .....	28
d) Impact sur la maladie de Crohn .....	30
e) Agents infectieux .....	32
5. Génétiques.....	34
a) Agrégation familiale .....	34
b) Principaux gènes de susceptibilité rencontrés.....	35
6. Immunitaires .....	40
a) Suractivation des voies de transduction .....	40
b) Surexpression des molécules d'adhésion.....	41
c) Inhibition de l'apoptose .....	42
d) Perte de tolérance face à de nombreux antigènes.....	42

<b>IV. Tableau clinique .....</b>	<b>42</b>
<b>V. Diagnostic.....</b>	<b>45</b>
1. Éléments cliniques .....	45
2. Éléments biologiques .....	45
3. Analyse de selles.....	46
4. Éléments sérologiques.....	46
5. Éléments histologiques.....	47
6. Radiologie .....	49
a) Échographie .....	49
b) Scanner .....	50
c) IRM.....	51
d) Vidéo-capsule.....	52
<b>VI. Différence entre MC et RCH .....</b>	<b>53</b>
1. Localisation.....	53
2. Diagnostic différentiel.....	53
a) Éléments endoscopiques .....	54
b) Éléments histologiques .....	54
c) Éléments sérologiques .....	55
<b>VII. Évolution.....</b>	<b>55</b>
<b>VIII. Complications.....</b>	<b>57</b>
1. Lésions ano-périnéales.....	57
2. Cancers.....	61
3. Dues au traitement.....	62
<b>PARTIE 2 : LA MALADIE DE CROHN A L'OFFICINE.....</b>	<b>63</b>
<b>I. Présentation des médicaments dispensés .....</b>	<b>63</b>
1. Lors des épisodes de poussées .....	63
a) Les anti-inflammatoires .....	63
b) Les aminosalicylés.....	67
c) Les antibiotiques .....	69
2. Traitement de fond .....	72
a) Immunosuppresseurs classiques .....	72
b) Anticorps monoclonaux biologiques .....	77
<b>II. Typologie des ordonnances rencontrées.....</b>	<b>81</b>
1. Ordonnance simple.....	81
2. Ordonnance bi-zone .....	83
3. Ordonnance d'exception.....	84

<b>III. Exemples de prescriptions.....</b>	<b>86</b>
1. Cas clinique 1.....	86
2. Cas clinique 2.....	87
3. Cas clinique 3.....	90
4. Cas clinique 4.....	91
5. Cas clinique 5.....	92
6. Cas clinique 6.....	93
7. Cas clinique 7.....	94
<b>IV. Conseils à administrer .....</b>	<b>98</b>
1. En lien avec la préparation aux examens d'imagerie médicale.....	98
a) Coloscopie .....	98
b) Échographie, IRM et scanner.....	99
2. Nutrition .....	100
a) En cas de poussée .....	100
b) Chez les sujets dénutris.....	101
c) En cas d'une sténose .....	102
d) Corticothérapie au long cours .....	102
3. En faveur d'un arrêt de la consommation de tabac.....	103
4. En faveur du maintien de la région péri-anale .....	108
5. En cas de désir de grossesse.....	109
6. À propos de la couverture vaccinale .....	111
7. En faveur de l'activité physique.....	112
8. En cas de voyage à l'étranger.....	113
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>116</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>117</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>133</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>134</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>134</b>

## TABLE DES ABREVIATIONS

5-ASA	: 5-aminosalicylates
6-TGN	: 6-ThioGuaNine
$\gamma$ GT	: gamma-glutamyl transférase
ACCA	: anticorps anti-chitobioside carbohydrate
ACT	: Territoire de la capitale australienne
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
AFA	: Association François Aupetit
AIEC	: Escherichia coli adhérent et invasif
ALCA	: Anticorps anti-laminaribioside carbohydrate
AINS	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALAT	: alanine amino transférase
ALD	: Affection Longue Durée
ANCA	: anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	: Agence Régionale de Santé
ASAT	: aspartate amino transférase
ASCA	: anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae
ATG16 L1	: autophagy-related 16-like 1
ATU	: Autorisation Temporaire d'Utilisation
CARD 15	: caspase recruitment domain-containing protein 15
CDAI	: Crohn Disease Activity Index
CEACAM6	: CarcinoEmbryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule 6
CNO	: Compléments Nutritionnels Oraux
CP	: Cellule de Paneth
CREEG	: Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie
CRP	: Protéine C réactive
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DLG 5	: Discs Large Homolog 5
ECCO	: European Crohn's and Colitis Organisation
EI	: Effets Indésirables
FINESS	: Fichier national des établissements sanitaires et sociaux
F.Prau	: Faecalibacterium Prausnitzii



G6PD : Glucose 6-Phosphate Deshydrogénase  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HBI : Harvey-Bradshaw Index  
HGNC : HUGO Gene Nomenclature Committee  
HGPRT : Hypoxanthine Guanine PhosphoRybosylTransférase  
HUGO : HUman Genome Organisation  
IBD1 : Inflammatory Bowel Disease 1  
IC : Intervalle de Confiance  
ICAM-1 ou 2 : InterCellular Adhesion Molecule 1 or 2  
IFN- $\gamma$  : InterFéron-gamma  
IL-2, 4,13... : InterLeukine 2, 4,13...  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IRGM : Immunity-Related GTPase family M  
LAP : Lésions AnoPérinéales  
LCR : Liquide CéphaloRachidien  
LFA-1 : Lymphocyte Function Antigen 1  
LRRs : Leucin-Rich Repeats  
LPS : LipoPolySaccharide  
MAP : Mycobacterium Avium Paratuberculosis  
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases  
MC : Maladie de Crohn  
MDP : MuramylDiPeptide  
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin  
NBD : Nucleotide-Binding Domain  
Nf $\kappa$ B : Nuclear factor-kappa B  
NFS : Numération Formule Sanguine  
NOD 2 : Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2  
NSW : Nouvelle Galles du Sud, l'État australien le plus peuplé.  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ompC : Outer membrane protein C  
p-ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles  
PDAI : Perineal Disease Activity Index  
PEG : Polyéthylène-glycol  
pH : Potentiel d'hydrogène  
PG : Pyoderma Gangrenosum

PTSD : PostTraumatic Stress Disorder (stress post-traumatique)  
RCH : RectoColite Hémorragique  
RCSP : Retard de Croissance Staturo-Pondéral  
RPPS : Répertoire Partagé des Professionnels de Santé  
RR : Risque Relatif  
SC : Sous Cutané  
SII : Syndrome de l'Intestin Irritable  
SMCCV : Association suisse de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse  
SS : Syndrome de Sweet  
TLR : Toll Like Receptors  
TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor – alpha  
UFC : Unités Formant Colonies  
VICTORY : Vedolizumab Health Outcomes in Inflammatory Bowel Diseases  
VLA-4 : Very late antigen 4  
VS : Vitesse de sédimentation

## GLOSSAIRE

Affection Longue Durée : Ce système a été mis en place dès la création de la sécurité sociale afin de prendre en charge les traitements chroniques supérieurs à six mois et particulièrement coûteux.

Agrégation familiale : Situation dans laquelle nous trouvons une maladie présente au sein d'une famille et dans laquelle nous observons une prévalence supérieure à celle présente dans la population générale.

Apoptose : Mort cellulaire physiologique programmée qui a pour but d'éliminer des cellules indésirables.

Association François Aupetit : Créée en 1982, il s'agit de l'unique organisation française, reconnue d'utilité publique par un décret datant du 14 août 1996, à se consacrer aux MICI (maladie de Crohn et recto-colite hémorragique).

Autophagie : Vient du grec dont « autos » signifie de soi-même et « phagos » veut dire manger. Il correspond à un mécanisme biologique d'auto cannibalisme qui conduit à la dégradation de cellules par son propre lysosome.

Axéne : Élevage réalisé en milieu stérile, ainsi l'animal ou la culture se retrouve totalement dépourvu de bactéries donc de germes saprophytes ou pathogènes.

Biosimilaire : Médicament biologique similaire mais non identique à la spécialité de référence (à cause de la complexité de mise en place) dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Chimiokine : Correspond à une cytokine de petit poids moléculaire qui présente la particularité d'être chimioattractante.

Cholangite sclérosante primitive : Pathologie auto-immune se manifestant par une inflammation et sclérose des voies biliaires.

Cytokine : Glycoprotéine polypeptidique agissant dans la communication cellulaire au niveau du système immunitaire ou sanguin.

Dermatose neutrophilique : Correspond à un spectre de maladies inflammatoires qui se caractérisent par un recrutement dans la peau de polynucléaires neutrophiles d'aspect normal sans cause infectieuse.

Dysbiose : Déséquilibre du microbiote intestinal.

EPIMAD : Créé en 1988, il s'agit d'un registre (enregistrement d'un événement, dans le cas présent les maladies inflammatoires de l'intestin et plus particulièrement la MC). Il enregistre les nouveaux cas donc mesure l'incidence de la maladie de Crohn dans quatre départements français se situant dans le nord-ouest.

Episclérite : Inflammation localisée de l'épisclère qui correspond à une fine membrane s'étendant entre la conjonctive et la sclérotique. Elle se manifeste par une légère douleur ou irritation oculaire.

Graisse saturée : Acide gras possédant des atomes de carbone totalement saturés en hydrogène. La majorité sont d'origine animale et se retrouvent par exemple dans le beurre ou le fromage. Il existe aussi une minorité de graisse végétale que l'on peut retrouver dans l'huile de palme ou celle de noix de coco.

Incidence : Nombre de nouveaux cas apparus durant une période donnée au sein d'une population.

Indice de Masse Corporelle : Correspond à un poids exprimé en Kilogramme divisé par une taille en mètre au carré. Selon l'OMS, un IMC inférieur à 16,5 correspond à une dénutrition, de 18 à 25 une corpulence normale et une valeur supérieure à 30 équivaut à une obésité.

Lamina propria : Tissu conjonctif sur lequel repose la membrane des épithéliums des organes creux.

Lymphome : Tumeur cancéreuse se développant à partir des lymphocytes.

Lysozyme : Enzyme principalement retrouvée dans le blanc d'œuf, le mucus nasal ou cervical et le lait ayant pour principale fonction de protéger l'organisme contre les agents pathogènes.

Maladie d'Hermansky-Pudlak : Pathologie génétique rare caractérisée par une atteinte multi-systémique mise en avant par un albinisme contenant une perte de l'acuité visuelle, une diathèse hémorragique de type saignements gingivaux, épistaxis ou encore métrorragie (perte de sang en dehors des règles chez les femmes). Dans certains cas, nous pouvons aussi observer une fibrose pulmonaire, une colite granulomateuse ou une neutropénie (nombre de polynucléaires neutrophiles au niveau du système sanguin inférieur à la normale)

Myélotoxicité : Toxicité hématologique caractérisé par la destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Tout d'abord, il est observé une neutropénie, puis une thrombopénie, une anémie et une lymphopénie importante à l'origine du phénomène d'immunosuppression.

Prévalence : Nombre de personnes malades durant une période donnée. Elle tient compte des anciens cas tout comme des nouveaux.

Phyla : divisions ou embranchements

Probiotique : Correspond à un type de bactéries qui contribue à maintenir l'équilibre entre les bactéries bénéfiques et nocives au niveau de l'intestin.

Risque relatif : Permet d'exprimer l'association entre exposition et maladie. C'est par sa valeur que le risque de maladie est multiplié en présence de l'exposition. Il se calcule en effectuant un rapport des risques entre celui d'être malade chez les exposés par rapport à celui chez les non exposés.

Stress post-traumatique : Syndrome qui survient à la suite d'une exposition à un événement traumatique ayant eu un impact conséquent sur l'individu tel viol, meurtre...

Cela se caractérise par des troubles spécifiques tel anxiété, insomnie ou dépression en pensant de manière obsessionnelle à l'incident survenu.

Syndrome de l'intestin irritable : Il est appelé aussi colopathie fonctionnelle et correspond à des troubles bénins de fonctionnement du tube digestif. Les signes cliniques principalement représentés sont des diarrhées, douleurs abdominales, et constipation.

Syndrome de König : Douleurs abdominales brutales et intenses d'une courte durée dues à un rétrécissement de l'intestin dont leur arrêt provoque chez le patient un gargouillement au niveau de l'abdomen et l'émission de gaz.

Syndrome de Turner : Pathologie génétique ne concernant que les femmes, qui consiste en une anomalie chromosomique au niveau du chromosome X. Au niveau clinique, nous observons principalement comme anomalie une petite taille et un fonctionnement défaillant des ovaires.

Transmural : Dans le jargon médical, ce terme signifie que la pathologie atteint toute l'épaisseur de l'organe concerné en l'occurrence dans le cas présent la muqueuse digestive.

Uvéite : Inflammation de l'uvée (portion de l'œil comprenant l'iris, le corps ciliaire et la choroïde).

## INTRODUCTION (1), (2), (3)

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) pouvant toucher tout le tube digestif depuis la bouche jusqu'à l'anus et qui se manifeste par phases de poussées entrecoupées de périodes de rémission durant lesquelles le patient est asymptomatique. Comme les lésions peuvent concerner l'ensemble de la paroi intestinale, la probabilité de survenue de complications pariétales de type sténoses et fistules est assez fréquente.

À l'heure où nous écrivons ces lignes, la thérapeutique employée permet seulement de traiter et de contrôler la maladie mais pas de la guérir. De plus, les réelles causes de la MC sont actuellement inconnues malgré le fait qu'il est généralement admis que certains facteurs soient impliqués dans le développement de la maladie à l'image de la prédisposition familiale, du mode d'alimentation, des troubles du système immunitaire du stress et l'influence de bactéries comme le MAP ou de virus.

C'est dans ce contexte que j'ai choisi d'élaborer ce travail dans le but de mieux cerner cette pathologie en abordant dans un premier temps plusieurs paramètres comme son épidémiologie, ses potentiels facteurs favorisants, son diagnostic, son tableau clinique, la différence avec la rectocolite hémorragique l'autre maladie phare du groupe des MICI ainsi que son évolution et ses complications pouvant être potentiellement très graves dans le temps et entraîner dans certaines situations le décès de la personne atteinte.

La deuxième partie concernera davantage le monde de la pharmacie dans la mesure où nous verrons les différents types d'ordonnances et de traitements que l'on peut retrouver au comptoir. Pour conclure, nous présenterons les leviers que le pharmacien d'officine peut activer afin d'aider le patient dans sa prise en charge ainsi que sa qualité de vie.

# PARTIE 1 : À LA DECOUVERTE DE LA MALADIE

## I. Historique



Figure 1 : Burrill Bernard Crohn (1884-1983) (4)

Les syndromes de la maladie de Crohn furent décrits pour la première fois par Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) à partir de l'étude d'un sujet de 20 ans présentant des diarrhées chroniques parfois sanglantes et des douleurs abdominales qui finit par mourir d'une perforation de l'iléon terminal.

La maladie a été réellement décrite pour la première fois en 1932 à New York par le gastro-entérologue Burrill Bernard Crohn avec Leon Ginzburg et Gordon D. Oppenheimer qui publièrent un article de quatorze cas d'iléite terminale (5). Le nom de Crohn est attribué à cette pathologie, car les noms des trois auteurs ont été classés par ordre alphabétique et non pas parce que Docteur Crohn a plus participé que les deux derniers dans la description de cette maladie (6).

Au départ, ils pensaient que la MC ne touchait que l'iléon (organe correspondant à la troisième et dernière partie de l'intestin grêle). De plus, elle était confondue avec la tuberculose intestinale dans la mesure où les signes cliniques (fièvre diarrhée, amaigrissement) et l'examen des ganglions de l'intestin opéré faisaient penser à cette maladie qui était très fréquente durant cette époque. La différence entre les deux réside en l'absence de tuberculose pulmonaire et de bacille tuberculeux.

Par la suite, des chercheurs anglais tels Morson et Lockhart-Mummery ont vers les années 1960 démontré que la maladie de Crohn pouvait aussi attaquer l'œsophage, l'anus... (7, 8,9).

En effet, des granulomes giganto-cellulaires ont été trouvés dans les lésions anales de patients touchés par la maladie (9). C'est à partir de cette époque que la MC a été réellement considérée comme une MICI (6).

## **II. Épidémiologie**

Les études épidémiologiques sont plus intéressantes dans les pays scandinaves, le Royaume Uni ou les Pays Bas car ils ont une organisation basée sur des centres de référence en pathologie digestive.

Ainsi, il y'a moins de gastro-entérologies qui travaillent dans le privé qu'en France ou en Allemagne donc les études épidémiologiques les plus approfondies se trouvent en Europe du Nord (10,11).

### **1. Sexe**

Au sein de la population adulte, la femme est plus touchée que l'homme tandis que chez la population pédiatrique c'est l'inverse que l'on observe. En effet, de nombreuses études ont démontré que les jeunes garçons étaient généralement plus touchés que les jeunes filles comme l'a démontré une étude sur les données épidémiologiques de la MC entre 2003 et 2007 au Royaume-Uni avec un ratio garçon fille de 1.6 dans la population pédiatrique.

La prédominance de la MC chez les hommes a cependant été rapportée dans les zones à faible incidence alors que la prédominance chez les femmes se retrouve dans les zones à moyenne ou haute incidence.

### **2. Âge**

Généralement, la maladie de Crohn touche principalement des sujets jeunes dans la tranche d'âge de 20 à 30 ans comme le démontre par exemple une étude faite par le service de gastro-entérologie Mohamed VI de Marrakech entre janvier 2004 et décembre 2006. Cette dernière a démontré sur 31 cas âgés de 13 à 54 ans que 77 % des patients atteints avaient entre 21 et 40 ans et que la moyenne d'âge des patients de l'étude est de 30 ans (12).



L'incidence des formes pédiatriques (inférieur à 16 ans) augmente globalement dans le monde. Par exemple en France d'après le registre EPIMAD (13), l'incidence est passée de 3.4/10<sup>5</sup> habitants en 1988-1990 à 5,9 % en 2006-2007 soit une augmentation de 73 % (14). Ainsi le nombre de cas de maladie de Crohn chez l'enfant représente 20 à 30 % de l'ensemble.

Globalement, après l'âge de 40 ans, il y'a moins de chances d'être atteint par cette maladie même si à une époque il avait été relevé un deuxième pic d'incidence vers 60-70 ans.

### **3. Incidence**

Les premières études d'incidence ont eu lieu dans les années 50-60 principalement aux États-Unis et dans les pays scandinaves.

L'incidence de la MC en Europe varie de 2 à 9 pour 10<sup>5</sup> habitants. L'extrapolation de ces taux à la Communauté Européenne (490 millions d'habitants) aboutit à des chiffres allant de 10 000 à 44 000 nouveaux cas de MC par an.

L'incidence de la MC a augmenté spectaculairement en Europe des années 50 jusqu'aux années 80 pour se stabiliser ensuite en plateau. L'amplitude de l'augmentation varie de un à dix suivant les zones géographiques.

L'incidence de la MC en Europe du Sud augmente (elle a presque doublé à Florence entre 1978 et 1992).

En France, les premières données d'incidence date de la fin des années 80. La première étude épidémiologique a démarré en 1988 dans le Nord-Ouest de la France, sur une population regroupant la Région Nord Pas-de-Calais, la Somme et la Haute-Normandie (15). Plusieurs enquêtes ont ensuite été menées en Bretagne, dans le Puy de Dôme et en Haute-Garonne.

L'enquête dans le Nord-ouest a pu être pérennisée grâce à EPIMAD qui continue à ce jour à enregistrer tous les cas incidents de cette région, donnant un recul d'enregistrement de 20 ans. La France se caractérise en Europe par une incidence élevée de MC (6,0).

D'après des déclarations d'ALD pour les MICI durant la période du 01/01/2000 au 31/12/2002, il a été constaté que l'incidence est plus élevée dans le tiers nord de la France que dans le Sud. Ce qui démontre l'existence d'un gradient Nord Sud que l'on expliquera par la suite.

En Amérique du Nord, l'incidence pour la MC varie de 3,9 à 15,6 pour 10<sup>5</sup> habitants. Ainsi, on en déduit qu'il apparaît chaque année entre 9000 et 44 000 nouveaux cas de MC.

En Asie et Océanie d'après des études faites en Asie du Sud-est, l'incidence de la MC s'est multipliée d'un coefficient de 2.7 entre 1986, 1990 et 2001, 2005, passant de 0,5 à 1,34.

L'occidentalisation du style de vie impliquant des modifications des habitudes alimentaires, la consommation de cigarettes et d'autres modifications dans l'environnement liées à l'industrialisation pourraient expliquer cette augmentation (11,16)

Les MICI semblent rares chez les habitants originaires d'Asie du Sud résidant dans le Sous-continent Indien, mais par contre, elles apparaissent fréquentes chez les migrants qui vont vers les pays développés.

En effet, il a été constaté que les Asiatiques du Sud migrant vers les pays développés dont ceux qui naissent ou arrivent jeunes dans le pays d'accueil tel Grande-Bretagne ont plus de risques de développer la maladie (11).

Chez, les pays arabes, l'incidence de la maladie de Crohn est faible dans la mesure où elle est de 1,4.

En Chine et au Japon, l'incidence de la MC est encore faible même si elle est en augmentation. Il faut savoir qu'elle est plus fréquente dans les zones urbaines (région de Guangzhou, Hong Kong et Macao en Chine et Singapour) que les rurales (régions de Chengdu et Xiang en Chine, Indonésie, Malaisie, et Thaïlande) (17).

En Amérique du Sud, l'incidence est encore faible par rapport à celle de la rectocolite hémorragique, mais elle est en augmentation.

Concernant le continent africain, les données sont limitées à cause entre autres d'une insuffisance du système de soins et du fait que cette maladie soit mélangée à d'autres causes infectieuses intestinales (tuberculose intestinale, colite infectieuse, etc.).

**Tableau 1** : Récapitulatif des principales données d'incidence de MC dans le monde (les pays étant classés par ordre alphabétique des continents dans lesquels ils se trouvent).

<b>Zone géographique</b>	<b>Années</b>	<b>Incidence (/10<sup>5</sup>)</b>	<b>Commentaires</b>
Chine (Chengdu)- ACCESS	2011	0,15	La maladie est plus fréquente dans les zones urbanisées que rurales.
Chine (Gunagzhou)- ACCESS	2011	1,1	Il y'a une prédominance masculine.
Chine (Hong-Kong)- ACCESS	2011	1,2	Contrairement aux cas caucasiens, il y'a une absence de corrélation familiale.
Chine (Xian) – ACCESS	2011	0,05	L'incidence a triplé au cours des dix dernières années.
Corée du Sud (Songpa- Gangdong-Gu, Séoul)	1986-1990 2001-2005	0,5 1,3	
Japon	1991 1998	0,05 1,2	Nous voyons une prédominance masculine.
Malaisie – ACCESS	2011	0,2	
Afrique du Sud	1980-1984, Blancs 1980-1984, Métis 1980-1984, Noirs	2,6 1,8 0,3	
Canada (Alberta)	1977-1981	10	Nous trouvons la présence d'un pic d'apparition vers l'âge de 20 ans.
Canada (Manitoba)	1987-1993	15,6	L'incidence est plus faible en Colombie-Britannique et plus élevée en Nouvelle Écosse et Québec.
Canada (Québec)	1998-2000	20,2	
États-Unis (ROCHESTER, état de NEW YORK)	1980-1989 1984-1993	3,9 6,9	
États-Unis (le comté d'Olmsted, Minnesota)	1988-2000	7,9	
Danemark (Copenhague)	1979-1987	4,1	
Danemark (Nord Jutland)	2003-2004	8,6	
Espagne (2 régions : le nord et la Navarre)	<u>Le nord</u> : 1981-1988 <u>Navarre</u> : 2001-2003	1,6 5,6	La Navarre et l'Asturie sont les régions avec les incidences les plus élevées.

Estonie	1993-1998	1,4	
Estonie étude EPICOM	2010	5,2	
Hongrie	1977-2001	4,7	
Hongrie (Province Veszprem)	2002-2006	8,9	
Hongrie étude EPICOM	2010	11,1	
Roumanie	2002-2003	0,5	
Roumanie étude EPICOM	2010	1,7	
Australie étude ACCESS	2011	14,7	Pic d'incidence chez les 20-29 ans
Nouvelle-Zélande (Canterbury)	2004	16,5	

#### 4. Prévalence

Actuellement, nous comptons en France une prévalence de 120 000 personnes environ. Les chiffres de prévalence observés dans le monde permettent de confirmer certaines observations que nous avons pu constater sur ceux d'incidence (figure 2).

En effet, lorsqu'une personne migre d'un pays peu touché par la maladie vers un pays plus exposé, la personne a plus de chances d'être concerné par la maladie.

De plus, dans certains pays comme le Japon comme le montre le tableau ci-dessous, la prévalence s'est multipliée par quatre en 1974 et 1991. Au vu de l'ampleur de l'augmentation, ce phénomène ne s'explique pas seulement par une amélioration des outils de diagnostic mais surtout par une évolution du mode de vie.

Ce qui confirme le constat évoqué sur le gradient Nord/Sud décrit dans le paragraphe suivant.

Tableau 2 : Récapitulatif des principales données de prévalence de MC dans le monde (les pays étant classés par ordre alphabétique des continents dans lesquels ils se trouvent).

Zone géographique	Années	Prévalence (/10 <sup>5</sup> )	Commentaires
Chine	2006	3,5	Elle s'est multipliée par 5 en l'espace d'une quinzaine d'années (de 1991 à 2005).

Corée du Sud	1986-1990	11,2	
Japon	1974 1991	5,8 21,2	
Canada (Alberta) Canada (Colombie-Britannique) Canada (Manitoba) Canada (Nouvelle Écosse)	1977-1981 1998-2000 1989-1994 1998-2000	44,4 161 198,5 319	La prévalence est plus élevée en Nouvelle Écosse qu'à Alberta et en Colombie-Britannique.
États-Unis (Comté d'Olmsted) États-Unis (Minnesota)	1940-1993 1990-2000	133 174	La prévalence plus faible dans le Sud et l'Ouest que dans le Nord et le Middle West.
Brésil	2005	5,65	Les femmes sont plus atteintes que les hommes.
Croatie	2001	46,4	
Danemark Danemark (comté de Copenhague)	1979-1987 2003-2005	54 151	
Espagne	1981-1988	19,8	
France	2000	110	La prévalence la plus élevée se trouve au Nord Pas-de-Calais où elle est de $200 \times 10^5$
Hongrie	1977	52,9	
Italie (8 villes)	1989-1992	40,0	
Royaume-Uni	2012	181,8	
Suède	1983-1987	146	
Australie	2005	137,3	Les taux de prévalence les plus élevés se trouvent en ACT 6, Victoria et NSW. Les plus faibles se situent au Territoire du Nord, Tasmanie et Queensland. Nous constatons aussi une prévalence la plus élevée pour la tranche d'âge 30 -39 ans.
Nouvelle-Zélande	2004-2005	155,2	



Figure 2 : Prévalence dans le monde des MICI (18)

## 5. Gradient Nord-Sud (17)

Il se démontre au niveau mondial (figure 2), continental (figure 3) et au niveau local (figure 4).

En effet, en Europe parmi les pays à plus forte incidence, nous pouvons citer la Suède ou les Îles Féroé et à plus faible incidence la Roumanie ou la Grèce. En France, la région Nord Pas-de-Calais est la région qui présente le plus de cas.

Les raisons expliquant ce gradient ne sont pas encore parfaitement connues à l'heure d'aujourd'hui. Les hypothèses demeurent néanmoins nombreuses tel l'exposition au soleil, les agents transmissibles...

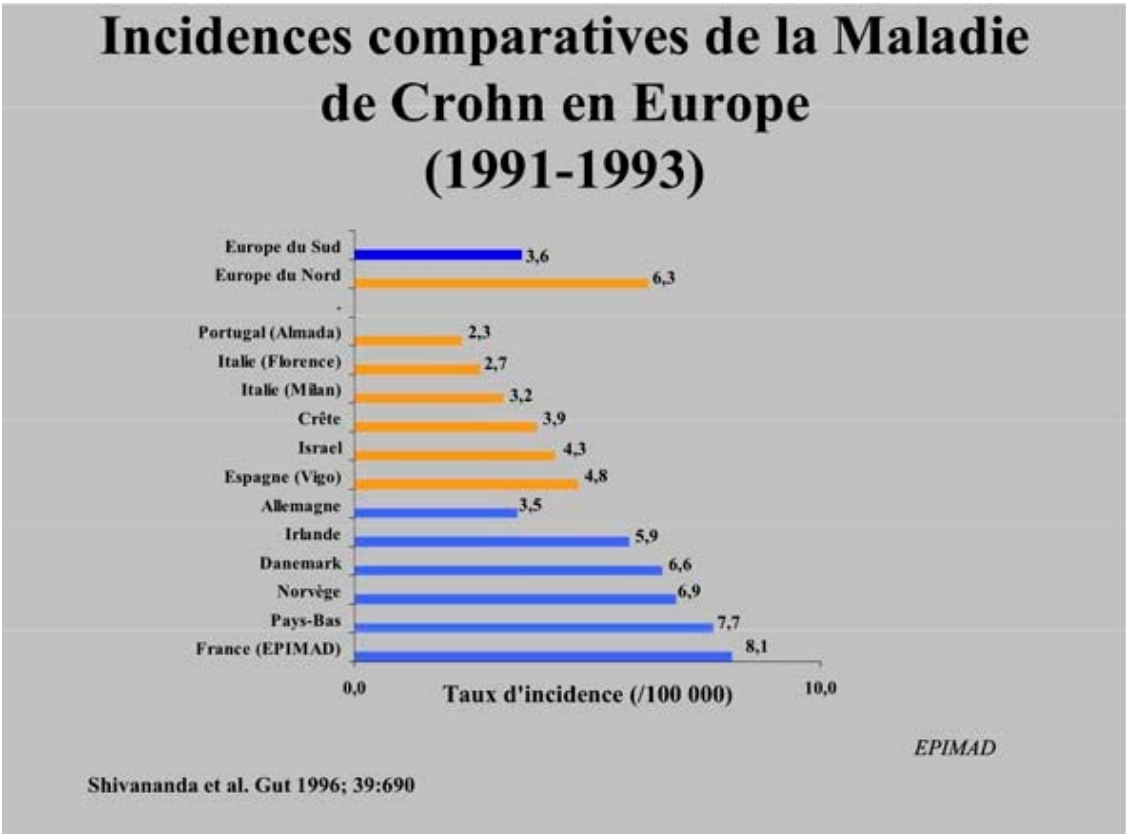


Figure 3 : Incidences comparatives de la Maladie de Crohn en Europe (1991-1993) (18)

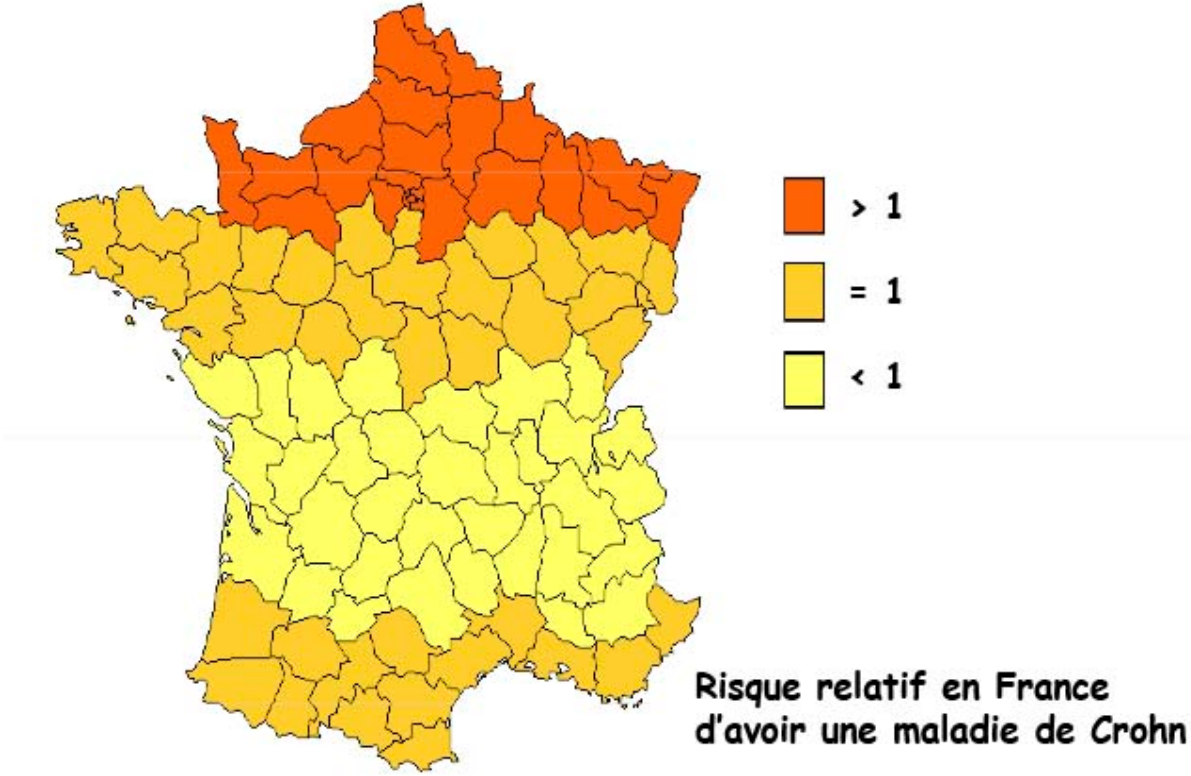


Figure 4 : Risque relatif en France d'avoir une maladie de Crohn (18)

### **III. Facteurs influant la survenue de la maladie**

Il existe une multitude de paramètres qui présentent la possibilité de favoriser la mise en place de la pathologie. Ils correspondent à un ensemble de mécanismes (figure 5) qui dans un contexte donné peuvent provoquer la survenue d'une MICI.

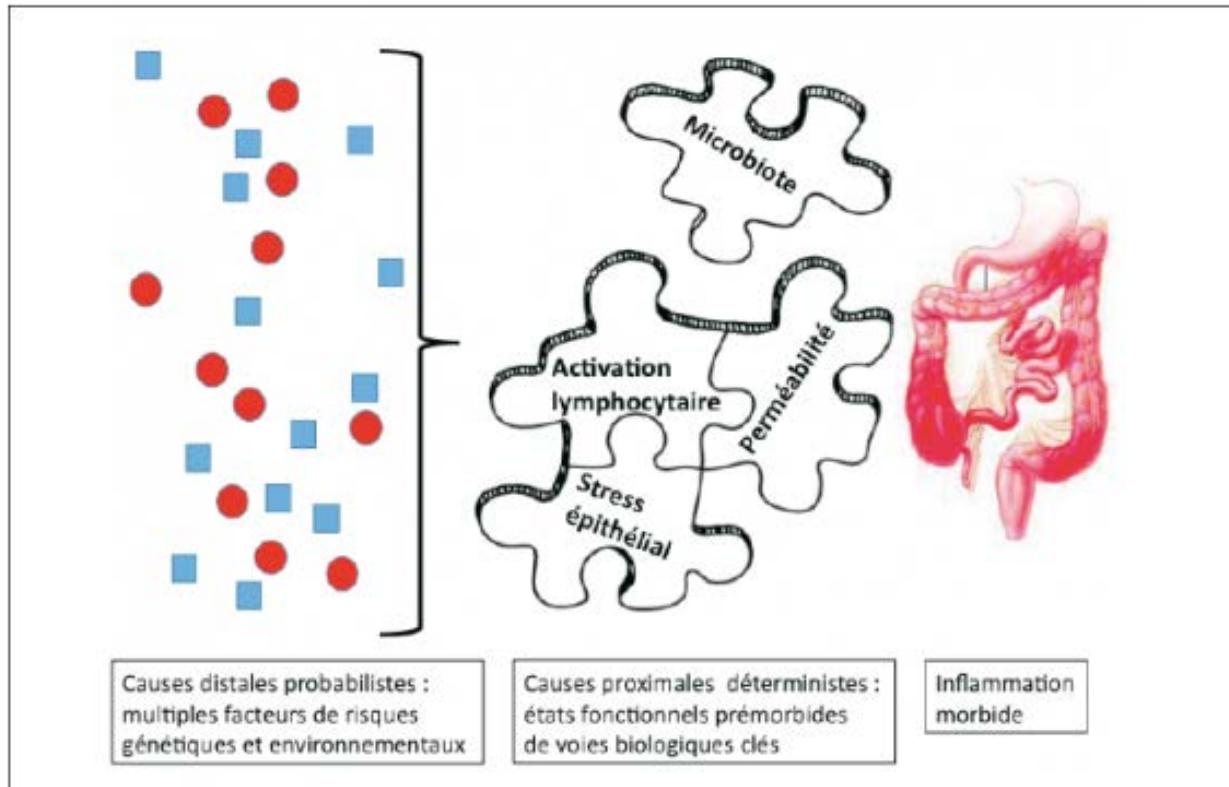


Figure 5 : Ensemble des paramètres pouvant présenter un impact sur la survenue de la MC (19)

#### **1. Environnementaux**

##### **a) Tabac**

Le tabac est un facteur favorable à la survenue de la MC au contraire de la RCH où il présente un rôle protecteur.



**Tableau 3 : Analyse de l'impact du tabac sur la mise en place de la MC et la RCH. (20,21,22)**

	<b>Maladie de Crohn</b>	<b>Rectocolite hémorragique</b>
Risque relatif de développer la pathologie (fumeurs versus non fumeurs)	2	0,4
Risque relatif de développer la pathologie (ex-fumeurs versus non-fumeurs)	1,5 à 1,8	1,7
Tabagisme passif	Aucune incidence	Aucun effet bénéfique réellement prouvé
Explication physiopathologique	Le tabac a une action immunomodulatrice en diminuant la production d'IgA salivaire et intestinale et celle des cytokines IL-8, TNF-alpha, IL-2 et IL-10. De plus, les fumeurs produisent plus de radicaux libres et possèdent moins d'anti-oxydants, ce qui a pour conséquence l'entretien de la lésion inflammatoire de la muqueuse. Au niveau des vaisseaux, ce dernier peut aggraver les lésions vasculaires grâce à son effet pro coagulant en réduisant le débit sanguin.	La maladie entraîne une diminution des glycoprotéines du mucus et une augmentation de la perméabilité colique. Le tabac lui entraîne l'effet inverse dans l'organisme (augmentation de l'épaisseur du mucus et diminution de la perméabilité colique). Ce qui peut expliquer l'effet protecteur du tabac contre la RCH.

Comme l'explique le professeur Jacques Cosnes sur un diaporama présenté en 2015 et intitulé « Tabac et qualité de vie au cours de la maladie de Crohn », nous pouvons ajouter que le fait d'arrêter de fumer réduit à la fois le risque d'être exposé à la maladie, celui de rechuter et améliore la qualité de vie qui après quelques années se rapproche du profil du non-fumeur (24).

Le fumeur atteint de la maladie de Crohn possède aussi plus de chance de se faire (ré) opérer, d'avoir recours à la corticothérapie et d'être soumis à la prise d'immunosuppresseurs. (23, 24, 25)

## b) Contraception orale

D'après plusieurs études effectuées dans les années 80-90, sa prise peut favoriser l'apparition de la maladie. En effet, dans une méta analyse réalisée et publié par Gut en 1995 on retrouve un Odds ratio de 1,44 avec un IC à 95 % (1,12-1,16) (26).

Son effet délétère se démontre par son action vasculaire qui peut induire des thromboses et ainsi favoriser les rechutes de la maladie (27).

Chez une personne atteinte ou à forte susceptibilité génétique, il est fortement recommandé de ne pas utiliser la pilule et de remplacer son utilisation par un patch ou anneau vaginal qui eux agissent par le biais du sang sans passer par le système digestif.

## c) AINS (28, 29)

D'après certaines études, s'ils sont pris régulièrement et sur une longue durée, les AINS favoriseraient la survenue de la maladie de Crohn de par leurs effets délétères qu'ils exercent sur la muqueuse intestinale. (Figure 6)

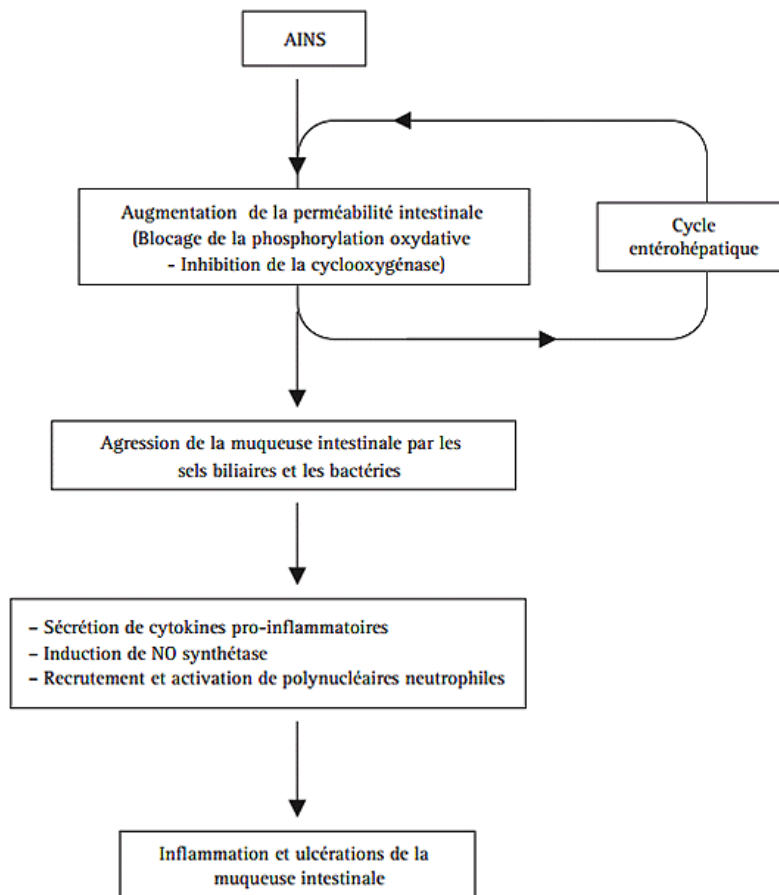


Figure 6 : Physiopathologie des lésions induites par les AINS (28)

## **2. Alimentaires**

Nous avons expliqué précédemment que cette pathologie s'est développée avec l'industrialisation, l'urbanisation et l'occidentalisation du mode de vie, ces derniers ont mis en place une alimentation particulière qui serait favorable à la mise en place de la maladie de Crohn. Actuellement la population actuelle et particulièrement les jeunes dès l'enfance mange régulièrement des pâtisseries tel gâteau au chocolat, confiseries (tel nougat), des pâtes, des céréales (tel flocon de maïs), sodas, etc.

Les aliments industriels cités sont très riches en saccharose, sucre à la saveur agréable, mais ils seraient considérés comme un facteur favorisant de la pathologie.

Tout comme la viande, le poisson, les œufs et les produits laitiers qui contiennent des protéines animales en importante proportion. En revanche, il est important de noter que la consommation de fibres alimentaires retrouvées principalement dans des aliments tel framboise, mûres, pommes avec la pelure serait considérée comme un facteur protecteur contre la maladie de Crohn. Ces derniers ne sont pas suffisamment utilisés par la majorité de la population actuelle.

Néanmoins, à l'heure actuelle aucune étude n'est complète sur le sujet et ne fait vraiment la différence si les aliments sont une cause ou une conséquence de la MC.

## **3. Psychologiques**

Il semblerait que le stress n'ait aucune incidence sur la chance de développer la maladie, mais il semble plus être une conséquence. En effet, l'issue incertaine de la maladie et la peur d'avoir recours à une stomie par exemple augmentent la crainte qui elle entraîne un retentissement sur la qualité de vie et favorise l'apparition de poussées ou accentue le phénomène inflammatoire au niveau intestinal.

Ainsi, la personne atteinte aura une perception amplifiée des symptômes de type douleurs, diarrhée...

C'est-ce qu'a démontré une étude suisse en étudiant l'impact que pouvait avoir le stress post traumatique (PTSD) sur la maladie. En effet, sur un score allant de 0 à 59, un résultat supérieur à 15 indique des PTSD.

L'étude a révélé que chez 19,1 % des patients atteints de la maladie de Crohn, on observait une valeur du PTSD supérieure à 15. Pour ces personnes, le risque de poussée de la maladie était multiplié par 4,3 comparé à ceux dont la valeur du PTSD était inférieure à 15. En comparant les résultats à ceux des participants présentant un PTSD de 0, le risque de poussée était multiplié par 13 chez les sujets avec des symptômes de PTSD (valeur supérieure à 15). (30)

Ce qui ne fait que confirmer les impressions évoquées plus haut bien qu'à l'heure actuelle, aucune certitude n'existe au niveau de rôle que présente le stress sur la MC. (31)

## **4. Microbiologiques**

### **a) Présentation du monde microbiotique**

On compte environ 100 000 milliards de bactéries renfermées dans la flore intestinale. Celle-ci est de composition variable selon le segment dans lequel elle se trouve.

En effet, au niveau de l'estomac, sa présence est très faible à cause du pH acide de ce dernier. Puis en arrivant au niveau de l'intestin grêle, la teneur en oxygène diminue et le pH augmente jusqu'à la valeur de 6 environ. Ce qui a pour conséquence une augmentation du nombre et du profil de bactéries qui sont aérobies-anaérobies avec une augmentation du nombre d'anaérobies. Dans cette zone, nous trouvons environ  $10^4$  à  $10^7$  UFC/g de colonies.

Au niveau du colon, les taux augmentent jusqu'à environ  $10^{11}$  UFC/g. Il s'agit de la partie du tube digestif la plus riche en bactéries anaérobies. Les raisons qui expliquent cela sont principalement le ralentissement du transit et le très faible potentiel d'oxydoréduction. (32)

Cette abondance de flore microbienne entraîne une production importante de métabolites, ce qui justifie son influence importante sur le métabolisme des glucides, lipides, des gaz et des protéines. (33)

### **b) Composition du microbiote**

D'après des observations réalisées sur du microbiote fécal humain, nous pouvons en effet constater que la majorité des espèces dominantes est propre à chaque être humain.

Néanmoins, nous retrouvons des espèces communes à tous les individus en bonne santé. En effet, il existe majoritairement trois phyla dominants qui sont respectivement :

### ▪ Firmicutes

Il s'agit d'un phylum composé de bactéries Gram + et celui le plus représenté avec 30 à 53 % des bactéries totales. Les deux grands groupes majoritaires de cette lignée sont Eubacterium rectale – Clostridium coccoides qui représente environ 14 à 31 % des bactéries totales et Clostridium leptum qui correspond à un pourcentage de 16 à 22 % en général.

### ▪ Bacteroidetes

Il s'agit de la seconde division la plus importante avec une représentation de 9 à 42 % du total de bactéries. Plusieurs bactéroïdes le représentent tel B. thetaiotaomicron, B. fragilis, B. ovatus, et B. caccae...

### ▪ Actinobacteria

Il s'agit d'un phylum plus petit que les deux premiers (0,7 à 10 %) et comprenant les Bifidobactéries.

En plus faible quantité, nous pouvons observer d'autres espèces qui ne sont pas anaérobies strictes mais plutôt facultatives tel les Enterobactéries comme Escherichia Coli, les Lactobacilles et les Streptocoques.

L'équilibre de la flore intestinale se met en place au cours des deux-trois premières années de la vie puis se stabilise. En effet, la composition et la proportion des grands groupes bactériens présentés plus haut n'évolue pas avec le temps au contraire des divisions faiblement représentées qui elles peuvent varier.

Cependant, le vieillissement tout comme la prise d'antibiotique sont des acteurs qui peuvent entraîner la mise en place de changements majeurs dans la composition du microbiote (34, 35,36).

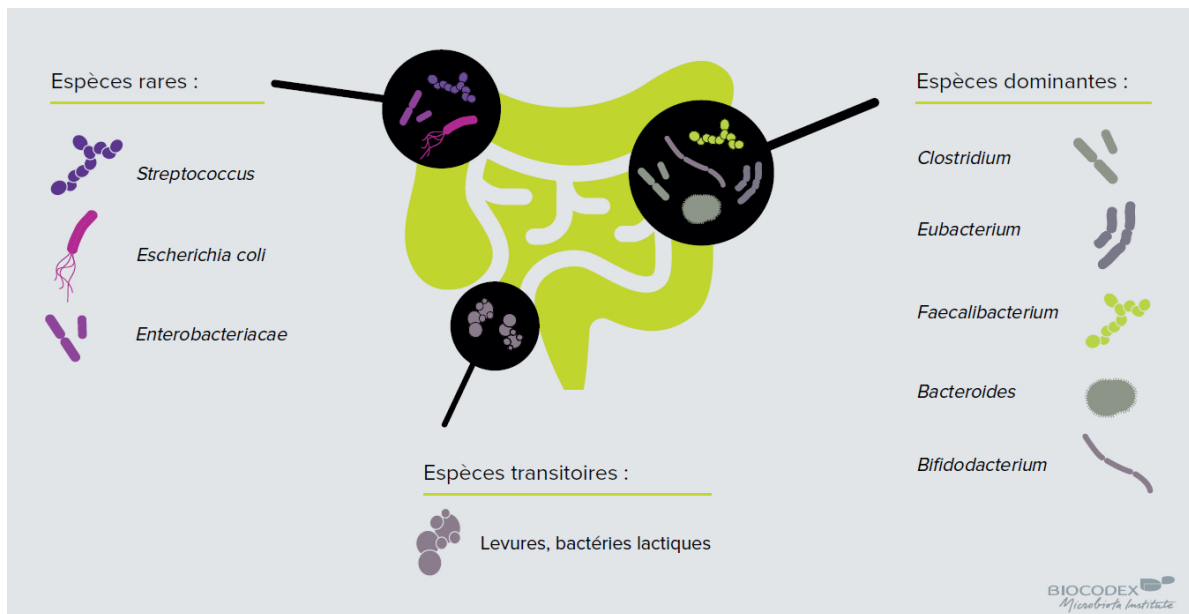


Figure 7 : Composition du microbiote intestinal humain (37)

### c) Fonctions du microbiote

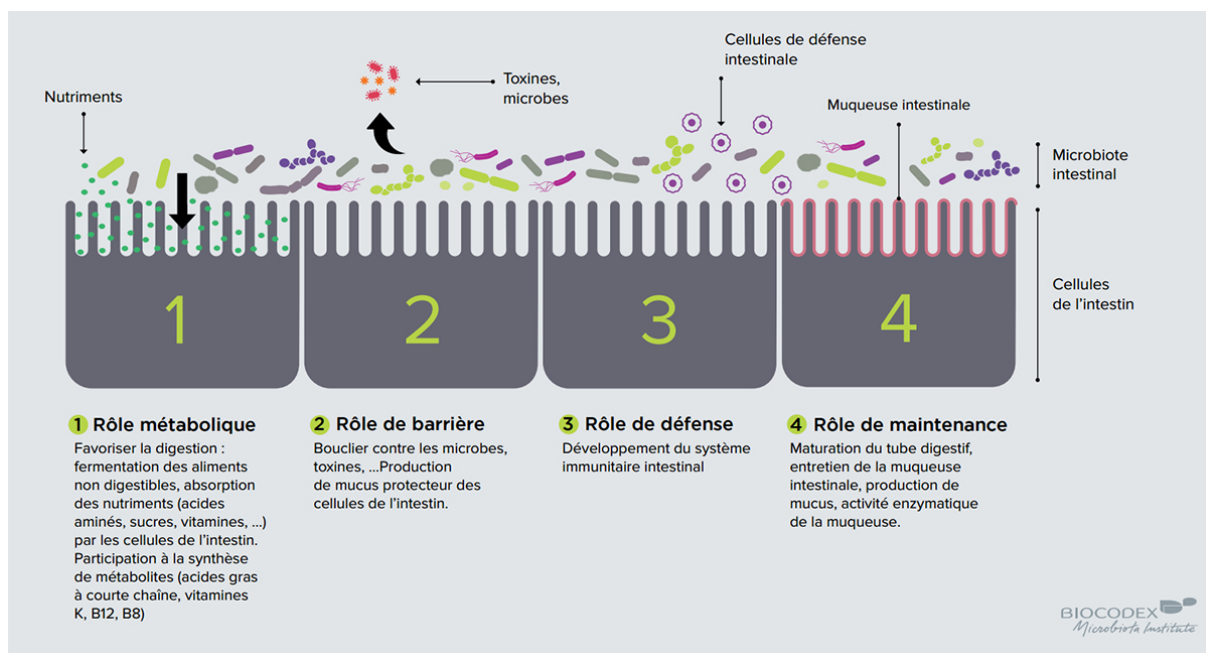


Figure 8 : Principales fonctions du microbiote intestinal (34)

Il présente de nombreuses fonctions importantes et bénéfiques pour l'hôte tel que la dégradation de composés que l'organisme ne pourrait assimiler sans, la dégradation de déchets dont l'accumulation pourrait être néfaste sur le long terme, une fonction de protection et de barrière contre les bactéries exogènes. Tout comme des fonctions en faveur du système immunitaire

dont les informations ont été en grande majorité obtenues grâce à des études comparatives réalisées sur les souris élevées en milieu stérile et d'autres en élevage classique.

Les premières possèdent un système immunitaire intestinal aux performances diminuées notamment au niveau de la protection cellulaire, humorale ou de la vascularisation intestinale. Il faut aussi noter que leur rate et leurs ganglions lymphatiques ne sont pas structurés et présentent de nombreuses zones lymphocytaires atrophiées, ce qui peut être réparé dans un délai assez court de l'ordre de quelques semaines grâce à l'incorporation d'un microbiote de souris fonctionnel.

L'hypoplasie des plaques de Peyer fait partie des nombreuses caractéristiques que l'on retrouve chez les souris axéniques, faute d'un système immunitaire intestinal opérationnel (34,37).

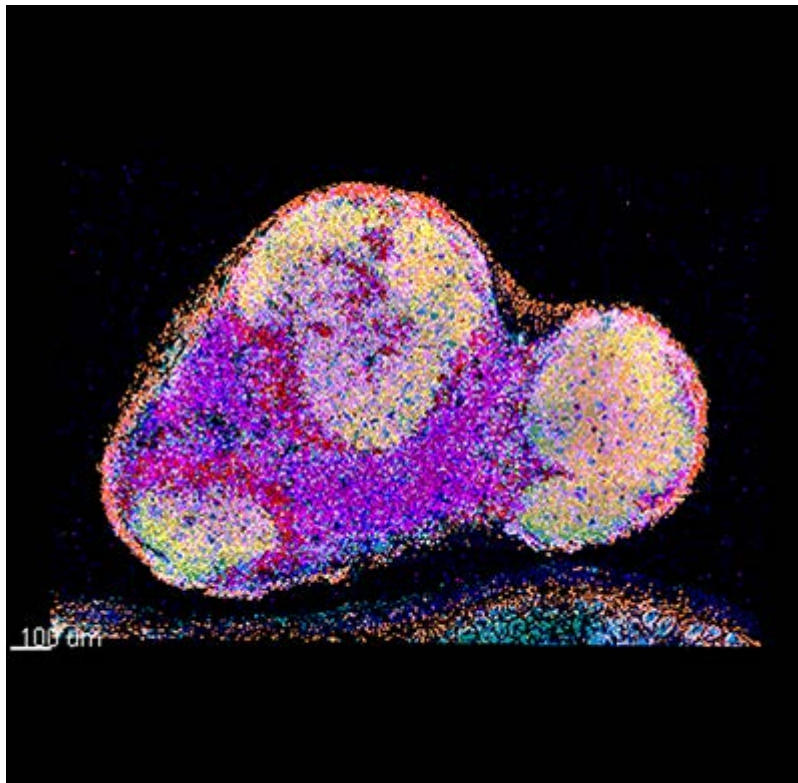


Figure 9 : Plaques de Peyer observées chez une souris normale (38)

Le microbiote intestinal possède aussi un rôle de défense et protection face aux bactéries pathogènes exogènes et endogènes présentes en faible quantité dans l'intestin et potentiellement néfaste si leur concentration augmente dans l'organisme,

La fonction de barrière est réalisée de plusieurs manières tel la stimulation de la production d'IgA sécrétoires ou le renforcement de jonctions serrées entre les cellules épithéliales... (35)

#### d) Impact sur la maladie de Crohn

La dysbiose peut entraîner des perturbations pour l'individu tel diarrhées infectieuses, ou post antibiotique, SII et MICI ce qui va plus particulièrement nous intéresser ici.

À l'heure actuelle, le lien entre dysbiose et MC est certain mais pas connu dans son intégralité. Ce qui justifie le fait qu'il n'est pas considéré comme un véritable facteur diagnostique de l'affection.

En effet, le doute est de savoir si celle-ci est une cause ou une conséquence de la maladie provoquée par l'inflammation de l'intestin.

Aucun doute concernant son importance dans la mesure où elle a été confirmée par de nombreux arguments principalement basés sur des études bactériologiques à partir de la flore fécale, génétiques et des modèles murins. En effet, ces derniers sont actuellement très prisés par les chercheurs en particulier les souris génétiquement modifiées. Ils ont montré que l'inflammation caractéristique de la maladie était présente chez des mammifères non atteints de MC en leur implantant le microbiote.

De plus, les rongeurs dont la flore intestinale leur a été retirée ne présentent pas d'inflammation. (36)

Un rôle infini de facteurs peut provoquer cette dysbiose, nous allons ici seulement évoquer les principaux éléments perturbateurs.

##### ▪ Consommation de tabac

Le fait de fumer entraîne une modification de la composition de la flore intestinale.

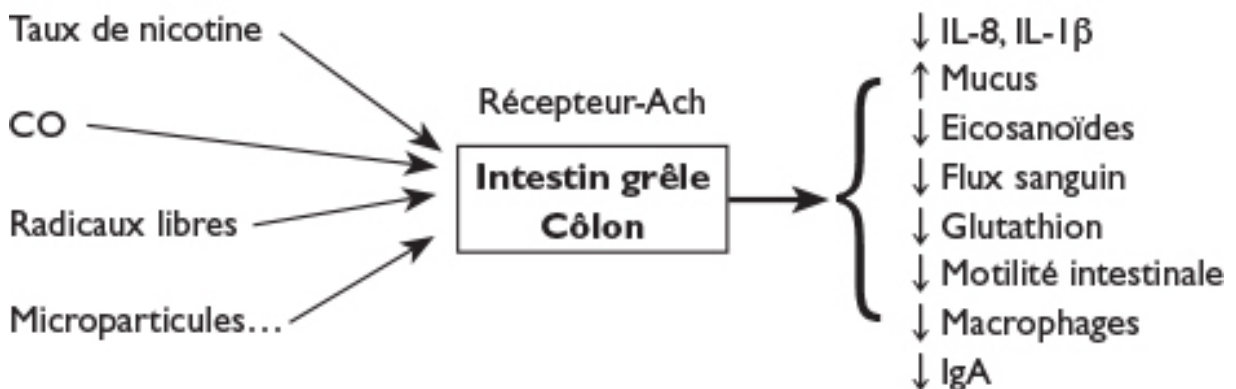


Figure 10 : Impact du tabac sur l'équilibre du système digestif (39)



Ainsi, au niveau du microbiote, le fait d'arrêter de fumer entraîne une augmentation de certaines bactéries dont Firmicutes et Actinobacteria et une diminution des Bacteroidetes et Proteobacteria.

Tandis que chez les patients atteints de la maladie de Crohn, nous observons entre autres une diminution des phylums Firmicutes et de l'espèce la plus présente de la lignée des Actinobacteria, le Bifidobacterium.

Ce qui démontre que le tabac est bien un élément pouvant affecter le microbiome. (37)

#### ▪ **L'alimentation**

Les additifs provenant d'aliments transformés et les graisses saturées perturbent l'équilibre du microbiote intestinal. Ce qui a été démontré par une étude publiée sur la composition de la flore intestinale chez des enfants burkinabés et italiens. Avec une alimentation pauvre en protéines animales, graisses et sucres mais plus riche en fibres, le microbiome est différent de celui du transalpin avec un nombre plus important d'Actinobacteria et de Bacteroidetes tout comme la présence des phylums Prevotella, Treponema et Xylanibacter absents de la flore intestinale de l'italien.

En revanche, les Firmicutes et Proteobacteria sont en quantité plus importante chez l'occidental que chez les enfants africains.

Ainsi, cette enquête démontre l'impact de l'alimentation sur la flore intestinale et ce dès le sevrage du sein, période durant laquelle les divergences de composition microbienne se mettent en place avec davantage de bactéries Gram – au Burkina Faso que de Gram + alors que l'inverse est retrouvé en Italie. (40)

#### ▪ **La prise de médicaments en particulier d'antibiotiques**

À partir de la base de données British General Practice Research Database qui a recensé à l'aide de diagnostics et de prescription anonyme des informations concernant 600 personnes atteintes de MC, les chercheurs britanniques ont constaté en comparant avec 1 400 individus témoins non atteints de l'affection que les individus ayant pris des antibiotiques les années précédant la maladie avaient potentiellement plus de chances de développer la maladie. Les chiffres expliquent que 71 % des sujets ayant pris des antibiotiques les cinq dernières années précédant le diagnostic de la maladie faisaient partie des 600 patients alors que 58 % des témoins ne développant pas l'affection en ont consommé.

Ainsi, cette étude permet de constater que la prise d'antibiotiques par le biais d'une action sur la composition du microbiote pourrait favoriser la survenue de la maladie. (38) (41)

#### ▪ **Le stress**

Comme nous l'avons expliqué auparavant, il n'y a aucune preuve formelle qui évoque le fait que le stress ait un impact sur la maladie en modifiant la composition de la flore intestinale.

Une étude publiée en 2004 dans le *American Journal of Gastroenterology* s'est intéressée à l'incidence de MICI chez un groupe de parents ayant perdu un enfant. Aucune augmentation particulière du nombre de cas n'a été révélée par rapport à une population normale. (42)

#### ▪ **L'hygiène**

Le mode de vie actuel permet une amélioration des conditions de vie et en autres une meilleure hygiène au sein des foyers. Celle-ci a pour effet d'entraîner un contact moindre avec des bactéries pathogènes mais aussi avec des espèces ayant des effets bénéfiques pour la flore intestinale. (42)

Ainsi, le microbiote contemporain serait moins élaboré que celui des siècles précédents, ce qui aurait pour conséquence une sensibilité plus importante face aux agents microbiens tel *Escherichia coli* adhérent et invasif (AIEC).

### e) **Agents infectieux**

#### ▪ **Espèces fongiques**

Malgré le peu d'étude que l'on a, il a été constaté que des agents fongiques tel *Candida albicans* sont plus présents dans la flore intestinale de patients atteints de MC que chez les sujets sains. Cela a été constaté grâce aux marqueurs sérologiques anticorps anti-laminaribioside carbohydrate (ALCA), anticorps anti-chitobioside carbohydrate (ACCA) et surtout anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ACSA) qui est le principal marqueur spécifique de la maladie qui a été détecté dans les urines de personnes atteintes (43,44).

En septembre 2016, des travaux publiés dans la revue *mBio* par une équipe de chercheurs de la Case Western Reserve University travaillant dans l'État d'Ohio aux États-Unis ont décrit une interaction entre *Candida tropicalis* et les bactéries *Serratia marcescens* et *Escherichia coli* qui mettrait en place un biofilm recouvrant une partie des intestins qui provoquerait l'inflammation engrainant les symptômes de cette maladie (45).

## ▪ Espèces bactériennes

En se basant sur une comparaison de la flore intestinale chez une personne saine et atteinte, de nombreuses différences ont été constatées.

Tout d'abord, il a été observé une diminution des bactéries du phylum Firmicutes et plus particulièrement des bactéries *Clostridium leptum*, *Roseburia* et *Faecalibacterium prausnitzii*. Ce dernier comme l'ont expliqué les professeurs Philippe Seksik et Harry Sokol dans une interview publiée en octobre 2008, posséderait des propriétés anti-inflammatoires. Pour constater ceci, ils ont réalisé des observations de la flore digestive des patients ayant eu une résection iléo-cæcale, ceux qui ont récidivé sont ceux qui ont le taux le plus faible de *Faecalibacterium prausnitzii* (F.prau). Aussi, en implantant la bactérie dans des souris possédant une inflammation du côlon, celle-ci calme de manière significative le processus inflammatoire (46).

Certains phylums bactériens sont en diminution tel celui des bacteroides ou en augmentation comme celui des entérobactéries comprenant *Escherichia Coli* en particulier celui adhérant à la muqueuse iléale. D'après des études réalisées en 2006 et 2007 publiées dans le journal scientifique *Cellular Microbiology*, AIEC est présent chez 36,7 % des patients atteints de MC contre 6,2 % chez les individus sains. Cette souche traverse le mucus puis arrive au niveau des cellules intestinales. À ce niveau, nous observons un dérèglement de l'immunité innée ainsi que l'inflammation caractéristique de la maladie (47,48).

Cette adhérence facilitée est due à l'interaction avec le récepteur carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 (CEACAM6) qui est anormalement exprimé au niveau des cellules épithéliales de l'iléon chez les personnes atteintes de MC (37), (49).

La mycobactérie *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) a longtemps été considéré comme une espèce bactérienne pouvant entraîner la MC. En effet, elle est responsable de la paratuberculose ou maladie de Johne qui est une affection se retrouvant chez les bovins mais aussi chez les chèvres, cerfs, lamas... Elle provoque une diarrhée et un amaigrissement principalement chez les jeunes adultes. Il y'a ainsi eu un rapprochement avec la maladie de Crohn chez les êtres humains (50). Par conséquent, de nombreux chercheurs se sont intéressés de près à la bactérie en l'isolant par culture et en étudiant le sang d'individus atteints de MC et ils ont constaté une présence plus importante de MAP chez les personnes atteintes de MC comparé à ceux atteints de RCH et les témoins sains (51).

Néanmoins, nous ne pouvons pas conclure en définitive que MAP est un agent déclenchant de la maladie dans la mesure où il n'a été démontré d'association spécifique entre l'agent pathogène et les granulomes retrouvés chez les personnes atteintes et la conclusion des expérimentations est faussée par la prise d'antibiotiques ou d'immunosuppresseurs (52).

Ainsi, le rôle du microbiote au niveau de la MC se mettrait en place à partir d'une altération de ses fonctions immunitaires sous l'influence de nombreux facteurs génétiques et environnementaux (53).

## **5. Génétiques**

Il s'agit d'un réel facteur de risque dont nous possédons à l'heure actuelle certaines certitudes. En effet, il existe une réelle prédisposition familiale dont particulièrement plusieurs gènes qui seraient associés à la MC.

### **a) Agrégation familiale**

Lorsque Burill Bernard Crohn a présenté la maladie au début des années 30, il avait déjà évoqué la notion de forme familiale de cette pathologie. Dans les années 1950, des études cas-témoins ont montré que ces agrégations familiales sont beaucoup plus fréquentes que ne le veut le hasard.

Selon la méthode d'étude déployée, il a été constaté que 2,2 à plus de 20 % des personnes atteintes de l'affection (la majorité des auteurs évoquant un pourcentage entre 8 à 10 %) ont un ou plusieurs membres de leur famille elle-même ayant la maladie. Il a aussi été constaté que les apparentés du premier degré (père, mère, frère, sœur et enfant) ont un risque de développer la maladie de l'ordre de 1 à 3 % tandis que ceux du second (oncle, neveu) présentent un risque dix fois moindre de contracter la MC (54,55,56).

Une étude effectuée par Russel et Satsangi en 2004 a constaté que le risque relatif (RR) est entre 5 et 35 si un parent du premier degré est atteint, entre 25 et 42 si cela concerne un frère ou une sœur et de 667 si c'est un jumeau monozygote. S'il s'agissait d'une pathologie purement génétique, nous aurions observé un taux de concordance de 100 % entre jumeaux monozygotes. Or, dans cette situation, de nombreuses études ont constaté qu'il y'ait entre 20 et 62 % de chances de contracter la MC. Il s'agit un argument prouvant que cette maladie n'est pas à transmission mendélienne simple. Chez les faux jumeaux (dizygotes), le taux de concordance chute entre 0 et 6 %. Cette différence entre jumeaux mono et dizygote alors

qu'ils présentent un mode de vie similaire est une piste permettant de constater une prédisposition génétique à la maladie (57).

De plus, il existe une association entre la MC et d'autres maladies génétiques telles que celle d'Hermansky-Pudlak ou le syndrome de Turner...

### **b) Principaux gènes de susceptibilité rencontrés**

Au départ, les chercheurs basaient leur recherche sur des gènes à effet fort mais les résultats ne furent guère concluants. Ainsi à partir des années 90, il y'a eu un changement de démarche qui a permis d'identifier une quantité importante de gènes à effet faible en se basant au départ sur des études familiales puis sur un approfondissement de l'exploration du génome grâce aux avancées technologiques.

Débouchant de ces études, la découverte en 1996 de la localisation du premier gène de susceptibilité qui se trouve dans la région péri-centromérique sur le chromosome 16 grâce à la technique du clonage positionnel. Ce processus que l'on nomme aussi génétique inverse consiste en identifiant grâce à une base de données statistique, une région d'intérêt sur le génome en partant d'aucune hypothèse de départ sur le gène à identifier. Ensuite, un rétrécissement de la zone d'identification est effectué petit à petit jusqu'à trouver la mutation causale. Cette méthode a généralement plus de réussite avec des maladies génétiques simples que multifactorielles, la MC représente par conséquent une exception du succès de cette méthode (56).

Tableau 4 : Présentation des différents gènes de susceptibilité concernés par MC

<b>Gène</b>	<b>Chromosome</b>	<b>Fonction</b>
NOD 2/CARD 15	16q12	Reconnaissance des MDP au niveau intracellulaire
IL-12B	5q33	Différenciation des lymphocytes Th17
IL-23	1p31	Différenciation des lymphocytes Th17
CCR6	6q27	Différenciation des lymphocytes Th17
JAK2	9p24	Différenciation des lymphocytes Th17
STAT3	17q21	Différenciation des lymphocytes Th17
ATG16L1	2q37	Induction d'autophagie

IRGM	5q33	Induction d'autophagie
OCTN 1 et 2	5q31-33	Transport de cations organiques dont carnitine.
SLC22A4/5	5q31	Transport de cations organiques dont carnitine.
DLG5	10q23	Maintien de l'intégrité épithéliale et la transmission des signaux cellulaires
TNFSF15	9q32	Inflammation
PTGER4	5p13	Inflammation
PSMG1	21q22	Protéine chaperonne
ITLN1	1q23	Immunité innée
PTPN22	1p13	Autoimmunité
PTPN2	18p11	Autoimmunité
ICOSLG	21q22	Immunité adaptative
NKX2-3	10q24	Facteur de transcription
C11orf30	11q13	Inconnu

#### ▪ **NOD2/CARD15**

À sa découverte, le gène qui venait d'être localisé était inconnu des chercheurs qui l'avaient nommé inflammatory bowel disease 1 (IBD1), dénomination correspondant au locus dans lequel il trouve. Ensuite, Ogura et son équipe l'ont identifié et renommé Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 (NOD2) en 2001 (figure 14). Il s'agit du premier gène de susceptibilité de la MC découvert (58,59). Il est aussi appelé caspase recruitment domain-containing protein 15 (CARD 15) par la commission de nomenclature internationale HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). Ce gène possède deux domaines CARD (illustration se trouvant dans la région N-terminale qui ont pour but de permettre une liaison activant l'apoptose et la voie de nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B), un domaine nucleotide-binding domain (NBD) liant les nucléotides qui a certainement pour but d'oligomériser la protéine et une dernière région située dans la partie C-terminale composée de leucin-rich repeats (LRRs), répétition de motifs riches en leucine. Cette dernière ressemble aux Toll like receptors (TLR), reconnaît et interagit avec des éléments bactériens dont le lipopolysaccharide (LPS). La différence réside en le fait que NOD 2/CARD 15 est un récepteur intracellulaire au contraire des TLR qui sont extracellulaires. Son mécanisme d'action provoquant la maladie serait que sa mutation entraînerait un défaut d'activation de

NFκB par muramyl-dipeptide (MDP), monomère faisant partie de la composition de la paroi bactérienne. Ainsi, la réponse inflammatoire tout comme la stimulation de la sécrétion de peptides antibactériens et par conséquent la protection contre les infections bactériennes sont déficientes.

Ainsi, trois principales mutations ont été mises en avant et correspondant aux variants R702W, G908R et 1007fs (56,60,61). Elles représentent aux alentours de 80 % des mutations constatées ce qui peut faciliter l'analyse génétique. Nous les trouvons chez environ 15 % des sujets sains et deux fois plus chez les malades soit de l'ordre de 30 %.

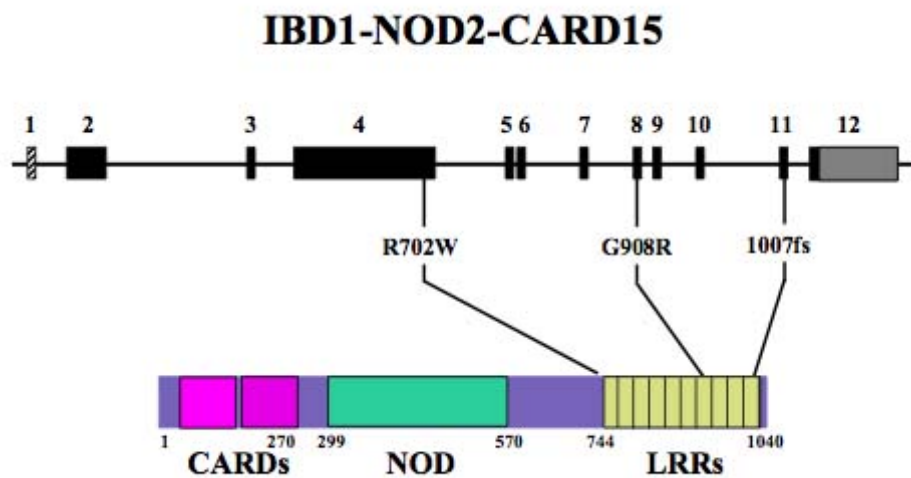


Figure 11 : Schéma du gène NOD2/CARD15 et de trois principales mutations (62).

En revanche, comme il s'agit d'une pathologie multifactorielle et génétiquement complexe, le fait de posséder la mutation ne signifie pas être atteint de la maladie.

Il existe aussi une trentaine de mutations mineures autre que les trois principales. En prenant en compte toutes les mutations, nous pouvons considérer que 50 % des individus atteints de MC en portent une contre 20 % de la population saine.

#### ▪ IL-17/IL-23

Depuis une vingtaine d'années, il a été découvert qu'après la prolifération des lymphocytes T CD4+, leur activation entraînait une hétérogénéité fonctionnelle, avec différents profils de sécrétion de cytokines. Le premier correspondant aux Th1 qui secrètent majoritairement l'Interféron-gamma (IFN-γ), Tumor Necrosis Factor – alpha (TNF-α) et Interleukine 2 (IL-2) et qui ont pour rôle d'induire les réponses immunes cellulaires les plus efficaces contre les

virus et bactéries. Néanmoins, cette réponse anti-infectieuse Th1 peut aussi être à l'origine des lésions immunopathologiques tissulaires, notamment en présence d'une infection chronique.

Le second principal profil de production cytokinique a été nommé Th2 sécrétant majoritairement IL-4, IL-5 et IL-13. Il soutient la différenciation des lymphocytes B pour la production d'anticorps. Depuis le milieu des années 2000, un nouveau profil de sécrétion des lymphocytes T CD4 effecteurs a été décrit. Il s'agit des cellules Th17 qui produisent de IL-17, IL-21 et IL-22. Elles présentent un rôle important dans le contrôle des infections bactériennes extracellulaires et fongiques et jouent un rôle dans le recrutement et l'activation des cellules de l'immunité innée comme les polynucléaires neutrophiles (63).

Il est important de prendre en compte l'interleukine IL-23 qui est une cytokine hétérodimérique contenant une chaîne commune avec l'IL-12 qui est la sous-unité p40 et une autre spécifique qui est p19. En effet, elle a pour rôle de permettre l'activation des lymphocytes Th17 ainsi que leur expansion tout comme le maintien de la réponse immunitaire. Il a été observé une augmentation du taux d'IL-23 dans l'intestin lors des poussées chez les personnes atteintes de MC tout comme le fait qu'une mutation au niveau du variant Arg381Gln protège l'individu face à la maladie. Cette transformation entraîne une meilleure action d'IL-23 qui permet entre autres une plus grande résistance face aux agressions extérieures. Tout le contraire de l'allèle fréquent retrouvé dans la grande majorité de la population qui prédispose à la pathologie (64,65,66).

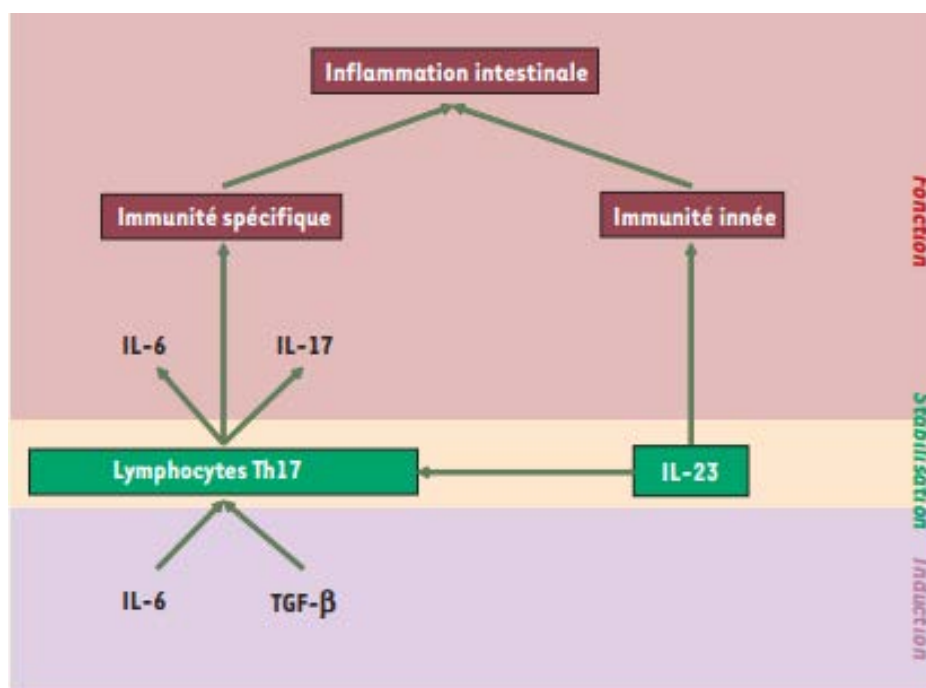


Figure 12 : Rôle de l'IL-23 dans la régulation de l'inflammation intestinale (65)



## ▪ ATG16L1/IRGM

L'autophagie est un mécanisme effectué en quatre temps avec tout d'abord une induction, une formation puis une fusion grâce à un nouage et enfin une dégradation puis un recyclage dans des vacuoles souvent nommées autophagosomes s'unissant avec des lysosomes dont l'association entraîne la dégradation de la membrane interne et du contenu intra-vacuolaire (67,68,69).

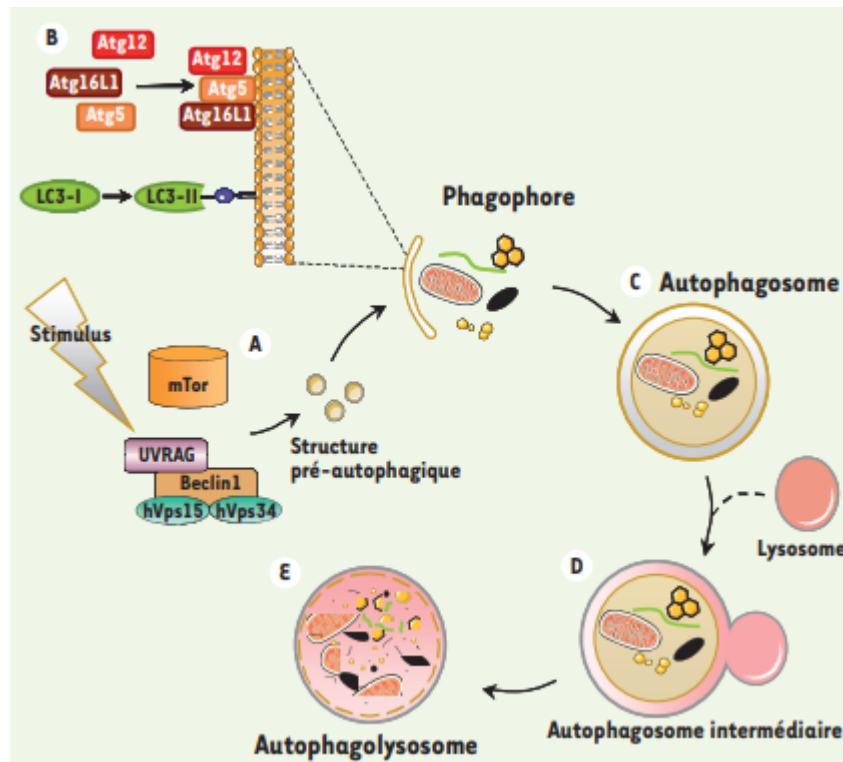


Figure 13 : Représentation schématique de la mise en place du mécanisme d'autophagie (67)

En 2009, la revue britannique *Nature Immunology* évoque un lien entre NOD 2 principal gène de susceptibilité à la pathologie et des protéines jouant un rôle clé dans l'autophagie telles ATG16L1 et IRGM. En effet, lorsque NOD2 est muté, le système d'autophagie est moins efficace puisque ATG16L1 tout comme IRGM subissent eux aussi des variations génétiques. Ainsi, nous pouvons observer une diminution de la formation d'autophagosomes qui entraîne un nombre plus important de déchets cellulaires, d'agents pathogènes et de bactéries au niveau de l'intestin. Ce dérèglement pourrait ainsi être favorable à la survenue de MC (69).

Depuis les années 2000, deux autres gènes de susceptibilité ont été mis en évidence (figure 14). Ils se trouvent au niveau des chromosomes 5 et 10 et se nomment respectivement OCTN 1/2 et DLG 5 (70,71). Leur mécanisme d'action au sein de la maladie n'est à l'heure actuelle pas encore parfaitement élucidé.

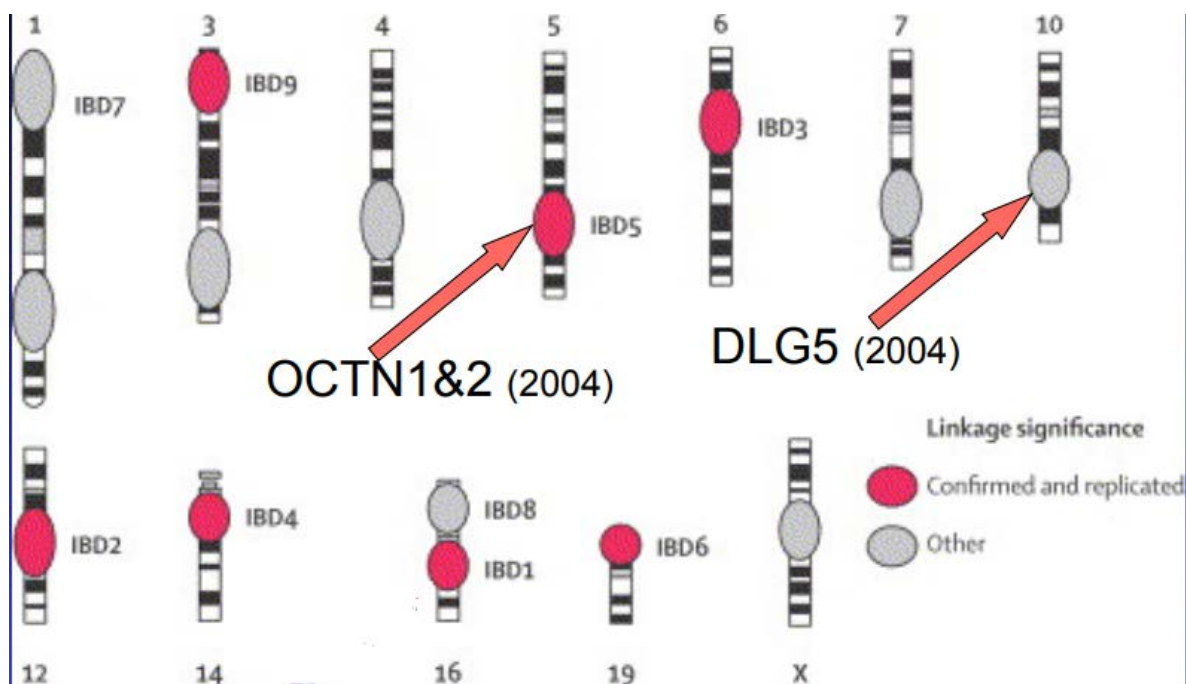


Figure 14 : Présentation des locus de susceptibilité génétique au cours des MICI (71).

## 6. Immunitaires

En lien avec le mécanisme génétique, nous observons aussi une dérégulation du système immunitaire chez les patients atteints de MC. Celle-ci est mise en place par une succession d'étapes décrites dans les paragraphes ci-dessous.

### a) Suractivation des voies de transduction

Il existe deux voies de transduction essentielles qui se nomment nuclear factor-kappa B (NfκB/IκB) (en vert sur le schéma ci-dessous) et Mitogen-activated protein kinases (MAPK) (en bleu). La première citée correspond à un hétérodimère localisé dans le cytoplasme des cellules de notre corps humain. Lorsque cette voie est mise en route, nous observons un changement de localisation puisque celle-ci bascule dans le noyau suite à une succession de phosphorylations qui entraîne une fixation sur l'acide désoxyribonucléique (ADN). Ainsi par ce processus, de nombreux gènes ayant des fonctions importantes dans une multitude de domaines sont activés comme nous le voyons sur le schéma au niveau du pôle basal de la cellule épithéliale.

La voie MAPK est quant à elle activée par le passage de trois facteurs (JUNK, ERK et p38) dans le noyau de la cellule. Le mécanisme d'activation de ces deux voies entraîne donc une réponse inflammatoire favorable à la mise en place des MICI (72,73,74).

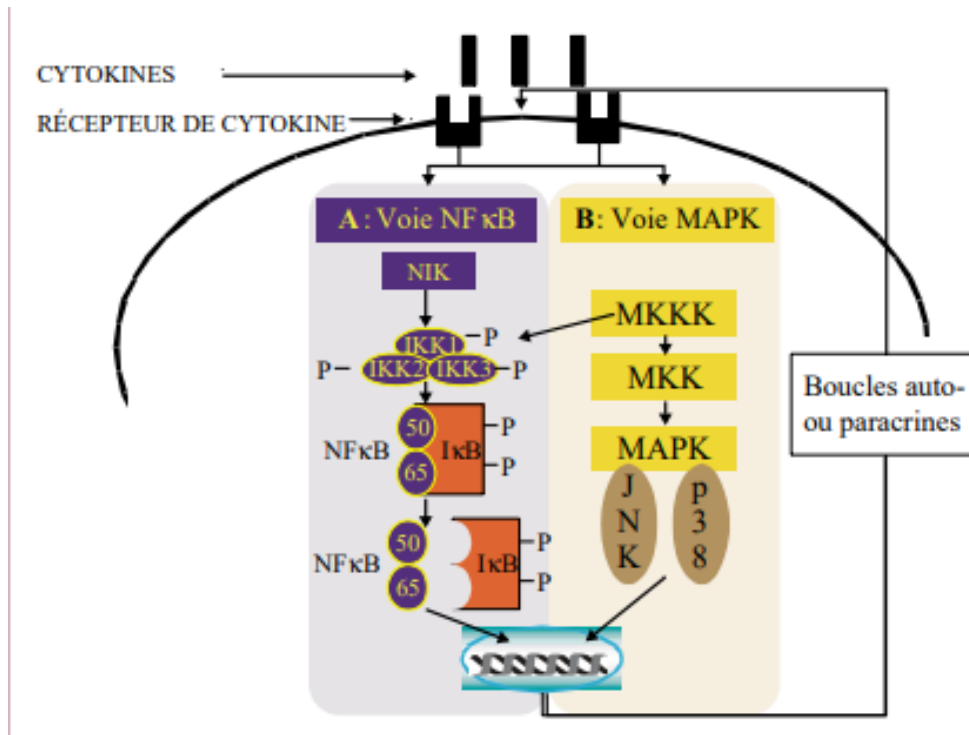


Figure 15 : Activation des voies de transduction (72)

Nous retrouvons aussi une augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires dont principalement Tumor Necrosis Factor – alpha ( $TNF\alpha$ ), mais aussi IL-8 (72,75) (chimiokine dont le rôle est le mieux connu au sein des MICI) ou encore IL-6 et IL-1 $\beta$ . Certaines études constatent aussi une diminution de la synthèse des cytokines anti-inflammatoires telles IL-1ra (antagoniste d'IL-1 qui lui est pro-inflammatoire), IL-10... Cette situation retrouvée lors des phases de poussée chez les patients atteints de MC est la conséquence de l'inflammation qui entraîne un déséquilibre entre les cytokines pro et anti-inflammatoires (72,73,74).

### b) Surexpression des molécules d'adhésion

Il existe tout d'abord deux principaux types de molécules d'adhésion qui sont tout d'abord celles apparentées aux immunoglobulines puis les sélécines. Ils permettent aux leucocytes d'adhérer aux cellules endothéliales intestinales au niveau de la muqueuse. Cette adhésion est favorisée par les interactions entre les Lymphocytes Function Antigen 1 (LFA-1) et InterCellular Adhesion Molecule 1 or 2 (ICAM-1,2) mais aussi entre les Very Late Antigen 4 (VLA-4) et l'intégrine  $\alpha4\beta7$ . Cette dernière est plus spécifique vis-à-vis des lymphocytes que la première qui elle attire majoritairement des polynucléaires neutrophiles (72,73,76).

Cette augmentation de l'expression des molécules d'adhésion qui est aussi mise en place en partie par les cytokines a pour conséquence de favoriser la mise en place de l'inflammation mais aussi la pénétration d'agents infectieux comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe III.4.e.ii par le biais de CarcinoEmbryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule 6 (CEACAM6) (37,49,77).

#### **c) Inhibition de l'apoptose**

Il a été observé chez les personnes atteintes de l'affection un dérèglement du processus d'apoptose qui devient pathologique. En effet, de nombreuses études ont démontré que certaines cellules T localisées au niveau de la lamina propria de l'intestin sont moins sensibles au phénomène que celles retrouvées chez les sujets sains. Nous voyons ainsi une dérégulation entre une surexpression des lymphocytes T pro-inflammatoires au niveau de la muqueuse et un manque d'expansion des T reg qui présentent un effet anti-inflammatoire et immunorégulateur (72,73,78).

#### **d) Perte de tolérance face à de nombreux antigènes**

Elle est constatée à plusieurs niveaux de l'organisme. Au niveau intestinal, nous observons une augmentation de la perméabilité de la muqueuse et une anomalie du fonctionnement des cellules épithéliales. En effet, les cellules de Paneth (CP) qui présentent une fonction de protection contre les éléments pathogènes au niveau de l'épithélium de l'intestin grêle en sécrétant des lysozymes, jouent un rôle important au niveau du système immunitaire inné. Chez les patients atteints de MC, nous voyons un dysfonctionnement des CP ayant pour conséquence la mise en place d'une multiplication du nombre de bactéries au niveau des cryptes de l'intestin grêle (19,73).

## **IV. Tableau clinique**

La MC se caractérise par la mise en place de poussées en alternance avec des phases de rémissions. La manifestation de la maladie est principalement digestive avec comme signe des diarrhées, douleurs au niveau de l'abdomen et plus rarement des nausées et vomissements. Il est parfois observé chez certains patients atteints de la pathologie un tableau ressemblant à celui d'une crise d'appendicite avec en plus des symptômes classiques de la maladie, une douleur au niveau de la fosse iliaque droite proche du nombril, une fièvre souvent modérée

d'environ 38.5 degrés Celsius et des frissons. Nous observons aussi que la maladie provoque une altération de l'état général avec un sentiment d'asthénie accompagné d'une fièvre, malnutrition due à une diminution de l'appétit qui entraîne une perte de poids. Les sujets les plus jeunes présentent un retard de croissance staturo-pondéral (RCSP) par rapport aux camarades de leur âge. Il est principalement dû au manque d'appétit associé à la diarrhée et à la malabsorption intestinale. Ce RCSP est le principal signal d'alarme de la MC chez les enfants tant son tableau est insidieux et difficile à interpréter par les médecins (79,80).

En dépit de sa localisation digestive, le patient présente 25 à 30 % de chance d'avoir des manifestations extra-digestives qui sont le plus souvent visibles lors des phases de poussées. Nous les retrouvons à trois niveaux principalement. Une arthrite pauci-articulaire (moins de cinq articulations atteintes) ou polyarticulaire (au minimum cinq articulations douloureuses) peut être observée au niveau des articulations. Au niveau du segment antérieur de l'œil, le patient peut ressentir une uvéite (figure 16) ou une épisclérite (80,81).



Figure 16 : Uvéite chez un sujet atteint de MC (81)

La MC peut aussi entraîner plusieurs types de dermatoses. Elle peut être réactionnelle de type érythème noueux et des aphtes retrouvés au niveau des lèvres, joues, langue, plancher de la bouche.

La dermatose neutrophilique est quant à elle caractérisée un syndrome de Sweet (SS) et le plus souvent par un pyoderma gangrenosum (PG) principalement situé au niveau des membres inférieurs débutant par une pustule qui en s'étendant évolue vers une ulcération profonde et douloureuse (82,83,84,85).



Figure 17 : Exemple de SS dans lequel nous retrouvons comme symptômes des douleurs articulaires, fièvre, fatigue en plus des nodules rouges douloureux à la pression que nous observons sur le majeur et l'annulaire de la personne atteinte (82).



Figure 18 : Exemple de PG apparaissant au fil du temps de la maladie et se mettant généralement en place deux mois après la pose d'une stomie (81).

Plus rarement, nous pouvons retrouver comme manifestations extra-digestives une atteinte hépatobiliaire de type cholangite sclérosante primitive ou lithiase biliaire (81). Des risques accrus de pancréatite, de thrombose, de lithiase oxalique, anémie, psoriasis ou encore d'asthme et bronchite peuvent aussi être observés par rapport à la population témoin.

L'ensemble de ces signes extra-digestifs ne doivent pas être sous estimés dans la mesure où ils peuvent être des indices utiles dans le diagnostic de la pathologie et des phases de poussées de la MC.

## **V. Diagnostic**

Il est établi à partir du tableau clinique du patient puis est confirmé grâce à un faisceau d'arguments biologiques, histologiques et radiologiques. De ce fait, la MC est difficile à diagnostiquer dans la mesure où il faut une multitude de paramètres pour confirmer sa présence (86).

### **1. Éléments cliniques**

Tout d'abord, le patient se rend chez son médecin traitant ou aux urgences selon l'intensité des signes et décrit des symptômes tels douleurs abdominales, diarrhées, manque d'appétit qui entraîne une perte de poids. Les praticiens pensent rarement à MC en première intention. En effet, les deux premières manifestations évoquées sont rapprochées à une gastro-entérite ou une colopathie fonctionnelle tandis que l'amaigrissement est souvent associé à une anorexie mentale en particulier chez les jeunes filles.

De ce fait, les professionnels de santé commencent à évoquer la MC lorsque la diarrhée reste prolongée malgré l'instauration d'un traitement antibiotique ou lors de l'apparition de toute douleur abdominale localisée (tableau appendiculaire ou syndrome de König) et de lésions proctologiques (abcès, fissures nombreuses...). Certaines anomalies observées comme le RCSP ou l'anémie peuvent être utilisés comme des indices complémentaires à ceux cités plus haut dans l'orientation du diagnostic (86,87).

### **2. Éléments biologiques (88)**

Ils sont plus utiles dans le suivi que dans la détection dans la mesure où la maladie ne présente aucun marqueur biologique spécifique. Ainsi, en cas de suspicion de MC, le patient subit une batterie d'analyses sanguines qui contient :

- Une numération formule sanguine (NFS) qui a pour but de savoir si le taux de plaquettes ou de cellules sanguines est anormalement bas et de vérifier si le traitement provoque des effets indésirables (EI).
- La protéine C réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation (VS) permettent de savoir si la personne présente une inflammation.

- Les transaminases aspartate amino transférase (ASAT) sont retrouvés dans un plus grand nombre d'organes (myocarde, cerveau, reins...) que les alanine amino transférase (ALAT) (principalement le foie), permettent d'observer l'état de la fonction hépatique du patient tout comme les  $\gamma$ -GT ou les phosphatases alcalines aussi utilisées pour détecter une cholestase qui correspond à une diminution ou un arrêt de la sécrétion biliaire.
- Dosage de la ferritine utile dans la détection d'une anémie et carence martiale.
- La créatinine, indicateur de la fonction glomérulaire du patient et rénale après vérification de l'absence de hémococoncentration.
- Le dosage d'albumine dont une valeur inférieure à la normale peut révéler quelques signes de la maladie tel une dénutrition, un syndrome inflammatoire ou une fuite par le tube digestif.

### **3. Analyse de selles**

De manière non invasive, cet examen nous donne des indications sur l'état d'inflammation du sujet grâce à la calprotectine, protéine pouvant être retrouvée dans le liquide céphalorachidien (LCR), le sang, la salive, les urines. Une augmentation de son taux au niveau des selles révèle une dégradation de l'état de la muqueuse intestinale.

Cette analyse est aussi utile pour le diagnostic différentiel de la MC par rapport au SII (syndrome de l'intestin irritable) chez lequel nous retrouvons une valeur normale ou faible de calprotectine au niveau fécal (89).

### **4. Éléments sérologiques**

En complément des résultats biologiques obtenus, il est important de réaliser un test sérologique apporte des éléments plus concrets dans la mise en évidence de MC. Il se base sur une recherche associée des anticorps ASCA et pANCA détectés à partir d'une immunofluorescence indirecte. Un patient atteint d'une MC obtient un résultat positif aux ASCA et une réponse négative aux pANCA tandis que celui atteint d'une RCH (rectocolite hémorragique) l'autre principale maladie du groupe des MICI présente un bilan inverse. Ce test doté d'une bonne spécificité présente donc un double intérêt puisqu'il apporte aussi un élément en faveur du diagnostic différentiel de MC par rapport à la RCH. Les limites que l'on



peut attribuer à cette méthode est leur manque de sensibilité (environ la moitié des patients présentant la pathologie n'ont pas de trace d'ANCA dans leurs urines) et que ces anticorps peuvent aussi être retrouvés chez un individu atteint du syndrome de Behçet, pathologie présentant des points communs avec la MC (90,91).

Il est aussi important de savoir que désormais d'autres marqueurs de la MC ont été mis en avant. Cela concerne les anticorps anti-Outer membrane protein C (ompC) dirigés contre une protéine de la membrane externe d'E. Coli, anti-I2 agissant contre une séquence bactérienne de Pseudomonas fluorescens et anti-Cbir1 correspondant à un anticorps anti-flagelline (92).

## **5. Éléments histologiques (93)**

Ils permettent généralement la confirmation du diagnostic et sont mis en avant par une endoscopie aussi nommée coloscopie. Il s'agit d'un examen explorant tout le tube digestif depuis la bouche jusqu'à l'anus. L'endoscope correspond un tube ultra-mince relativement flexible que l'on introduit par la bouche muni d'une source lumineuse et d'une camera qui retransmet sur un écran les images collectées. Il est utilisé dans le but de réaliser une coloscopie qui un examen qui consiste à regarder dans le colon ou le gros intestin. Il est inséré dans le rectum et amené là où le praticien le souhaite. L'endoscope permet de prélever un ou plusieurs échantillons de tissus que l'on appelle biopsie grâce à une pince retrouvée à son extrémité. Ils sont ensuite amenés au laboratoire et étudiés de plus près. L'élément histologique qui permet au clinicien de mettre en avant une MC est la présence d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire retrouvé chez 30 % des patients atteints de MC. Il est différencié avec celui retrouvé chez les individus atteints de tuberculose intestinale par sa plus petite taille et surtout grâce à l'absence de nécrose caséuse centrale.

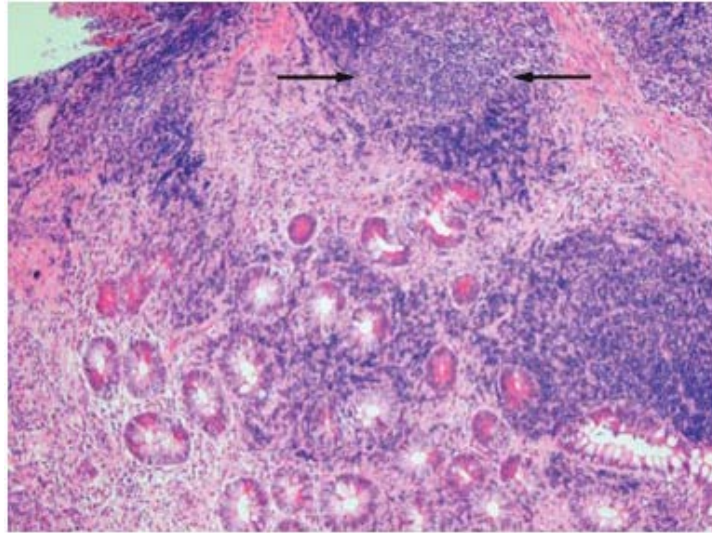


Figure 19 : Granulome (93)

L'endoscopie a aussi pour but d'observer les lésions que provoque la maladie telles fistule, saignements, sténose, ulcérations de type aphtoïde, rail. L'inflammation est aussi constatée après analyse au microscope et sa chronicité peut être considéré comme un argument en vue du diagnostic de la MC.



Figure 20 : Ulcération de type aphtoïde (93)

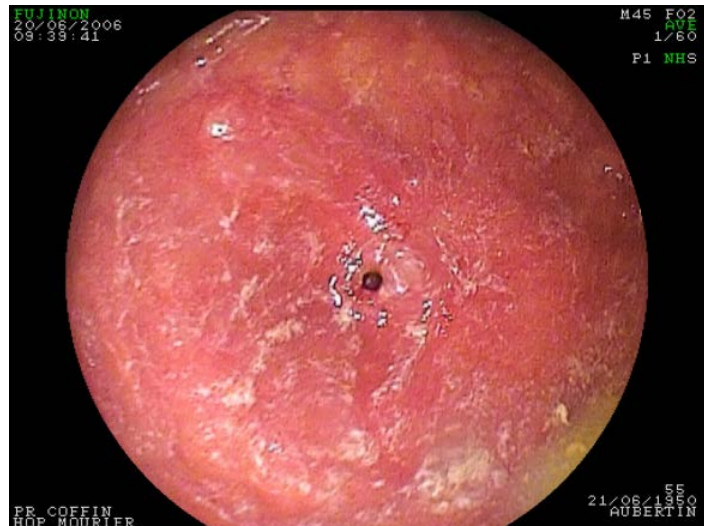


Figure 21 : Sténose (93)

En même temps que l'endoscopie, le gastro-entérologue effectue une fibroscopie qui permet l'analyse de la partie haute du tube digestif et de confirmer les impressions vues avec la coloscopie.

## **6. Radiologie**

Les examens radiologiques sont réalisés but de compléter et confirmer le diagnostic de la MC notamment chez les patients dont les éléments décrits dans les paragraphes précédents n'ont pas donné de résultat définitif.

### **a) Échographie**

Elle permet de mettre en relief de manière rapide et peu coûteuse plusieurs signes de la maladie tels la rigidité et l'épaississement de la paroi digestive, les abcès, les fistules. Le Doppler couleur permet de constater une inflammation chez les sujets atteints tout comme une hypervascularisation digestive (figure 22) (95,96,97).

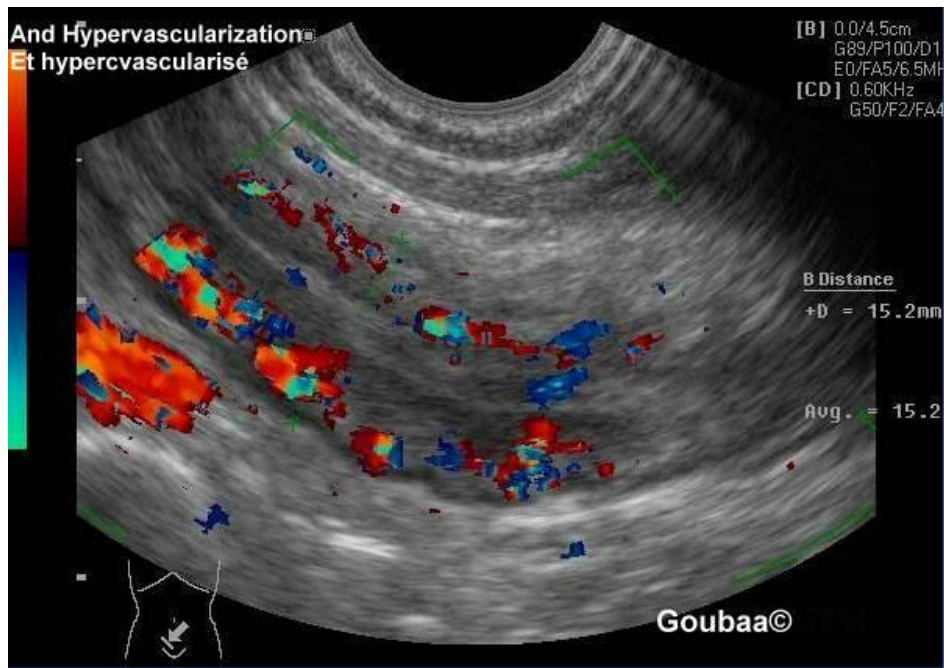


Figure 22 : Hypervascularisation digestive d'un sujet atteint de MC observée à l'échographie Doppler (98)

### b) Scanner

Le scanner est un examen permettant une observation complète de la paroi de l'intestin grêle et de la cavité abdomino-pelvienne. Il sera utilisé en première intention pour mettre en avant les complications que peut entraîner la MC.



Figure 23 : Scanner représentant un phlegmon au niveau de la fosse iliaque droite (entouré par un cercle) compliquant une poussée inflammatoire de la maladie (94)



Figure 24 : Scanner représentant une sténose (94)

Il n'est en revanche pas utilisé pour le suivi de la pathologie dans la mesure où il s'agit d'un examen irradiant avec l'injection de produits de contraste. Sa forte sensibilité et spécificité lui permet d'obtenir une bonne estimation de l'activité inflammatoire de la MC (94,96).

### c) IRM

Il s'agit de la technique la plus intéressante et la plus complète à l'heure actuelle pour diagnostiquer la MC. Elle permet par exemple de déceler un épaississement de la paroi intestinale (figure 25) qui est l'un des premiers symptômes courants de l'affection et de localiser de manière très précise l'atteinte (figure 26). De plus, l'IRM est une méthode d'exploration non invasive donc sans risque pour le patient. Ses principaux inconvénients sont que cet examen est coûteux et long ainsi difficilement accessible (94,96,99).

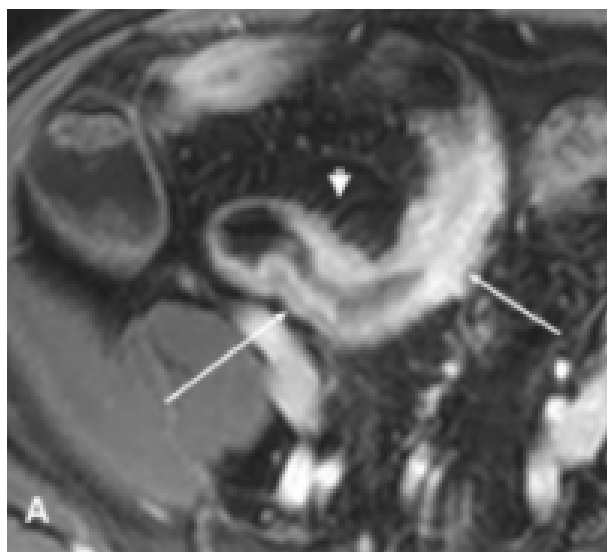


Figure 25 : IRM montrant un épaississement de la paroi intestinale (95)

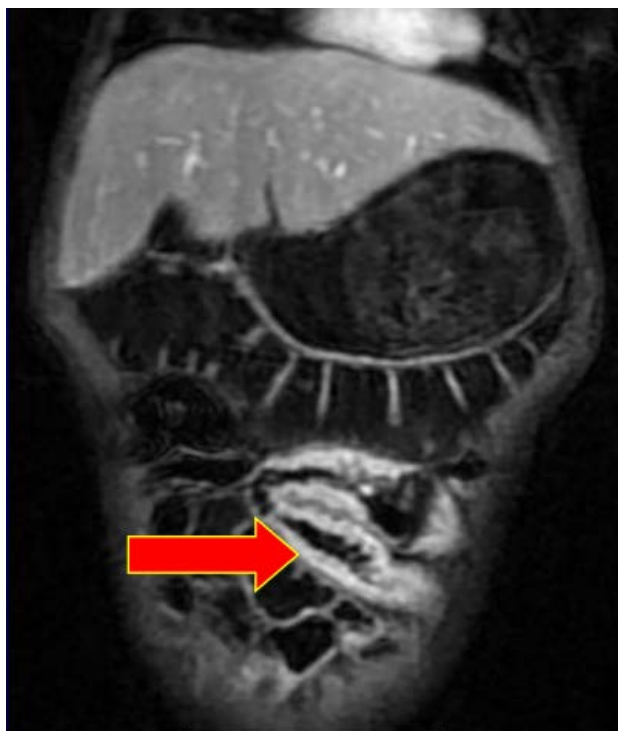


Figure 26 : IRM représentant une atteinte jéjunale longue après injection de produit de contraste (99)

#### **d) Vidéo-capsule**

Elle est utilisée en dernière intention pour les situations où les autres examens utilisés n'ont pas donné d'éléments suffisamment convaincants en faveur du diagnostic de la MC. Sans anesthésie générale de manière non invasive, le patient avale une grosse gélule contenant un appareil photo, une source lumineuse, une batterie et un système permettant de transmettre les images à un boîtier porté par le sujet à la ceinture pendant l'examen. La capsule prend et envoie deux à six images par seconde et son autonomie est de huit heures. Elle progresse après avoir été avalée dans le tube digestif grâce au mouvement naturel des intestins.

Ainsi, la vidéo capsule permet aux cliniciens d'observer la totalité de l'intestin grêle, ce qui permet de diagnostiquer de manière plus évidente la maladie.

Cet examen est bien toléré dans l'ensemble mais contre-indiqué en cas de grossesse ou de suspicion de sténose intestinale (100).

## **VI. Différence entre MC et RCH**

Les deux pathologies appartiennent au groupe des MICI et présentent de nombreux symptômes en commun. Néanmoins, elles présentent certaines différences que nous allons mettre en avant dans ce paragraphe.

### **1. Localisation**

Contrairement à la MC qui peut atteindre tout le tube digestif, la RCH se localise principalement au niveau du côlon et du rectum. Ainsi, elle ne se retrouve pas au niveau de l'anus et de l'iléon (101,102).

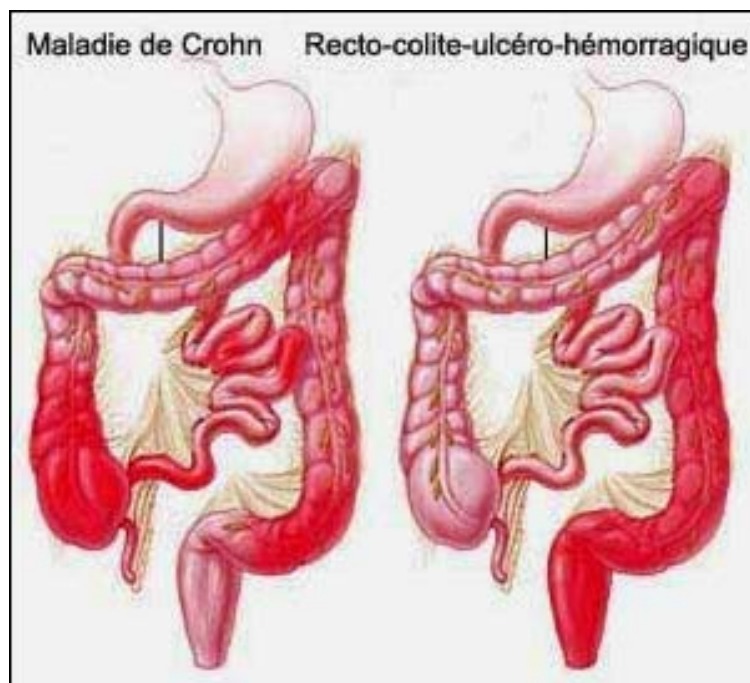


Figure 27 : Comparaison de la répartition au niveau anatomique de la MC et de la RCH (101)

### **2. Diagnostic différentiel**

Il s'effectue grâce à de nombreux examens et en explorant différents terrains.

Tout d'abord comme il a été expliqué dans le paragraphe III.1.a, il est important de prendre en compte que le fait de consommer du tabac présente un effet protecteur au niveau de la RCH tandis qu'il est considéré comme un facteur favorable à la survenue de la maladie dans la MC.

### a) Éléments endoscopiques

Elle nous permet de mettre en avant certaines différences concernant la mise en place des lésions. Leur extension tout comme leur distribution sont continues et homogènes dans la RCH alors qu'elles sont discontinues et hétérogènes dans la MC.

La profondeur aussi dans les deux cas n'est pas la même. En effet, elle est superficielle sans sténose ni fistule dans le cas de la RCH alors que l'inflammation sera transmurale chez les patients atteints de MC (103,105).

### b) Éléments histologiques

Le granulome épithélioïde tout comme l'ulcération aphthoïde observés chez les malades souffrant de MC n'est pas retrouvé chez ceux touchés par la RCH. Une altération de la mucosécrétion avec une forte diminution de la densité des cryptes n'est présente que chez les sujets atteints de RCH (figure 29)(104,106).

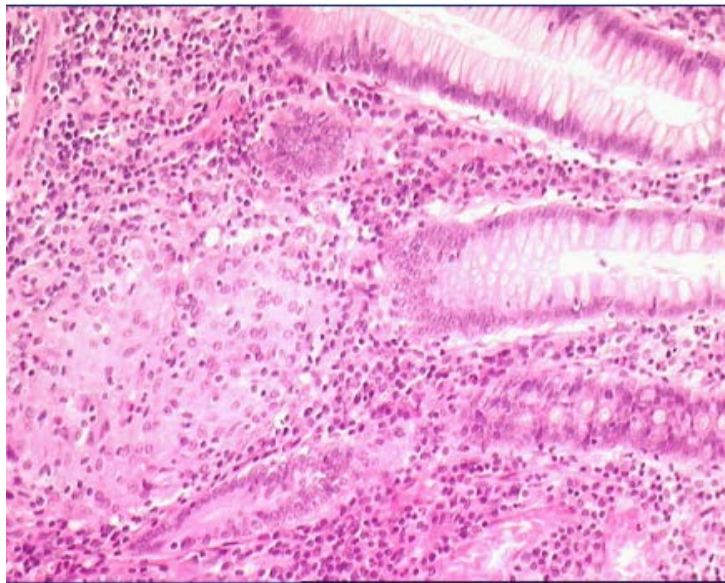


Figure 28 : Granulome épithélioïde observé chez un sujet atteint de MC (104)



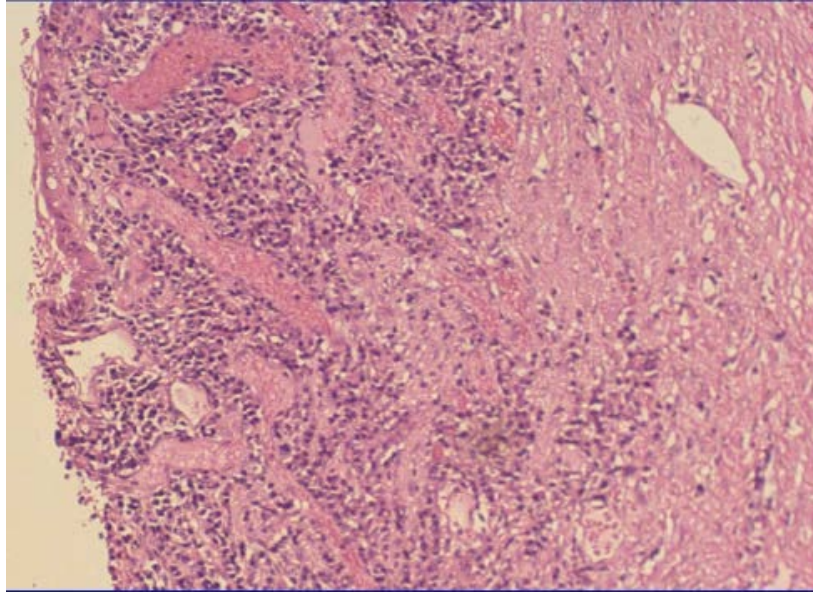


Figure 29 : Anomalie au niveau des cryptes observée chez un sujet atteint de RCH (104).

### c) **Éléments sérologiques**

Comme l'évoque le paragraphe V.4, l'étude combinée des anticorps ASCA et ANCA est utilisée dans le but d'optimiser la distinction entre la RCH et la MC. Les premiers mettent en évidence une MC tandis que les seconds sont associés à la RCH.

## **VII. Évolution**

Difficile à prédire, elle est très variable selon le patient et évolue par épisodes de poussées et de rémission. Ceux-ci se présentent sous la forme de cycles inégaux ou variables selon les situations (80). Nous pouvons situer la période de la maladie grâce à deux scores, le Crohn Disease Activity Index (CDAI) (figure 30) et le Harvey-Bradshaw index (HBI) (figure 31) moins complexe donc plus facile à utiliser au quotidien pour le clinicien, une inactivité signifiant une phase de rémission pour le malade (106). Les résultats obtenus sont associés à ceux obtenus lors des examens biologiques (CRP, taux de calprotectine), endoscopiques et radiologiques (échographie et IRM) pour obtenir des informations précises sur la situation de la pathologie.

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
<b>Nombre de selles liquides ou molles</b>									2	
<b>Douleurs abdominales :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• absente = 0</li> <li>• légères = 1</li> <li>• moyennes = 2</li> <li>• intenses = 3</li> </ul>									2	
<b>Bien-être général :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bon = 0</li> <li>• moyen = 2</li> <li>• médiocre = 3</li> <li>• mauvais = 4</li> <li>• très mauvais = 5</li> </ul>									2	
<b>Autres manifestations :</b>										
arthrites ou arthralgies									20	
iritis ou uvéite									20	
érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
autre fistule intestinale									20	
fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
<b>Traitement antidiarrhéique</b> (lopéramine ou opiacés) <ul style="list-style-type: none"> <li>• non = 0</li> <li>• oui = 1</li> </ul>									30	

Figure 30 : Score de CDAI (106)

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

Figure 31 : Score de HBI (106)

## **VIII. Complications**

L'inflammation chronique dans le temps favorise l'apparition de complications sous diverses formes. De plus, le sujet peut subir des phases de poussées avec une activité tellement importante qui peut nécessiter une hospitalisation.

### **1. Lésions ano-périnéales**

L'atteinte périnéale se rencontre chez plus de 40 % des patients atteints de la maladie et la précède dans 30 % des cas. Ces lésions anopérinéales (LAP) persistent dans le temps dans la mesure où 19 % des lésions sont toujours présentes dix ans après (107).

Elles peuvent se présenter de manière très simple comme une fissure banale ou une irritation provoquée par la diarrhée (108).

Néanmoins, nous retrouvons des LAP plus spécifiques telles :

- ulcération que nous pouvons considérer comme une sorte de plaie de l'anus



Figure 32 : Ulcération anale (108)

- Pseudo marisques dont la particularité est qu'elles sont très inflammatoires et congestives par rapport aux marisques rencontrées habituellement. Correspondant à des excroissances, les deux photos ci-dessous permettent de mettre en évidence la différence entre une marisque sentinelle de fissure mécanique (figure 33) et une marisque inflammatoire retrouvée spécifiquement chez des sujets atteints de MC (figure 34).



Figure 33 : Marisque sentinelle de fissure mécanique (107)



Figure 34 : Marisque inflammatoire retrouvée spécifiquement chez des sujets atteints de MC (108)

- Abscès qui correspond à une suppuration aiguë et douloureuse dont la chronicité tend à évoluer vers une fistule.



Figure 35 : Abscès (108)

- Sténose qui est un resserrement de l'intestin occasionnant des complications mécaniques obstructives voire occlusives. Ainsi l'alimentation passe plus lentement, ce qui peut entraîner chez le patient divers symptômes tels l'impossibilité d'aller à la selle, des douleurs abdominales, gaz, nausées, vomissements (108,109).



Figure 36 : Sténose anorectale de la MC (109)

- Fistule anale qui se manifeste par la présence d'un trajet pathologique faisant communiquer le canal anal avec la peau à l'extérieur du périnée. Dans la majorité des cas, elle représente la conséquence d'une complication d'un abcès, d'une ulcération ou d'une sténose. Sur la figure 37, nous observons la présence de sétos qui sont des drainages à l'anus du malade sous forme de fils permettant au pus de s'évacuer. Cette évacuation favorise la mise en place de la cicatrisation et la réduction de la douleur de l'abcès. Néanmoins, ce dispositif reste insuffisant car dans la majorité des cas, les fistules sont récidivantes (108,109).



Figure 37 : Fistule anale retrouvée chez un sujet atteint de MC (108)

Les deux premières lésions présentées (ulcération et pseudo marisques) sont de type primaire c'est à dire que leur degré de manifestation représente un témoin de l'activité inflammatoire de la MC. Tandis que les abcès, fistules sont considérés comme des LAP secondaires fistulisantes apparaissant lors des épisodes de poussées et ont la possibilité de persister lors des phases de rémission. Quant aux sténoses, elles se classent parmi les lésions secondaires mécaniques et évoluent de manière indépendante des autres atteintes anales (109).

Différentes études comme la classification de Cardiff (figure 38) permettent de décrire de manière précise et standardisée la nature et la sévérité des lésions. Le Perineal Disease Activity Index (PDAI) (figure 39) a pour avantage de prendre en compte le ressenti de la personne ainsi que son impact sur son activité sexuelle.

Classification principale (UFS)	U-Ulcérations	F-Fistule/abcès	S-Sténose
	O-Absence	O-Absence	O-Absence
	1-Fissure superficielle : a) antérieure b) latérale c) avec pseudo-marisque	1-Basse/superficielle a) périanale b) ano-vulvaire/ano-scrotale c) intersphinctérienne d) ano-vaginale	1-Sténose réversible a) Spasme du canal anal b) Diaphragme du bas rectum c) Spasme avec douleur sévère, sans sepsis identifiable
	2-Ulcère profond : a) Canal anal b) Bas rectum c) Avec extension périnéale	2-Haute a) borgne, supralevatorienne b) haute directe (anorectale) c) haute complexe d) rectovaginale e) iléopérinéale	2-Sténose irréversible a) Sténose anale b) Fibrose sténosante extrarectale
Classification annexe (APD)	A-Lésions anales associées	P-Maladie intestinale proximale	D-Degré d'activité des lésions ano-périnéales
	0-Aucune 1-Hémorroïdes 2-Cancer 3-Autre	0-Pas de maladie intestinale d'amont 1-Atteinte rectale contiguë 2-Atteinte colique d'amont (rectum épargné) 3-Atteinte de l'intestin grêle 4-Investigation non faite	1-Lésions actives 2-Lésions inactives 3-Pas de conclusion possible

UFS : Ulcération, fistule, sténose ; APD : lésions anales associées (A), atteinte intestinale proximale (P), degré d'activité des LAP (D).

Figure 38 : Classification de Cardiff des LAP de la MC (110)

<p><b>1. Écoulement par les orifices externes</b> 0 = aucun ; 1 = léger ; 2 = modéré ; 3 = abondant ; 4 = passage de selles</p>	<p><b>4. Douleur provoquée à la palpation</b> 0 = aucune ; 1 = légère ; 2 = modérée ; 3 = intense</p>
<p><b>2. Douleur spontanée et restriction d'activité</b> 0 = aucune ; 1 = légères ; 2 = moyennes ; 3 = intenses</p>	<p><b>5. Activité sexuelle</b> NA = non applicable 0 = pas de restriction d'activité sexuelle 1 = légère restriction d'activité sexuelle 2 = restriction modérée d'activité sexuelle 3 = restriction importante d'activité sexuelle 4 = incapacité à avoir une activité sexuelle)</p>
<p><b>3. Bien-être général</b> 0 = pas de restriction d'activité 1 = léger inconfort, pas de restriction d'activité 2 = inconfort modéré, quelques limitations dans les activités 3 = inconfort prononcé, restriction importante d'activité 4 = inconfort sévère, restriction sévère d'activité)</p>	<p><b>6. Tuméfaction/induration/infiltration</b> 0 = absence ; 1 = légère ; 2 = modérée ; 3 = importante ; 4 = abcès</p>

Figure 39 : Score du PDAI (111)

## 2. Cancers

L'inflammation chronique du tube digestif induit par la MC favorise la mise en place du cancer colo-rectal qui est la néoplasie la plus fréquente à long terme de cette pathologie. Ce danger apparaît à partir de huit - dix ans d'évolution et s'accroît en fonction de l'étendue de l'atteinte du colon. Sachant que la maladie commence tôt dans la vie du patient, le risque cumulé devient considérable dans la mesure où l'inflammation se développe et s'étire au fil des années. Il est surtout retrouvé chez les individus insuffisamment suivis et prenant mal leur traitement (112).

Une tumeur de l'intestin grêle est aussi plus souvent retrouvée chez les sujets atteints de MC par rapport aux individus sains.

Les LAP peuvent entraîner des cancers au niveau anal difficiles à diagnostiquer. Les adénocarcinomes retrouvés à ce niveau correspondent aux carcinomes épidermoïdes de l'an.

La CSP associée à la MC facilite la mise en place d'un cholangiocarcinome c'est-à-dire un cancer des voies biliaires.

### **3. Dues au traitement (113)**

La prise d'immunosuppresseurs et anti-TNF $\alpha$  entraîne pour effet à long terme une diminution de la réponse immunitaire. Par conséquent, la capacité à se défendre vis-à-vis des bactéries, des virus ou de la tuberculose diminue au fil du temps et des années de médication.

L'utilisation de type de médicament présente aussi comme risque une augmentation du risque de lymphome, qui est surtout retrouvé chez les patients infectés par le virus d'Epstein-Barr prenant des thiopurines. Sa probabilité augmente avec l'âge et ne persévère pas lorsque la personne arrête de prendre son traitement.

Les analogues des purines en particulier l'Imurel® fragilisent la peau vis-à-vis du soleil en augmentant le risque de cancers cutanés et contrairement au lymphome celui-ci persiste même après l'arrêt du traitement.



## **PARTIE 2 : LA MALADIE DE CROHN A L'OFFICINE**

### **I. Présentation des médicaments dispensés (116,117,118,119)**

La MC est généralement découverte au cours d'une poussée lorsque le patient ressent les premiers symptômes, ce qui explique que la prise en charge thérapeutique est d'abord mis en place dans le but de calmer la crise. Par la suite, un traitement de fond est prescrit afin de lutter contre l'extension et la gravité de la maladie. De plus, ils permettent à la personne atteinte d'obtenir la meilleure qualité de vie possible tout en empêchant la survenue de nouvelles poussées (114).

Une intervention chirurgicale sera proposée au patient s'il présente une pathologie réfractaire aux traitements ou en cas de survenue de complications type abcès, fistules principalement dues à un rétrécissement de l'intestin.

Néanmoins, l'opération n'est pas la solution qui assurera une guérison définitive dans la mesure où la MC est une maladie récidivante (115).

#### **1. Lors des épisodes de poussées**

##### **a) Les anti-inflammatoires**

###### **▪ Les anti-inflammatoires stéroïdiens**

Les corticoïdes utilisés en thérapeutique sont des dérivés synthétiques des hormones stéroïdiennes naturelles. Cette transformation leur permet de présenter un pouvoir anti-inflammatoire plus marqué et des effets minéralocorticoïdes plus faibles que les corticoïdes naturels.

Leur action est dite systémique dans la mesure où ils agissent dans l'organisme entier et se base sur une diminution de la synthèse de la phospholipase A2. Ainsi, nous allons observer une baisse de la production de prostaglandines inflammatoires au site de l'inflammation.

Concernant la pharmacocinétique, nous pouvons dire qu'il s'agit de médicaments à absorption digestive rapide, le pic plasmatique étant atteint 1 à 2 heures après administration. Le métabolisme est hépatique avec une élimination rénale.

Ils sont indiqués dans le traitement d'induction de la MC mais fortement déconseillés pour le traitement d'entretien à cause de leurs nombreux effets indésirables et du risque de corticodépendance d'où leur arrêt progressif.

Tableau 5 : Présentation des différents médicaments à base de corticoïdes utilisés dans le traitement de la MC

<b>Corticoïde</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Forme galénique</b>	<b>Laboratoires génériques</b>	<b>Forme galénique</b>
Bétaméthasone	Orale	Betnesol ®, Célestène ®	Comprimé 0,5 mg Comprimé 2 mg	Arrow  Biogaran  Zentiva  EG	Comprimé 2 mg Comprimé 2 mg Comprimé 2 mg Comprimé 2 mg
Bétaméthasone	Rectale	Betnesol ®	Solution rectale 5 mg		
Prednisone	Orale	Cortancyl ®	Comprimé 1, 5 et 20 mg	Arrow  Biogaran  Cristers  EG  Mylan  Sandoz  Zentiva	Comprimé 5, 20 mg Comprimé 5, 20 mg Comprimé 1, 5 et 20 mg Comprimé 20 mg Comprimé 1, 5 et 20 mg Comprimé 5, 20 mg Comprimé 1, 5 et 20 mg
Dexaméthason e	Orale	Dectancyl ®	Comprimé 0,5 mg		

Méthylprednisolone	Orale	Médrol ®	Comprimé 4 et 16 mg		
Prednisolone	Orale	Solupred ®	Comprimé 5 et 20 mg	Arrow Biogaran Cristers EG Mylan Sandoz Teva Zentiva	Comprimé 20 mg Comprimé 20 mg Comprimé 20 mg Comprimé 20 mg Comprimé 20 mg Comprimé 5, 20 mg Comprimé 20 mg
Budésonide	Orale	Entocort ® Mikicort ®	Comprimé 3 mg Comprimé 3 mg		
Hydrocortisone	Rectale	Colofoam ®	Mousse rectale 100 mg		

Les gélules de budesonide présentent comme particularité d'être résistantes lors de leur passage dans l'estomac afin de se libérer et d'être actif au niveau de l'iléon terminal et du côlon ascendant. Il n'agit donc que de manière locale et non systémique comme les autres corticoïdes. Par conséquent, nous le retrouvons prescrit uniquement pour traiter les poussées légères à modérées de MC atteignant la zone du tube digestif comprise entre l'iléon et le côlon ascendant. Les autres corticoïdes lui seront ainsi préférés en cas d'atteinte plus étendue de l'intestin grêle.

La corticothérapie est généralement très efficace contre les poussées modérées à intenses et elle présente pour avantage d'être utilisable au cours de la grossesse et l'allaitement. Néanmoins, de nombreux effets indésirables plus ou moins gênants peuvent être observés à court et à long terme.

À court terme, nous pouvons retrouver chez le patient :

- un visage d'apparence plus rouge et plus rond
- une prise de poids
- une augmentation de l'appétit
- une enflure des chevilles
- des sautes d'humeur
- une diminution du sommeil due à leur effet stimulant qui provoque un effet euphorisant
- des sueurs nocturnes
- une vision trouble
- de l'acné.

Au long terme :

- une vulnérabilité aux ecchymoses
- un amincissement de la peau
- de l'ostéoporose (perte osseuse) généralement partiellement réversible à l'arrêt du traitement
- glaucome
- cataracte
- hypertension artérielle due à la rétention hydrosodée
- augmentation du catabolisme musculaire provoquant une atrophie des muscles et par conséquent une faiblesse musculaire
- intolérance au glucose pouvant favoriser la mise en place d'un diabète ou l'aggraver si le patient est déjà diabétique
- augmentation du risque d'infection viral, parasitaire, bactérien ou fongique dû à l'effet immunosuppresseur des corticoïdes.
- retard de croissance chez les enfants.

Cette classe thérapeutique est contre-indiquée en cas de :

- Hypertension artérielle
- Infection patente de type herpès, varicelle, car nous observons un risque d'aggravation
- glaucome
- cataracte
- trouble psychique important.

#### ▪ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Leur utilisation est fortement déconseillée dans la mesure où ils présentent une toxicité au niveau digestif pouvant accentuer certains symptômes de la MC comme la diarrhée.

De plus comme l'a présenté le paragraphe III.1.c, les AINS sont classés parmi les facteurs favorisant la survenue de la maladie s'ils sont pris sur une longue durée.

#### b) Les aminosalicylés

Le principe actif de cette classe thérapeutique est le 5-ASA qui est utilisé pour traiter les poussées légères et modérées de la maladie de Crohn et dans la prévention de certaines rechutes post-opératoires.

Les aminosalicylés agissent de manière topique au niveau du grêle et du colon sans circuler dans le sang. Leur utilisation est davantage intéressante au niveau de la RCH que dans la MC dans la mesure où ils n'agissent que de manière locale. Ainsi, leur efficacité est moindre que la corticothérapie, mais ils sont moins dangereux à long terme pour les patients.

Le premier représentant de ces dérivés est la Salazopirine®. Elle est composée de sulfasalazine, mélange de deux molécules que sont le sulphapyridine, un sulfamide et de 5-ASA élaboré par le docteur Svartz en 1942. À l'heure actuelle, elle est très peu prescrite dans la mesure où elle agit uniquement au niveau du colon et présente de nombreux effets indésirables. Par la suite, sont sortis les médicaments à base de Mésalazine qui agissent aussi bien au niveau du grêle et du colon et sont mieux tolérés que la Salazopirine®.

La métabolisation de cette famille thérapeutique est hépatique grâce à une acétylation du 5-ASA et tandis que leur élimination est urinaire et fécale.

**Tableau 6 : Présentation des différents médicaments à base d'aminosalicylés utilisés dans le traitement de la MC**

<b>Aminosalicylé</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Forme galénique</b>
Sulfasalazine	Orale	Salazopirine®	Comprimé 500 mg
Mésalazine	Orale	Rowasa®	Comprimé 250 et 500 mg
Mésalazine	Orale	Pentasa®	Comprimé 500 mg Sachets 1 et 2 g
Mésalazine	Orale	Fivasa®	Comprimés 400 et 800 mg

La sulfasalazine est le dérivé salicylé présentant le plus d'effets indésirables dans la mesure où par rapport à la mésalazine, il contient un sulfamide en plus du 5-ASA. Ainsi, la Salazopirine® peut provoquer chez le patient des réactions de type :

- nausées
- vomissements
- brûlures d'estomac
- maux de tête
- chute d'appétit.

De plus, l'allergie à la molécule peut avoir un retentissement plus ou moins grave de type fièvre, anémie voire hépatite ou pneumopathie.

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux sulfamides et de déficit en G6PD.

Les autres aminosalicylés à base de mésalazine sont généralement bien tolérés et présentent peu d'effets secondaires tels que :

- diarrhée

- nausées
- vomissements
- maux de tête.

Dans de cas exceptionnels, le patient peut présenter une allergie au traitement pouvant se manifester par des épisodes de fièvre, hépatite ou encore myocardite.

### c) Les antibiotiques

Les antibiotiques sont prescrits afin de traiter les infections susceptibles d'accompagner les poussées inflammatoires. Ils sont aussi utilisés dans le cadre du traitement des complications péri-anales comme les abcès et fistules. Les plus utilisés sont le métronidazole (Flagyl®) et la ciprofloxacine (Ciflox®).

Tableau 7 : Présentation des différents médicaments à base d'antibiotiques utilisés dans le traitement de la MC

Antibiotique	Voie d'administration	Nom commercial	Forme galénique	Laboratoires génériques	Forme galénique
Métronidazole	Orale	Flagyl®	Comprimé 250, 500 mg Flacon de 125 mg/5 ml		
Ciprofloxacine	Orale	Ciflox®	Comprimé 250, 500 mg Flacon de 500 mg/5 ml	Accord Alter Arrow Biogaran Mylan Ranbaxy Sandoz	Comprimé 250, 500 mg Comprimé 250, 500 mg Comprimé 250, 500 mg Comprimé 250, 500 mg Comprimé 250, 500 mg Comprimé 250, 500 mg Comprimé 250, 500 mg

				Téva	Comprimé 250, 500 mg
--	--	--	--	------	-------------------------

### ▪ Metronidazole

Le premier est un dérivé nitré de l'Imidazole. Sa résorption est rapide avec une large diffusion tissulaire du fait de leur faible liaison aux protéines.

Son métabolisme est majoritairement hépatique et aboutit à la formation de plusieurs métabolites dont un contenant de l'alcool (OH) qui représente la majorité de l'activité bactéricide du Flagyl®. En effet, le mécanisme d'action du métronidazole se base sur une privation des germes anaérobies de leur pouvoir réducteur nécessaire à leur métabolisme (120).

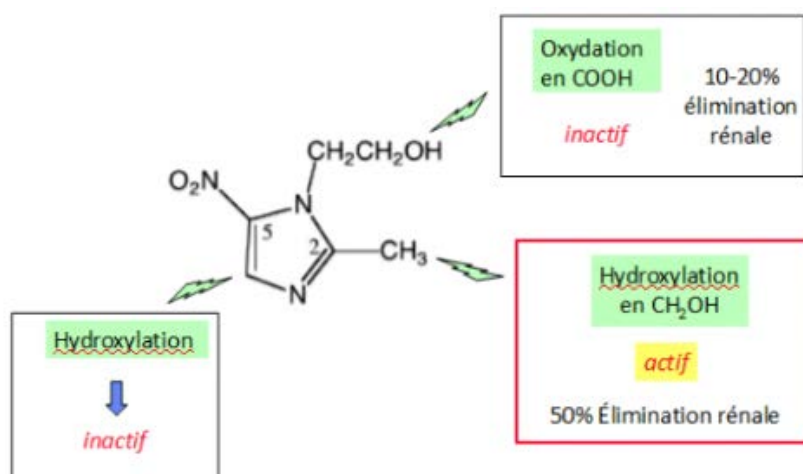


Figure 40 : Métabolisme du métronidazole (120)

Comme le souligne le schéma ci-dessus, l'élimination est majoritairement rénale et son excrétion est majoritairement retrouvée dans les urines.

Le métronidazole est un médicament bien toléré mais nous pouvons retrouver des effets secondaires de type :



- troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées...)
- coloration brun/rouge des urines
- risque de toxicité neurologique (maux de tête, vertiges, confusion mentale)
- perte d'appétit
- présence d'un goût métallique dans la bouche.

Une contre-indication est constatée en cas d'hypersensibilité à la molécule, d'allergie au blé et lors de l'allaitement, car il passe dans le lait maternel. Néanmoins, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse dans la mesure où aucune étude à l'heure actuelle n'a démontré la présence d'un risque teratogène après administration de ce médicament chez la femme enceinte.

#### ▪ Ciprofloxacine

La ciprofloxacine est une quinolone de 2<sup>e</sup> génération utilisé dans le traitement des infections systémiques.

Sa biodisponibilité est bonne, mais elle est ralentie par l'alimentation et diminuée par la présence de cations divalents tels que les anti-acides.

Sa faible fixation aux protéines plasmatiques fait qu'il s'agit d'un antibiotique qui peut avoir une concentration efficace au niveau de tout l'organisme.

Sa métabolisation est faible tandis que son élimination s'effectue en grande majorité par voie rénale.

La ciprofloxacine présente des effets indésirables en rapport avec la relation structure/activité tels :

- troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements, crampes abdominales...)
- toxicité rénale (cristallurie, hématurie, insuffisance rénale aiguë...)
- troubles du SNC (céphalées, vertiges, crises convulsives...)
- rares cas de phototoxicité. Ainsi, il est recommandé d'éviter l'exposition au soleil pendant la période durant laquelle le patient prend le traitement.

Sans rapport avec la relation structure/activité, nous pouvons observer :

- des troubles ostéo-articulaires (nécrose des cartilages, arthralgies, myalgies, tendinopathies avec risque de rupture du tendon d'Achille) qui peuvent entraîner un risque d'atteinte articulaire sur le cartilage de l'organisme immature lors de la grossesse et aussi de l'allaitement dans la mesure où la ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel.
- atteinte hépatique avec une élévation des transaminases et des  $\gamma$ GT (121).

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité et de déficit en G6PD. Il ne faut l'utiliser en association avec l'héparine en perfusion pour cause d'incompatibilité physico-chimique.

De plus, comme la ciprofloxacine est un inhibiteur du CYP 1A2, il est fortement déconseillé de l'utiliser en même temps que des substances métabolisées par ce cytochrome comme l'agomélatine, le ropinirole, la théophylline et ses dérivés. Nous avons la possibilité de retrouver une augmentation de leur concentration dans le sérum et par conséquent un potentiel risque de surdosage.

Ce médicament est généralement pris deux fois par jour pendant le repas et la prise d'anti-acides doit être espacée de deux heures au minimum avant ou après l'administration de la ciprofloxacine.

## **2. Traitement de fond (116,117,118,119)**

### **a) Immunosuppresseurs classiques**

Les immunosuppresseurs interviennent contre le dérèglement du système immunitaire responsable de l'inflammation en le modifiant. En effet, ils sont prescrits une fois que les corticoïdes ont été utilisés pour traiter une phase de poussée, parfois en association avec ces derniers dans le but de mettre en place et maintenir une période de rémission. Ils ne sont jamais utilisés en première intention lors d'un premier épisode de poussée sauf si celle-ci a été très sévère nécessitant l'intervention des anti-TNF  $\alpha$  ou lorsque le patient présente une réelle contre-indication à la corticothérapie. Les immunosuppresseurs sont ainsi le plus souvent prescrits dans le cas de formes cliniques très sévères ou en relais des corticoïdes en cas de dépendance/résistance. De plus, leur rôle est aussi de diminuer l'incidence des rechutes ou complications liées à l'inflammation intestinale telles les infections ou les cancers intestinaux (côlon, rectum, anus).

À l'heure actuelle, les trois principaux immunosuppresseurs utilisés dans le cadre de la MC sont l'azathioprine (Imurel®) pro-droque de la 6-mercaptopurine (Purinéthol®) et le méthotrexate (Methotrexate Bellon®, Imeth®, Metoject®, Novatrex®). Les deux premiers cités ont une action qui prend du temps à se mettre en place (en moyenne 3 mois) tandis que le méthotrexate agit plus rapidement. En effet, les bienfaits de ce dernier commencent à se ressentir au bout de deux mois d'utilisation.

**Tableau 8 :** Présentation des différents médicaments à base d'immunosuppresseurs classiques utilisés dans le traitement de la MC.

Immuno-suppresseur	Voie d'administration	Nom commercial	Forme galénique	Laboratoires génériques	Forme galénique
Azathioprine	Orale	Imurel®	Comprimé 25, 50 mg	EG Mylan Téva	Comprimé 50 mg Comprimé 50 mg Comprimé 50 mg
6-mercaptopurine	Orale	Purinéthol®	Comprimé 50 mg		
Methotrexate	Orale          Injectable	Methotrexate Bellon®  Imeth®  Novatrex®  Imeth®	Comprimé 2,5 mg  Comprimé 2,5, 10 mg  Comprimé 2,5 mg  Seringue pré-remplie avec aiguille de 7,5 mg/0,3 ml 10 mg/0,4 ml 12,5 mg/0,5 ml 15 mg/0,6 ml 17,5 mg/0,7 ml 20 mg/0,8 ml 22,5 mg/0,9 ml 25 mg/1 ml		

		Metobject®	Seringue pré-remplie avec aiguille de 7,5 mg/0,15 ml 10 mg/0,2 ml 15 mg/0,3 ml 20 mg/0,4 ml 25 mg/0,5 ml		
--	--	------------	--	--	--

### ▪ Thiopurines

L'azathioprine fait partie de la famille des analogues de la purine et son mécanisme d'action se base sur un effet anti-prolifératif sur le cycle cellulaire des lymphocytes B et T. Pro-drogue de la 6-mercaptopurine, son métabolisme se caractérise par la présence de trois voies (122,123) :

- La métabolisation intracellulaire à l'intérieur des érythrocytes et des leucocytes fait intervenir l'enzyme HGPRT qui conduit à l'obtention de 6-TGN qui un métabolite actif mettant en place l'immunosuppression.
- La voie dépendante de l'enzyme TPMT est très importante au niveau du foie et du rein. Il existe un polymorphisme génétique au sein de cette enzyme et en cas déficit en celle-ci, la métabolisation est davantage déplacée vers la première voie. En termes d'optimisation, il est important d'effectuer un phénotypage enzymatique afin de connaître l'activité de cette enzyme. En cas d'insuffisance, il faudra revoir la posologie de l'azathioprine à la baisse dans la mesure où une myélotoxicité peut s'installer en cas de production de métabolites trop importante.
- Le chemin suivi par la xanthine oxydase conduit à un métabolite inactif et par conséquent cette voie a moins d'importance que les deux premières citées.

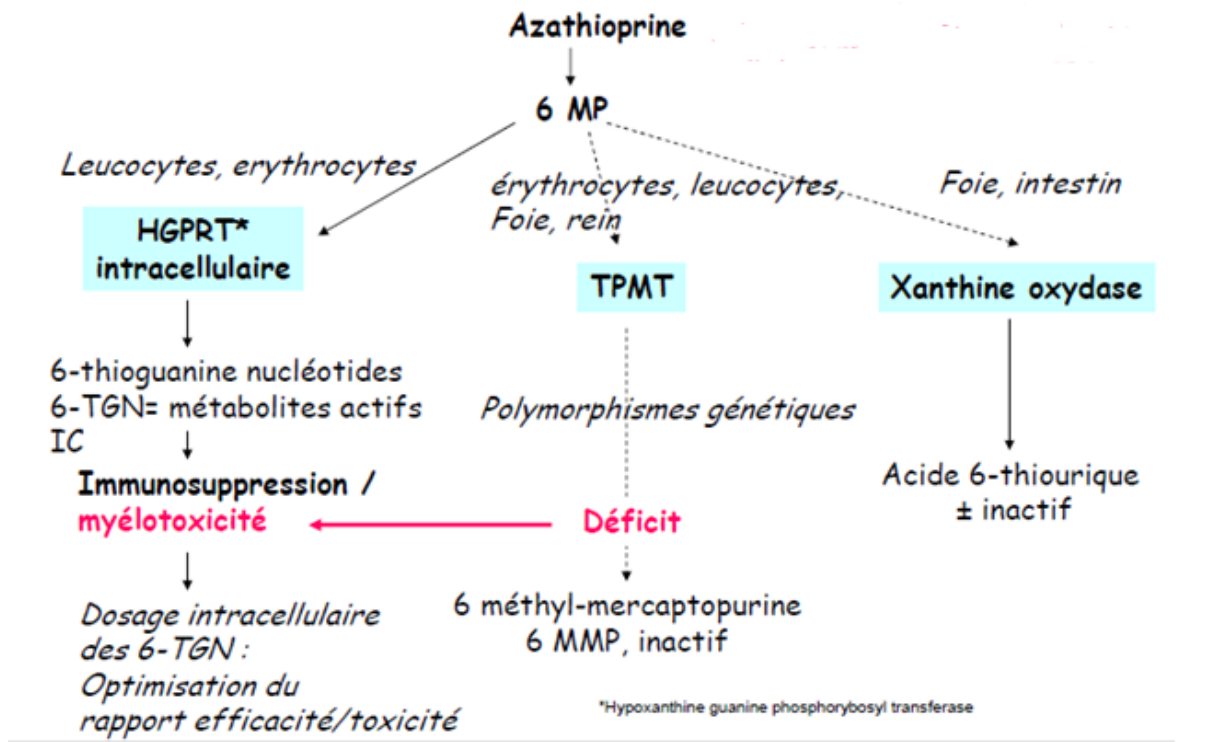


Figure 41 : Biotransformation de l'azathioprine (122)

L'excrétion de ce médicament est rénale sous forme de métabolite inactif.

Il est important d'effectuer un dosage intracellulaire de 6-TGN afin d'optimiser le rapport efficacité/toxicité de l'azathioprine. En effet, un déficit de l'activité de TPMT et à un degré moindre de xanthine oxydase augmentent la production de métabolites actifs, les 6-TGN qui produits en quantité trop importante provoque une myélotoxicité (122,123,124).

Ses principaux effets indésirables en début de traitement sont :

- les nausées
- diarrhée
- fièvre
- éruption cutanée
- leucopénie plus ou moins sévère selon la proportion du déficit (partiel ou complet) en TPMT.

Une pancréatite aiguë peut apparaître dans des cas exceptionnels au cours du premier mois de prise du traitement et ne doit pas être confondue avec un symptôme de la maladie. Sa survenue nécessite un arrêt immédiat et définitif du traitement.

Sur le long terme, dans la mesure où il s'agit d'un immunosuppresseur, le patient est sous la menace d'un risque accru de survenue d'infections et de cancers (au niveau cutané et lymphome).

L'utilisation des thiopurines est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- hypersensibilité au produit
- avec l'allopurinol, car il s'agit d'un inhibiteur de la xanthine oxydase aggravant le risque de toxicité hématologique et hépatique.
- en cas d'administration de vaccins vivants atténués.

L'azathioprine ne doit pas être utilisée lors de la grossesse sans une évaluation préalable et précise du rapport bénéfice-risque (124).

Comme la 6-MP a été détecté le colostrum et le lait de la femme traitée par une thiopurine, l'allaitement est aussi contre-indiqué chez les femmes prenant ce traitement.

#### ▪ **Methotrexate**

Le methotrexate est un médicament prescrit dans le cadre de la MC hors AMM en cas d'intolérance ou échec constaté au bout d'une longue période d'utilisation (au minimum 6 mois) de l'Imurel® ou du Purinéthol®. C'est un antagoniste de l'acide folique qui présente une résorption irrégulière et réduite par les laitages. Sa forte fixation à l'albumine favorise quant à elle la possibilité d'interaction médicamenteuse. Comme l'azathioprine, le méthotrexate présente une métabolisation intracellulaire principalement hépatique et néoplasique tandis que son élimination est essentiellement rénale (125,126).

À court terme, l'utilisation du méthotrexate peut causer des sensations de nausées, fatigue et diarrhée. À long terme, nous pouvons observer chez le patient :

- une hépatotoxicité que nous pouvons constater après observation d'une élévation des taux de transaminases et  $\gamma$ -GT.
- une hématotoxicité dose dépendante avec une leucopénie, thrombopénie voire pancytopenie (126).
- des effets teratogènes peuvent être retrouvés dans la mesure où il augmente le risque d'anomalie ou développement anormal du fœtus.

Certains patients peuvent manifester une allergie au produit en ayant des signes tels qu'une éruption cutanée ou de la fièvre. Il est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- insuffisance hépatique et rénale sévère
- grossesse et allaitement
- en association avec les aminosalicylés, les AINS, et le triméthoprim seul ou associé au cotrimoxazole (Bactrim®), les vaccins vivants atténués (126).

Dans certaines circonstances, les immunosuppresseurs ne sont pas suffisants.

En effet, nous pouvons voir apparaître chez le patient un retour des phases de poussées et que les corticoïdes ne sont plus efficaces, il faudra envisager l'utilisation des anticorps monoclonaux biologiques.

#### **b) Anticorps monoclonaux biologiques**

Le TNF $\alpha$  est une cytokine présente de manière normale dans les processus de défense de l'organisme. En revanche, dans certaines situations pathologiques il est retrouvé en quantité trop importante. C'est dans ce contexte qu'ont été produits par biothérapie les anti-TNF $\alpha$  en cultivant des cellules puis leur faire synthétiser un anticorps spécifique dirigé contre une cible bien particulière que l'on suspecte d'être responsable du déclenchement ou de l'entretien d'une maladie. Aussi appelés anticorps monoclonaux ou modificateurs de la réponse biologique, ils sont utilisés pour atténuer les symptômes provoqués par les phases de poussées mais aussi induire une rémission et la maintenir. Leur efficacité a aussi été démontrée dans le traitement des fistules lorsque les antibiotiques, corticoïdes et immunosuppresseurs n'ont pas suffi. De plus, ces anticorps monoclonaux permettent au patient d'obtenir une meilleure qualité de vie (127).

Leur administration s'effectue sous forme d'injection sous cutanée ou de perfusion intraveineuse dans une veine pour le Remicade®.

Tableau 9 : Présentation des différents médicaments à base d'anticorps monoclonaux biologiques utilisés dans le traitement de la MC.

Anti-TNF $\alpha$	Voie d'administration	Nom commercial	Forme galénique
Infliximab	Injectable	Remicade ® Inflectra ® Remsima ®	Boîte unitaire d'une poudre (granule blanc lyophilisé) pour solution à diluer pour perfusion IV à 100 mg
Adalimumab	Injectable	Humira ®	Boîte de 2 seringues ou stylos préremplis de 0,4 ml
Certolizumab pegol	Injectable	Cimzia ®	Boîte de 2 seringues ou stylos préremplis de 1 ml
Ustekinumab	Injectable	Stelara ®	Boite d'une seringue préremplie de 0,5 ml (45 mg) ou de 1 ml (90 mg)

#### ▪ **Infliximab**

L'infliximab est uniquement délivré en milieu hospitalier dont la première spécialité commercialisée en France a pour nom DCI Remicade ®. C'est un anticorps monoclonal chimérique (hybride contenant 70 % d'ADN humain et 30 % d'ADN murin) de type IgG1 produit dans des cellules hybridomes murines par la technique de l'ADN recombinant. Son administration s'effectue sous forme de perfusion IV lors des semaines 0, 2 et 6 dans le cadre d'un traitement d'induction puis toutes les 8 semaines dans un centre d'injection sous la supervision d'un professionnel de la santé.

Le brevet du Remicade ® est tombé dans le domaine public en 2015 ce qui a entraîné l'arrivée sur le marché de deux biosimilaires l'Inflectra ® et le Remsima ®.

Les prescripteurs associent très souvent l'infliximab à un immunosuppresseur comme l'azathioprine ou le methotrexate. Comme il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique, son administration dans l'organisme va entraîner une immunisation produisant des anticorps anti-infliximab. Le fait d'ajouter un immunosuppresseur va diminuer leur production. Ainsi nous observons une diminution de leur catabolisme se traduisant par une augmentation de l'exposition en infliximab qui est l'effet recherché de cette association. En revanche, cette



stratégie a pour risque de mettre davantage en valeur les effets indésirables de l'infliximab, ce qui place cette thérapeutique sur une marge thérapeutique étroite.

#### ▪ **Adalimumab**

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Il présente en théorie une moindre immunogénicité que l'infliximab mais contrairement à ce dernier l'Humira® ne contient pas l'AMM pour traiter les formes fistulisantes. L'adalimumab est donc uniquement indiqué dans le cadre du traitement de la MC luminale résistante aux traitements cités dans les paragraphes précédents.

Son administration s'effectue sous forme SC à partir d'une solution injectable limpide et incolore.

#### ▪ **Certolizumab pegol (128)**

Le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant dirigé contre le TNF $\alpha$  exprimé dans Escherichia Coli et conjugué à du PEG dans le but d'augmenter le poids moléculaire, ce qui permet au Cimzia ® d'avoir une demi-vie plus longue. À l'heure actuelle, il contient seulement une ATU en cas d'intolérance ou d'inefficacité à l'infliximab ou l'adalimumab. Il s'administre selon une posologie de 400 mg par voie SC lors des semaines 0, 2 et 4 puis de 400 mg toutes les quatre semaines dans le cadre d'un traitement d'entretien.

#### ▪ **Ustekinumab**

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1 anti IL-12/23 entièrement humain produit par une lignée cellulaire murine de myélome en utilisant une technique d'ADN recombinant. Il a une RTU dans le traitement de la MC en cas d'échec ou contre-indication aux autres anti-TNF $\alpha$ . Tout d'abord, une première dose de 45 mg est administrée par voie IV. Huit semaines après, le patient reçoit une seconde injection par voie SC puis si le traitement se passe bien, une administration toutes les 12 semaines est recommandée.

Tous les anti-TNF $\alpha$  présentent grosso modo les mêmes effets indésirables qui sont :

- nausées
- céphalées
- une augmentation du risque d'infection dans la mesure où ils suppriment les défenses immunitaires de l'organisme. En effet, nous observons une présence plus importante

d'un risque plus important d'infection à germes intracellulaires (viral, bactérien ou fongique) dont particulièrement de réactivation de tuberculose latente (129).

- Des réactions allergiques au point d'injection pour les patients se faisant administrer des anti-TNF $\alpha$  par voie SC. Elles se manifestent le plus souvent par une douleur, un érythème et des démangeaisons au niveau des cuisses. Ces lésions disparaissent en général après 3-4 mois de traitement.
- Du psoriasis qui est nommé paradoxal dans la mesure où c'est l'anti-TNF qui le déclenche alors qu'en situation normale, il s'agit un médicament efficace prescrit pour traiter cette pathologie. Au niveau cutané, nous allons observer des lésions érythémateuses-squameuses principalement au niveau des plantes de pied, paume de mains, dans le cuir chevelu et éventuellement au niveau des plis.
- Une augmentation du risque de cancers cutanés de type mélanome malin à long terme
- hépatite dans de rares cas.

Les contre-indications à l'instauration de ce traitement dépendent en grande partie du terrain de chaque patient notamment en cas de présence de :

- un risque infectieux particulier (tuberculose)
- d'antécédents cancérologiques
- d'abcès
- grossesse dans la mesure où l'infliximab et l'adalimumab passent la barrière placentaire à partir de la fin du premier trimestre.
- Allaitement.

De plus, l'administration de vaccins vivants comme ceux contre la varicelle ou la fièvre jaune est contre-indiquée chez la personne prenant un médicament de cette classe thérapeutique mais aussi chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an si sa mère a suivi un traitement anti-TNF $\alpha$  au cours de la fin de sa grossesse.

## **II. Typologie des ordonnances rencontrées**

Toute ordonnance doit comporter un certain nombre d'éléments tels :

- la qualification du prescripteur (nom, prénom, qualité).
- la date
- des informations concernant le patient : âge ou date de naissance, le poids pour les enfants.

À l'officine, nous sommes confrontés quotidiennement à différentes typologies d'ordonnance sur lesquelles nous pouvons retrouver une grande majorité des traitements de la MC.

### **1. Ordonnance simple**

C'est dans ce cadre que sont prescrits les traitements des personnes pas encore considérés comme officiellement atteints de la MC. En effet, lorsque la maladie est réellement diagnostiquée, le médecin traitant du patient établit un protocole de soins qui correspond à un formulaire ouvrant les droits à la prise en charge à 100 % après validation du médecin conseil.

En attendant l'exonération du ticket modérateur permettant de prendre en charge à 100 % les soins et traitements en rapport avec l'affection sur la base du tarif de la Sécurité Sociale, les médicaments du patient sont prescrits sur une ordonnance classique (figure 42).

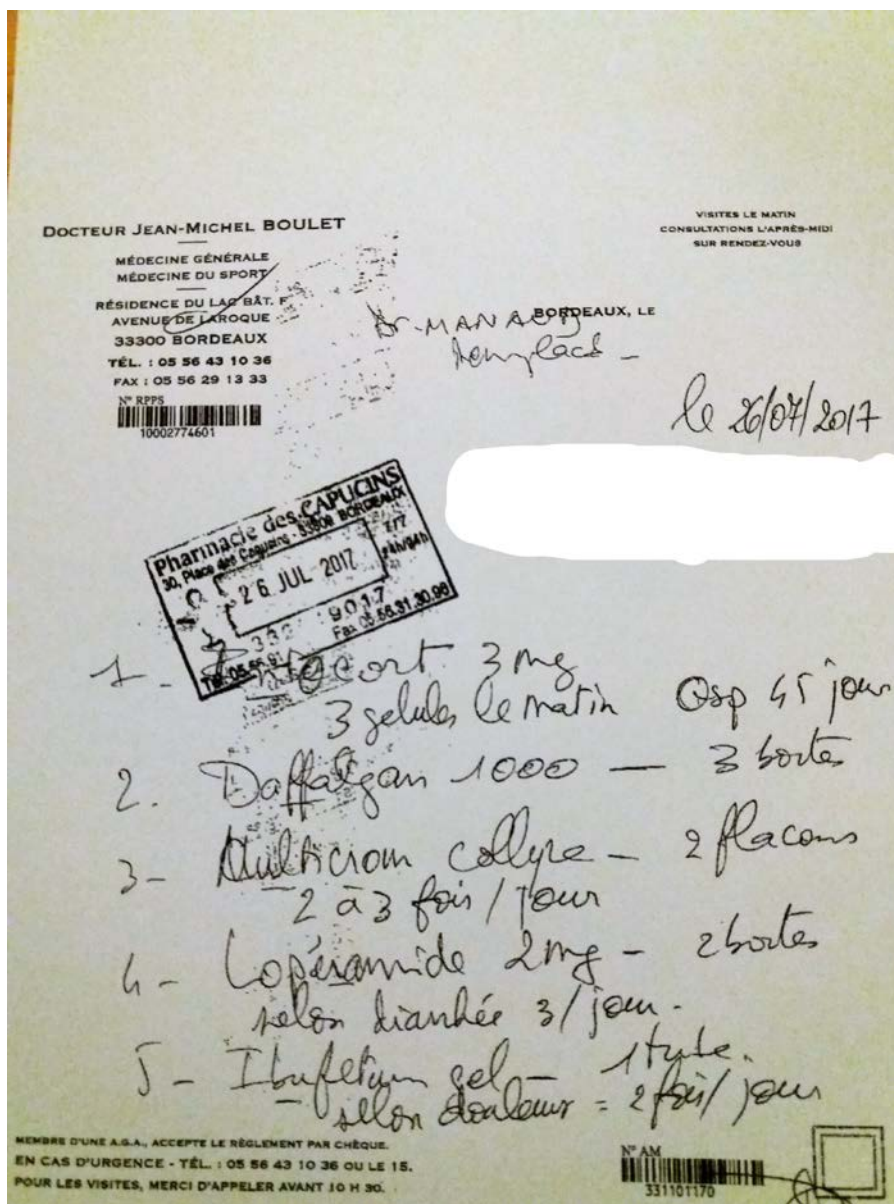


Figure 42 : Ordonnance basique sur laquelle nous retrouvons un traitement dirigé contre la MC

Ainsi, en plus du médicament inscrit en rapport avec la pathologie, nous retrouvons sur une ordonnance basique dans la majorité des cas d'autres médicaments qui traitent d'autres symptômes.

Ainsi en plus de l'Entocort®, nous voyons que le médecin a prescrit du Dafalgan ® 1 g qui contient comme principe actif du paracétamol. Il contient une action antalgique indiquée dans le traitement des douleurs modérées et antipyrétique. Sa posologie maximale chez un adulte est d'un gramme trois à quatre fois par jour sur la durée la plus courte possible.

Nous retrouvons aussi de l'Ibufetum ® qui est un gel à base d'Ibuprofene utilisé généralement dans le traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation en traumatologie bénigne des contusions, entorses et tendinites. Il est réservé à l'adulte de plus de 15 ans et son application est de maximum 3 fois par jour en massant de manière douce et prolongée sur la région douloureuse ou inflammatoire.

Le Lopéramide 2 mg est un anti-diarrhéique dont la première prise consiste tout d'abord en une ingestion de deux gélules puis une gélule supplémentaire sera administrée après chaque selle non moulée sans en dépasser huit par jour chez l'adulte et six chez l'enfant.

Le Multicrom ® est prescrit sans lien avec la MC dans la mesure où il s'agit d'un collyre à base de cromoglycate de sodium indiqué dans le traitement des affections ophtalmiques d'origine allergique. Il s'administre en déposant une goutte deux à six fois par jour à intervalles réguliers tout en évitant le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil malade en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière vers le bas.

## **2. Ordonnance bi-zone**

L'exonération du ticket modérateur permet au patient d'obtenir une affection longue durée (ALD) pour une durée initiale renouvelable. Elle prend en charge à 100 % du tarif de base de la Sécurité Sociale les soins, actes, examens pratiqués au cours d'une hospitalisation ou d'une consultation auprès d'un professionnel de santé de ville ainsi que les produits de santé à usage thérapeutique tout comme les frais de transport sous certaines conditions. La MC et la RCH correspondent au titre 24 de la liste des trente affections concernées par l'ALD établie par l'assurance maladie et consultable sur le site de l'AMELI (130,131).

C'est dans ce contexte que les médecins généralistes ou spécialistes utilisent les ordonnances bi-zones. Elles contiennent deux volets, un qui concerne les prescriptions en rapport avec l'ALD et le second pour le reste des prescriptions qui ne s'y rattachent pas. Tout ce qui est inscrit en haut est en rapport avec l'ALD et le reste doit figurer en bas (figure 43).

GROUPE HOSPITALIER SUD  
Hôpital Haut-Lévêque  
Service d'hépatogastroentérologie  
33604 PESSAC CEDEX

Conventionné N° 60 3937

cerfa

Pessac, le 23 avril 2016

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue  
(liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONERANTE)

IMUREL 125 mg/j  
Soit 2.5 comprimés en une prise le matin

QSP 6 mois

10 MAI 2016

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)

Ordonnance rédigée par le Docteur PoulleNOT Florian

\*10100543494\*

Médicament substituable, sauf indication contraire - art L5125-23 du CSP

Figure 43 : Ordonnance bi-zone

### 3. Ordonnance d'exception

Les ordonnances d'exception sont utilisées dans le cadre de la prescription spécialités coûteuses et remboursées que dans certaines indications ayant une AMM.

Il est envisageable de retrouver ce type de médicament prescrit sur une ordonnance classique, mais ils ne seront pas remboursés par la Sécurité sociale. Généralement, si cette situation se présente, le pharmacien ou préparateur à qui la prescription est présentée appelle le médecin afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une erreur de la part de ce dernier.

Ce type d'ordonnance contient 4 volets :

- volet 1 : conservé par l'assuré
- volet 2 et 3 : joints à la feuille de soins et transmis à l'organisme de prise en charge en vue du remboursement.
- volet 4 : conservé par le pharmacien.

Dans le cadre de la MC, nous retrouvons la présence d'ordonnances d'exception pour la prescription d'anti-TNF $\alpha$  (figure 44).

**cepsa**  
n° 12708\*02

## ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

VOLET 1  
à conserver  
par l'assuré(e)

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des prestations initiales d'invalidité et des victimes de guerre

**personne recevant les soins** (le formulaire "soins et prestations" est obligatoirement rempli par le médecin)

nom et prénom : [redacted]  
(nom de famille (de préférence) suivi du nom d'usage (s'il existe) et V, Y ou N)

numéro d'insécurité : [redacted] 99  
(nom et n° du centre de paiement ou de la caisses mutualistes (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés))

date de naissance : [redacted]

assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom : [redacted]  
(nom de famille (de préférence) suivi du nom d'usage (s'il existe) et V, Y ou N)

numéro d'insécurité : [redacted]

adresse de l'assuré(e) : [redacted]

---

**Identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce**

nom et prénom : **Docteur René DELPY**  
 S.E.L. d'Hérault Gard - Entérologie  
 33520 BRUGES  
 Tél. : 05 56 02 72 83 / 33 63 10 41 78  
 ADEL133 1 91662 10722 RENOC2007

raison sociale : [redacted]  
 adresse : [redacted]  
 n° structure : [redacted]  
(SAM FINISS ou SIRET)

identifiant : [redacted]

---

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) : **HUMIRA S.C inj. 400 mg**  
 produit ou prestation, indiquer sa désignation précise

**s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration**  
**Injection S.C à 400 mg par semaine**

**s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie**

durée du traitement, le cas échéant : **OSP 3 mois**

**conditions de prise en charge**

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle  date : [redacted]

Je soussigné(e), Docteur **DELPY** atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement : [redacted]

date : **15/03/2018** signature du prescripteur : [signature]  
 Pharmacie des **CAPUSINS**

**Identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce**

nom et prénom : [redacted] 332019017  
 identifiant : [redacted] 26 MAR 2018 7/17  
 adresse : [redacted] 24h/24h  
 n° structure : [redacted]  
(SAM FINISS ou SIRET)

mentions obligatoires (à remplir) : **délivré 166 HUMIRA Comp/04ml (Rempex)**

date de délivrance : **25/03/2018**

Chaque fois que vous recevez un médicament, un produit ou une prestation, vérifiez attentivement l'identité du médicament, du produit ou de la prestation et comparez-la avec celle indiquée sur la fiche d'information thérapeutique (FIT) et sur le volet patient de ladite fiche. Si vous constatez une différence, contactez immédiatement votre médecin prescripteur ou le pharmacien fournisseur. Vous pouvez également signaler la différence à l'Agence Nationale de Sécurité Médicament et des produits sanitaires (ANSM) via le site internet www.ansm.solidarites-sante.gouv.fr ou par téléphone au 01 40 05 91 42.

Figure 44 : Ordonnance d'exception

### III. Exemples de prescriptions

Nb : Toutes les ordonnances présentées par la suite sont issues du logiciel d'enregistrement des deux pharmacies dans lesquelles j'ai travaillé durant la période de rédaction de la thèse.

#### 1. Cas clinique 1

L'ordonnance concerne un patient âgé de 26 ans ayant une manifestation de MC active légère à modérée au niveau iléo-cæcal.

Ordonnance béziers  
N°14465\*01  
Articles L. 322-1, 3° et 4°, L. 334-1 et R. 161-46 du Code de la sécurité sociale

**Identification du prescripteur**  
(nom, prénom, identifiant)  
CONVENTIONNÉ

**Identification de la structure**  
(Raison sociale du cabinet, de l'établissement et n° AM, FINESS ou SIRET)  
HOPITAL SUBURBAIN DU BOUSCAT  
97 Avenue Georges Clémenceau  
BP 29  
3349 LE BOUSCAT CEDEX  
33 0 78054 5 1 20 1 n° AM

**Identification du patient**  
(nom de famille (de naissance) suivi de celui d'usage et ... compléter par le prescripteur)  
N° d'immatriculation (à compléter par l'usage)

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTIION EXONERANTE)

Le Bouscat, le 21 août 2017

BUDESONIDE 3mg :  
- 3 gélules le matin en 1 prise pendant 2 mois,  
- puis, 2 gélules le matin pendant 1 mois,  
- puis, 1 gélule le matin pendant 1 mois.

**Docteur Sophie PESQUE**  
Hépatogastro-Entérologue  
HOPITAL SUBURBAIN DU BOUSCAT  
97 avenue Georges Clémenceau  
33110 LE BOUSCAT  
Tél. : 05.56.42.49.49 Fax : 05.56.42.10.67  
RPPS 10190033376

Docteur Sophie PESQUÉ PENAUD

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1 à 313-3, 441-1 et 441-6 du code pénal, article L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale) S 3321b

Figure 45 : Ordonnance cas clinique 1



Nous voyons que dans le cas présent, le clinicien a prescrit en première intention une spécialité à base de budesonide qui correspond à l'Entocort ® ou le Mikicort ®. Le pharmacien a le choix de délivrer l'une des boîtes qui contiennent le même principe actif avec la même quantité. La seule différence entre les deux est que l'excipient utilisé est différent. En effet, le budesonide est mélangé à du saccharose pour les gélules d'Entocort ® alors que du lactose est retrouvé dans celles du Mikicort ®.

Ainsi avec ce traitement, le patient effectue tout d'abord une cure de huit semaines à la posologie de trois gélules à prendre en une prise le matin avant le petit-déjeuner. Puis nous observons une décroissance de la dose à partir du mois suivant dans la mesure où l'arrêt doit s'effectuer de manière progressive sur plusieurs semaines en raison du risque d'accoutumance et de rechute de la maladie.

Il est important de savoir que ce médicament comme tous les corticoïdes est utilisé uniquement lors des épisodes de poussées et non dans le cadre du traitement de fond à cause d'une efficacité estompée au fil du temps tout comme un risque d'effets secondaires qui s'accroît progressivement.

## **2. Cas clinique 2**

Un homme de 61 ans atteint de MC active sous forme modérée non compliquée sans facteur de mauvais pronostic depuis une trentaine d'années présente à l'officine dont il est un client régulier cette ordonnance.

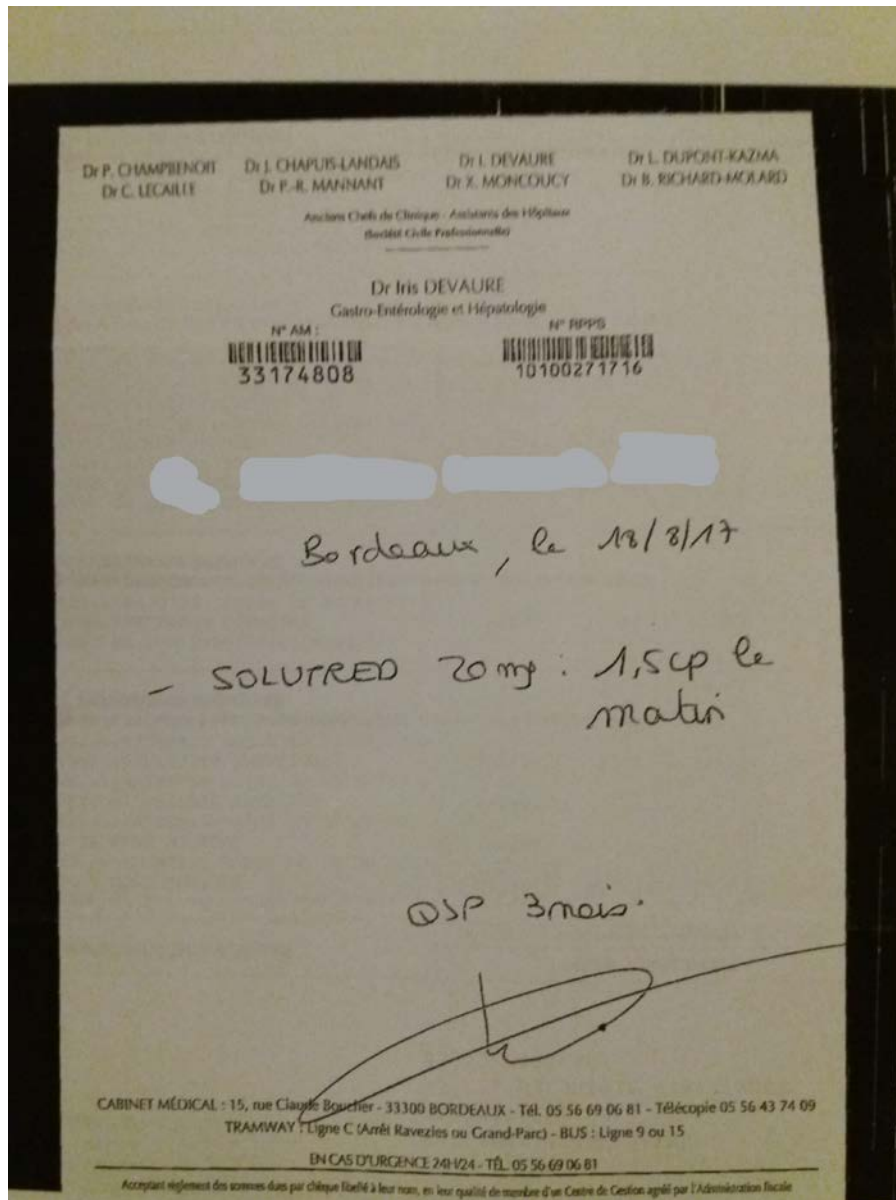


Figure 46 : Ordonnance cas clinique 2

Le Solupred ® (prednisolone) est un corticoïde prescrit dans cette situation afin de calmer les poussées évolutives d'une MC active au niveau systémique.

Si l'atteinte n'est retrouvée qu'au niveau du côlon ascendant et/ou de l'iléum, le praticien choisira en première intention le budésone qui est le corticoïde mieux toléré grâce à une forte métabolisation au niveau hépatique expliquant son faible passage hépatique et sa petite biodisponibilité de l'ordre de 10 %.

Cette ordonnance contient la posologie d'un traitement d'attaque dans la mesure où la dose moyenne employée chez l'adulte est de 0,5 à 1,5 mg/kg/jour. Pour ce patient, le médecin a prescrit une dose de 30 mg par jour à prendre le matin pendant une durée de trois mois.

Dans la mesure où le médecin n'a pas inscrit la mention non substituable sur la prescription, le pharmacien peut délivrer le générique du Solupred<sup>®</sup> en première intention à savoir la prednisolone qui est actuellement commercialisé sur le marché par de nombreux génériqueurs comme le détaille le tableau 5.

Un mois plus tard, le patient revient à la même pharmacie avec une autre prescription.

S.C.P des Dr Patrick CHAMPBENOIT 33 1 708 03 2  
Dr Laure DUPONT-KAZMA 33 1 714 79 0  
Dr Xavier MONCOUCY 33 1 708 17 6

Dr Julie CHAPUIS LANDAIS 33 1 714 19 6  
Dr Cédric LECAILLE 33 1 708 01 6

Dr Iris DEVAURE 33 1 714 80 8  
Dr Paul-Régis MANNANT 33 1 103 89 7  
Dr Bruno RICHARD-MOLARD 33 1 700 75 7

15, rue Claude Boucher - 33300 BORDEAUX  
05.56.69.06.81 05.56.43.74.09 contact@medicakigeest.fr

N° RPPS 10100271716 N° RPPS 10100274746

le 26/09/17

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue.  
(AFFECTION EXONERANTE)

PARACETAMOL 1g si douleur maxi 4g par jour

SOLUPRED :  
15mg pendant 10 jours puis  
12mg pendant 10 jours puis  
10 mg pendant 10 jours

Iris DEVAURE

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée.  
(MALADIES INTERCURRENTES)

mardi 26 septembre 2017

En cas d'urgence 24H/24H : 05.56.43.74.00  
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

Figure 47 : Ordonnance cas clinique 2

Nous observons l'ajout du paracétamol prescrit en cas de douleur et la décroissance progressive de la dose de prednisolone tous les dix jours. Celle-ci a été mise en place afin d'éviter le phénomène d'accoutumance et de rechute de la maladie provoqué par un arrêt brutal de la corticothérapie.

### 3. Cas clinique 3

Un an et demi plus tard, le même sujet arrive à l'officine avec cette ordonnance.

**Société Civile Professionnelle des**

Dr Patrick CHAMPBENOIT 33 1 708 03 2  
Dr Iris DEVAURE 33 1 7 14 80 8  
Dr Paul-Régis MANNANT 33 1 103 69 7

Dr Julie CHAPUIS LANDAIS 33 1 714 19 6  
Dr Laure DUPONT-KAZMA 33 1 714 79 0

Dr Gilles DECLETY 33 1 7 19 66 6  
Dr Cédric LECAILLE 33 1 708 01 6  
Dr Xavier MONCOUCY 33 1 706 17 6

15, rue Claude Boucher - 33300 BORDEAUX  
05.56.69.06.81 05.56.43.74.09 contact@medicakigest.fr

23/02/18

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue.  
(AFFECTION EXONERANTE)

BETNESOL solution rectale 1 au coucher pendant 20 jours

Dr Iris DEVAURE

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée.  
(MALADIES INTERCURRENTES)

En cas d'urgence 24H/24H : 05.56.43.74.00  
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

Figure 48 : Ordonnance cas clinique 3

Nous retrouvons le Betnesol<sup>®</sup> correspondant à de la bétaméthasone administré par voie rectale dans le cadre du traitement d'une MC qui se manifeste au niveau colique. La prescription ci-dessus nous fait penser à un traitement de phase de poussée puisqu'il est prescrit un lavement par jour au coucher pendant une durée de vingt jours. En effet, dans le cadre d'un protocole d'entretien ou de décroissance, nous retrouverons une posologie de l'ordre de quatre à six lavements par mois.

Son administration se fera de préférence le soir au coucher afin de garder le lavement le plus longtemps possible. Le patient introduit doucement dans l'anus en étant couché sur le côté la canule préalablement lubrifiée en la faisant pénétrer jusqu'à la moitié de sa longueur. Ensuite,

il faut enrouler progressivement la poche sur elle-même. La solution qu'elle contient passe dans le rectum au bout d'une à deux minutes environ. Une fois, l'opération terminée, la personne se met à plat ventre pendant trois à cinq minutes puis elle se remet dans sa position habituelle de recherche de sommeil.

#### 4. Cas clinique 4

Il s'agit d'une jeune femme âgée de 22 ans se présentant pour la première fois dans cette officine munie de la prescription ci-dessous.

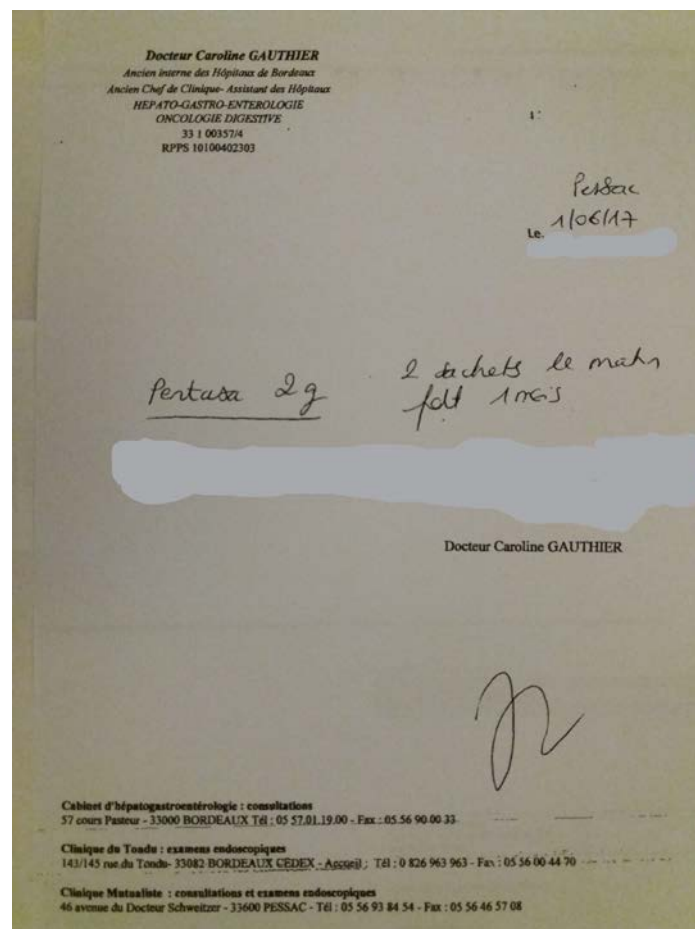


Figure 49 : Ordonnance cas clinique 4

Elle contient du Pentasa ® qui est un aminosalicylé à base de Mésalazine utilisé ici dans le but de traiter une poussée évolutive de MC. Son efficacité est modérée comparé à la corticothérapie, mais sa tolérance est bien meilleure dans la mesure où il présente peu d'effets secondaires. Il est indiqué sur l'ordonnance que la patiente doit prendre 4 grammes de Pentasa ® pendant un mois le matin de préférence au cours du petit-déjeuner. Ce qui équivaut à une

posologie de traitement d'attaque, celle retrouvée en phase d'entretien est de deux grammes par jour.

Comme la patiente est en âge de procréer, il est important de signaler que tous les aminosalicylés ne présentent pas de danger particulier durant la grossesse et sont utilisables pendant l'allaitement.

## 5. Cas clinique 5

Une dame de 59 ans pesant 55 kg nous présente cette ordonnance provenant du service de gastro-entérologie de Haut-Lévêque à Pessac.

ORDONNANCE

GROUPES HOSPITALIERS SUD  
Hôpital Haut-Lévêque  
Service d'Hépatogastroentérologie  
33004 PESSAC CEDEX

Conventionnel  
N° 60-3037

Poids : 55 kg  
Pessac, le lundi 4 juillet 2016

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue  
(liste ou hors liste)  
(AFFECTIION EXONERANTE)

PENTASA 2g/j qsp 12 mois

FLAGYL 500 3/ pendant 5 jours qsp (renouvelable 2 fois)

Professeur D. LAHARIE  
Professeur des universités - Praticien Hospitalier  
Hépatogastroentérologie  
CHU BORDEAUX - H. LEVEQUE  
Bât Magellan  
33004 PESSAC cedex

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)

Ordonnance rédigée par le Docteur LAHARIE David

10002814589

Medicament substituable, sauf indication contraire - art L5125-23 du CSP  
Sauf mention contraire, les médicaments sont substituables

Figure 50 : Ordonnance cas clinique 5

Nous observons la prescription de deux spécialités :

- le Pentasa ® est prescrit cette fois-ci à une posologie de deux grammes par jour pendant une durée d'un an. Ceci est mis en place dans le but de prévenir les ultérieures poussées aiguës lors de formes souvent récidivantes.

- le Flagyl ® (métronidazole) est prescrit à une dose de 500 mg trois fois par jour pendant cinq jours à renouveler en cas de (ré)apparition de complications péri-anales. Il est important de dire à la patiente que ce dérivé nitro-imidazolé de synthèse doit se prendre pendant les repas et éviter la prise d'alcool durant le traitement en raison d'un potentiel risque d'effet antabuse. L'association de ce médicament avec le disulfirame est déconseillée en raison de l'apparition de troubles psychiatriques.

## 6. Cas clinique 6

Cette ordonnance concerne un patient de 37 ans qui a ressenti des symptômes de type diarrhée et douleurs abdominales quelques mois après l'arrêt d'un traitement par corticoïdes et stabilisé par l'Imurel® depuis neuf mois au dosage de 200 mg pendant une durée de trois mois prescrit dans le but de prévenir une éventuelle rechute.

S.C.P des Dr Patrick CHAMPBENOIT 33 1 708 03 2 Dr Julie CHAPUIS LANDAIS 33 1 714 19 6 Dr Iris DEVAURE 33 1 714 80 8  
 Dr Laure DUPONT-KAZMA 33 1 714 79 0 Dr Cédric LECAILLE 33 1 708 01 6 Dr Paul-Régis MANNANT 33 1 103 69 7  
 Dr Xavier MONCOUCY 33 1 706 17 6 Dr Bruno RICHARD-MOLARD 33 1 700 75 7

15, rue Claude Boucher - 33300 BORDEAUX  
 ☎ 05.56.69.06.81 ☎ 05.56.43.74.09 ✉ contact@medtridigest.fr  
 N° RPPS  
 10100271716

le 15/09/16

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue.  
 (AFFECTION EXONERANTE)

IMUREL 200MG par jour

QSP 3 mois

Iris DEVAURE

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée.  
 (MALADIES INTERCURRENTES)

En cas d'urgence 24H/24H : 05 56 43 74 00  
 Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

Figure 51 : Ordonnance cas clinique 6

Lors de la première prescription de ce médicament, nous observons dans la majorité des cas une association à un corticoïde, car son action prend du temps à se mettre en place.

Ce médicament est commercialisé sous forme générique par les laboratoires EG, Mylan et Téva. Chaque comprimé contient 50 mg d'azathioprine. Ainsi, le patient doit en prendre deux le matin et deux le soir afin d'obtenir la posologie journalière de 200 mg inscrite sur l'ordonnance.

À cause des nausées, il est important de prendre ce médicament en fin de repas avalé avec un verre d'eau d'au moins 200 ml afin d'améliorer la tolérance digestive.

Son arrêt doit toujours se dérouler progressivement et sous surveillance étroite dans la mesure où il peut entraîner une potentielle aggravation sévère de la maladie.

Quand un patient est sous immunosuppresseurs, il faut généralement effectuer une prise en charge différente. En cas de fièvre, mal de gorge, il est fortement recommandé de diriger la personne automatiquement chez le médecin qui les mettra sous antibiotiques.

Généralement, l'interruption de ce traitement se discute avec son praticien au terme d'une durée en moyenne de 4 ans de traitement.

## **7. Cas clinique 7**

Cette prescription concerne une femme de 30 ans ayant une manifestation de MC très sévère depuis l'âge de 25 ans. Cette personne, secrétaire médicale de profession est en arrêt de travail depuis deux ans à cause de cette ALD. Elle perçoit ainsi une indemnité journalière pendant une durée de trois ans égale à 50 % du salaire de référence en se basant sur les trois derniers émoluments précédant cet arrêt de travail dans les limites du plafond de la sécurité sociale.



**cerfa** n° 12708\*02 **ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception** **VOLET 1 à conserver par l'assuré(e)**

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
 article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom  
 nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (scolaire et s'il y a lieu)  
 numéro d'immatriculation  
 date de naissance  
 assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))  
 nom et prénom  
 nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (scolaire et s'il y a lieu)  
 numéro d'immatriculation  
 adresse de l'assuré(e)

nom et prénom **Professeur D. LAHARIE** raison sociale  
 Professeur des universités - Praticien Hospitalier  
 Hépatogastroentérologie  
 CHU BORDEAUX - H. LEVEQUE  
 Bât Magellan  
 33604 PESSAC cedex  
 adresse  
 n° structure  
 (AM, PNEU ou SECT)

identifiant **10002814589**

à compléter par le prescripteur

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) : **Humira**  
 produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :  
 s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration  
**seringue - 40 mg / seu**  
 s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant **6 mois**

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115   
 accident du travail ou maladie professionnelle  date

Je soussigné(e), Docteur **La Harie**, atteste que la prescription concernant le patient suivi est conforme aux indications et aux conditions des prescriptions et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement **26/01/2018**

date **26/07/2017** signature du prescripteur

nom et prénom  
 raison sociale  
 adresse  
 n° structure  
 (AM, PNEU ou SECT)

à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

date de délivrance **13/09/2017**

Pharmacie de la Chapelle  
 33207 2017  
 13/09/2017

Figure 52 : Ordonnance cas clinique 7

Sur l'ordonnance d'exception, nous voyons que le service de gastro-entérologie lui a prescrit une administration de 40 mg d'Humira® (adalimumab) sous forme de seringue pré-remplie chaque semaine pendant 6 mois. Cet anti-TNF $\alpha$  est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle et le pharmacien peut le délivrer uniquement s'il est prescrit par un spécialiste en rhumatologie, médecine interne et en gastro-entérologie.

La posologie retrouvée sur l'ordonnance correspond à celle de patients observant une diminution de la réponse thérapeutique au traitement comme l'atteste la souffrance au quotidien de cette personne.

En effet, sa modalité d'utilisation est mise en place tout d'abord par un schéma d'induction d'une dose de 160 ou 80 mg la première fois suivie d'une autre de 80 ou 40 mg deux

semaines après. Par la suite, une dose de 40 mg est administrée par voie sous-cutanée toutes les deux semaines en guise de traitement d'entretien.

L'injection d'Humira® (seringue ou stylo) doit respecter la marche à suivre suivante afin de s'effectuer dans de bonnes conditions (132) :

- Tout d'abord se laver les mains soigneusement
- Vérifier la date de péremption sur la seringue après avoir sorti le produit
- Vérifier l'aspect de la solution dans la seringue (dans le cas présent) ou le stylo qui doit être claire ou incolore. En cas de présence de particules, de flocons ou d'aspect trouble ou décoloré elle ne doit pas être utilisée.
- Choisir un point sur la cuisse ou le ventre. Chaque nouvelle injection doit être réalisée à au moins trois cm du dernier point d'injection. Il ne faut pas l'effectuer sur une zone rougie, contusionnée ou dure.
- Nettoyer la peau avec un tampon d'alcool inclus présent dans l'emballage de la seringue en effectuant un mouvement circulaire. Il ne faut plus toucher la zone avant l'injection.
- Placer l'aiguille à un angle de 45 degrés par rapport à la peau (90 degrés pour le stylo) et réaliser l'injection en tenant la peau fermement pendant 10 à 15 secondes selon le dosage d'adalimumab utilisé.
- Retirer l'aiguille et le stylo en gardant l'angle mis en place puis avec le pouce ou un morceau de gaz, il faut faire pression sur le point d'injection pendant 10 secondes afin de stopper un éventuel saignement sans le frictionner.
- Ne jamais réutiliser une seringue ou un stylo pré-rempli et le jeter dans une boîte jaune à couvercle vert disponible gratuitement dans toute pharmacie. Dans les services hospitaliers, ces derniers sont de couleur rouge ou blanche.

Ci-dessous, nous avons une présentation détaillée de la composition du stylo et de la seringue pré-remplie par Abbvie, son laboratoire fabricant.



Figure 53 : Humira® stylo (132)

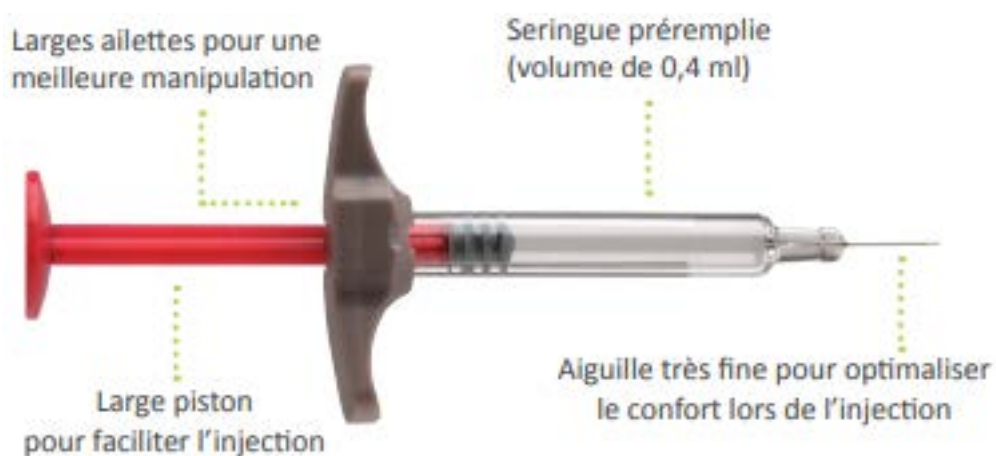


Figure 54 : Humira® seringue (132)

Il est préférable que la première injection soit effectuée au côté d'un professionnel de santé puis les suivantes peuvent être administrées par soi-même une fois après avoir bien assimilé le processus.

Une méthode de contraception efficace tout comme un arrêt de l'allaitement pendant le traitement et au moins 5 mois après la dernière administration d'Humira® sont fortement recommandés en raison d'un potentiel risque d'atteinte des réponses immunitaires du nouveau né et d'un éventuel passage dans le lait maternel.

## **IV. Conseils à administrer**

### **1. En lien avec la préparation aux examens d'imagerie médicale**

#### **a) Coloscopie**

Une préparation astreignante doit être effectuée afin de réaliser l'endoscopie dans de bonnes conditions. En effet, le côlon doit être parfaitement propre afin d'effectuer un examen précis. La veille de celui-ci, le sujet doit ingérer un produit à base de PEG (Fortrans®, Klean Prep®, Colopég®, Moviprep®) dans le but de nettoyer le côlon. Il faut absorber en tout quatre litres du produit en une prise la veille au soir ou en fractionnant deux litres la veille au soir et deux litres le matin. La préparation est simple à effectuer dans la mesure où il suffit de verser deux sachets dans le flacon puis de le mélanger avec peu d'eau et de le compléter afin d'obtenir deux litres. Ensuite il faut bien mélanger le produit soit dans le flacon soit avec une cuillère afin de permettre une dissolution de la solution. Le patient doit désormais boire le mélange obtenu. Le volume de deux litres doit être pris en moins d'une heure afin d'obtenir l'efficacité escomptée (133,134).

En plus de l'administration une préparation pour lavage colique, l'individu doit effectuer un régime sans résidu (tableau) trois jours avant l'examen. Il est mis en place dans le but de diminuer le volume des selles et la vitesse du transit dans le but d'obtenir un colon propre avant une coloscopie ou chirurgie digestive et pour limiter l'inflammation de la muqueuse intestinale après intervention dans les MICI.

Il s'agit d'un régime dénué de fibres et de certains glucides, les résidus étant considérés comme la fraction alimentaire non digérée par l'intestin grêle et l'estomac. Ainsi, ils sont dirigés vers le colon puis expulsés ou subissent des fermentations par des bactéries coliques (135).

Tableau 10 : Liste des aliments autorisés et à éviter au cours d'un régime sans résidu (135).

Aliments	Autorisés	Interdits
	Viandes tendres et non fibreuses (Blanc de poulet ou dinde, jambon découenné)	Viandes fibreuses ou tendineuses
	Poisson	Graisses cuites
	Œuf	Friture
	Pâtes de petit calibre	Légumes et fruits (crus, cuits, frais, secs)
	Riz	Céréales complètes
	Semoule de blé nature	Confiture
	Fromage à pâte cuite en petite quantité	Laitage
	Eau non gazeuse	Boissons gazeuses et alcoolisées
	Boisson sans pulpe	Boisson avec pulpe
	Infusion	
	Thé ou café léger	

Pour conclure, cet examen doit s'effectuer à jeun ce qui contraint le patient à ne pas boire, manger et fumer au minimum 6 heures avant le début de celui-ci (136).

### **b) Échographie, IRM et scanner**

L'échographie est un examen sans irradiation qui dans la majorité des cas ne nécessite pas de préparation particulière. Cependant, si elle est réalisée au niveau abdominal, il faut que l'individu soit à jeun 6 heures avant l'examen. L'échographie pelvienne impose au sujet d'arriver la vessie pleine en buvant un litre d'eau une heure avant l'examen tout en se retenant d'uriner 2 heures avant le début de celui-ci.

Concernant le scanner et l'IRM, le patient n'a rien de particulier à effectuer si ce n'est d'amener un éventuel produit de contraste prescrit à récupérer à la pharmacie au minimum 48 heures avant le rendez-vous afin de pouvoir le commander en cas d'absence dans le stock.

## **2. Nutrition**

L'objectif principal est que les sujets atteints de MC présentent une alimentation équilibrée et variée. En effet, un statut nutritionnel satisfaisant permet à l'individu de davantage s'épanouir sur un plan personnel, mais il ne permet pas de faire disparaître la poussée, ni d'accélérer le passage en rémission et d'éviter les rechutes.

Une adaptation sera néanmoins nécessaire dans certaines situations comme la présence d'une phase de poussée, d'une sténose, ou une prise de corticoïdes durant une longue période.

### **a) En cas de poussée (137,138)**

Au moment d'une poussée, les besoins nutritionnels sont augmentés dans la mesure où l'inflammation tout comme l'infection et la cicatrisation des lésions brûlent des calories. De plus l'accélération du transit provoque une sortie plus rapide des nutriments qui n'ont ainsi pas été complètement assimilés par l'organisme.

Ainsi un épisode de poussée nécessite un apport nutritionnel supérieur à la normale en glucides, lipides, protéines, eau, vitamines et minéraux. L'alimentation est à moduler en fonction du niveau de digestion et aux symptômes de chaque personne. En guise d'exemple, nous pouvons citer le régime sans résidu présenté dans le paragraphe IV 1 a Coloscopie dont l'absence de fibres va diminuer l'activité des microbes, le volume des selles donc le travail du tube digestif et la motricité de l'intestin. Ceci a pour objectif de diminuer la douleur tout comme la fréquence et l'intensité des diarrhées et ballonnements.

Lorsque le sujet se sent mieux et évolue vers la phase de rémission, les aliments contenant des fibres doivent être réintroduits de façon progressive, car les intestins sont assez faibles et manquent de tonicité. Il est ainsi fortement recommandé de ne réintroduire qu'un seul aliment à la fois en toute petite quantité. Les fruits et légumes doivent d'abord être réintégrés sous forme crue puis cuite en mangeant de façon lente et en marquant des pauses. À ce rythme, la personne retrouve progressivement une alimentation normale lorsqu'elle évolue vers une phase de rémission.

## b) Chez les sujets dénutris

Une des difficultés majeures est que l'appétit diminue pendant un épisode de poussée intense notamment si le sujet présente des nausées ou crampes intestinales. De plus, le corps éprouve plus de difficultés à absorber les nutriments en raison de l'inflammation intestinale.

Le risque principal est donc la dénutrition qui peut entraîner un amaigrissement important avec une chute de la masse musculaire. De nombreux éléments permettent de la mettre en évidence tel une alimentation réduite de moitié durant une durée supérieure à cinq jours, un taux d'albumine dans le sang inférieur à 30g/L ou un IMC inférieur à 16.

Afin de palier à ce déficit, le praticien peut proposer dans un premier temps une supplémentation vitaminique principalement en calcium, fer, acide folique, sodium, potassium, vitamine B12 et D selon la carence présentée par le patient. Quant aux acides gras oméga-3 et probiotiques, aucune étude scientifique n'a démontré à l'heure actuelle un bénéfice sur l'évolution de la MC (138,139,140)

Si le sujet est encore sous-alimenté, le médecin ajoutera des compléments nutritionnels oraux en plus de la supplémentation alimentaire évoquée dans les paragraphes précédents. Les principales marques du marché sont Fortimel® de la division NUTRICIA Nutrition Clinique appartenant au groupe Danone, Delical® du laboratoire Lactalis Nutrition Santé, Clinutren® et Renutryl® de Nestlé Health Science. Ils existent sous forme de multiples présentations de type gâteaux, compotes, crèmes (figure 55), boissons lactées (figure 56)...



Figure 55 : Delical® Hyper Protéiné (HP) Hyper calorique (HP) vanille (141)



Figure 56 : Fortimel® Energy Chocolat (142)

Il est recommandé de les agiter avant la prise et de les prendre en collation à distance des repas (143).

Si certaines carences sont toujours persistantes, il sera proposé au patient de passer à la nutrition artificielle sous forme entérale ou parentérale dans le cas où les intestins ne sont plus fonctionnels. Ce mode d'alimentation est utilisé dans la majorité des cas de façon temporaire chez les sujets atteints de MC et concerne surtout les enfants ayant un RCSP. La nutrition artificielle est aussi considérée comme une alternative aux corticoïdes les sujets résistants ou intolérants à la corticothérapie grâce à son action suspensive sur la poussée (144,145).

#### **c) En cas d'une sténose (137,138)**

Il est important de faire attention aux aliments très fibreux et difficile à mastiquer. En effet, la mastication est importante sinon le sujet risque d'avaler des gros morceaux (cas des petits pois et cacahuètes) qui peuvent se bloquer à cause du rétrécissement de l'intestin grêle. Ainsi une accommodation est nécessaire pour l'individu atteint en consommant par exemple certains nutriments sous forme moulinée (viande) ou mixée (fruits et légumes sous forme de soupes, smoothies, milk-shakes...)

#### **d) Corticothérapie au long cours (146,147)**

L'alimentation est à surveiller lorsque le patient prend des corticoïdes à une posologie élevée ou durant une période prolongée. La réaction à la cortisone est très hormonale, par conséquent elle dépend vraiment de chaque individu.

Le régime alimentaire à adopter est principalement basé sur une augmentation de l'apport en protides (viande, poisson, œuf) afin de lutter contre la fonte musculaire provoquée par l'effet catabolique des corticoïdes et une diminution de la prise d'aliments riches en sel (charcuterie, chips, fromage) à cause du phénomène de rétention d'eau induit par ce traitement favorisant la mise en place d'une hypertension artérielle et l'apparition d'œdèmes périphériques. Les produits sucrés (biscuits, miel...) sont à consommer avec modération dans le but de limiter le risque de prise de poids et lipodystrophie qui sont des effets indésirables classiques de la corticothérapie.

Pour conclure, un exercice physique en raison d'un minimum de 30 minutes de marche par jour, une alimentation riche en calcium (laitages) tout comme dans les situations les plus extrêmes une supplémentation en vitamine D sont préconisés afin de lutter contre



l'ostéoporose et la déminéralisation osseuse. Cette dégradation est le souvent retrouvé chez les femmes ménopausées et hommes de plus de 50 ans ayant une prescription de glucocorticoïdes durant une durée supérieure à 3 mois.

### 3. En faveur d'un arrêt de la consommation de tabac

Il est avéré que le tabac joue un rôle dans le déclenchement de la MC ainsi que son évolution. Ainsi, le fait d'arrêter tôt est préférable avant que l'inflammation s'installe et prend un cycle autonome. De plus, les sujets qui stoppent leur consommation de tabac avant une intervention chirurgicale présentent moins de rechutes que ceux qui continuent à fumer.

Le pharmacien dispose donc d'un rôle à jouer dans le but d'aider le patient dans la mise en place et le maintien du sevrage tabagique. La première étape consiste à dépister une éventuelle envie d'arrêter de fumer en insérant au sein d'un échange avec le malade des interrogations de type "Êtes-vous fumeur ?", "Avez-vous déjà envisagé d'arrêter de fumer?". En cas de réponse affirmative aux questions et si la personne est ouverte au dialogue, la motivation à l'arrêt pourra être évaluée par le test Q-MAT (figure 57).

<b>1 - Pensez-vous que dans 6 mois ?</b>	
- Vous fumerez toujours autant ?	0
- Vous aurez diminué un peu votre consommation de cigarettes ?	2
- Vous aurez beaucoup diminué votre consommation de cigarettes ?	4
- Vous aurez arrêté de fumer ?	8
<b>2 - Avez-vous, actuellement, envie d'arrêter de fumer ?</b>	
- Pas du tout	0
- Un peu	1
- Beaucoup	2
- Énormément	3
<b>3 - Pensez-vous que, dans 4 semaines :</b>	
- vous fumerez toujours autant ?	0
- vous aurez diminué un peu votre consommation de cigarettes ?	2
- vous aurez beaucoup diminué votre consommation de cigarettes ?	4
- vous aurez arrêté de fumer ?	6
<b>4 - Vous arrive t-il de ne pas être content(e) de fumer ?</b>	
- Jamais	0
- Quelquesfois	1
- Souvent	2
- Très souvent	3
<b>Total</b>	
<b>/20</b>	

Figure 57 : Test Q-MAT (148)

Si le total est compris entre :

- 0 et 6 : la motivation du patient est insuffisante
- 7 et 13 : la motivation du patient est moyenne
- 14 et 20 : la motivation du patient est satisfaisante

Si le résultat obtenu au Q-MAT est décevant, le pharmacien devra conseiller au patient de la documentation en faveur de l'arrêt du tabac (brochures, sites internet...) et se tenir à sa disposition afin de suivre son évolution.

En revanche, si le score obtenu est en faveur d'une volonté manifeste d'arrêter ou diminuer le tabac, il est important de rechercher les comorbidités psychiatriques (anxiété, dépression) et les co-consommations (alcool, cannabis). La présence d'un ou des deux facteurs cités risquent de compliquer le sevrage et nécessite une consultation médicale afin de bénéficier d'une prise en charge plus complète. Dans le cas contraire, la prise en charge peut être réalisée par un professionnel de santé de premier recours donc à l'officine. Cette aide à l'arrêt du tabac doit au minimum contenir un soutien psychologique et si nécessaire le conseil de substituts nicotiques pour prendre en charge la dépendance à la nicotine dont le niveau peut être jugé par le test de Fagerström.

### ÉVALUATION DE LA DÉPENDANCE CHIMIQUE À LA NICOTINE : QUESTIONNAIRE DE FAGERSTRÖM

Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	Dans les 5 premières minutes	3
	Entre 6 et 30 minutes	2
	Entre 31 et 60 minutes	1
	Après 60 minutes	0
Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?	Oui	1
	Non	0
À quelle cigarette de la journée renoncerez-vous le plus difficilement ?	La première le matin	1
	N'importe quelle autre	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour en moyenne ?	10 ou moins	0
	11 à 20	1
	21 à 30	2
	31 ou plus	3
Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi ?	Oui	1
	Non	0
Fumez-vous lorsque vous êtes malade, au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?	Oui	1
	Non	0
Total		

Figure 58 : Test de Fagerström (149)

Si le total est compris entre :

- 0 et 2 : sujet non dépendant à la nicotine
- 3 et 4 : sujet faiblement dépendant à la nicotine
- 5 et 6 : sujet moyennement dépendant à la nicotine
- 7 et 10 : sujet fortement dépendant à la nicotine

La prise de substituts de la nicotine (commercialisés en libre accès à l'officine sous forme de patch, gommes, inhalateur et comprimés sublinguaux ou à sucer) est conseillée en cas de score compris entre 3 et 7. Afin d'inciter et d'aider les patients à arrêter de fumer, l'Assurance Maladie propose un forfait de remboursement annuel de 150 euros des substituts nicotiniques inscrits sur une ordonnance ne contenant aucun autre médicament dont les possibles prescripteurs peuvent être les médecins, les sages-femmes mais également, depuis le 27 janvier 2016, les médecins du travail, les chirurgiens-dentistes, les infirmiers et les masseurs kinésithérapeutes. Le bénéficiaire doit avancer les frais à la pharmacie et recevra en retour une feuille de soins électronique ou manuelle (en cas d'absence de carte Vitale) qu'il faudra envoyer à sa caisse d'assurance maladie avec son ordonnance. La posologie est choisie en fonction du nombre de cigarettes fumées dans la journée et de l'intensité des bouffées.

Un surdosage se manifestera par une sensation d'aversion au tabac, un goût désagréable, des nausées ou encore des maux de tête tandis que de la nervosité, des difficultés de concentration et surtout un symptôme de manque seront observées en cas de sous-dosage.

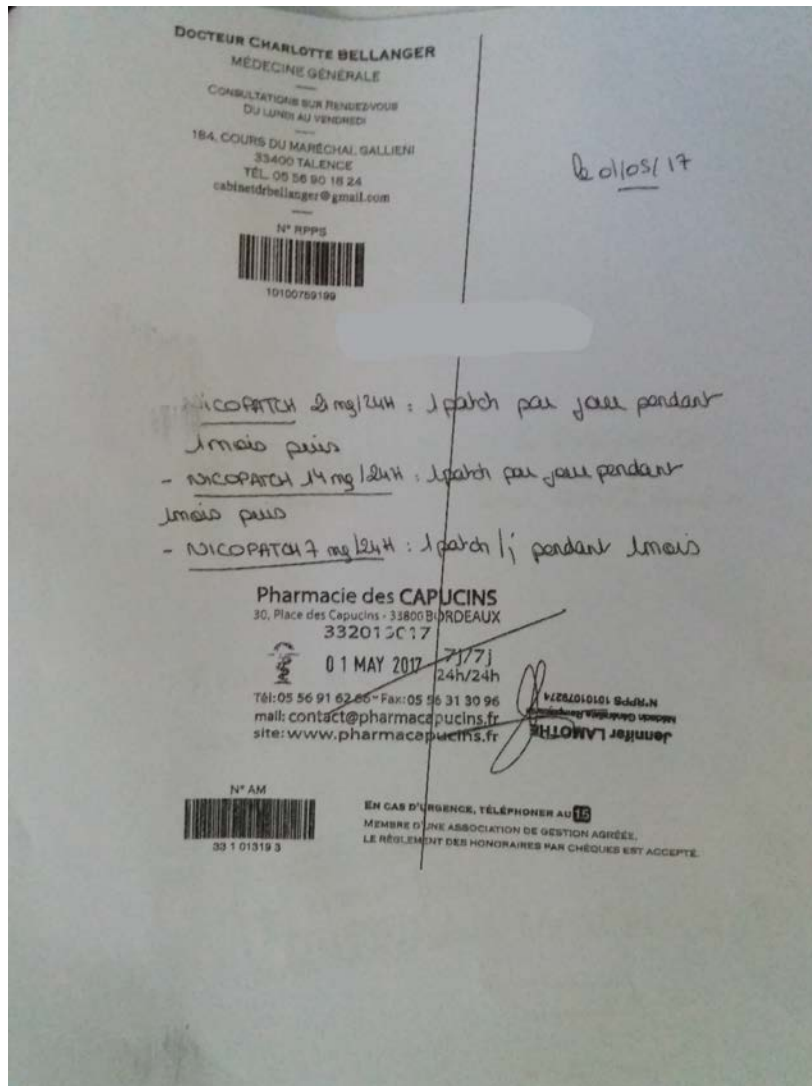


Figure 59 : Ordonnance Nicopatch ®

L'exemple ci-dessus correspond à une prescription de Nicopatch® dont le dosage est décroissant à chaque mois afin de diminuer progressivement la dépendance à la nicotine et de l'arrêter après le troisième mois de traitement. Le patch se met le matin après la toilette sur une région sèche sans poils et son emplacement doit être changé tous les jours.

Ses principaux effets indésirables sont une potentielle rougeur au niveau de la zone où il est collé et une modification du cycle du sommeil dans la mesure où il agit pendant 24 heures.



Figure 60 : Présentation des différents dosages de Nicopatch ® (150)

Si le score obtenu est d'une valeur supérieure ou égale à 7 ou si la prise de substituts nicotiniques n'a pas permis d'obtenir les résultats escomptés, il faut recommander au patient d'aller consulter un médecin généraliste ou un tabacologue. Ainsi, il prescrira un traitement de deuxième intention qui sera soit le bupropion (Zyban®) ou le varénicline (Champix®). Ce dernier est plus prescrit que le premier en raison d'une meilleure efficacité clinique et d'une prise en charge à 65 % par la sécurité sociale.

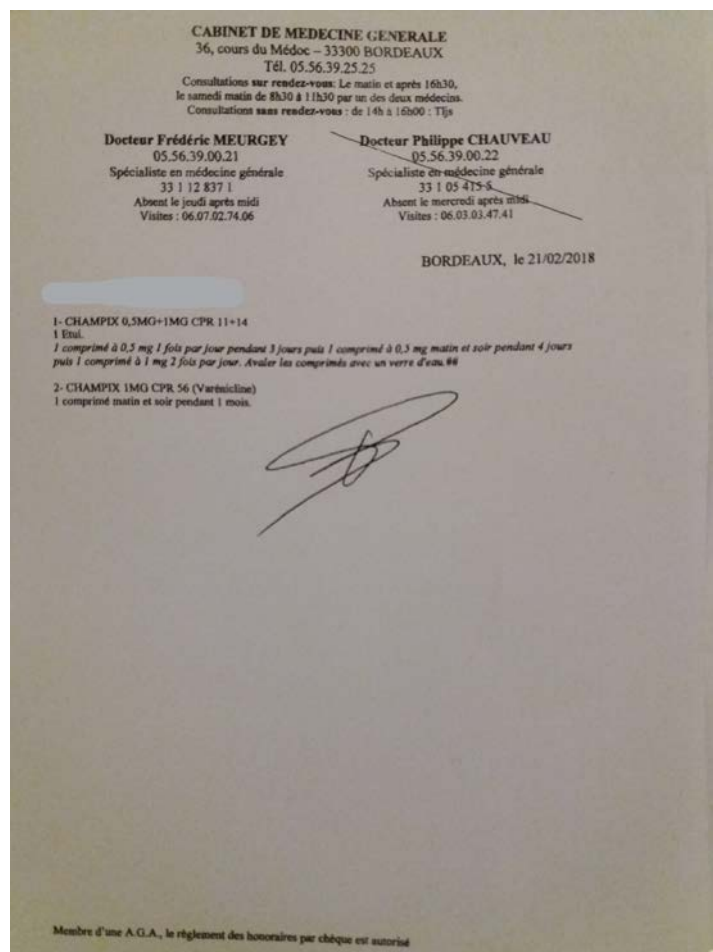


Figure 61 : Ordonnance Champix®

Le varénicline agit comme un agoniste nicotinique partiel tandis que le bupropion est utilisé pour son effet dopaminergique en remplaçant l'effet de la nicotine au niveau central.

Comme la prescription ci-dessus l'indique, le Champix® doit être pris selon le schéma suivant (117,118) :

- Du premier au troisième jour : 0,5 mg une fois par jour
- Du quatrième au septième jour : 0,5 mg deux fois par jour
- Du huitième jour jusqu'à la fin du traitement : 1 mg deux fois par jour

Le patient doit fixer une date pour arrêter de fumer. Le traitement doit habituellement débiter une à deux semaines avant cette date et être pris pendant 12 semaines. Une cure supplémentaire de 12 semaines à 1 mg deux fois par jour est envisageable pour les sujets ayant réussi à stopper leur consommation de tabac à la fin des 12 semaines dans le but de maintenir l'abstinence.

Il est important de noter que le Champix® comme le Zyban® contiennent des effets secondaires potentiellement dangereux au niveau psychique (dépression, insomnie). De plus, ces deux médicaments sont contre-indiqués durant la grossesse.

Le cadre de la lutte contre le tabagisme nécessite une adaptation de l'activité de l'officine dans la mesure où seul le dépistage peut être réellement réalisé au comptoir. Les autres étapes de la prise en charge requièrent l'utilisation d'un espace de confidentialité et de préférence une prise de rendez-vous.

#### **4. En faveur du maintien de la région péri-anale**

Cette zone est souvent mise en difficulté chez les sujets atteints de MC. Ainsi, le patient peut présenter à ce niveau des atteintes très diverses allant d'une simple irritation cutanée due à la diarrhée à des LAP plus compliquées (fistule, sténose...) nécessitant dans certaines situations la prescription d'un traitement anti-TNF $\alpha$  ou une intervention chirurgicale.

Ainsi, à la pharmacie nous pouvons conseiller des produits dans le but de préserver la région péri-anale. Il peut s'agir de lingettes, coton, gels nettoyants et pains dermatologiques que nous retrouvons en officine par le biais de différentes gammes développées par les laboratoires pharmaceutiques comme l'illustre les figure 62 et 63.

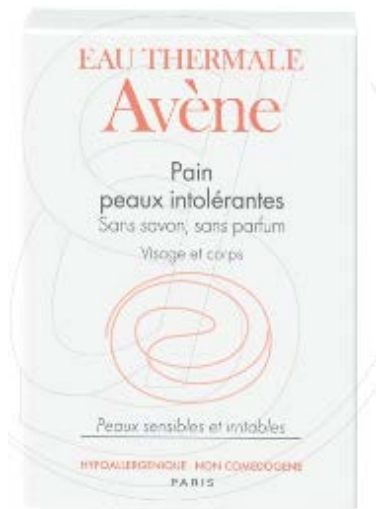


Figure 62 : Avène® Pain Peaux Intolérantes  
100 g (151)



Figure 63 : Uriage® D.S. Gel nettoyant,  
150 ml (152)

Ces produits à application locale ne doivent pas contenir du savon ou autre substance potentiellement abrasive pouvant avoir un effet délétère sur la peau.

En cas d'irritation anale due à la diarrhée, le pharmacien peut conseiller une crème ou pommade à base d'oxyde de zinc et d'huile de poisson tel le Mitosyl®.



Figure 64 : Mitosyl® (153)

À noter qu'une préparation magistrale à base de colestyramine peut se présenter à nous sur une ordonnance lorsque le sujet contient des selles riches en sels biliaries, phénomène retrouvé en cas de résection ou d'atteinte au niveau des dernières anses iléales.

## 5. En cas de désir de grossesse

Nous pouvons dire aux patientes concernées qu'un projet de conception est tout à fait envisageable en dépit du fait d'être atteint de MC (154). Néanmoins, il est déconseillé chez les femmes présentant une forme active de la maladie de tomber enceinte dans la mesure où

cette poussée peut se manifester de manière plus intense durant la période gestationnelle et entraîner par la suite davantage de complications.

En effet, la fertilité des femmes en période de rémission est identique à celles qui ne sont pas touchées par la pathologie. En revanche, elle est plus basse pendant la phase de poussée du fait de l'inflammation, chez les sujets ayant des séquelles chirurgicales au niveau de la région du pelvis ainsi que chez celles présentant des LAP nécessitant dans la majorité des cas un accouchement par césarienne.

Le pharmacien peut aussi informer à la patiente que la MC entraîne par rapport à la population normale un risque plus important d'avortement, de prématurité, de faible poids à la naissance du nouveau-né (185 g de moins en moyenne) et de retard de croissance intra-utérin (155).

Chez l'homme, il faut retenir que la MC n'a aucune incidence sur la fertilité sauf pour les patients qui prennent du méthotrexate et de la sulfasalazine, médicaments entraînant une oligospermie réversible respectivement après 4 et 6 mois d'arrêt du traitement (155).

Les traitements présentent pour la majorité un rapport bénéfice risque favorable en faveur de leur maintien pendant la grossesse. Seuls le méthotrexate teratogène et à un degré moindre la ciprofloxacine ne seront pas employés durant la période de conception.

Lors de l'allaitement, le metronidazole ne sera pas donné par voie orale durant une période supérieure à 14 jours tandis que la ciprofloxacine est déconseillée en raison d'un potentiel risque d'atteinte articulaire en cas d'excrétion dans le lait maternel.

**Tableau 11 :** Sécurité d'utilisation des traitements de la MC au cours de la grossesse (155,156)

Sans risque démontré	Probablement sans risque	Déconseillé	Contre-indiqué
Aminosalicylés	Infliximab	Ciprofloxacine	Methotrexate
Sulfasalazine	Adalimumab		
Corticostéroïdes	Certolizumab		
Azathioprine	Budesonide		
6-Mercaptopurine			
Métronidazole			
Lopéramide			

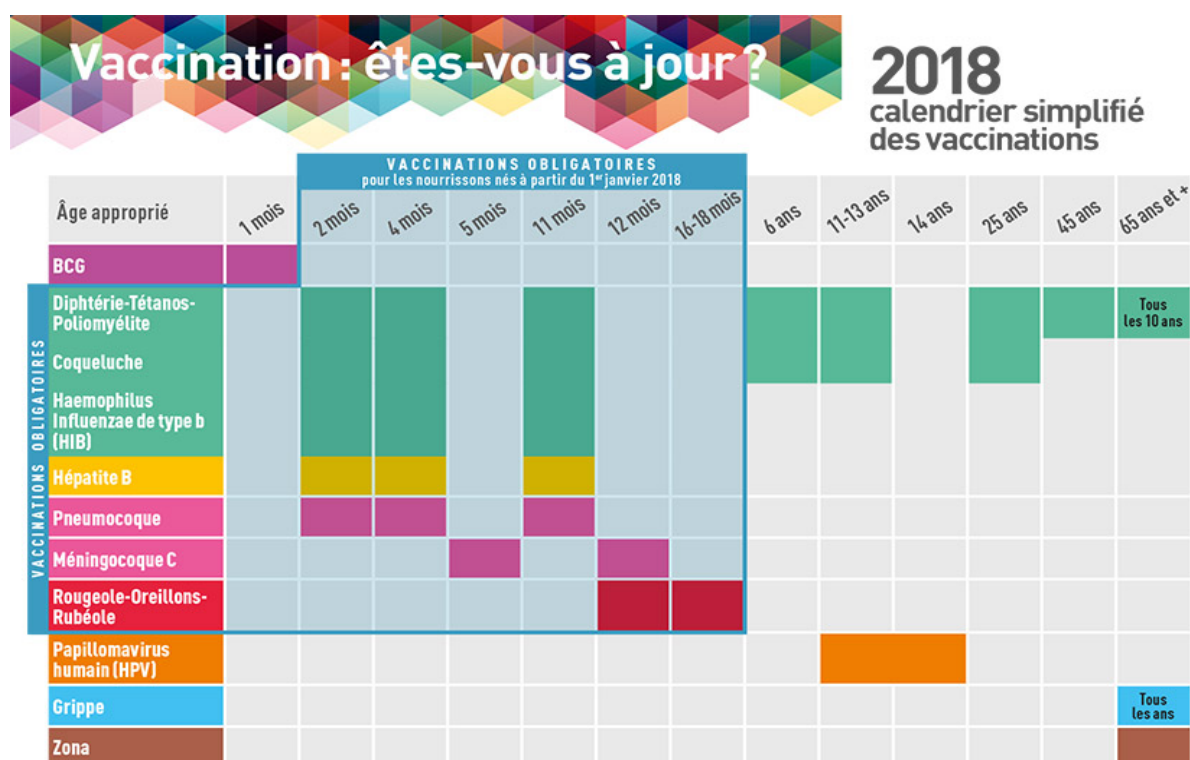


**Tableau 12 :** Sécurité d'utilisation des traitements de la MC au cours de l'allaitement (155,156)

Sans risque	Probablement sans risque	Déconseillé	Contre-indiqué
Aminosalicylés	Infliximab	Budesonide	Méthotrexate
Sulfasalazine	Adalimumab	Ciprofloxacine	Métronidazole
Corticostéroïdes	Certolizumab		
Lopéramide	Azathioprine/ 6-mercaptopurine		

## 6. À propos de la couverture vaccinale

Une personne atteinte de la MC ne présente en théorie aucune contre-indication par rapport à la mise à jour du calendrier vaccinal.



**Figure 65 :** Le calendrier simplifié des vaccinations 2018 (157)

Néanmoins, il est important de noter que la prise de corticoïdes de synthèse à plus de 20 mg/j pendant au minimum deux semaines, thiopurines, méthotrexate et anti-TNF $\alpha$  contre-indique l'administration de vaccins vivants atténués dans la mesure où ce sont de prescriptions

entraînant un effet immunosuppresseur. Ainsi, leur réalisation doit s'effectuer au minimum 3 semaines avant ou après l'arrêt de ce type de traitement.

En revanche, les vaccins inactivés et recombinants ne présentent pas de risque pour le patient immunodéprimé.

**Tableau 13 :** Liste des vaccins autorisés et contre indiqués chez les patients atteints de MICI prenant un traitement à visée immunosuppressive (158)

Vaccins contre-indiqués	Vaccins autorisés
R.O.R (Rougeole, Oreillons, Rubéole)	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche
Varicelle	Hépatite B à recommander en cas de sérologie négative
Fièvre jaune	Typhoïde et Hépatite A à recommander en cas de voyage dans une zone présentant des conditions d'hygiène précaire
Poliomyélite orale	Méningocoque A et C
	Pneumocoque à recommander tous les 3 à 5 ans chez les sujets immunodéprimés
	Grippe H1N1 et saisonnière à recommander annuellement chez les sujets immunodéprimés
	Haemophilus influenzae
	HPV (Human Papilloma Virus) à recommander chez toutes les jeunes filles âgées entre 11 et 14 ans

## **7. En faveur de l'activité physique (159,160)**

Sa pratique entraîne de nombreux effets bénéfiques chez les patients atteints de MC et évite l'attrait vers le tabac. En effet en dehors des épisodes de poussées et juste après une intervention chirurgicale, elle est conseillée dans le but de lutter contre la fatigue provoquée par la chronicité de la maladie. Les sports d'endurance (natation, vélo, jogging, randonnée) permettent de renforcer le capital musculaire et osseux tandis que d'autres disciplines tel le yoga favorisent la relaxation et la mise en place d'une harmonie psychique.

Les activités sportives d'intensité plus importante (tennis, boxe, football...) ne peuvent être effectuées que si le patient ne présente un bon état général et la pratique du vélo est déconseillée chez les sujets ayant des fistules et abcès au niveau de l'anus.

## **8. En cas de voyage à l'étranger**

Il est autorisé si la situation de la maladie est stable et maîtrisée. En revanche, il est important que le pharmacien mette en avant un certain nombre de notions afin que le séjour s'effectue dans de bonnes conditions.

Premièrement, le patient atteint de MC doit absolument partir avec l'intégralité du traitement correspondant à la durée de voyage si celui-ci excède un mois. Comme la sécurité sociale n'autorise les pharmacies à ne délivrer en une fois (sauf pour certains conditionnements mis en place pour 3 mois comme les hypocholestérolémiants ou les contraceptions orales) pour une durée maximale de 28 jours, une procédure dérogatoire s'impose. Elle permet la prise en charge des médicaments pendant la durée de leur séjour couvrant une période maximale de 6 mois et délivre un papier que le patient amène à la pharmacie le jour où il viendra récupérer son traitement. Si le médecin a inscrit sur l'ordonnance la mention « délivrance en une fois pour cause de départ à l'étranger », le pharmacien aura l'autorisation de tout facturer et délivrer en une fois à la personne concernée.

Lors d'un vol, la majorité des produits de santé peuvent être amenés en cabine à l'exception des liquides d'une contenance de plus de 100 ml. Le transport de médicaments stupéfiants et psychotropes impose au passager de se déplacer avec l'original de l'ordonnance. Si le séjour concerne un État membre de l'espace Schengen, il est obligé d'obtenir une autorisation de transport délivrée par l'ARS de la région où le prescripteur est enregistré. En dehors de celui-ci, chaque pays applique son propre règlement et c'est l'ANSM qui fournit l'autorisation de transport uniquement si le pays où le particulier se rend la réclame. (161)

Quant à celui de seringues et d'aiguilles, il nécessite la présence d'un certificat médical rédigé en français et en anglais (si le vol s'effectue à l'étranger) qui atteste qu'elles ne seront pas utilisées dans un but de se droguer. (162)

Ensuite, il est fortement recommandé que la personne ait toujours son traitement tout comme son ordonnance sur soi dans un sac à main ou à dos afin d'éviter une éventuelle perte ou mésaventure qui pourrait avoir des conséquences catastrophiques, car les médicaments à l'étranger ne présentent pas forcément les mêmes noms DCI ni les mêmes dosages et peuvent

être particulièrement coûteux. C'est dans ce contexte que le pharmacien peut noter sur un papier les noms DCI des spécialités tout comme certains éléments médicaux sur la pathologie du patient en anglais afin que le médecin étranger puisse s'y retrouver en cas de perte, de dégradation de médicaments ou de séjour plus long que prévu afin de pouvoir lui prescrire à nouveau le traitement.

Selon le pays où le malade va, nous pouvons insister sur l'importance d'avoir la vaccination à jour. Il est ainsi par exemple fortement recommandé de se vacciner contre l'hépatite A en cas de voyage dans un pays en voie de développement dans la mesure où l'insalubrité favorise la propagation de ce virus.

Au niveau des règles hygiéno-diététiques afin d'éviter d'attraper une éventuelle turista ou tout autre type d'infection, nous pouvons conseiller au voyageur de :

- ne pas se baigner en eau douce ou stagnante
- se laver les mains avec de l'eau et du savon le plus souvent possible
- manger que des aliments cuits et peler les fruits
- boire que de l'eau en bouteille, encapsulée ou portée à ébullition comme le thé
- la traiter par filtration et désinfection chimique à l'aide de comprimés type Aquatabs®.

Ainsi, lors de tout voyage, il est indispensable de préparer une trousse de pharmacie qui doit contenir au minimum :

- un antiseptique pour la peau
- des compresses
- des pansements
- sparadraps
- pince à épiler
- ciseaux
- thermomètre utile dans le but de détecter un épisode de fièvre
- crème solaire
- un anti-douleur comme le paracétamol
- un antispasmodique comme le phloroglucinol

- un anti-diarrhéique comme le lopéramide
- un traitement de prévention contre le mal des transports
- un traitement contre le paludisme identique à celui que prennent les personnes non atteintes de MC en cas de séjour en zone endémique
- Les antibiotiques ne sont pris en auto-médication que dans le cas où le voyageur ne peut pas prendre d'avis médical sur place.

## CONCLUSION

La MC est une MICI dont les incertitudes sont à l'heure actuelle encore nombreuses. Au niveau du diagnostic, il existe un faisceau multiple d'arguments (cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques) permettant de la mettre en évidence.

En revanche, concernant les causes et les traitements, de nombreux points sont toujours inexplorés. En effet, l'étiologie exacte de la maladie est actuellement inconnue tandis qu'aucun des traitements mis sur le marché ne permet de guérir de la MC.

Néanmoins au niveau de la thérapeutique quelques avancées récentes sont à noter. Depuis le 2 août 2018, l'Entyvio® a obtenu l'AMM pour la prise en charge des MC résistantes ou intolérantes à un traitement conventionnel ou anti-TNF $\alpha$  (117).

Il s'agit un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 nommé Védolizumab qui présente de meilleures statistiques que les anti-TNF $\alpha$  en termes de guérison de la muqueuse intestinale et de rémission clinique selon une analyse exposée en 2018 au congrès ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) par le consortium VICTORY (Vedolizumab Health Outcomes in Inflammatory Bowel Diseases).

Ce médicament est disponible uniquement à l'hôpital et sa prescription est réservée uniquement aux spécialistes en gastroentérologie et hépatologie ou en médecine interne (117,163).

La lutte contre l'exposition aux facteurs favorisant la survenue de la maladie est aussi davantage mise en avant avec notamment l'apparition du remboursement par l'Assurance maladie de certaines gammes de substituts nicotiques (Nicotine EG®, Nicopatch®...) depuis juillet 2018 dans le but d'inciter les fumeurs à arrêter la consommation de tabac, véritable facteur de risque de la MC.

Pour conclure, le développement de l'afa qui est actuellement en France l'unique association agréée dans le cadre des MICI permet grâce à de multiples activités (ateliers, événements sportifs...) et plateformes (afa Web TV) au sujet atteint de mieux comprendre et vivre sa maladie.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- Haute autorité de santé. (page consultée le 05/01/2017). Guide ALD 24 « Maladie de Crohn », [en ligne].  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide\\_medecin\\_crohn\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf)
- 2- Ameli. (page consultée le 01/07/2018). Maladie de Crohn : définition et facteurs favorisants, [en ligne].  
<https://www.ameli.fr/gironde/assure/sante/themes/maladie-crohn/definition-facteurs-favorisants>
- 3- Inserm. (page consultée le 07/01/2017). Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), [en ligne].  
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici>
- 4- Wikipédia. (page consultée le 07/01/2017). Burrill Bernard Crohn, [en ligne].  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Burrill\\_Bernard\\_Crohn](https://en.wikipedia.org/wiki/Burrill_Bernard_Crohn)
- 5- Crohn BB, Ginzburg L & Oppenheimer GD. REGIONAL ILEITIS A PATHOLOGIC AND CLINICAL ENTITY. J. Amer med. Ass. 1932 oct 15 ; 99 (16) : 1323-1329
- 6- Weill JP, Weill-Bousson M. La maladie de Crohn. In : Weill J.P, Weill-Bousson M. Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique : Questions-Réponses-Témoignages. Springer-Verlag France, Paris, 1993, p.41-42.
- 7- Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie (CREEG). (page consultée le 08/01/2017). Historique des MICI, [en ligne].  
[http://www.cregg.org/\\_MICI/1.html](http://www.cregg.org/_MICI/1.html)
- 8- Marteau P. La maladie de Crohn. In : Lambert R, Ségal A, Frexinos J, Cadiot G, Matuchansky C, Haberer J.P et al. De Barrett à Zollinger-Ellison Quelques cas historiques en gastro-entérologie Springer-Verlag France, Paris, 2008, p35-42
- 9- Lockhart-Mummery HE & Morson B. Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. Gut. 1960; 1: 87-105.

- 10- Loftus EW, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2002 mar, 31 ; 1:1-20.
- 11- Vernier G, Cortot A, Gower-Rousseau C, Salomez JL, Colombel JF. (page consultée le 09/01/2017). Épidémiologie et facteurs de risque des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, [en ligne].  
[http://thebma4ever.weebly.com/uploads/3/1/4/8/31485489/pidmiologie\\_et\\_facteurs\\_de\\_risque\\_des\\_maladies\\_inflammatoires\\_chroniques\\_de\\_lintestin.pdf](http://thebma4ever.weebly.com/uploads/3/1/4/8/31485489/pidmiologie_et_facteurs_de_risque_des_maladies_inflammatoires_chroniques_de_lintestin.pdf)
- 12- Zouita B. Maladie de Crohn Profils épidémiologique, clinique et évolutif. Thèse de doctorat : Médecine : Marrakech : 2007 ; 26.
- 13- Gower-Rousseau C. (page consultée le 09/01/2017). EPIMAD : Le plus grand registre au monde, [en ligne].  
<http://www.observatoire-crohn-rch.fr/epimad-le-plus-grand-registre-de-malades-au-monde/>
- 14- Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J. Epidemiology of inflammatory bowel diseases : new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. 2013 Feb ; 45 (2) : 89–94.
- 15- Molinié F, Gower-Rousseau C, Merle V, Grandbastien B, Yzet T, Cortot A et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut*. 2004 Jun ; 53 (6) : 843–848.
- 16- Cortot A, Colombel JF, Gower-Rousseau C. (page consultée le 10/01/2017). Epidémiologie et génétique des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin, [en ligne].  
[http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3006/1993\\_8-9\\_868.pdf?sequence=1](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3006/1993_8-9_868.pdf?sequence=1)
- 17- Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ et al 2013 Incidence and phenotype of Inflammatory Bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and Colitis Epidemiology study. *Gastroenterology*. 2013 Jul ; 145 (1) : 158-165.
- 18- Menecier D. (page consultée le 11/01/2017). La maladie de Crohn, [en ligne].  
<http://hepatoweb.com/Crohn-Frequence.php>
- 19- Hugot JP, Viala Jérôme. (page consultée le 11/01/2017). Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien, [en ligne].  
[http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2015/181\\_188\\_Hugot.pdf](http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2015/181_188_Hugot.pdf)



- 20- Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1989 Dec ; 34(12):1841-1854.
- 21- Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn' disease : An intervention study. *Gastroenterology* 2001 Apr ; 120(5):1093-1094.
- 22- Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994 Mar ; 106(3):643-648.
- 23- Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long terme course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996 Feb ; 110 (2) : 424-431.
- 24- Cosnes J. (page consultée le 12/01/2017). Tabac et qualité de vie au cours de la maladie de Crohn, [en ligne]. [http://societe-francaise-de-tabacologie.com/dl/csft2015-PL2d\\_Cosnes.pdf](http://societe-francaise-de-tabacologie.com/dl/csft2015-PL2d_Cosnes.pdf).
- 25- Droits des non-fumeurs. (page consultée le 11/01/2017). Maladie de Crohn et tabac ne font pas bon ménage, [en ligne]. <http://dnf.asso.fr/Maladie-de-Crohn-et-tabac-ne-font.html>.
- 26- Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995 nov ; 37(5): 668-73.
- 27- Belaisch J. (page consultée le 12/01/2017). Contraception & maladies inflammatoires de l'intestin, [en ligne]. <http://www.congres.eska.fr/pdf/Jean%20Cohen%202013%20Belaisch%20J.%20Contraception%20et%20maladies%20inflammatoires.pdf>.
- 28- Thiéfen G. (page consultée le 12/01/2017). Toxicité intestinale des AINS, [en ligne]. <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/187.pdf>
- 29- Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease : a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2000 Aug ; 95 (8) : 1949-54.
- 30- Santeweb. (page consultée le 13/01/2017). La maladie de Crohn affecte le psychisme, ce qui influe sur l'évolution de la maladie, [en ligne]. [https://www.santeweb.ch/santeweb/Sujets\\_Prioritaires/Maladie\\_de\\_Crohn\\_SII/Actualites/La\\_maladie\\_de\\_Crohn\\_affecte\\_le\\_psychisme\\_ce\\_qui\\_influe\\_sur\\_l\\_evolution\\_de\\_la\\_maladie.php](https://www.santeweb.ch/santeweb/Sujets_Prioritaires/Maladie_de_Crohn_SII/Actualites/La_maladie_de_Crohn_affecte_le_psychisme_ce_qui_influe_sur_l_evolution_de_la_maladie.php)

- 31- Bonaz B. (page consultée le 13/01/2017). STRESS ET IMMUNITÉ De la physiologie (intégrée) à la pathologie. Nouvelles voies de recherche, [en ligne].  
<http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/colloques/cr/Stressimmunité2/Bonaz.html>
- 32- Collingnon A, Butel MJ. Établissement et composition de la flore microbienne intestinale. In : Rambaud JC, Buts JP, Corthier G, Flourié B. Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestives. John Libbey Eurotext, Paris, 2004. p. 19-35.
- 33- Gérard P, Bernalier-Donnadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2007 avr ; 42 (2) : 28-36.
- 34- Biocodex. (page consultée le 22/09/2018). Le microbiote intestinal, [en ligne].  
<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/intestinal>
- 35- Beaugerie L, Sokol H. Microbiote et immunité intestinale. In : Beaugerie L, Sokol H. Les fondamentaux de la pathologie digestive. Editions Elsevier-Masson. p. 1-13
- 36- Lepage P. (page consultée le 22/09/2018). Le microbiote intestinal humain : interactions avec l'hôte et dysfonctions, [en ligne].  
[www.laboratoires-maymat.fr/contenu/fckn/file/MICROBIOTE%20INTESTINAL%20HUMAIN.pdf](http://www.laboratoires-maymat.fr/contenu/fckn/file/MICROBIOTE%20INTESTINAL%20HUMAIN.pdf)
- 37- Sokol H. Microbiote intestinal et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
- 38- Inserm. (page consultée le 14/01/2017). Microbiote intestinal (flore intestinale), [en ligne].  
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
- 39- Begon J, Juillerat P, Cornuz J, Clair C. Tabagisme et système digestif : une relation complexe. Rev Med Suisse. 2015 jun10 ; 11 : 1282-1287.
- 40- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 aou 17 ; 107(33):14 691–14 696.
- 41- Notrefamille.com. (page consultée le 14/01/2017). Maladie de Crohn : la consommation d'antibiotiques figure parmi les facteurs de risque potentiel, [en ligne]. <https://sante-guerir.notrefamille.com/sante-a-z/maladie-de-crohn-la-consommation-d-antibiotiques-figure-parmi-les-facteurs-de-risque-potentiel-maladie-de-crohn-la-consommation-d-antibiotiques-figure-parmi-les-facteurs-de-risque-potentiel-o304879.html>

- 42- Carbonnel F. (page consultée le 14/01/2017). Facteurs d'environnement et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, [en ligne].  
<https://www.afa.asso.fr/article/archives/2005-1/200509-facteurs-denvironnement-et-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin.html>
- 43- Hoarau G, Colombel JF, Poulain D, Sendid B. Implication de la flore fongique intestinale dans le développement de la maladie de Crohn. *Med Sci (Paris)*. 2013 Aou-Sep ; 29 : 691-693.
- 44- Standaert-Vitse A, Jouault T, Vandewalle P, Mille C, Seddik M, Sendid B et al. *Candida albicans* is an immunogen for anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody markers of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006 mai ; 130(6):1764-1775.
- 45- Hoarau G, Mukherjee PK, Gower-Rousseau C, Hager C, Chandra J, Retuerto MA et al. Bacteriome and Mycobiome Interactions Underscore Microbial Dysbiosis in Familial Crohn's Disease. *Mbio*. 2016 Sep-Oct ; 7(5):1-11.
- 46- Seksik P, Sokol H. (page consultée le 14/01/2017). Le rôle clé d'une bactérie dans la maladie de Crohn, [en ligne]. <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2008-1/200810-le-role-cle-dune-bacterie-dans-la-maladie-de-crohn-interview-des-decouvresseurs.html>
- 47- Bringer MA, Glasser AL, Tung CH, Méresse S, Darfeuille-Michaud A. The Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* strain LF82 replicates in mature phagolysosomes within J774 macrophages. *Cell Microbiol*. 2006 Mar ; 8(3):471-484.
- 48- Meconi S, Vercellone A, Levillain F, Payré B, Al Saati T, Capilla F et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* isolated from Crohn's disease patients induce granulomas in vitro. *Cell Microbiol*. 2006 Mai ; 9(5):1252-1261.
- 49- Denizot J. Perméabilité intestinale et régulation de l'expression du gène CEACAM6 : implication des bactéries *Escherichia coli* associées à la maladie de Crohn. *Sciences de la vie et de la santé : Microbiologie : Auvergne* : 2013.
- 50- Naser SA, Ghobrial G, Romero C, Valentine JF. Culture of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn's disease. *Lancet* 2004 sep 18-24 ; 364(9439):1039-1044.
- 51- Chiodini RJ. Crohn's disease and the mycobacterioses : a review and comparison of two disease entities. *Clin Microbiol Rev* 1989 jan ; 2(1):90-117.

- 52- Seksik P. (page consultée le 14/01/2017). Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis et maladie de Crohn : la controverse est relancée, [en ligne]. <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2005-1/200507-mycobacterium-avium-subspecies-paratuberculosis-et-maladie-de-crohn-la-controverse-est-relancee.html>
- 53- Sokol H. (page consultée le 25/09/2018). Recherche : espoir au coeur du microbiote, par le Pr Sokol, [en ligne]. <https://www.youtube.com/watch?v=5YasPJphFuQ>
- 54- Mellakh T. (page consultée le 25/09/2018). Études d'agrégation familiale, [en ligne]. <http://tiphaine.mellakh.com/these/node8.html>
- 55- Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, Janhsen J, Moum B, Sauar J et al. Clustering in time of familial IBD separates ulcerative colitis from Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 dec ; 15(12):1867-1874.
- 56- Desremaux P. (page consultée le 16/01/2017). NOD2/CARD15 et maladie de Crohn, [en ligne]. <http://www.em-consulte.com/en/article/100291>
- 57- Russell RK, Satsangi J. IBD : a family affair. *Best Pract Res Cl Ga*, 2004 Jun ; 18 (3) : 525-539
- 58- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001 Mai 31 ; 411 (6837) : 603-606.
- 59- Ogura Y, Inohara N, Chen FF, Benito A, Yamaoka S, Nunez G. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. *J Biol Chem* 2001 Fev 16 ; 276 (7) : 4812-4818.
- 60- Hugot JP. (page consultée le 16/01/2017). Le gène NOD2 dans la maladie de Crohn, [en ligne]. <http://www.bmlweb.org/delchier015.htm>
- 61- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001 Mai 31 ; 411 (6837) : 599-603.
- 62- Menecier D. (page consultée le 16/01/2017). La maladie de Crohn, [en ligne]. <http://hepatoweb.com/Crohn-physiopathologie.php>

- 63- Boschetti G, Nancey S, Kanjarawi R, Almeras T, Ruel K, Flourie B et al. Réponses immunitaires au cours des MICI : implication de l'axe IL-23/Th17. *Hepato Gastro* 2012 jun ; 19 (6) : 446-454.
- 64- Malamut G. (page consultée le 16/01/2017). IL-17/IL-23 : une nouvelle piste thérapeutique dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales, [en ligne]. <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2008-1/200803-il-17il-23-une-nouvelle-piste-therapeutique-dans-les-maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales.html>
- 65- Peyrin-Biroulet L, Parmentier Ducrucq E, Branche J, Desreumaux P. L'IL-23R, un nouveau gène de susceptibilité dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. *M/S* 2007 mar ; 26 (3) : 250-252.
- 66- Seksik. (page consultée le 16/01/2017). La maladie de Crohn, [en ligne]. [https://hepatoweb.com/DES/exposes/DES\\_121209\\_COFFIN/SEKSIK.pdf](https://hepatoweb.com/DES/exposes/DES_121209_COFFIN/SEKSIK.pdf)
- 67- Glasser AL, Lapaquette P, Darfeuille-Michaud A. Altération de l'autophagie chez les patients atteints de maladie de Crohn Une porte ouverte pour des bactéries invasives ?. *M/S* 2007 mar ; 25 (4) : 349-351.
- 68- Inserm. (page consultée le 16/01/2017). Maladie de Crohn : vers un nouveau moyen de limiter l'inflammation intestinale, [en ligne]. <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/maladie-crohn-vers-nouveau-moyen-limiter-inflammation-intestinale>
- 69- Travassos LH, Carneiro LA, Ramjeet M, Hussey S, Kim YG, Yuan L. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol* 2010 Jan ; 11 (1) : 55-62.
- 70- Colombel JF. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : un mal du siècle. *Rev Prat* 2005 ; 55 : 941-942.
- 71- Carbonnel F. (page consultée le 17/01/2017). Quelques données récentes sur l'immunopathologie de la maladie de Crohn. Perspectives, [en ligne]. <https://slideplayer.fr/slide/1708165/>
- 72- Desreumaux P. Principaux aspects de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Prat* 2004 ; 957-961.
- 73- Laclotte C . Efficacité et tolérance de l'adalimumab chez des patients atteints de maladie de Crohn développant une intolérance et ou une perte d'effet thérapeutique au cours d'un traitement d'entretien par infliximab. Thèse de doctorat : médecine : 2007.

- 74- CHU Rouen. (page consultée le 18/01/2017). Mécanismes inflammatoires au cours des MICI, [en ligne]. <http://studylibfr.com/doc/3504869/m%C3%A9canismes-inflammatoires-au-cours-des-mici>
- 75- Reimund JM, Duclos B, Dumont S, Muller C, Baumann R, Poindron P. L'interleukine-8 est un médiateur inflammatoire important au cours de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol.* 1997 mar ; 21 (2) : 131.
- 76- Cellier C, Cervoni JP, Patey N, Barbier JP, Brousse N. Adhérence cellulaire et maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Gastroenterol Clin Biol.* 1997 nov ; 21(11):832.
- 77- Buisson A, Vazeille E, Hébuterne X, Fumery M, Pariente B, Nancey S, (page consultée le 18/01/2017). CO97 - Evaluation d'un test salivaire pour détecter la surexpression iléale de CEACAM6 (Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6) chez les patients atteints de maladie de Crohn : résultats de l'étude multicentrique CEALIVE, [en ligne]. <https://www.snfge.org/content/evaluation-dun-test-salivaire-pour-detecter-la>
- 78- Laurent C, Duclos B, Reimund JM. La régulation de l'apoptose : nouvelle cible pharmacologique au cours de la maladie de Crohn ?. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002 jun ; 26 (6-7) : 652-654.
- 79- Seksik P. (page consultée le 19/01/2017). Maladie de Crohn : Les Signes d'appel, [en ligne]. [https://www.youtube.com/watch?v=ff2\\_loei8Wo](https://www.youtube.com/watch?v=ff2_loei8Wo)
- 80- Creeg. (page consultée le 19/01/2017). Les signes de la maladie, [en ligne]. [http://www.cregg.org/\\_MICI/4.html](http://www.cregg.org/_MICI/4.html)
- 81- Menecier D. (page consultée le 19/01/2017). Atteintes digestives et extra-digestives, [en ligne]. <http://hepatoweb.com/Crohn-Atteintes.php>
- 82- Seneschal J. (page consultée le 19/01/2017). Manifestations dermatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, [en ligne]. <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/manifestations-dermatologiques-au-cours-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin/>
- 83- Jullien D. (page consultée le 20/09/2018). Quand et comment explorer une dermatose neutrophilique, stratégie thérapeutique, [en ligne]. <https://www.youtube.com/watch?v=nXcmDtTWmXY>
- 84- Ortonne N. (page consultée le 20/09/2018). Concepts de dermatoses et de maladies neutrophiliques, [en ligne]. <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/17613.pdf>

- 85- Delaporte E. (page consultée le 19/01/2017). Manifestations cutanéomuqueuses des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, [en ligne].  
<https://www.afa.asso.fr/article/archives/2001-1/200111-manifestations-cutaneo-muqueuses-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin.html>
- 86- Université Médicale Virtuelle Francophone. (page consultée le 19/01/2017). Item 118 : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, [en ligne]. <http://campus.cerimes.fr/hepatogastro-enterologie/enseignement/item118/site/html/cours.pdf>
- 87- Seksik P. (page consultée le 20/01/2017). Maladie de Crohn : Outils du diagnostic, [en ligne].  
<https://www.youtube.com/watch?v=0UCVi-tEO4E&index=7&list=PLvtlGEUQ5yL1y1Z0iPuzicIMtUmKm8OeZ&t=0s>
- 88- Gendre JP. (page consultée le 20/01/2017). Place des examens biologiques dans les MICI, [en ligne]. <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2006-1/200601-place-des-examens-biologiques-dans-les-mici.html>
- 89- Société canadienne de recherche intestinale. (page consultée le 20/01/2017). Analyse de la calprotectine fécale, [en ligne]. <https://www.badgut.org/centre-information/sujets-de-a-a-z/analyse-de-la-calprotectine-fecale/?lang=fr>
- 90- Lab Cerba. (page consultée le 20/01/2017). Ac anti-Saccharomyces cerevisiæ, [en ligne].  
<https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0046F.pdf>
- 91- Desplat-Jégo Sophie, Lesavre Rosenzweig Nathalie, Desjeux Ariadne, Garcia Stephane, Grimaud Jean-Charles. (page consultée le 20/01/2017). P112 – ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies) et diagnostic des formes coliques de maladie de Crohn : comment faire mieux que le dosage sérique ?, [en ligne]. <https://www.snfge.org/content/asca-anti-saccharomyces-cerevisiae-antibodies>
- 92- Roblin X. Intérêt des marqueurs sérologiques au cours des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. Hépatogastro. 2016 jan-fev ; 13 (1) : 33-37.
- 93- Coffin B. (page consultée le 20/01/2017). Diagnostic, scores, endoscopie, [en ligne].  
[https://hepatoweb.com/DES/exposes/DES\\_121209\\_COFFIN/COFFIN.pdf](https://hepatoweb.com/DES/exposes/DES_121209_COFFIN/COFFIN.pdf)
- 94- Pilleul F, Kamaoui I. Maladie de Crohn : quelle imagerie, quand, comment, nouveautés ?. Hépatogastro. 2009 nov-déc ; 16 (6) : 395-406.

- 95- Zappa M, Bouhnik Y. (page consultée le 27/09/2018). Apport de l'échographie et de l'entéro-IRM dans la maladie de Crohn (hors LAP), [en ligne]. [http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2015/081\\_084\\_Zappa.pdf](http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2015/081_084_Zappa.pdf)
- 96- Deudjeu Youmbissie H. (page consultée le 27/09/2018). Imagerie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, [en ligne]. <https://docplayer.fr/11072820-Imagerie-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici.html>
- 97- Aafort S, Altwegg R, Veyrac M. Explorations radiologiques et endoscopiques de l'intestin grêle. Hépatogastro. 2010 mai-jun ; 17 (3) : 204-220.
- 98- Goubaa M. (page consultée le 27/09/2018). Medical echography, [en ligne]. [http://medicalechography.com/IMAGES/3H8crn\\_F.htm](http://medicalechography.com/IMAGES/3H8crn_F.htm)
- 99- Barrau V, Bounhik Y, Mammou P, Novello P, Zappa M, Vigrain V. (page consultée le 21/01/2017). Entéro IRM et maladie de Crohn revue iconographique, [en ligne]. <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2008/1/c29a8ea3-7e0b-45e3-ad34-0a1aead23c8f.pdf>
- 100- Maunoury V, Lesage J, de Suray N, Desreumaux P. (page consultée le 21/01/2017). Vidéocapsule et maladie de Crohn du grêle, [en ligne]. <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14886.pdf>
- 101- Récap' IDE. (page consultée le 21/01/2017). La rectocolite hémorragique, [en ligne]. <http://recap-ide.blogspot.com/2013/12/la-rectocolite-hemorragique-rch.html>
- 102- Hopkinsmedicine. (page consultée le 21/01/2017). Crohn's Disease, [en ligne]. [https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology\\_hepatology/\\_pdfs/small\\_large\\_intestine/crohns\\_disease.pdf](https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_pdfs/small_large_intestine/crohns_disease.pdf)
- 103- CDU-HGE. (page consultée le 22/01/2017). Maladie de Crohn et recto-colite hémorragique, [en ligne]. [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique\\_Professionnels/abrege\\_hepatogastro/abrege\\_d\\_hge\\_2012\\_chap8-item118.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique_Professionnels/abrege_hepatogastro/abrege_d_hge_2012_chap8-item118.pdf)
- 104- Perkins G. (page consultée le 22/01/2017). Comment différencier la rectocolite hémorragique de la maladie de Crohn, [en ligne]. [https://hepatoweb.com/DES/exposes/DES12\\_2006\\_MARTEAU/RCH\\_PERKINS.pdf](https://hepatoweb.com/DES/exposes/DES12_2006_MARTEAU/RCH_PERKINS.pdf)
- 105- Dray X, Marteau P. Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Rev Prat. 2007 dec 31 ; 57 : 2305-2311.



- 106- Bonnaud G. (page consultée le 22/01/2017). Évaluation de l'activité des maladies de Crohn, [en ligne]. [https://www.cregg.org/site/images/commission\\_mici/mici-memo/mici-memo-08.pdf](https://www.cregg.org/site/images/commission_mici/mici-memo/mici-memo-08.pdf)
- 107- Abramowitz L, Pelletier AL. (page consultée le 22/01/2017). Traitement des lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn (hors fistules), [en ligne]. <https://www.youtube.com/watch?v=YummSJ2orwc>
- 108- Senéjoux A. (page consultée le 22/01/2017). Traitement des lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn, [en ligne]. <https://www.snfcp.org/informations-maladies/maladie-de-crohn-rch/traitement-lesions-anoperineales-de-maladie-de-crohn/>
- 109- Trompette M, Atienza P. (page consultée le 22/01/2017). Lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn, [en ligne]. [https://hepatoweb.com/DES/exposes/DES02\\_2011\\_ATIENZA/TROMPETTE.pdf](https://hepatoweb.com/DES/exposes/DES02_2011_ATIENZA/TROMPETTE.pdf)
- 110- Filippi J, Rahili A, Vibert J, Hébuterne X. Prise en charge des lésions ano-périnéales au cours de la maladie de Crohn en 2010. Hépatogastro. 2010 Sep ; 17 (4) : 43-52
- 111- Senéjoux A. (page consultée le 22/01/2017). Lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn, [en ligne]. <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18889.pdf>
- 112- Dray X, Pautrat K, Marteau P, Vahedi Kouroche, Valleur P, Pocard M. Maladie de Crohn et cancer. Hépatogastro. 2008 Mai-Jun ; 15 (3) : 225-238.
- 113- Roblin X, Pofelski J, Martin A, Flutaz A, Plane D. Infections et MICI. Hépatogastro. 2008 mar-avr ; 15(2):91-97.
- 114- Seksik P. (page consultée le 20/09/2018). Maladie de Crohn : Les traitements, [en ligne]. [https://www.youtube.com/watch?v=It05Jqdw\\_BY](https://www.youtube.com/watch?v=It05Jqdw_BY)
- 115- Manceau G, Panis Y. (page consultée le 21/09/2018). Traitement chirurgical de la maladie de Crohn, [en ligne]. <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2011/traitement-chirurgical-de-la-maladie-de-crohn.pdf>
- 116- Beaugerie L. (page consultée le 23/01/2017). Traitements d'aujourd'hui et de demain (Crohn & RCH), [en ligne]. <https://www.youtube.com/watch?v=IeXzT09HhF4>
- 117- Vidal 2018.
- 118- Vital D, Le Jeune C. Dorosz Guide pratique des médicaments 2017. 36ème. Paris : Maloine ; 2016.

- 119- Castel D, Faure C, Veyrac M. (page consultée le 23/01/2017). Évaluation thérapeutique Traitement de la maladie de Crohn, [en ligne].  
<http://www.cnhim.org/dossier%20du%20cnhim%20-%20pdf/dossiers/dossier%202001%20n%B06.pdf>
- 120- Lambége M. Antipaludique et antiparasitaires. Cours UE parasitologie-mycologie. 2013 déc 10.
- 121- Breilh D. Quinolones et Fluoroquinolones. Cours UE infectiologie. 2014 fev 21.
- 122- Djabarouti S. Médicaments utilisés dans le traitement des pathologies auto-immunes : Aspects pharmacocinétiques et pharmacie clinique. Cours UE immunologie. 2013 nov 6.
- 123- Treton X, Bouhnik Y. Place des thiopurines dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Hépatogastro. 2010 Nov-Déc ; 17(6):533-539.
- 124- Lemann M. (page consultée le 24/01/2017). Imurel® dans la maladie de Crohn : Quand ? Seul ou en association avec Anti-TNF ? Combien de temps ?, [en ligne].  
<https://hepatoweb.com/congres/mondor2004/gastro/imurel.pdf>
- 125- Jolivet J, Faucher F, Pinard MF, Dionne P, Bertrand R. Biochimie des antinéoplasiques : le modèle du méthotrexate. M/S. 1987 avr ; 3(4):223-228.
- 126- Roblin X, Heluwaert F, Bonaz B. Surveillance des traitements immunosupresseurs au cours des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. Hépatogastro. 2005 mar-avr ; 12(2):113-121.
- 127- Peyrin-Biroulet L. Comment optimiser un traitement par anti-TNF ?. Hépatogastro. 2008 Jun ; 15:26-31.
- 128- HAS Santé. (page consultée le 24/01/2017). Commission de la transparence avis CIMZIA 200 mg, solution injectable Boîte de 2 seringues pré-remplies de 1 ml et 2 tampons alcoolisés (CIP : 397 320.0), [en ligne].  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/cimzia\\_-\\_ct-7358.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/cimzia_-_ct-7358.pdf)
- 129- Salliot C. (page consultée le 24/01/2017). Complications infectieuses sous anti-TNF $\alpha$ , [en ligne]. <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/13569.pdf>
- 130- Ameli. (page consultée le 30/05/2017). Qu'est-ce qu'une affection de longue durée ?, [en ligne]. <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald>

- 131- Olympie A. (page consultée le 30/05/2017). ALD, déclarer ou pas ?, [en ligne].  
<https://www.youtube.com/watch?v=NDZYyViBuHE>
- 132- Abbvie. (page consultée le 01/09/2018). Guide de l'injection avec la seringue/le stylo pré rempli, [en ligne]. <http://www.humira-injection.be/fr/doc/HUMIRA-injection-guide-plum-FR.pdf>
- 133- Heresbach D. (page consultée le 01/06/2017). Préparation en vue d'une endoscopie digestive basse, [en ligne]. <http://www.em-consulte.com/article/1062158/preparation-en-vue-d-une-endoscopie-digestive-basse>
- 134- SFED. (page consultée le 01/06/2017). Coloscopie, [en ligne].  
<http://www.sfed.org/patients/examens/coloscopie/coloscopie>
- 135- Coulom P, Grunberg B. Régime sans résidus, [en ligne].  
<https://www.cregg.org/site/documents/regime-sans-residus.pdf>
- 136- SNFGE. (page consultée le 01/06/2017). INFORMATIONS MEDICALES AVANT REALISATION D'UNE GASTROSCOPIE DIAGNOSTIQUE, [en ligne].  
[http://hepatoweb.com/Documents\\_PDF/Informationsgastroscopie.pdf](http://hepatoweb.com/Documents_PDF/Informationsgastroscopie.pdf)
- 137-Martin A. (page consultée le 01/09/2018). Alimentation : un enjeu dans la maladie de Crohn et la RCH, [en ligne]. <https://www.youtube.com/watch?v=NZS6F39BS2Q>
- 138- Marteau P, Beaugerie L, Schénowitz G, Tucat G. Alimentation et nutrition au cours des MICI. In : Marteau P, Beaugerie L, Schénowitz G, Tucat G. Dialogue Ville – Hôpital Prise en charge des MICI. John Libbey Eurotext, Paris, 2003. p53-70.
- 139- Cosnes J. (page consultée le 01/09/2018). Dossier : Aspects Nutritionnels de la maladie de Crohn, [en ligne]. <http://institutdanone.org/objectif-nutrition/aspect-nutritionnels-de-la-maladie-de-crohn/dossier-aspects-nutritionnels-de-la-maladie-de-crohn/>
- 140- M.Schneider S. (page consultée le 01/09/2018). Nutrition et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : recommandations ESPEN, [en ligne]. [http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/013\\_018\\_Schneider.pdf](http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/013_018_Schneider.pdf)
- 141- larmoireapharmacie. (page consultée le 02/09/2018). Delical Crème Dessert HP HC Vanille Pack/4x200g, [en ligne]. [https://www.larmoireapharmacie.fr/complements-nutritionnels-hyperprotidique-hypercalorique/11135084-delical-la-flor-hp-hc-van200g4-3401297026723.html?gclid=EAIaIQobChMIjJTykePo3QIV0xXTCh35IgI2EAQYAYABEgI-NfD\\_BwE](https://www.larmoireapharmacie.fr/complements-nutritionnels-hyperprotidique-hypercalorique/11135084-delical-la-flor-hp-hc-van200g4-3401297026723.html?gclid=EAIaIQobChMIjJTykePo3QIV0xXTCh35IgI2EAQYAYABEgI-NfD_BwE)

- 142- Pharmasimple. (page consultée le 02/09/2018). Fortimel Energy Chocolat 4x200ml, [en ligne]. [https://pharmasimple.com/fr/nutricia-nutridrink-chocolat-4-x-200ml?gclid=EAIaIQobChMI3cuMIOTo3QIVluJ3Ch0q3QCTEAQYCCABEgLV3PD\\_BwE](https://pharmasimple.com/fr/nutricia-nutridrink-chocolat-4-x-200ml?gclid=EAIaIQobChMI3cuMIOTo3QIVluJ3Ch0q3QCTEAQYCCABEgLV3PD_BwE)
- 143- Fayemendy P, Lareynie MA. (page consultée le 02/09/2018). Les compléments nutritionnels oraux, [en ligne]. <https://fr.calameo.com/read/003895236e7a44ab2d616>
- 144- Hébuterne X. (page consultée le 03/09/2018). Nutrition et MICI : données actuelles, [en ligne]. <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2006-1/200610-nutrition-et-mici-donnees-actuelles.html>
- 145- Dray X, Marteau P. Nutrition entérale dans la maladie de Crohn de l'adulte. Hépatogastro. 2007 nov-déc ; 14(6):481-487.
- 146- Afa asso. (page consultée le 03/10/2018). Un traitement par corticoïdes impose-t-il un régime particulier ?, [en ligne]. <https://www.afa.asso.fr/article/nutrition-1/faq/un-traitement-par-corticoides-impose-t-il-un-regime-particulier.html>
- 147- Lémann M. (page consultée le 03/10/2018). Les risques de la corticothérapie dans la maladie de crohn sont-ils incontournables ?, [en ligne]. <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2313/20801>
- 148- Légeron P, Lagrue G. (page consultée le 03/06/2017). Échelle Q-MAT\* motivation à l'arrêt du tabac, [en ligne]. <http://lesjeudisdeleurope.org/FPC/FPC2005/BPCO/Q-MAT.pdf>
- 149- tabac-info-service.fr. (page consultée le 03/06/2017). Évaluation de la dépendance chimique à la nicotine, [en ligne]. [https://www.tabac-info-service.fr/var/storage/upload/Q1\\_Fagerstrom.pdf](https://www.tabac-info-service.fr/var/storage/upload/Q1_Fagerstrom.pdf)
- 150- Nicopatch. (page consultée le 03/06/2017). Nicopatch, [en ligne]. <http://www.nicopatch.fr/produit-nicopatch>
- 151- Santé discount. (page consultée le 04/06/2017). Avène Pain Peaux Intolérantes 100 g, [en ligne]. <https://www.santediscount.com/avene-pain-peaux-intolerantes-100g.html>
- 152- Powersanté. (page consultée le 04/06/2017). URIAGE - D.S. Gel nettoyant, 150ml, [en ligne]. [https://www.powersante.com/uriage-ds-gel-nettoyant-150ml.html?gclid=EAIaIQobChMI\\_cmb4pbq3QIVbSjTCh3tRwH4EAQYASABEgKcVfD\\_BwE](https://www.powersante.com/uriage-ds-gel-nettoyant-150ml.html?gclid=EAIaIQobChMI_cmb4pbq3QIVbSjTCh3tRwH4EAQYASABEgKcVfD_BwE)

153- MisterpharmaWeb. (page consultée le 04/06/2017). MITOSYL Pommade tube de 65g, [en ligne].

[http://www.misterpharmaweb.com/mitosyl-pommade-tube-de-65g-xml-434\\_452\\_472-108778.html](http://www.misterpharmaweb.com/mitosyl-pommade-tube-de-65g-xml-434_452_472-108778.html)

154- Bord PE, Brun M, Bougnol M, Constantini D, Corcos D, Dubois P et al. Questions autour de la grossesse. In : Bord PE, Brun M, Bougnol M, Constantini D, Corcos D, Dubois P et al. Livret d'information destiné aux patients porteurs de MICI. p70-75

[https://www.docvadis.fr/files/all/s-JKEmeEEnRnp5fyemTWyw/mici\\_livretinformationmici.pdf](https://www.docvadis.fr/files/all/s-JKEmeEEnRnp5fyemTWyw/mici_livretinformationmici.pdf)

155- Seirafi M, Bouhnik Y. (page consultée le 31/08/2018). Grossesse et MICI, [en ligne].

[http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2012/EP2\\_40\\_Seirafi.pdf](http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2012/EP2_40_Seirafi.pdf)

156- Van der Woude JC, Kolacek S, Dotan I, Vermeire S, Mackillop L, Dignass A et al. European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2010 nov 10 ; 4(5):493-510.

157- Ministre chargé de la santé. (page consultée le 02/09/2018). Calendrier des vaccinations 2018, [en ligne].

<http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/calendrier/calendrier-vaccination.asp>

158- Marteau P, Beaugerie L, Schénowitz G, Tucacat G. Autres conseils aux patients porteurs de MICI. In : Marteau P, Beaugerie L, Schénowitz G, Tucacat G. Dialogue ville-hôpital : Prise en charge des MICI, Editions John Libbey Eurotext, Paris, 2003. p73

159- Association suisse de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse (SMCCV). (page consultée le 02/09/2018). Sportif, [en ligne].

<https://www.smccv.ch/fr/vie-des-patients/la-vie-quotidienne/sport/>

160- Beaugerie L. (page consultée le 02/09/2018). Sport et MICI, [en ligne].

<https://www.afa.asso.fr/article/vivre-avec/bouger-avec/sport.html>

161- Douane et droits indirects. (page consultée le 02/09/2018). Le transport de médicaments en France par des particuliers, [en ligne]. <http://www.douane.gouv.fr/articles/a11946-le-transport-de-medicaments-en-france-par-des-particuliers>

162- ACS. (page consultée le 02/09/2018). Comment voyager avec des médicaments en toute sérénité?, [en ligne].

<https://www.acs-ami.com/fr/blog/guide-voyage/voyager-avec-des-medicaments/>

163- CISION. (page consultée le 05/10/2018). ENTYVIO® (vedolizumab) montre des taux plus élevés de guérison de la muqueuse intestinale vs le traitement par antagoniste du TNF $\alpha$  chez les patients atteints de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn, [en ligne]. <https://www.newswire.ca/fr/news-releases/entyvio-vedolizumab-montre-des-taux-plus-elevés-de-guérison-de-la-muqueuse-intestinale-vs-le-traitement-par-antagoniste-du-tnf-chez-les-patients-atteints-de-colite-ulcèreuse-et-de-maladie-de-crohn-674551633.html>

## LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Récapitulatif des principales données d'incidence de MC dans le monde.....	17
<u>Tableau 2</u> : Récapitulatif des principales données de prévalence de MC dans le monde .....	18
<u>Tableau 3</u> : Analyse de l'impact du tabac sur la mise en place de la MC et la RCH.....	23
<u>Tableau 4</u> : Présentation des différents gènes de susceptibilité concernés par MC .....	35
<u>Tableau 5</u> : Présentation des différents médicaments à base de corticoïdes utilisés dans le traitement de la MC.....	64
<u>Tableau 6</u> : Présentation des différents médicaments à base d'aminosalicylés utilisés dans le traitement de la MC.....	68
<u>Tableau 7</u> : Présentation des différents médicaments à base d'antibiotiques utilisés dans le traitement de la MC.....	69
<u>Tableau 8</u> : Présentation des différents médicaments à base d'immunosuppresseurs classiques utilisés dans le traitement de la MC. ....	73
<u>Tableau 9</u> : Présentation des différents médicaments à base d'anticorps monoclonaux biologiques utilisés dans le traitement de la MC.....	78
<u>Tableau 10</u> : Liste des aliments autorisés et à éviter au cours d'un régime sans résidu.....	99
<u>Tableau 11</u> : Sécurité d'utilisation des traitements de la MC au cours de la grossesse .....	110
<u>Tableau 12</u> : Sécurité d'utilisation des traitements de la MC au cours de l'allaitement .....	111
<u>Tableau 13</u> : Liste des vaccins autorisés et contre indiqués chez les patients atteints de MICI prenant un traitement à visée immunosuppressive.....	112

## LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Burill Bernard Crohn (1884-1983) .....	13
<u>Figure 2</u> : Prévalence dans le monde des MICI .....	20
<u>Figure 3</u> : Incidences comparatives de la Maladie de Crohn en Europe (1991-1993) .....	21
<u>Figure 4</u> : Risque relatif en France d’avoir une maladie de Crohn .....	21
<u>Figure 5</u> : Ensemble des paramètres pouvant présenter un impact sur la survenue de la MC .....	22
<u>Figure 6</u> : Physiopathologie des lésions induites par les AINS .....	24
<u>Figure 7</u> : Composition du microbiote intestinal .....	28
<u>Figure 8</u> : Principales fonctions du microbiote intestinal .....	28
<u>Figure 9</u> : Plaques de Payer observées chez une souris normale .....	29
<u>Figure 10</u> : Impact du tabac sur l’équilibre du système digestif .....	30
<u>Figure 11</u> : Schéma du gène NOD2/CARD15 et de trois principales mutations .....	37
<u>Figure 12</u> : Rôle de l’IL-23 dans la régulation de l’inflammation intestinale .....	38
<u>Figure 13</u> : Représentation schématique de la mise en place du mécanisme d’autophagie .....	39
<u>Figure 14</u> : Présentation des locus de susceptibilité génétique au cours des MICI. ....	40
<u>Figure 15</u> : Activation des voies de transduction .....	41
<u>Figure 16</u> : Uvéite chez un sujet atteint de MC .....	43
<u>Figure 17</u> : Exemple de SS dans lequel nous retrouvons comme symptômes des douleurs articulaires, fièvre, fatigue en plus des nodules rouges douloureux à la pression que nous observons sur le majeur et l’annulaire de la personne atteinte .....	44
<u>Figure 18</u> : Exemple de PG apparaissant au fil du temps de la maladie et se mettant généralement en place deux mois après la pose d’une stomie .....	44
<u>Figure 19</u> : Granulome .....	48
<u>Figure 20</u> : Ulcération de type aphtoïde .....	48
<u>Figure 21</u> : Sténose .....	49
<u>Figure 22</u> : Hypervascularisation digestive d’un sujet atteint de MC observée à l’échographie Doppler .....	50
<u>Figure 23</u> : Scanner représentant un phlegmon au niveau de la fosse iliaque droite .....	50
<u>Figure 24</u> : Scanner représentant une sténose .....	51
<u>Figure 25</u> : IRM montrant un épaissement de la paroi intestinale .....	51



<u>Figure 26</u> : IRM représentant une atteinte jéjunale longue après injection de produit de contraste .....	52
<u>Figure 27</u> : Comparaison de la répartition au niveau anatomique de la MC et de la RCH.....	53
<u>Figure 28</u> : Granulome épithélioïde observé chez un sujet atteint de MC.....	54
<u>Figure 29</u> : Anomalie au niveau des cryptes observée chez un sujet atteint de RCH.....	55
<u>Figure 30</u> : Score de CDAI .....	56
<u>Figure 31</u> : Score de HBI .....	56
<u>Figure 32</u> : Ulcération anale.....	57
<u>Figure 33</u> : Marisque sentinelle de fissure mécanique.....	58
<u>Figure 34</u> : Marisque inflammatoire retrouvée spécifiquement chez des sujets atteints de MC...	58
<u>Figure 35</u> : Abscès .....	59
<u>Figure 36</u> : Sténose anorectale de la MC .....	59
<u>Figure 37</u> : Fistule anale retrouvée chez un sujet atteint de MC.....	60
<u>Figure 38</u> : Classification de Cardiff des LAP de la MC .....	61
<u>Figure 39</u> : Score du PDAI.....	61
<u>Figure 40</u> : Métabolisme du métronidazole .....	70
<u>Figure 41</u> : Biotransformation de l'azathioprine.....	75
<u>Figure 42</u> : Ordonnance basique sur laquelle nous retrouvons un traitement dirigé contre la MC ....	82
<u>Figure 43</u> : Ordonnance bi-zone .....	84
<u>Figure 44</u> : Ordonnance d'exception .....	85
<u>Figure 45</u> : Ordonnance cas clinique 1 .....	86
<u>Figure 46</u> : Ordonnance cas clinique 2 .....	88
<u>Figure 47</u> : Ordonnance cas clinique 2 .....	89
<u>Figure 48</u> : Ordonnance cas clinique 3 .....	90
<u>Figure 49</u> : Ordonnance cas clinique 4 .....	91
<u>Figure 50</u> : Ordonnance cas clinique 5 .....	92
<u>Figure 51</u> : Ordonnance cas clinique 6 .....	93
<u>Figure 52</u> : Ordonnance cas clinique 7 .....	95
<u>Figure 53</u> : Humira® stylo .....	97
<u>Figure 54</u> : Humira® seringue .....	97
<u>Figure 55</u> : Delical® Hyper Protéiné (HP) Hyper calorique (HP) vanille.....	101
<u>Figure 56</u> : Fortimel® Energy Chocolat .....	101
<u>Figure 57</u> : Test Q-MAT .....	103
<u>Figure 58</u> : Test de Fagerström .....	104

<u>Figure 59</u> : Ordonnance Nicopatch ® .....	106
<u>Figure 60</u> : Présentation des différents dosages de Nicopatch ®.....	107
<u>Figure 61</u> : Ordonnance Champix®.....	107
<u>Figure 62</u> : Avène® Pain Peaux Intolérantes 100 g .....	109
<u>Figure 63</u> : Uriage® D.S. Gel nettoyant, 150 ml .....	109
<u>Figure 64</u> : Mitosyl®.....	109
<u>Figure 65</u> : Le calendrier simplifié des vaccinations 2018 .....	111

## RÉSUMÉ

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin mise en évidence au cours du vingtième siècle et qui peut potentiellement concerner l'ensemble du tube digestif (de la bouche à l'anus).

Au niveau épidémiologique, nous constatons que le nombre de cas touchés par cette maladie est plus important dans les pays du Nord que ceux du Sud. De plus il s'agit d'une pathologie qui se met en place dans la majorité des cas chez l'adulte jeune (entre 20 et 30 ans) bien qu'on retrouve des formes pédiatriques dont l'incidence croît dans le monde.

Son origine est multifactorielle : elle s'explique par la présence de multiples facteurs environnementaux, génétiques et immunitaires susceptibles d'influencer sur la survenue de la maladie.

Diarrhées, amaigrissement, douleurs abdominales sont les symptômes prédominants de cette affection qui se manifeste par des épisodes de poussées et de rémissions dont le diagnostic est difficile à mettre en place, se basant sur un faisceau d'arguments biologiques, cliniques, histologiques et radiologiques.

Le pharmacien d'officine possède un rôle non négligeable dans la prise en charge de la maladie de Crohn. Dans un premier temps, il est important de savoir que le patient peut récupérer la grande majorité des traitements à l'officine (à l'exception de certains anticorps monoclonaux biologiques). De plus, il peut bénéficier de multiples conseils tels l'aide à la prise des médicaments et dans la vie au quotidien avec cette maladie.

**Titre :** Compréhension de la maladie de Crohn et de sa prise en charge à l'officine

**Mots clés :** Maladie de Crohn, MICI, facteurs, traitements, pharmacie

UFR des Sciences Pharmaceutiques  
Collège Sciences de la santé  
146, rue Léo Saignat  
33076 Bordeaux Cedex