



HAL
open science

La micro-nutrition et les probiotiques ont-ils leur place dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn ?

Marion Micol

► To cite this version:

Marion Micol. La micro-nutrition et les probiotiques ont-ils leur place dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn ?. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02374697

HAL Id: dumas-02374697

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02374697>

Submitted on 21 Nov 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.

THESE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 18 NOVEMBRE 2019

PAR

Melle MICOL Marion

Né(e) le 02 juin 1990 à Marseille.

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**La micronutrition et les probiotiques ont-ils leur place
dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn ?**

JURY :

Président : Pr S. HONORE

Membres : Mme M. ROUDOT (Directrice de thèse)
Mme C. CERINI
Mme J. BOSCHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT

Chargés de Mission : M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER

Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE

Doyens honoraires : M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE

Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER

Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI

Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL

Chef de Cabinet : Mme Sandrine NOURIAN

Responsable de la Scolarité : Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
--

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE
--

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE
PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,

M. Christophe DUBOIS

BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

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

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA

PHARMACIE GALENIQUE,
PHARMACOTECHNIE, BIOPHARMACIE
ET COSMETOLOGIE

Mme Véronique REY-
BOURGAREL

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

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U
CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE
ENSEIGNANTS CONTRACTUELS
ANGLAIS

M. Jérémy MAGALON

Mme Caroline MONTET

<p>DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT</p>
--

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE
ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

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

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE
ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-
RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX

MICROBIOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine
LOUHMEAU

A.H.U
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE
ET NUTRITION

M. Henry PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES
RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,
HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

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

GESTION PHARMACEUTIQUE,
PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE
OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE,
BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-
TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE
ET NUTRITION

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

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES
RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

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

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Armand GELLIS

HYDROLOGIE

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

PHARMACOGNOSIE,
ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

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

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE
ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-
LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES
RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

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

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE

Mme Diane BRAGUER

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOCINETIQUE ET
PHARMACOCINETIQUE

M. Athanassios ILIADIS

TOXICOLOGIE GENERALE

M. Bruno LACARELLE

TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT

Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE

Mme Suzanne MOUTERDE-
MONJANEL

PHYSIOLOGIE

Mme Sylvianne LORTET
Mme Emmanuelle MANOS-
SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Hot BUN
M. Joseph CICCOLINI
Mme Raphaëlle FANCIULLINO

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE
CLINIQUE

M. Pierre-Henri VILLARD
M. Stéphane HONORE
Mme Caroline SOLAS-
CHESNEAU
Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U

PHARMACODYNAMIE

M. Philippe GARRIGUE

ATER

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE

M. Ahel BOUHLEL

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE
--

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

Mise à jour le 1^{er} Décembre 2015

Remerciements

A ma directrice de thèse Marjorie ROUDOT,

Merci pour toute l'aide que tu m'as apporté à chaque minute et chaque jour de ce dur labeur.

Merci aussi de m'avoir aussi bien accompagnée pendant mon stage hospitalier.

Merci de m'avoir poussé à me surpasser, je sais maintenant de quoi je suis capable ;)

A mes membres du jury, Mr S. HONORE, Mme C. CERINI, Mme J. BOSCHI,

Merci à tous les 3 de m'honorer de votre présence,

Merci pour votre disponibilité et votre aide pour ce travail.

A ma maman, mon soutien depuis le début de ces études,

Qui a vécu mes échecs comme mes réussites et qui a toujours été là,

Après ces 10 ans de stress et d'émotions fortes et variées,

J'ai enfin réussi et je suis fière de te présenter mon travail,

Cette thèse t'est dédiée, je t'aime.

A mon papa, mon 2^{ème} soutien,

Tu as toujours cru en moi malgré mes nombreux échecs,

J'espère te rendre fier ce soir, je t'aime aussi.

A ma sœur, ma moitié, ma vie, ma future maman,

Je dédie cette thèse à ta jolie famille en construction,

Titou, Titoune et Titounet (baby boy),

Merci d'avoir toujours été derrière moi durant toutes ces années de stress,

Tu auras fêté mon concours plus que moi, cette fois-ci c'est mon tour ;)

Je t'aime.

A mamy Jacqueline et papy Louis,

J'espère que vous serez fiers de moi, cette famille est une belle réussite,

Merci d'avoir toujours pris de mes nouvelles et de vous être intéressé à mon parcours.

Je vous aime.

*A mamy Jeanine, ma mamy Marseillaise la vraie,
Merci de m'avoir hébergé pendant mes 2 années de concours,
D'avoir été là et d'avoir bien voulu de moi,
Merci pour tous ces petits déjeuners et repas !
Je ne pouvais pas rêver mieux, je t'aime.*

*A Sabrina, ma beauté de l'amour que j'aime,
Merci de m'avoir fait grandir, de m'avoir appris la vie, de m'avoir sortie de mon coin
De m'avoir soutenu à tous mes exams et résultats, de les avoir aussi fêtés avec moi,
Depuis toutes ces années de dur labeur pour toi comme pour moi,
Cette thèse t'est aussi dédiée et je suis ravie que tu sois là pour ce final,
Je t'aime.*

*A Manue, mon amie retrouvée,
Tu auras été là dès le début, te voici aussi pour la fin,
Merci pour toutes ces années avec toi, je suis fière que tu sois encore dans ma vie,
Regarde-moi cette évolution depuis le collège !!
Et j'espère que tu seras encore là pour longtemps. Je te dédie cette thèse :)*

*A Sandrine et Micka, mes bichons du collège,
15 ans plus tard nous voilà encore unis,
Vous aurez aussi suivi toutes mes péripéties, contente que vous soyez toujours là !!*

*A vous mes puputes de l'amour, Marine et Alexandra,
Mes partenaires de cours, de délires et de stage (vive La Timone),
Mais aussi d'apéro et de restau, merci d'avoir été là durant ces 2 dernières années,
Cette fois-ci c'est mon tour,
Très contente de vous avoir rencontrés !!*

*A Nono et Aurélie, mes partenaires de la Pharmacie du Golfe,
Merci d'être dans ma vie, merci pour toutes ces soirées danse que j'aime tellement,
Ce fut un honneur de travailler avec vous et j'espère vous revoir encore longtemps.
Merci encore à toute l'équipe de m'avoir aussi bien accueillie pendant mon stage et pour mon
très beau cadeau de départ, à mes 3 titulaires : Mme T. BLONDEL, Mr P. MARIGOT et Mr*

*D. VALENTINI et à : Audrey, Aurélien, Christine M., Sandy, Christine T., Justine G,
Delphine, Océane, Stéphanie, Christelle, Ingrid L et Bruna.*

*A mes amis varois, Philippe, Elodie et Loïc,
Merci d'être là ce soir, je suis fière de vous avoir avec moi,
Vous en aurez entendu parler de cette thèse mdr
La voici et on la fêtera comme il se doit ;)*

*A mon poupinou d'amour Jean-Marc,
Me voici enfin arrivée à ton niveau et encore j'en suis bien loin,
Mr le pharmacien et le meilleur qu'il soit,
Merci d'être entré dans ma vie et de ne plus en sortir stp,
Je t'aime et cette thèse t'est dédiée.*

*A Lolo et Mag, mes coupines de la team Auchan Signoret svp,
Toujours là pour se soutenir et évoluer ensemble (merci les patrons),
Merci d'être là ce soir, je suis fière de vous présenter ma thèse,
Rdv pour de prochaines aventures...*

*A mon cousin Julien, mon acolyte de la famille,
Mais aussi de voyage, mon confident et ami,
J'espère que tu es fier de moi,
Merci d'être présent ce soir, je t'aime.
Merci à toute ma famille côté FOUCOU et MICOL, je vous dédie cette thèse.*

*A Ramzi, mon petit chat,
On y arrive enfin avec ces études et on va faire ce qu'on aime,
Il faut y croire et on y arrive, bientôt ce sera ton tour ;)*

*A Damien, mon vieux chat haha, mon homme à tout faire,
Merci d'avoir toujours été présent et de m'avoir soutenu pendant mes moments de stress,
D'être toujours là quand j'ai besoin, je te dédie cette thèse.*

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Remerciements	9
Liste des Abréviations :.....	17
Liste des figures :.....	18
Liste des tableaux :.....	19
PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION ET GENERALITES SUR LA MALADIE DE CROHN	21
I. Introduction.....	22
II. Généralités	24
1. Epidémiologie.....	24
2. Physiopathologie de la maladie de Crohn	26
2.1 Facteurs génétiques.....	26
2.2 Facteurs environnementaux	28
2.2.1 Tabac	29
2.2.2 Appendicectomie	29
2.2.3 Autres facteurs	30
2.3 Microbiote.....	31
2.3.1 Généralités	31
2.3.2 Etude MétaHIT.....	31
2.3.3 Formation du microbiote	32
2.3.4 Fonctions du microbiote	32
2.3.5 Microbiote et inflammation	33
2.4 Activation anormale du système immunitaire.....	33
2.4.1 Atteinte de la barrière épithéliale	35
2.4.2 Dérégulation de la réponse immunitaire innée	36
2.4.3 Dérégulation de la réponse immunitaire adaptative	36
DEUXIEME PARTIE : LES DIFFERENTS TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE CROHN	38
I. Principes généraux.....	39
II. Les traitements disponibles	40
1. Le traitement des poussées	42
1.1 Les dérivés salicylés	42
1.1.1 Acide 5-aminosalicylique (ou 5-ASA) : Mésalazine.....	42

1.1.2 Sulfasalazine	44
1.2. Les corticoïdes	46
2.1.1 Corticoïdes classiques d'action systémique	46
2.1.2 Corticoïdes classiques par voie rectale	50
2.1.3 Le budésonide.....	51
2. Les traitements d'entretien	53
2.1 Les immunosuppresseurs	53
2.1.1 Azathioprine	53
2.1.2 Methotrexate	55
3. Les biothérapies	58
4.1 Infliximab (AMM en 2000)	59
4.1.1 Généralités et mécanisme d'action	59
4.1.2 Posologie, spécialités et modalités d'utilisation	60
4.1.3 Effets indésirables.....	60
4.1.3 Précautions d'emploi et surveillance.....	61
4.1.4 Contre-indication et interaction médicamenteuse	61
4.2 Adalimumab (AMM en 2007).....	61
4.2.1 Généralités et mécanisme d'action	61
4.2.2 Posologie, spécialité et modalités d'utilisation	62
4.2.3 Effets indésirables.....	63
4.2.4 Précautions d'emploi surveillance et contre-indications	63
4.3 Vedolizumab (AMM en 2014)	64
4.3.1 Généralités et mécanisme d'action	64
4.3.2 Posologie, spécialités et modalités d'utilisation	64
4.3.3 Effets indésirables.....	65
4.3.4 Précautions d'emploi et surveillance.....	65
4.3.5 Interaction et contre-indication	66
4.3.6 Nouveautés.....	66
4.4 Ustekinumab (AMM en 2016).....	67
4.4.1 Généralités et mécanisme d'action	67
4.4.2 Posologie, spécialité, modalités d'utilisation et précautions d'emploi	67
4.4.3 Effets indésirables.....	68
4. Revue sur 1 an des traitements par biothérapie dans la MC au CHU de la Timone	70
4.1 Présentation	70
4.2 Résultats.....	70
4.3 Conclusion/discussion	71
III. Les autres traitements	72

TROISIEME PARTIE : PLACE DES PROBIOTIQUES ET DE LA MICRONUTRITION DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CROHN..... 75

I. Les probiotiques..... 76

1. Définition	76
2. Fonctions et mécanisme d'action	78
2.1 Généralités	78
2.2 Mécanismes d'action	78
2.2.1 Modulation immunitaire.....	79
2.2.2 Effets directs sur d'autres micro-organismes	81
2.3 Les études menées sur la MC.....	84
2.3.1 Etude menée sur <i>Lactobacillus</i> GG : essai contrôlé randomisé	85
2.3.2 Etude menée sur <i>Lactobacillus johnsonii</i> LA1 : étude randomisée à double insu et contrôlée par placebo.....	88
2.3.3 Effets microbiologiques et immunologiques de la consommation de symbiotiques : étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, sur la MC active	90
2.3.4 Discussion	93

II. La micronutrition 94

1. Généralités	94
1.1 Définition.....	94
1.2 Les micronutriments	94
1.3 Postulats et rôles clés de la micronutrition	94
1.3.1 Vitamines, minéraux et oligoéléments	95
1.3.2 Polyphénols, flavonoïdes et caroténoïdes	95
1.3.3 Acides gras polyinsaturés.....	96
1.3.3 Acides aminés essentiels.....	97
1.3.4 Les champs d'application	97
2. Micronutrition et maladie de Crohn	98
2.1 Dénutrition et carences chez les patients atteints de la MC	98
2.2 Supplémentation en micronutriments dans la MC	99
2.2.1 Supplémentation en antioxydants	99
2.2.2 Supplémentation en glutamine.....	101
2.2.3 Supplémentation en vitamine D.....	102
2.2.4 Cas particulier : Oligomax Molybdène (Laboratoire Nutergia®)	102
3. Questionnaire au personnel soignant de la Timone (Annexe 3)	105
3.1 Méthode.....	105
3.2 Résultats.....	105

CONCLUSION.....	107
ANNEXE 1 : Revue sur 1 an des traitements par biothérapie dans la MC à la Timone	110
ANNEXE 2 : Poster présenté lors du congrès de l'European Association of Hospital Pharmacist.....	111
ANNEXE 3 : Questionnaire personnels de santé	112
Bibliographie.....	114

Liste des Abréviations :

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique
AFA : Association François Aupetit
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
CD : Cellule Dendritique
CMV : CytoMegalovirus
Cp : comprimé
EI : Effets Indésirables
HAS : Haute Autorité de Santé
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IM : Intra Musculaire
INRA : Institut National de la Recherche Agronomique
IV : Intra-Veineux
Ly : Lymphocyte
MC : Maladie de Crohn
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
NFS : Numération de la Formule Sanguine
NK : Natural Killer
RCH : Rectocolite Hémorragique
RE : Reticulum Endoplasmique
SC : Sous Cutanée
SMR : Service Médical Rendu
TNF : Tumor Necrosis Factor

Liste des figures :

Figure 1 : Variation de l'incidence de la MC entre 1988 et 2007 dans le Nord-Ouest de la France

Figure 2 : Incidence de la maladie en fonction du sexe

Figure 3 : Représentation schématique de la physiopathologie de la MC

Figure 4 : Schéma récapitulatif sur l'altération de l'immunité dans la MC

Figure 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la MC

Figure 6 : Algorithme approuvé pour le traitement de la MC légère active

Figure 7 : Algorithme approuvé pour le traitement de la MC active non compliquée

Figure 8 : Mécanisme d'action de l'infliximab

Figure 9 : Modulation immunitaire intestinale par les probiotiques

Figure 10 : Schéma récapitulatif des différents mécanismes d'action connus ou potentiels des probiotiques

Figure 11 : Organigramme décrivant les résultats des patients au cours de l'essai sur la souche LGG

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Principales fonctions biologiques impactées par les mutations géniques dans la MC

Tableau 2 : Les dérivés amino-salicylés utilisés dans la MC

Tableau 3 : Présentation de la sulfasalazine utilisée dans la MC

Tableau 4 : Les corticoïdes classiques par voie orale utilisés dans la MC

Tableau 5 : Corticoïdes par voie rectale utilisés dans la MC

Tableau 6 : Equivalence poids-dose pour administration d'ustekinumab

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

**PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION ET
GENERALITES SUR LA MALADIE DE
CROHN**

I. Introduction

La maladie de Crohn (MC) fait partie d'un ensemble de pathologies appelées MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin). Elle se caractérise par une inflammation de la paroi du tube digestif et évolue par poussées inflammatoires de durées et de fréquences variables. Elle touche habituellement la partie inférieure de l'intestin grêle, la partie supérieure du gros intestin ou les deux, mais peut affecter toute partie du tube digestif (iléon, colon, zone ano-périnéale) et de rares fois les parties hautes du tube digestif (duodenum, estomac, œsophage). L'environnement, le tabac, la génétique, l'immunité ou encore le microbiote sont des facteurs favorisants.

Cliniquement elle se manifeste par des signes intestinaux (diarrhées chroniques, douleurs abdominales récurrentes, perte de poids importante), des signes systémiques (malaises, fièvre) mais aussi par des symptômes extra-intestinaux tels que des atteintes rénales, dermatologiques ou articulaires.

A l'heure actuelle les traitements ne permettent pas de guérison mais reposent essentiellement sur la réduction de l'inflammation et la prévention des rechutes. Ils sont adaptés en fonction des poussées et de leur localisation. Pour les malades résistants à un traitement bien suivi, ou encore suite à l'apparition de complications : un traitement chirurgical pourra être envisagé, il s'agira d'un retrait des zones touchées résistantes aux différents traitements.

Depuis ces dernières décennies, l'incidence de la MC augmente et s'étend dans de nombreux pays. (1) Toutefois elle est plus fréquente chez les personnes originaires d'Europe du Nord et les Anglo-Saxons. Prédominante chez les femmes (2), elle est très souvent observée chez plusieurs membres d'une même famille et semble être plus fréquente chez les juifs ashkénazes. La plupart des patients développent la maladie avant 30 ans, en général entre 14 et 24 ans, mais elle peut tout de même se déclencher à n'importe quel âge. (1)

Elle peut parfois être très invalidante même si généralement les patients peuvent garder une vie familiale et professionnelle.

Tous les patients atteints de cette pathologie souffrent de dysbiose, c'est-à-dire d'un déséquilibre entre les bactéries protégeant notre muqueuse. Ce phénomène provoque alors une perte de l'immunité intestinale, qui entraîne des problèmes d'absorption et des carences variées en micronutriments : vitamines, minéraux et oligoéléments.

L'objectif de ce travail est de déterminer si un apport en « bactéries protectrices » sous forme de probiotiques ainsi qu'une supplémentation en micronutriments à l'aide de compléments alimentaires pourrait améliorer les symptômes chroniques de la maladie de Crohn, la qualité de vie des patients ou bien même s'intégrer à la prise en charge de cette pathologie.

II. Généralités

1. Epidémiologie

En 1988 a été créé dans le Nord-Ouest de la France, le premier système français d'enregistrement des nouveaux cas de MICI grâce à un soutien important de l'AFA (l'Association Française Aupetit). Il est le plus grand registre au monde des MICI comprenant la MC et la Rectocolite Hémorragique (RCH). (3) La collection des cas repose sur une collaboration étroite entre les gastro-entérologues libéraux, hospitaliers, et universitaires, adultes et pédiatres. De 1988 à 2014, 18 961 patients ont été enregistrés incluant 11 599 patients atteints de MC et 7 362 de RCH. (4)

En 2017, elle recensait près de 300 000 cas de maladie dont :

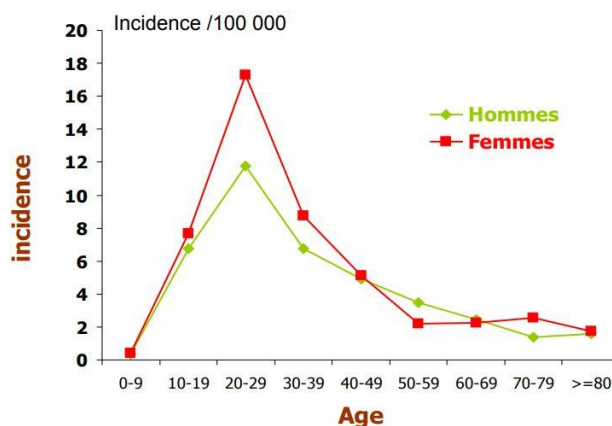
- 59% de cas de MC
- 37% de cas de RCH
- 4% de cas de MICI indéterminées

Neuf cent neuf dossiers annuels en moyenne sont déclarés dans le registre comprenant en moyenne 629 formes certaines ou probables de MICI. On notera que 79% des cas sont déclarés par les gastroentérologues exerçant en milieu libéral, 14% des cas par les gastroentérologues exerçant en hôpital général et 7% dans les services universitaires. Actuellement 30 000 dossiers ont été recensés par le registre EPIMAD. (3)

Selon les dernières données EPIMAD (qui ne sont basées que sur les MICI certaines et probables), l'incidence actuelle de la MC est de 6,7/10⁵ et elle a augmentée dans le Nord-Ouest de la France entre 1988 et 2007 (+22%) dans les 2 sexes comme le montre la figure ci-dessous. (5)

FIGURE 1 : VARIATION DE L'INCIDENCE DE LA MC ENTRE 1988 ET 2007 DANS LE NORD-OUEST DE LA FRANCE

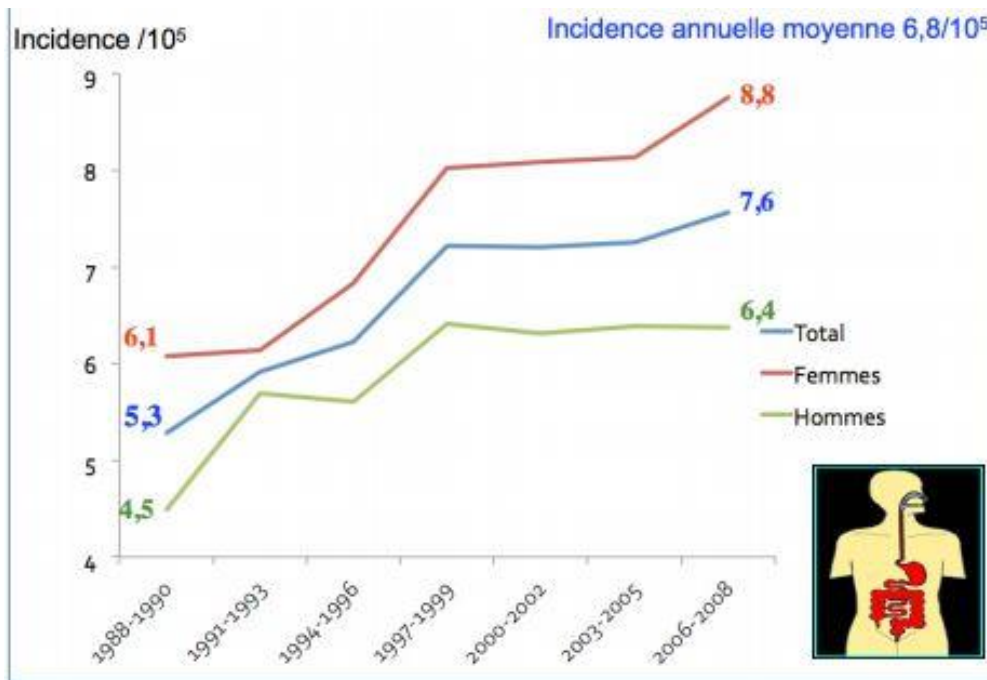
(5)



Nous pouvons ainsi apercevoir une augmentation de l'incidence de la maladie sur cette période chez les 0-19 ans.

Elle touche préférentiellement les femmes avec une incidence de 20 nouveaux cas/10⁵ femmes pour la tranche d'âge 20-29ans (voir figure 2).

FIGURE 2 : INCIDENCE DE LA MALADIE EN FONCTION DU SEXE (6)



En résumé, 200 000 personnes sont atteintes de MICI en France et 2,5 millions de personnes en Europe. Il existe 25 nouveaux cas diagnostiqués chaque jour, avec un pic diagnostic entre 15 et 30 ans et 15% de cas pédiatriques. Les travaux du registre EPIMAD montrent une augmentation massive de la MC de plus de 70% des 10-19 ans entre 1988 et 2008. (7)

Les données de la SNIIRAM (Système National d'Informations Inter-régimes de l'Assurance Maladie) et de la PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) recueillies entre 2009 et décembre 2014 donnent une répartition : MC = 100 112 et RCH = 109 889. (1,8)

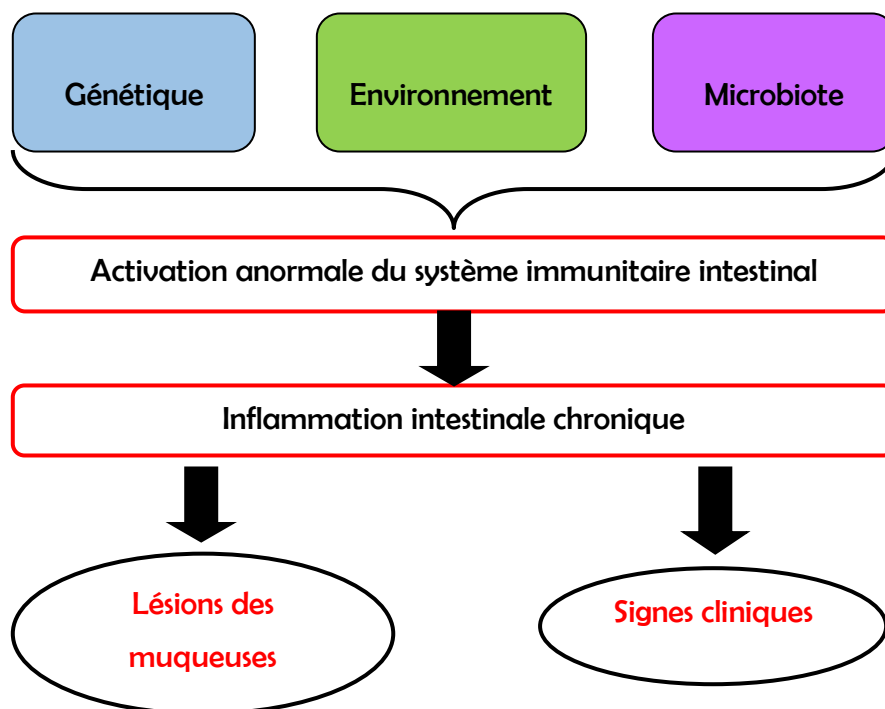
2. Physiopathologie de la maladie de Crohn

Même si son étiologie reste encore d'origine inconnue on sait que la MC est multifactorielle. C'est un sujet de recherche extrêmement actif avec des travaux réalisés dans de nombreux domaines même si on ne sait toujours pas définir une chaîne de causalité permettant de comprendre et traiter cette maladie. Les progrès récents ont cependant permis de décrire les processus biologiques clés probablement à l'origine de l'inflammation de la muqueuse et qui offrent de nouvelles perspectives, notamment thérapeutiques. (9)

Dans cette partie nous étudieront les principaux éléments de la physiopathologie que sont :

- ✓ les gènes,
- ✓ l'environnement,
- ✓ la dysbiose,
- ✓ les anomalies de l'immunité.

FIGURE 3 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MC (10)



2.1 Facteurs génétiques

L'existence d'une composante génétique dans la pathogénie des MICI a été montrée de nombreuses façons. Tout d'abord, Crohn lui-même, en 1934, a rapporté la 1^{ère} forme familiale de MC, puis plusieurs études épidémiologiques ont permis de rapporter une agrégation familiale des cas de MICI et de montrer que 2 à 14% des patients atteints de MC présentent une histoire familiale de MC ou de RCH. De plus, il est estimé que le risque de développer une MICI est augmenté entre 15 et 42 fois pour la MC et 7 à 17 fois pour la RCH pour un individu ayant un parent au premier degré touché respectivement par la MC ou la RCH. Des études réalisées chez des jumeaux ont montré que le taux de concordance pour la MC chez les jumeaux homozygotes est de 20 à 50% alors qu'il baisse à 10% pour les jumeaux dizygotes. L'ensemble de ces données confirment une forte contribution génétique à la pathogénie des MICI. (10)

L'identification de gènes de susceptibilité aux MICI a commencé par l'identification de NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2) dans la MC, ce gène code pour un récepteur de produits de dégradation ou de renouvellement de la paroi bactérienne. Il est majoritairement exprimé par les cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques) mais également par les cellules épithéliales intestinales (cellules de Paneth). Trois mutations de ce gène sont prépondérantes et sont présentes chez environ 50% des patients atteints de MC.

Aujourd'hui le nombre de gènes impliqués dans la prédisposition génétique aux MICI est supérieur à 160 et sont pour la plupart partagé par la MC et la RCH. La recherche en génétique est fondée sur des études statistiques et, si on augmentait le nombre de malades dans les études (actuellement plusieurs dizaines de milliers), on découvrirait encore plus de gènes. Il ne sera en fait jamais possible de dresser une liste exhaustive des variations génétiques associées à ces pathologies. On peut donc conclure qu'il existe un très grand nombre de gènes impliqués dans la susceptibilité aux MICI. (9, 10)

Parmi tous ces gènes de susceptibilité, on constate qu'ils codent pour des protéines impliquées dans diverses fonctions biologiques telles que l'immunité, l'autophagie, le stress du réticulum endoplasmique et l'intégrité de la barrière intestinale (Voir tableau 1).

TABEAU 1 : PRINCIPALES FONCTIONS BIOLOGIQUES IMPACTÉES PAR LES MUTATIONS GÉNIQUES DANS LA MC

(10)

Fonctions biologiques	MC
Barrière épithéliale	<i>MUC19, ITLN1</i>
Recrutement cellules immunitaires	<i>CCL11, CCL2, CCL7, CCL8, CCR6</i>
Présentation antigénique	<i>ERAP2, LNPEP, DENND1B</i>
Voie Th17	<i>STAT3</i>
Régulation LT	<i>NDFIPL1, TAGAP, IL2R</i>
Régulation LB	<i>IL5, IKZF1, BACH2</i>
Tolérance immunitaire	<i>IL27, SBNO2, NOD2</i>
Autophagie	<i>ATG16L1, NOD2, IRGM, LRRK2</i>
Apoptose/Nécrose	<i>FASLG, TADAH</i>
Stress oxydatif	<i>PRDX5, BACH2, ADD, GPX4, GPX1, SLC22A4, LRRK2, NOD2</i>
Stress du RE	<i>CPEB4</i>

2.2 Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs de risque environnementaux ont pu être étudiés mais seuls le tabac et l'appendicectomie ont une responsabilité établie dans cette pathologie.

D'après plusieurs études portant sur l'incidence et la prévalence de la MC dans l'espace et dans le temps, on a pu se rendre compte que les MICI sont plus fréquentes dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. L'étude de population migrant vers ces pays industrialisés a permis de montrer une forte augmentation des cas de MICI chez les nouveaux arrivants par rapport à la population résidente, et cette corrélation entre l'apparition des pathologies et les changements de mode de vie et d'environnement est un premier argument en faveur d'une composante environnementale. D'ailleurs, dans les pays en voie d'« occidentalisation » les MICI ont émergées dans les années 1980, suivant le même profil : RCH dans un premier temps puis quelques années plus tard, la MC.

Les formes familiales de MICI sont la résultante de la génétique et de l'environnement partagés tous deux par les apparentés. Dans les études d'agrégation familiale de MC, les frères et sœurs malades ne sont pas répartis au hasard dans la fratrie comme on pourrait s'y attendre dans le cas de maladie purement génétique. Les malades se suivent de manière rapprochée dans l'ordre de naissance, comme on peut s'y attendre en cas d'influence environnementale.

De même, l'existence de 21 couples avec les deux conjoints atteints de MICI (après leur mariage après un intervalle de 8 ans pour chacun) est en faveur de l'influence d'un environnement commun. (11)

2.2.1 Tabac

Le tabagisme, connu comme facteur aggravant dans beaucoup de pathologies chroniques est délétère pour la MC. Il aggrave l'évolutivité de la MC en augmentant le risque de récurrence, le nombre des poussées, de complications (abcès, fistules) et le recours aux interventions chirurgicales ainsi qu'aux corticoïdes et immunosuppresseurs. De plus, chez les malades souffrant de la MC le tabagisme augmente le risque de microinfarctus. En effet, le tabac (ou ses composants) a des propriétés immunomodulatrices. Ainsi, il entraîne une diminution de la production d'éicosanoïdes (famille de molécules jouant un rôle dans l'inflammation) et de prostaglandines, une réduction des antioxydants tels que la vitamine C, les β carotènes et l' α -tocophérol (vitamine A), et une réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires par blocage de la prolifération des cellules T, orientant ainsi la réponse cytokinique. Ainsi il se produit une augmentation de la production de radicaux libres (potentiellement responsable de lésions inflammatoires) au niveau de la muqueuse.

Par son action pro-coagulante (inhibition des prostacyclines vasculaires, augmentation du fibrinogène, diminution du plasminogène) et en réduisant le débit sanguin, le tabac pourrait favoriser la survenue de micro-thromboses, aggravant aussi les lésions de MC.

Dix ans après le diagnostic 52% des fumeurs (notamment femmes) auront eu recours à des immunosuppresseurs contre 24% des non-fumeurs. Six ans après une résection iléale, 73% des fumeurs sans traitements immunosuppresseurs auront eu une récurrence clinique et 24% une intervention chirurgicale contre respectivement 40 et 8% des non-fumeurs. (10, 11)

2.2.2 Appendicectomie

Le deuxième facteur environnemental dont le rôle a été clairement établi dans les MICI est l'appendicectomie. Selon des études, la mise en évidence d'un effet direct reste difficile à prouver mais il pourrait augmenter le risque de maladie. Mais cet effet est discuté en partie parce qu'un tableau d'appendicite aiguë est une forme d'entrée classique dans la maladie. (11)

2.2.3 Autres facteurs

La recherche de facteurs de risques s'est orientée vers deux grands thèmes : l'alimentation et l'hygiène domestique. En effet, la localisation intestinale de l'inflammation suggère que l'alimentation peut jouer un rôle. Les travaux actuels s'orientent plus particulièrement sur le rôle des protéines animales, des fibres et des graisses dans la ration alimentaire. La consommation importante de protéines animales par les malades a été rapportée dans plusieurs travaux, incluant des études prospectives sur le court et le long terme et des études chez jumeaux monozygotes. Des additifs ou contaminants alimentaires ont aussi été proposés comme pouvant favoriser l'inflammation intestinale, on nommera : les microparticules, les carraghénanes (agents épaississants utilisés dans l'industrie alimentaire) et la carboxyméthylcellulose (additif alimentaire E466).

D'autre part, l'utilisation d'antibiotiques est un facteur de risque reconnue dans les MICI ; ils pourraient modifier l'équilibre du microbiote intestinal et favoriser ces pathologies. La survenue de gastroentérites dans l'enfance est aussi plus fréquente dans les MICI. On pourra imaginer que l'expression clinique d'une infection intestinale banale soit le premier signe d'une réaction immunitaire exacerbée qui se traduira par une MC à l'âge adulte. Ainsi les infections (et les traitements antibiotiques qui les accompagnent) pourraient être des signes immunitaires avant-coureurs de MC.

Enfin, il apparait de plus en plus clairement que les bonnes conditions sanitaires dans les pays développés pourraient expliquer l'association de patients souffrant de MICI avec le niveau d'industrialisation des pays. Selon cette hypothèse, en provoquant une baisse de l'exposition aux agents parasitaires et microbiens, l'amélioration des conditions d'hygiènes pourrait contribuer à une fragilisation de l'immunité en provoquant une défaillance de l'apprentissage du système immunitaire. Cette défaillance instaure alors une réponse immunitaire excessive lors de l'exposition ultérieure à des agents environnementaux. Cette hypothèse est renforcée par le fait que d'une part, cette baisse d'exposition aux agents microbiens est corrélée avec une augmentation des allergies, des maladies auto-immunes et des maladies inflammatoires chroniques comme la MC et la RCH et d'autre part, par le très faible nombre de cas de patients MICI au sein des populations en contact permanent avec des bactéries et des parasites potentiellement pathogènes. De nombreux autres facteurs environnementaux tels que les contraceptifs oraux, la sédentarité, la vaccination ont été envisagés pour expliquer l'émergence des MICI dans les pays développés mais leur réelle implication reste controversée actuellement. (9, 10, 11)

2.3 Microbiote

2.3.1 Généralités

Notre tube digestif comporte pas moins de 10^{12} à 10^{14} micro-organismes soit 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules constituant notre corps. C'est cet ensemble de bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes qui constituent notre microbiote intestinal (ou flore intestinale). Le microbiote fécal pèse 2kg. (12) Il est principalement localisé dans l'intestin grêle et le colon, réparti entre la lumière du tube digestif et le biofilm protecteur que forme le mucus intestinal sur sa paroi inférieure (épithélium intestinal). Il n'est pas présent dans l'estomac car l'acidité gastrique rend la paroi de l'estomac quasi stérile.

Avec l'arrivée des nouvelles technologies, notamment la mise au point de techniques de séquençage haut débit du matériel génétique, le rôle du microbiote est de mieux en mieux connu et on sait désormais qu'il joue un rôle dans les fonctions digestives, métaboliques, immunitaires et neurologiques. En conséquence, la dysbiose, c'est-à-dire l'altération qualitative et fonctionnelle de la flore intestinale est une piste sérieuse pour comprendre l'origine de certaines maladies, notamment celles régulées par des mécanismes auto-immuns ou inflammatoires. (12)

2.3.2 Etude MétaHIT

Une étude lancée en 2008 et coordonnée par l'Inra, l'étude MétaHIT a eu pour objectif d'identifier l'ensemble des génomes microbiens intestinaux (métagénome) par séquençage haut débit et a aussi permis de dessiner une ébauche des interactions reliant métagénome et santé. Elle a ainsi permis d'identifier au total 3,9 millions de gènes différents, appartenant à plus de 1000 espèces différentes, principalement d'origine bactérienne. Finalement, sur le plan individuel on sait que chaque individu porte en moyenne 540 000 gènes microbiens, soit environ 160 espèces. Comme l'empreinte digitale, le microbiote intestinal est propre à chaque individu, autant quantitativement que qualitativement. Cependant, parmi les 160 espèces que comporte en moyenne le microbiote d'un individu sain, la moitié est communément retrouvée d'un individu à l'autre et il existerait d'ailleurs un socle commun de 15 à 20 espèces en charge des fonctions essentielles du microbiote. (13)

2.3.3 Formation du microbiote

Le microbiote d'un individu se forme dès la naissance : au contact de la flore vaginale lors d'un accouchement par voie basse, ou au contact des micro-organismes de l'environnement pour ceux nés par césarienne. La colonisation se fait de manière progressive et dans un ordre bien précis : les premières bactéries intestinales ont besoin d'oxygène pour se multiplier, ce sont les bactéries aérobies (entérocoques, staphylocoques ...), puis, en consommant l'oxygène environnant elles favorisent la prolifération de bactéries qui ne se multiplient justement qu'en l'absence de ce gaz, ce sont les bactéries anaérobies (bacteroides, clostridium, bifidobacterium ...). Ensuite, sous l'influence de la diversification alimentaire, de la génétique, du niveau d'hygiène, des traitements médicaux reçus et de l'environnement, la composition du microbiote intestinal va évoluer quantitativement et qualitativement pendant les premières années de vie pour enfin se stabiliser. (10)

2.3.4 Fonctions du microbiote

Le microbiote intestinal assure son propre métabolisme en puisant dans nos aliments et notamment les fibres. Dans le même temps, les micro-organismes jouent un rôle direct dans la digestion :

- ✓ ils assurent la fermentation des substrats et résidus alimentaires non digestibles
- ✓ ils facilitent l'assimilation des nutriments grâce à un ensemble d'enzymes dont l'organisme n'est pas pourvu
- ✓ ils assurent l'hydrolyse de l'amidon, de la cellulose, des polysaccharides ...
- ✓ ils participent à la synthèse de certaines vitamines (vitamines K, B12, B8)
- ✓ ils régulent plusieurs voies métaboliques : absorption des acides gras, du calcium, du magnésium ...

De plus, le microbiote participe pleinement aux fonctions du système immunitaire intestinal : il est indispensable au rôle de barrière de la paroi intestinale qui est soumise dès la naissance à un flot d'antigènes alimentaires ou microbiens.

Ainsi des bactéries comme *Escherichia coli* luttent directement contre la colonisation du tube digestif par des espèces pathogènes, par phénomène de compétition et par production de substances bactéricides. D'ailleurs, dès les premières années de vie, le microbiote est nécessaire pour que l'immunité intestinale apprenne à distinguer les espèces *amies* (commensales) des espèces pathogènes. (10)

2.3.5 Microbiote et inflammation

L'inflammation, élément important, est étroitement corrélée à l'immunité. En effet il existe à la fois un niveau physiologique d'inflammation indispensable qui contrôle notamment le microbiote, et dans le même temps des réactions inflammatoires importantes déclenchées en présence d'agents pathogènes. Ce dernier mécanisme reposant notamment sur la présence de composants bactériens inflammatoires comme les Lipopolysaccharides (LPS) présents à la surface de certaines bactéries (Gramm -). Ces antigènes provoquent une réaction immunitaire de la part des macrophages intestinaux, produisant alors des médiateurs pro-inflammatoires tels que les cytokines. Ceux-ci à leur tour, déclenchent une inflammation locale et augmentent la perméabilité de la paroi intestinale. Les LPS peuvent alors traverser cette paroi, passer dans la circulation sanguine et provoquer un phénomène inflammatoire dans d'autres tissus cibles. Les MICI sont donc liées à une activation inappropriée du système immunitaire intestinal. La preuve en est qu'une amélioration des symptômes des patients se fait sous traitement antibiotique, ou encore par les disparitions de lésions inflammatoires intestinales chez des personnes dont la paroi intestinale n'est plus en contact avec les fèces et leurs bactéries (par dérivation fécale). Ces preuves permettent de suspecter le rôle du microbiote. Un déséquilibre du microbiote en espèces bactériennes pro-inflammatoire et anti-inflammatoire, tout comme la prédominance de certaines familles de bactéries (Entérobactéries, Fusobactéries), ou la raréfaction d'autres espèces (Clostridia, Faecacilbacterium) ont été décrits chez les personnes atteintes de MICI.

Pour le moment, il n'est pas possible de savoir s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de ces maladies, ni de déterminer si la dysbiose à l'origine de la maladie est innée ou consécutive à un autre facteur environnemental (alimentation, médicament ...).

Cependant une hypothèse reste avancée, la dysbiose apparait sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, mais jouerait elle-même un rôle dans l'initiation, le maintien ou la sévérité de l'inflammation, engendrant un cercle vicieux. (12)

2.4 Activation anormale du système immunitaire

De tous ces différents facteurs, il résulte une activation anormale de l'immunité dans cette maladie qui est donc considérée comme une maladie auto-immune. Elle est caractérisée par des anomalies de la réponse immunitaire innée et de la réponse immunitaire spécifique, la réponse immunitaire innée étant la première ligne de défense non spécifique et immédiate de l'organisme.

Toute une cascade de mécanismes entre en jeu associant une augmentation de la perméabilité de l'intestin notamment vis-à-vis des bactéries présentes dans le tube digestif qui sont alors capables d'induire une inflammation et d'attirer les cellules immunitaires dans la paroi intestinale. Ces cellules immunitaires spécialisées induiront une réponse spécifique contre des composants de la propre flore intestinale du malade à l'origine de l'entretien de l'inflammation de l'intestin grêle ou du colon.

De nombreux travaux ont montrés que les MICI résultaient d'une anomalie des fonctions des cellules T, en effet il existe différents acteurs intervenant dans la réponse inflammatoire et immunitaire intestinale qui sont, d'une part, les antigènes alimentaires et bactériens de la lumière intestinale et, d'autre part, les cellules de la muqueuse intestinale : cellules épithéliales, cellules de Paneth, cellules immunocompétentes de la *Lamina Propria* (macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes, etc ...).

Les lymphocytes (Ly) T CD4⁺ (ou lymphocytes T auxiliaires) sont majoritaires de la *Lamina Propria* du tube digestif où ils côtoient les lymphocytes B qui se différencient en plasmocytes et sont à l'origine de la production des IgA sécrétoires. Entre les cellules épithéliales, on trouve également quelques lymphocytes : qui sont de types CD8⁺ (cytotoxiques). Les lymphocytes T sont les plus nombreux et ceux de type Th peuvent se différencier en plusieurs sous types, parmi lesquels les lymphocytes Th1 et Th2. On peut dire que la MC est caractérisée par un phénotype plutôt de type Th1, à l'origine de la sécrétion d'interféron (IFN) et d'IL-12 et de la cascade inflammatoire avec production de TNF α , IL1 β , IL6. De ces bases est née l'idée de l'utilisation thérapeutique des anticorps anti-TNF.

Chez un sujet sain, le système immunitaire sait faire la différence entre un agent pathogène intraluminal et la flore intestinale normale. Quand il est confronté à un agent pathogène il va s'appuyer sur les mécanismes de défense inflammatoire et immunitaire pour l'éliminer. Dans la MC, l'identification par le système immunitaire intestinal d'un (ou plusieurs) micro-organismes de la flore intestinale normale comme potentiellement pathogène, du fait d'anomalies génétiques (prédisposition génétique illustrée par la présence de mutations du gène CARD15/NOD2 chez environ 20 à 30% des MC), déclenche une réponse inflammatoire et immunitaire inappropriée et persistante. (14)

Plus précisément, l'immunopathologie des maladies inflammatoires de l'intestin correspond à une cascade d'étapes immunologiques. Les produits des parois cellulaires bactériennes, tels que les protéoglycanes, la formyl-méthionyl-leucyl phénylalanine (fMLP) et les lipopolysaccharides induisent, de façon non spécifique, une intense activation des macrophages, des granulocytes et des lymphocytes.

Ainsi les bactéries, grâce à ces produits, ou par leurs toxines, jouent un rôle important dans l'initiation et la pérennisation des MICI. L'hypothèse est que ces produits des membranes bactériennes, capables de déclencher une réponse immune inflammatoire, activent, chez des sujets génétiquement prédisposés, une série d'évènements immunitaires échappant à une répression correcte. Ces facteurs déclencheraient l'activation de macrophages, conduisant à la sécrétion d'une grande quantité d'IL1, d'IL6, d'IL8 et de TNF- α . Les réactions immunologiques à médiation cellulaire qui en découlent impliquent le système immunitaire de la muqueuse, aboutissant à la destruction intestinale chronique caractéristique des MICI. (15)

2.4.1 Atteinte de la barrière épithéliale

On a pu se rendre compte que le nombre de cellules caliciformes sécrétant les mucines, qui constituent le mucus protecteur de l'épithélium intestinal, est diminué dans les MICI. Une diminution de l'expression des gènes codant pour ces mucines a pu être observée chez des patients au niveau de l'iléon et du colon. La cohésion et l'étanchéité de la muqueuse intestinale sont assurées par les jonctions cellulaires des cellules épithéliales de l'intestin. Or, dans les MICI, les protéines formant les jonctions serrées des entérocytes (occludine, cadhérines et caténines) sont elles aussi en quantités réduites. Les cellules épithéliales constituent la première ligne de défense contre l'invasion par des organismes pathogènes et sont en communication constante avec la flore luminale et sont donc capable d'identifier les composants bactériens pathogènes par leurs récepteurs aux peptides bactériens extracellulaires TLR (Toll-Like Receptor) et intracellulaires NOD2 (ou NOD2/CARD15). Elles s'activent alors afin de produire des peptides antimicrobiens (β -défensines HBD) et expriment des molécules du CMH afin d'amorcer la réponse immunitaire adaptative de la muqueuse. De plus, les cellules de Paneth, qui sont localisées à la base des cryptes intestinales, sécrètent elles aussi des peptides antimicrobiens (α -défensines ou HD) en réponse à la détection des composants bactériens pathogènes par les récepteurs TLR ou NOD. Dans ce cas, la production des HD5 et 6 est fortement augmentée dans la RCH alors qu'elle est basse dans la MC iléale. Ce défaut de synthèse de HD5 dans la MC résulterait d'un défaut de fonctionnement des cellules de Paneth causé par des mutations de NOD2. (16)

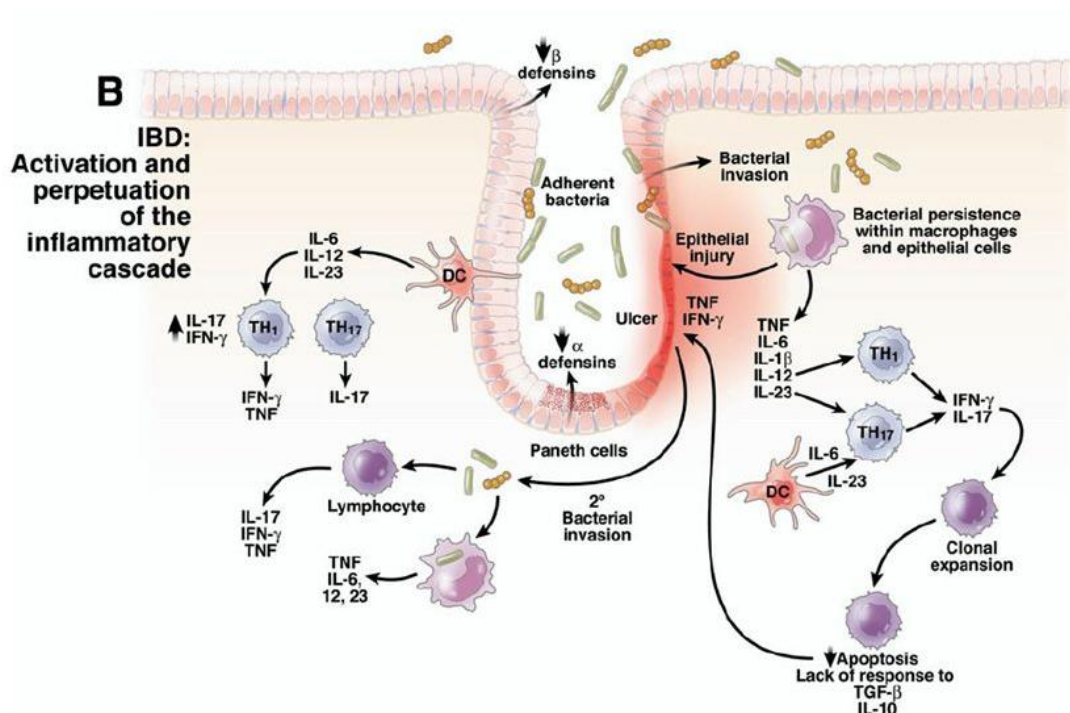
2.4.2 Dérégulation de la réponse immunitaire innée

L'affaiblissement des premières défenses de la muqueuse intestinale contribue donc à la perméabilisation de l'épithélium intestinal ; ce qui a pour conséquence l'augmentation des contacts entre les bactéries de la flore commensale et le système immunitaire muqueux. Ici encore dans la MC, ces interactions seraient facilitées par les macrophages dont le processus de sécrétion des cytokines inflammatoires serait défectueux. L'excès de telles interactions serait à l'origine d'une perte de tolérance à la flore commensale qui activerait les cellules sentinelles de l'immunité innée : les cellules dendritiques (CD) de la muqueuse, qui sont à l'interface entre les cellules épithéliales intestinales et les lymphocytes T. Dans les MICI, une activation anormale des CD est observée au niveau des sites inflammatoires et le défaut de lymphocytes Treg expliqué précédemment dans cette partie participe au développement d'une réponse immunitaire vis-à-vis de bactéries commensales normalement tolérées. Cette rupture de tolérance perpétue alors l'inflammation. Cette activation anormale des CD est la principale conséquence d'anomalies du fonctionnement des récepteurs TLR et NOD qui détectent les composants bactériens. (16)

2.4.3 Dérégulation de la réponse immunitaire adaptative

Dans les MICI, les anomalies de la réponse immunitaire innée perturbent la reconnaissance des antigènes et leur présentation aux cellules effectrices. Ainsi, la barrière intestinale est plus sensible aux infections et l'activation du système immunitaire muqueux est dérégulée. Dans les MC, les lymphocytes Th1, caractérisés par une production élevée d'IL-2 et d'IFN γ prédominent. De plus, les recherches récentes ont mis à jour une nouvelle population de cellules T appelée Th17 qui contribuerait à la prédominance de populations effectrices sur les populations régulatrices dans les MICI. Ces lymphocytes Th17 (CD4+ CD25-) produisent la cytokine pro-inflammatoire IL-17, notamment en réponse à la présence de bactéries extracellulaires. La différenciation de la population Th17 à partir des LT naïfs est induite par la co-expression d'IL-23 et de TGF β dont le rôle dans la détermination de l'équilibre entre lymphocytes Treg (anti-inflammatoires) et Th17 (pro-inflammatoires) est primordial. L'implication du gène du récepteur IL-23R dans les MICI a donc conduit à suspecter cette sous-population effectrice, ayant une forte activité inflammatoire, permet l'activation et l'accumulation locale des neutrophiles sur le site de l'inflammation tissulaire et induit la production de peptides antimicrobiens comme les HBD. (16)

FIGURE 4 : SCHEMA RECAPITULATIF SUR L'ALTERATION DE L'IMMUNITE DANS LA MC



Pour conclure, outre l'inflammation, l'infiltration de cellules immunitaires dans la muqueuse intestinale et à proximité de terminaisons nerveuses entériques conduit à des contacts neuro-immunitaires directs. Ces interactions provoquent l'activation des afférences viscérales provoquant des douleurs abdominales consécutives à l'inflammation. Ces données ont permis le développement de nouvelles thérapeutiques régulant l'activation de la réponse immunitaire cellulaire et l'inflammation (anticorps dirigés contre les cytokines et leurs récepteurs, anticorps bloquant les molécules de costimulation des lymphocytes ...), qui complètent les traitements anti-inflammatoires classiques à base de corticostéroïdes et d'acides 5-amino-salicylés. Ces différents traitements vont donc être décrits plus précisément dans la partie suivante de ce travail.

**DEUXIEME PARTIE : LES DIFFERENTS
TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE
CROHN**

I. Principes généraux

Actuellement il n'existe pas de traitement curatif de la MC, en effet, l'objectif principal de la prise en charge de cette pathologie reste la diminution des symptômes et l'espacement des crises. La prise en charge du patient fait intervenir de très nombreux paramètres liés à la forme de la maladie et au patient lui-même. Mais elle a deux objectifs communs :

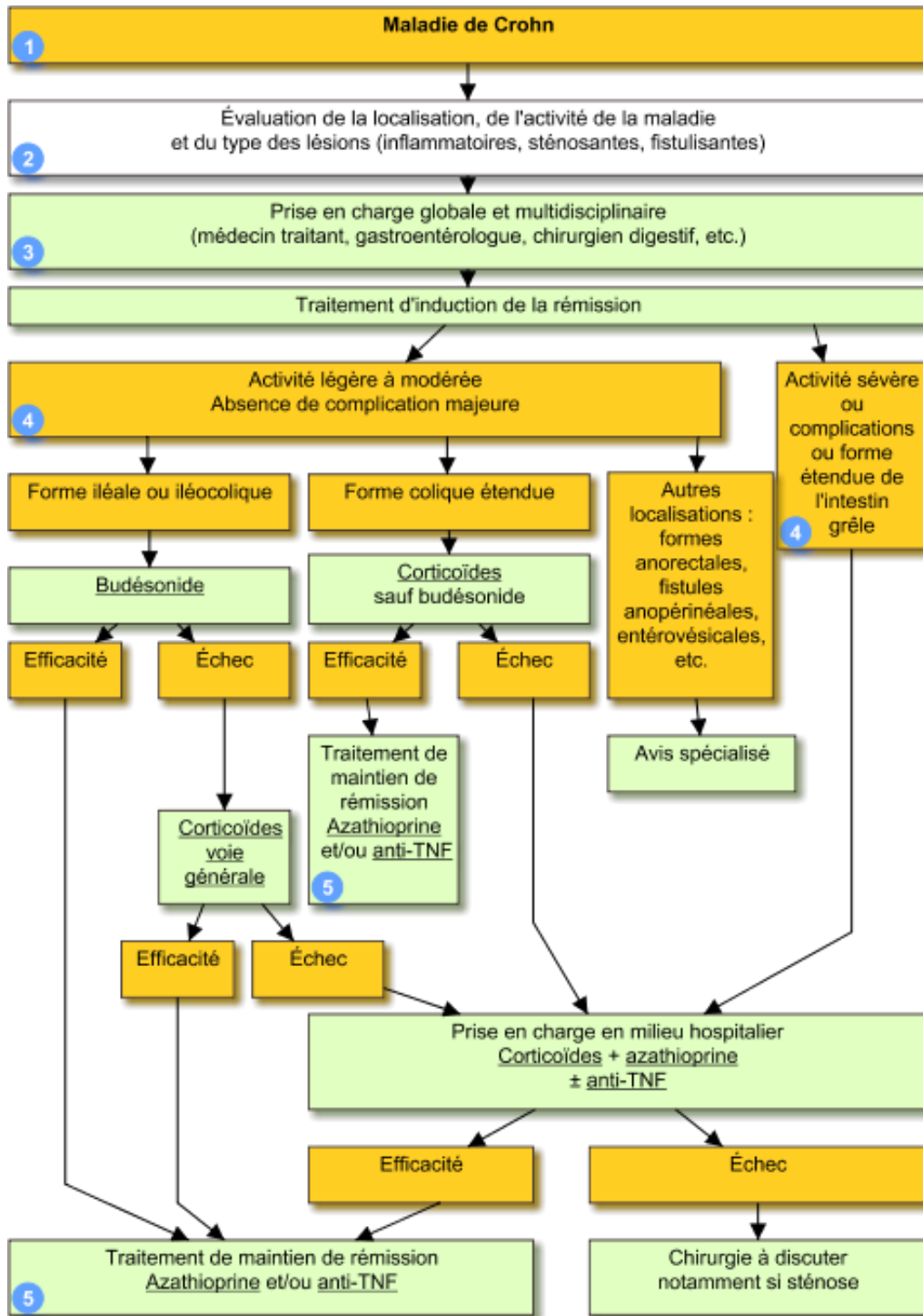
- le traitement des poussées (traitement médicamenteux et chirurgical) pour obtenir une rémission de la crise,
- les traitements d'entretien pour maintenir la rémission et prévenir les rechutes.

L'apparition de nouveaux traitements ces dernières années a modifié les objectifs de prise en charge de la maladie et permettent le plus souvent d'éliminer les symptômes sur de longues périodes afin d'améliorer la qualité de vie des patients. On voit donc émerger le concept de la cicatrisation des muqueuses qui apparaît désormais comme le nouvel objectif à atteindre. Il est plus facile à obtenir pour les patients diagnostiqués récemment et en début de maladie avec un meilleur pronostic et une diminution des complications.

La tendance actuelle est de démarrer précocement une combothérapie (association d'immunosuppresseurs aux anti-TNF afin de prévenir la formation d'anticorps anti-médicaments) chez les patients à risque d'évolution péjorative (âge jeune, nécessité d'une corticothérapie initiale, lésions ano-périnéales, formes fistulisantes, atteinte étendue du grêle).

(17) Les stratégies thérapeutiques actuelles sont représentées par l'arbre décisionnel ci-dessous (Figure 5)

FIGURE 5 : ARBRE DECISIONNEL DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MC. (18)



II. Les traitements disponibles

Quatre catégories de médicaments sont utilisées pour le traitement de base de la MC et tous ont prouvés de manière irréfutable leur efficacité :

- ✓ Les salicylés
- ✓ Les corticoïdes
- ✓ Les immunosuppresseurs
- ✓ Les biothérapies

1. Le traitement des poussées

La corticothérapie et le 5-ASA sont les principaux traitements des poussées. La corticothérapie est le traitement de première intention dans le traitement des poussées modérées à sévères de la MC mais reste inefficace pour maintenir une rémission clinique. Les dérivés salicylés quant à eux ont des indications limitées dans la MC mais peuvent être prescrits en chimio-prévention du cancer colorectal chez les patients à risque.

1.1 Les dérivés salicylés

1.1.1 Acide 5-aminosalicylique (ou 5-ASA) : Mésalazine

➤ *Propriétés et mécanisme d'action*

L'acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA est la partie active de la sulfasalazine et agit au niveau colique par des mécanismes multiples encore mal élucidés (action immunosuppressive, anti-inflammatoire et sur la synthèse des prostaglandines) : il a une efficacité équivalente à la sulfasalazine et doit lui être préféré car sa tolérance est meilleure (notamment sans les effets indésirables des sulfamides). Ils sont indiqués dans la MC en poussée évolutive et en traitement d'entretien. (DOROSZ 2017)

Ces médicaments exercent donc une action antiinflammatoire directe et locale sur les muqueuses intestinales et coliques par une inhibition de la cyclo-oxygénase et de la lipo-oxygénase.

Les autres mécanismes d'action évoqués sont :

- ✓ L'inhibition du TNF,
- ✓ L'inhibition du NO (monoxyde d'azote, médiateur neurotransmetteur),
- ✓ L'inhibition du PAF (Platelet Activating Factor), médiateur de l'hypersensibilité immédiate,
- ✓ La captation des radicaux libres,
- ✓ La réduction de la libération d'IL1 et 2. (19)

➤ **Les spécialités disponibles**

TABLEAU 2 : DERIVES AMINO-SALYCILES UTILISES DANS LA MC (20 ET 21)

Spécialités et galéniques	Indications	Posologies
FIVASA® Cp à 400 ou 800 mg (enrobage gastro résistant)	Traitement d'entretien	2,4 g par jour en 1 ou plusieurs prises
PENTASA® Cp à 500 mg et 1 g ; sachets à 1 et 2 g	Traitement d'attaque	4 g par jour à répartir en 2 ou 4 prises au cours des repas sur 4 à 16 semaines
	Traitement d'entretien	2 g par jour en 1 ou 2 prises au cours des repas
ROWASA® Cp à 250 et 500 mg (enrobage gastro résistant)	Traitement d'entretien	1,5 à 2 g par jour à répartir en 3 à 4 prises au cours des repas. Durés de traitement limitée à 2 ans.

➤ **Effets indésirables et limites d'utilisation**

La mésalazine reste très bien tolérée et a des EI 2 à 3 fois moins fréquents que la sulfasalazine. Néanmoins des troubles mineurs sont observés dans 5% des cas et sont souvent transitoires (en début de traitement), on notera des céphalées, nausées et vomissement ainsi que des vertiges, une asthénie, des diarrhées et des éruptions cutanées. (DOROSZ 2017 et 19) Elle est contre indiquée en cas d'hypersensibilité connue aux salicylés et dans l'insuffisance rénale et hépatique sévère. (21)

On conseillera donc une utilisation avec prudence et sous étroite surveillance en cas d'insuffisance rénale et hépatique, en contrôlant la fonction rénale, la NFS et les enzymes hépatiques. Il faudra assurer des apports hydriques importants.

Les associations avec azathioprine et mercaptopurine sont à prendre en compte. (DOROSZ 2017)

Leur efficacité dans la MC est actuellement remise en question. En effet, les dérivés aminosalicylés ne sont plus cités dans les recommandations internationales dans la prise en charge de la MC en raison d'une perte de chance pour les patients, par rapport à l'utilisation d'autres thérapeutiques.

La mésalazine en particulier, est d'efficacité discutée dans les poussées d'intensité faible à modérée de la MC, en particulier sur les lésions de la partie terminale de l'intestin grêle et sur le colon. Pour les poussées de forte intensité, elle est considérée comme insuffisamment efficace. Selon la HAS (*Janvier 2016*), le rapport efficacité/effets indésirables (EI) de cette molécule est moyen dans le traitement d'attaque et d'entretien de la MC. (21)

1.1.2 Sulfasalazine

➤ *Propriétés et mécanisme d'action*

La sulfasalazine reste encore utilisée par certaines équipes et a constitué le chef de file des salicylés utilisés dans la MC pendant de nombreuses années. Elle comporte les mêmes propriétés que la mésalazine. Selon la HAS (*Juillet 2014*), le Service Médical Rendu (SMR) de cette molécule est considéré comme moyen dans le traitement d'attaque et d'entretien de la MC. (*DOROSZ 2017* et 18)

Elle est composée de deux molécules jointes par une liaison azoïque : la sulfapyridine (sulfamide) et le 5-ASA (mésalazine). Cette liaison est clivée par les bactéries de la partie basse du tube digestif, c'est à ce niveau que les bactéries intestinales libèrent :

- ✓ Le 5-ASA, responsable de l'activité thérapeutique, est partiellement absorbée puis éliminé dans les selles,
- ✓ D'autre part le sulfamide, responsable de la majorité des effets indésirables, est presque totalement absorbé par le côlon, puis métabolisé dans le foie et éliminé dans les urines. (19)

➤ *Les spécialités disponibles*

TABLEAU 3 : PRESENTATION DE LA SULFASALAZINE UTILISEE DANS LA MC (21)

Spécialité et galénique	Indication	Posologie
SALAZOPYRINE® Cp à 500 mg	Traitement d'attaque	4 à 6 g par jour en 3 à 6 prises régulièrement espacées.
	Traitement d'entretien	2 g par jour en 2 prises

➤ *Effets indésirables et contre-indication*

Même si les salicylés sont plutôt bien tolérés la sulfasalazine possède de nombreux EI et plus fréquents qu'avec la mésalazine.

Ils peuvent être doses dépendants, notamment nausées/vomissements, anorexie, céphalées, vertiges ou provoquer d'importantes réactions allergiques telles que le syndrome d'hypersensibilité : DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou des nécrolyses épidermiques toxiques ou encore syndrome de Lyell et de Steven-Johnson. Ces réactions d'hypersensibilité imposent l'arrêt immédiat du médicament, sa contre-indication définitive ainsi que des médicaments chimiquement similaires. Une atteinte des lignées hématologiques est aussi possible. (18)

Elle est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active, à ses métabolites, aux sulfamides ou aux salicylés.

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses pures mais quelques associations sont à utiliser avec précautions, notamment avec les AVK, et les sulfamides hypoglycémiant du fait d'un risque de potentialisation. (*DOROSZ 2017 et 21*)

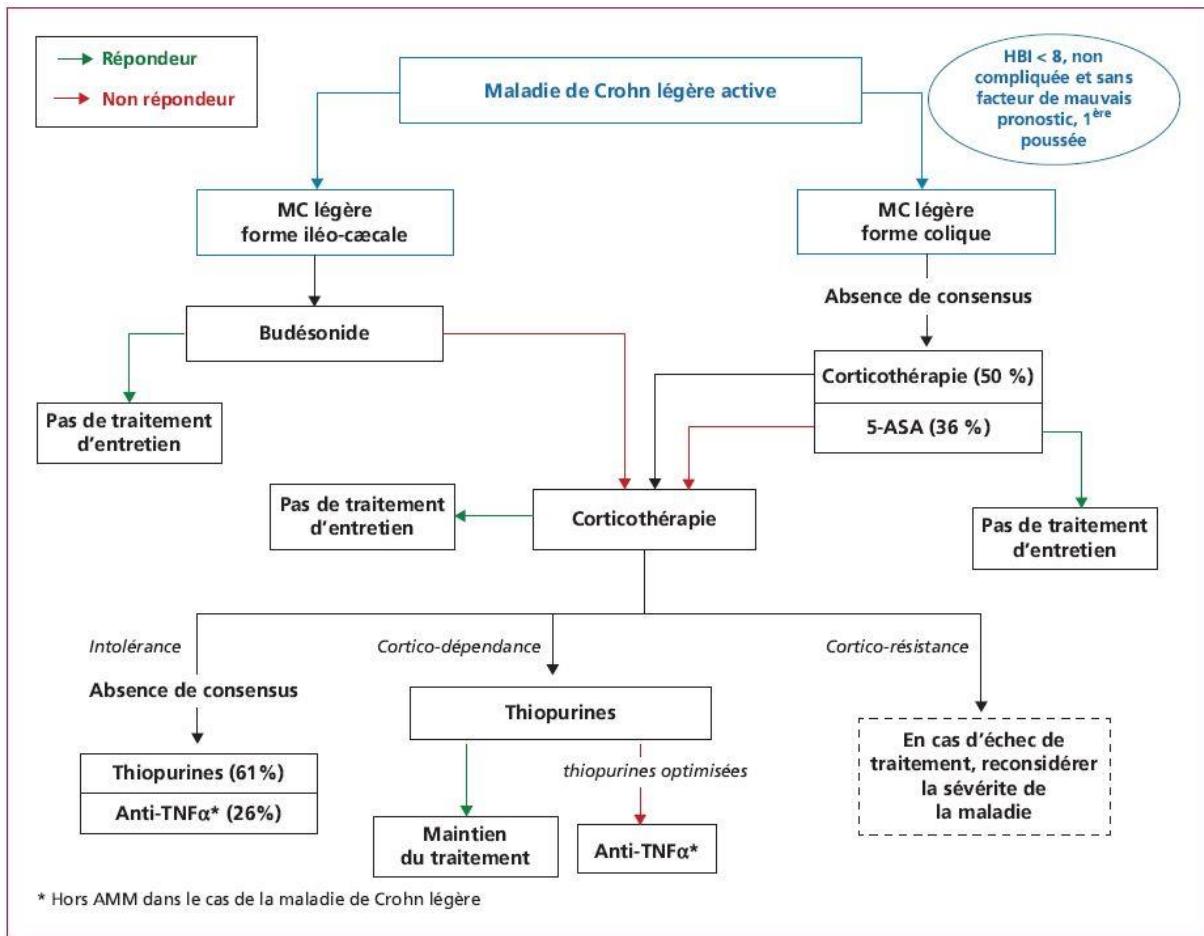
1.2. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont des médicaments dérivés de la cortisone, hormone naturellement sécrétée dans l'organisme par les glandes surrénales. Ils ont une action anti-inflammatoire puissante et deux catégories sont utilisées :

- ✓ Les corticoïdes classiques
- ✓ Les corticoïdes ayant essentiellement une action locale intestinale. (22)

Ils peuvent être utilisés dans le traitement d'induction de la rémission des poussées de la MC. Ils permettent une régression rapide des symptômes dans 60 à 90% des cas, selon la posologie utilisée et ne doivent pas être poursuivis au-delà de 2 à 4 semaines en cas d'absence d'efficacité. (20) Ce sont des molécules très actives mais présentant de nombreux effets indésirables et en raison d'une cortico-dépendance et résistance elles ne sont à utiliser que sur de courtes périodes.

FIGURE 6 : ALGORITHME APPROUVE POUR LE TRAITEMENT DE LA MC LEGERE ACTIVE (23)



2.1.1 Corticoïdes classiques d'action systémique

➤ *Généralités et stratégie thérapeutique*

Ces médicaments par voie orale sont le traitement de 1^{ère} intention de choix pour traiter les crises. Ils permettent une amélioration des symptômes dont : une diminution des douleurs et de la diarrhée ainsi qu'une amélioration de l'état général. Le traitement peut être poursuivi plusieurs semaines et l'arrêt du traitement doit se faire progressivement. La durée du traitement et la décroissance des posologies sont définies en fonction des symptômes persistants et de la gravité de la dénutrition éventuelle. (20 et 22)

➤ *Mécanisme d'action*

Ils ont principalement des effets anti-inflammatoires, immunosuppresseurs qui sont les effets recherchés pour le traitement de la MC, mais aussi sur le métabolisme et sur le système nerveux central.

- Effets anti-inflammatoires

Les corticoïdes agissent à différentes étapes de la réaction inflammatoire :

- ✓ Ils bloquent la réaction en inhibant l'augmentation de la perméabilité capillaire et permettent ainsi une régression de l'œdème et la diminution de la libération, dans les tissus, de diverses substances vaso-actives,
- ✓ Ils diminuent l'adhésion des macrophages et des granulocytes à l'endothélium capillaire lésé,
- ✓ Ils inhibent la production de facteurs chimiotactiques qui favorisent la migration des cellules,
- ✓ Ils interfèrent avec la phagocytose des antigènes par les macrophages et leur digestion intracellulaire.

Mais le mécanisme d'action élucidé est le blocage de la libération d'acide arachidonique, à partir des phospholipides membranaires par inhibition de la phospholipase A2 entraînant une inhibition de la production des prostaglandines.

- ✓ Effets immunosuppresseurs

Ici ils affectent surtout la réponse immunitaire de type cellulaire (LyT) et de façon moindre la réponse immunitaire humorale (LyB). Ainsi ils inhibent la production d'IL1, 2 et d'IFN γ . (19)

➤ *Les différentes spécialités disponibles*

TABLEAU 4 : LES CORTICOÏDES CLASSIQUES PAR VOIE ORALE UTILISES DANS LA MC (DOROSZ 2017 ET 21)

DCI	Spécialités	Présentations	Equivalence de doses
Bétaméthasone	CELESTENE®	Cp effervescents à 0,5 mg Solution buvable en gouttes à 0,05%	0,75 mg
	BETNESOL®	Cp dispersibles à 2 mg	
Dexaméthasone	DECTANCYL®	Cp à 0,5 mg	0,75 mg
Méthylprednisolone	MEDROL®	Cp à 4 et 16 mg	4 mg
Prednisolone	SOLUPRED®	Cp effervescents ou orodispersibles à 5 et 20 mg Solution buvable à 1 mg/mL	5 mg
Prednisone	CORTANCYL®	Cp à 1, 5 ou 20 mg	5 mg

La posologie peut varier selon la sévérité de l'atteinte mais le traitement initial dans le traitement d'attaque chez un adulte est de l'ordre de 0,5 à 1 mg/kg par jour en équivalent prednisone, soit 0,05 à 0,2 mg/kg /j de bétaméthasone ou dexaméthasone, soit 0,3 à 1 mg/kg/j de méthylprednisolone et se fera en une prise unique le matin au cours d'un repas. En cas de maladie sévère, le schéma le plus fréquemment utilisé comporte une période initiale de 3 semaines au maximum avec 40 à 80 mg de prednisone ou prednisolone par jour.

➤ *Effets indésirables et contre-indication*

Les effets indésirables de la corticothérapie par voie générale sont assez nombreux. En général ils apparaissent à doses importantes ou après un traitement prolongé sur plusieurs mois. On notera une prise de poids, le plus souvent redouté par les patients, elle est due principalement à une augmentation de l'appétit et à son effet sur les graisses, et à la rétention hydrosodée.

Ils peuvent être de plusieurs types : désordres hydroélectrolytiques, troubles endocriniens et métaboliques, troubles musculosquelettiques, troubles digestifs, troubles cutanés, troubles neuropsychiques et troubles oculaires. (21)

Ils sont contre-indiqués dans les états psychotiques non contrôlés.

Une surveillance particulière est nécessaire en cas d'antécédents d'ulcères gastroduodénaux, de traitement par anticoagulants ou par antidiabétiques en raison d'interactions possibles. Un régime diététique global devra être adapté en cas de dénutrition marquée avec l'aide d'un diététicien. Il devra prendre en compte le traitement par corticoïdes. Si les troubles sont modérés, on associera un régime pauvre en sucres d'absorption rapide, réduit en sel et riche en protides. Une prise de calcium et de vitamine D est nécessaire dans les traitements prolongés afin de prévenir la déminéralisation osseuse.

Enfin, les vaccins « vivants » (comme par exemple la rubéole, la rougeole, la fièvre jaune) sont interdits en raison que les corticoïdes diminuent significativement les défenses immunitaires et sensibilisent le patient aux infections. (21, 22)

➤ *Limites d'utilisation*

Lorsqu'un traitement par corticothérapie se fait au long cours on pourra voir apparaître :

- ✓ **Une cortico-résistance** : patient gardant une maladie active malgré une corticothérapie jusqu'à 0,75 mg/kg/j pendant une période de 4 semaines
- ✓ **Une cortico-dépendance** : patient étant, soit dans l'incapacité de réduire les corticoïdes sous l'équivalent de 10 mg/j de prednisolone (ou sous 3 mg/j de budésonide) dans les 3 mois suivant l'initiation du traitement, sans rechute de MC active ; soit qui rechute dans les 3 mois suivant l'arrêt des corticoïdes. (23)
- ✓ **Un sevrage est nécessaire** car le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable. C'est pourquoi le sevrage doit se faire progressivement et par paliers, en raison du risque de rechute, en moyenne la dose sera réduite de 10% tous les 8 à 15 jours. Lors de la décroissance des doses, à la posologie de 5 à 7 mg d'équivalent prednisone, il est souhaitable de remplacer le corticoïde par 20 mg/j d'hydrocortisone jusqu'à la reprise de la fonction corticotrope. Pour une cure courte de moins de 10 jours, l'arrêt ne nécessite pas de décroissance. (21)

De plus, cette année 2019 est marquée par des ruptures au niveau des laboratoires, appelés plus communément « **manquant fabricant** », notamment pour les corticoïdes dont la prednisolone et la prednisone traduisant de gros problèmes pour les patients ainsi que pour les médecins, les obligeant à adapter les traitements au risque de les déséquilibrer.

2.1.2 Corticoïdes classiques par voie rectale

Ils sont préférentiellement indiqués dans les formes rectales ou avec atteinte du côlon gauche. De même que pour les corticoïdes par voie orale le traitement doit être bref, sans dépasser 2 semaines, afin d'éviter une surexposition aux corticoïdes et le risque d'insuffisance surrénale aiguë en cas d'utilisation prolongée et de sevrage brutal.

TABLEAU 5 : CORTICOÏDES PAR VOIE RECTALE UTILISES DANS LA MC (DOROSZ 2017)

DCI	Spécialités et galéniques
Bétaméthasone	BETNESOL® solution rectale à 5 mg/100mL
Hydrocortisone	COLOFOAM® mousse rectale à 10%

La posologie est d'un lavement par jour et de préférence le soir au coucher afin de garder le lavement le plus longtemps possible. On conseillera au malade de se coucher sur le côté au moment de l'introduction.

Il existe de possibles effets indésirables comme un risque de surinfection locale, surtout dans les poussées aiguës. Les risques d'effets systémiques avec une utilisation par voie locale sont beaucoup plus faibles.

Ils sont contre-indiqués en cas d'abcès, de perforation, d'anastomose intestinale récente ou de fistule extensive. (21)

2.1.3 Le budésonide

➤ *Généralités et mécanisme d'action*

C'est un corticoïde d'action iléale prépondérante, aussi administré par voie orale.

Il possède un mode d'action semblable à celui des glucocorticoïdes et se caractérise par sa forte affinité aux récepteurs spécifiques des glucocorticoïdes (15 fois plus importante que la prednisone).

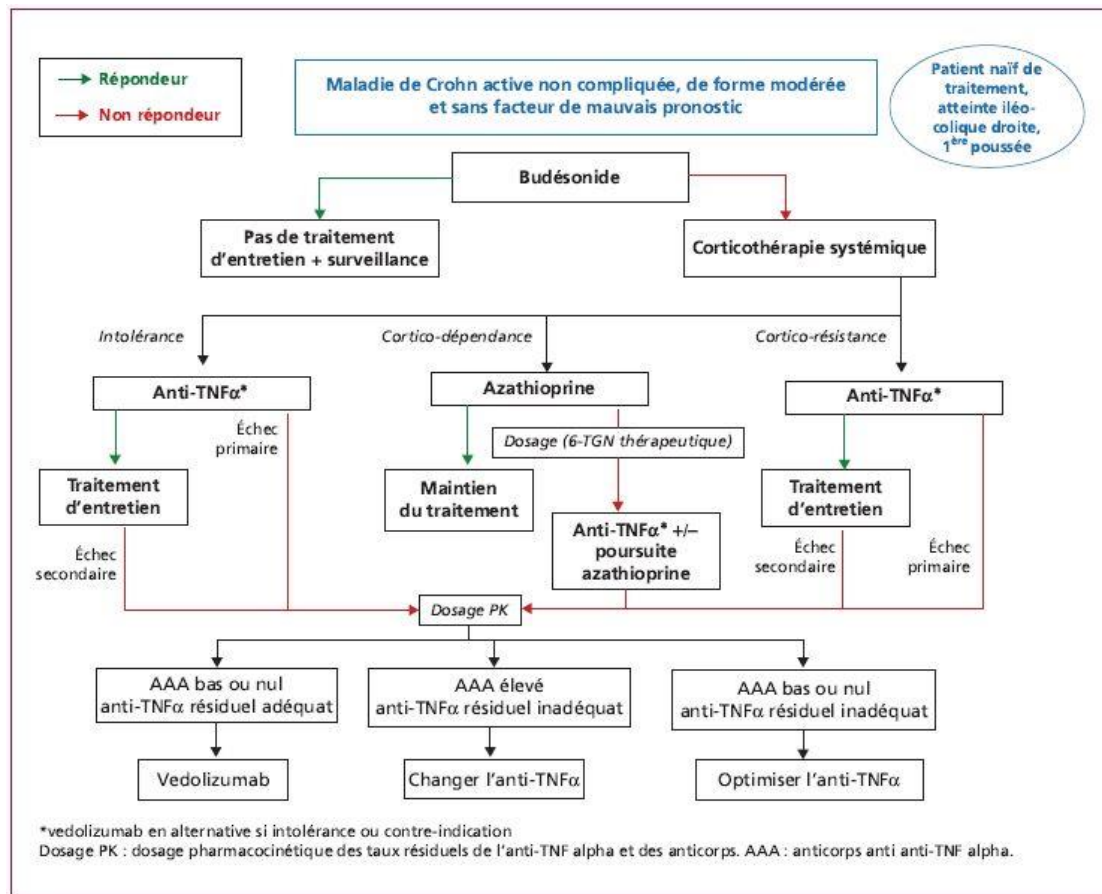
Il subit une forte métabolisation hépatique dès son premier passage expliquant un faible passage systémique et une faible biodisponibilité de 10% qui serait potentiellement un facteur de bonne tolérance. (19) Il possède donc moins d'effets secondaires que les autres corticoïdes.

➤ *Utilisation*

Il existe deux spécialités contenant du budésonide : Entocort® et Mikicort®. Elles se présentent sous forme de gélules gastro-résistantes de 3 mg, ces gélules sont conçues pour libérer le médicament au niveau de l'iléon et du début du gros intestin (côlon ascendant ou côlon droit). Ils sont utilisés dans le traitement d'attaque de la MC d'intensité légère à modérée. L'Entocort® est également utilisé en prolongation de la rémission de la MC après traitement d'attaque, ainsi que dans le traitement d'entretien de la MC, en l'attente d'un traitement immunosuppresseur ou en substitution de la prednisolone chez les patients cortico-dépendants à des doses ≤ 30 mg de prednisolone ou équivalent.

La posologie la plus souvent employée dans le traitement d'attaque est de 3 gélules (soit 9 mg/j) en une prise unique le matin ou 1 gélule 3 fois par jour 30 minutes avant les repas pour le Mikicort® pendant 8 semaines, le traitement ne sera pas arrêté brutalement mais progressivement diminué. Dans le cas du traitement d'entretien ou en prolongation de la rémission de la MC la dose recommandée est de 2 gélules (soit 6 mg/j) en une seule prise le matin pour une durée maximale de 9 mois. (21) La figure ci-dessous représente l'utilisation de cette molécule dans la stratégie thérapeutique actuelle.

FIGURE 7 : ALGORITHME APPROUVE POUR LE TRAITEMENT DE LA MC ACTIVE NON COMPLIQUEE (23)



➤ **Effets indésirables et précautions d'emploi**

Dans l'ensemble, les effets indésirables potentiels restent ceux de la corticothérapie systémique. Ils sont moins marqués qu'avec les autres corticoïdes oraux mais il convient de suivre les recommandations générales des corticoïdes. (24)

Mikicort® est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique grave. (25)

2. Les traitements d'entretien

Afin de remplacer l'utilisation des corticoïdes, ayant de trop nombreux effets indésirables et des problèmes de tolérance au long cours dans le traitement des récidives, des traitements par immunosuppresseurs, biothérapies ou en combothérapie peuvent être mis en place en entretien.

2.1 Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont des médicaments diminuant les réactions du système immunitaire et qui empêchent les multiplications cellulaires (antimitotiques). Ils sont de plus en plus utilisés dans les MICI. Habituellement utilisés dans le traitement des greffes ou dans certains cancers, leur prescription dans les MICI peut inquiéter le patient. Ils sont la base du traitement d'entretien de la MC et ont un délai d'action de quelques mois avant d'atteindre leur pleine efficacité. (26)

2.1.1 Azathioprine

➤ *Généralités*

L'azathioprine est un immunodépresseur à action cytotoxique de la famille des analogues des bases puriques (dérivé nitro-imidazolé de la mercaptopurine dont l'effet immunodépresseur semble plus important que celui de la mercaptopurine) agissant principalement sur les Ly T mais aussi sur l'ensemble des cellules hématopoïétiques. (D'après DOROSZ)

Il se convertit rapidement en 6-mercaptopurine à près de 90% dans les érythrocytes par un mécanisme enzymatique non saturable. Pour être cytotoxique, la 6-mercaptopurine est transformée dans la cellule, par voie enzymatique, en métabolites actifs : les nucléotides thioguanidiques (ou 6-TGN) qui sont aussi cytotoxiques (hématotoxiques) et en métabolites inactifs hépatotoxiques, par la thiopurine méthyltransférase (TPMT). Les dérivés 6-TGN sont les principaux responsables de l'activité immunosuppressive de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine : effet antagoniste sur la biosynthèse des acides nucléiques lors de la prolifération des cellules de la réponse immunitaire, réponse qui est ainsi inhibée. (19)

➤ *Spécialités disponibles*

Il existe 2 spécialités disponibles l'Imurel® (Azathioprine) et le Purinéthol® (6-mercaptopurine).

Ils sont indiqués dans la MC modérée à sévère pour les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire et une réponse complète (rémission sans corticoïdes) ou incomplète (rémission avec une dose de corticoïdes plus faible de corticodépendance initiale) est obtenue dans 40 à 70% des cas. La réponse de ces médicaments est souvent lente, en moyenne 3 mois et parfois plus. Ils ne sont donc pas utilisés pour résoudre des situations urgentes.

L'action de ces deux médicaments est considérée comme équivalente (mais la dose administrée est différente). En France on utilise plutôt l'Imurel® car le laboratoire a fait des démarches afin d'obtenir une indication spécifique, auprès des autorités de santé, dans la MC alors que cela n'a pas été fait pour le Purinéthol®. Ce dernier pouvant néanmoins être utilisé hors-AMM à la place de l'Imurel®. (27)

Habituellement les posologies utilisées sont de 2 à 2,5mg/kg/j, sans dépasser 150mg, et doit être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique pour l'Imurel® et de 1 à 1,5mg/kg/j pour le Purinéthol®. La posologie d'entretien sera réduite au minimum compatible avec le maintien de l'efficacité. Si aucune amélioration de l'état du patient n'intervient dans un délai de 6 mois, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Si le traitement est efficace et bien toléré les spécialistes considèrent que la durée optimale du traitement (même si elle n'est pas connue) doit être prolongée au minimum plusieurs années. (20, 21, 28)

➤ ***Effets indésirables et précautions d'emploi***

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature hématologiques (leucopénie, myélosuppression, thrombopénie...) et gastrointestinaux (nausées, pancréatite, hépatite...). Ils sont doses-dépendants et réversibles après l'arrêt du traitement. Mais d'autres effets plus rares peuvent aussi intervenir telles que : des réactions d'intolérance (fièvre, éruptions, douleurs, diarrhées...) survenant presque toujours dans le premier mois de traitement ; une atteinte du foie (hépatite le plus souvent cytolytique) ne donnant le plus souvent aucuns symptômes ; une survenue d'infections telles que des infections généralisées, pneumonie, infection urinaire ou encore des infections à CMV (CytoMégaloVirus). (D'après DOROSZ, 19, 21, 26)

En raison de l'hématotoxicité de l'Imurel®, une surveillance de l'hémogramme et donc de la NFS (Numération de la Formule Sanguine) est nécessaire une fois par semaine pendant le premier mois de traitement puis une fois par mois pendant 3 mois et enfin une fois tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement et la posologie d'entretien devra être réduite au minimum en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique du patient. De même, un bilan hépatique doit être effectué avant le début du traitement et une surveillance de la fonction hépatique doit être réalisée mensuellement pendant les 3 premiers mois de traitement puis tous les 3 mois par la suite.

Comme avec tous les immunosuppresseurs les vaccins vivants sont contre-indiqués. Enfin, en raison des données de toxicologie préclinique (notamment la génotoxicité), des mesures contraceptives adéquates sont recommandées jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement, et tous les patients doivent être informés de l'intérêt de discuter de façon anticipée avec leur médecin en cas de projet de grossesse. (21, 26, 27)

2.1.2 Methotrexate

➤ Généralités

Le méthotrexate est un agent antifolique agissant comme un antimétabolite. Son principal mode d'action est une inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR), enzyme qui permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques, nécessaires à la synthèse de l'ADN. A faible dose (5 à 25 mg par semaine) il agit par ses propriétés anti-inflammatoires (diminution de la production des cytokines), à fortes doses, il agit par ses effets antiprolifératifs et immunosuppresseurs liés à l'inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase.

Son efficacité est bien démontrée dans la MC. Il est habituellement réservé aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile de cette maladie (rechutes fréquentes, poussées sévères, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères, association au Rémicade®...). Une réponse complète (rémission sans corticoïdes) est obtenue dans 40% des cas et est souvent lente et ne convient pas pour résoudre une situation urgente. (19, 20)

D'après la commission de transparence de l'HAS de Janvier 2018, le méthotrexate possède une AMM en monothérapie ou en association aux corticoïdes dans les formes légères à modérées de la MC, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines. Mais le laboratoire ne demande pas l'inscription des spécialités Imeth® dans cette indication et rappelle de ce fait que ces spécialités ne sont pas remboursables et ne sont pas agréées aux collectivités dans cette indication. (D'après HAS, 21)

➤ *Posologie*

Le méthotrexate se présente sous une forme injectable par voie intramusculaire (IM) ou sous cutanée (SC), le rythme des injections étant d'une par semaine. La voie orale semble moins efficace, peut-être du fait d'une mauvaise absorption et est moins souvent utilisée chez les patients atteints de MICI. La dose prescrite est en général d'une injection de 25mg une fois par semaine en initiation de traitement avec une réponse au traitement attendue après 8 à 12 semaines. La dose peut par la suite être diminuée à 20mg/semaine, puis à 15mg/semaine qui correspond à la dose minimale pour la poursuite du traitement.

On y associe une prise orale de 5mg d'acide folique, entre les prises de méthotrexate, afin d'améliorer la tolérance (réduction de la fréquence de certains EI comme la cytolyse hépatique, la stomatite, les nausées et diarrhées) mais aussi compenser l'action anti-folique du méthotrexate. (20, 21)

➤ *Effets indésirables et précautions d'emploi*

La fréquence et la sévérité des effets indésirables dépendent de la posologie et de la fréquence d'administration. La plupart de ces effets indésirables sont réversibles s'ils sont identifiés précocement.

La toxicité du méthotrexate est principalement hépatique (fibrose hépatique), les autres effets observés dans les MICI sont le plus souvent bénins comme des troubles digestifs des éruptions, des céphalées, sensations vertigineuses, de la fatigue...

D'autres complications plus sévères ont été rapportées comme : des affections hématologiques et lymphatiques, des affections du système immunitaire et des affections respiratoires. (21)

La prise de méthotrexate nécessite une surveillance biologique régulière.

- ✓ On mesure régulièrement le taux des transaminases (ASAT et ALAT) et des gamma-GT (enzymes du foie). Les transaminases peuvent augmenter dans les 48h après l'injection, il est donc préférable de faire un dosage à distance de l'injection (1 à 2 jours avant l'injection suivante). Le traitement ne peut être instauré ou doit être arrêté en cas de présence ou d'apparition d'une quelconque anomalie des résultats d'analyse de la fonction hépatique ou de la biopsie hépatique.
- ✓ On surveille la NFS toutes les semaines pendant le 1^{er} mois de traitement puis tous les mois pendant 2 mois puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement.

Toute chute importante du nombre de leucocytes ou de plaquettes impose l'arrêt immédiat du médicament et l'instauration d'un traitement symptomatique adéquat.

- ✓ Aussi un examen de la cavité buccale et de la gorge à la recherche de modification des muqueuses.
- ✓ Enfin, le méthotrexate a des effets embryotoxiques et provoque des avortements et des anomalies fœtales. Par conséquent, l'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser cette molécule. Pour les femmes en âge de procréer, elles doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et au moins pendant les 6 mois suivant l'arrêt. Toute grossesse survenant dans un couple où l'un des partenaires est traité par méthotrexate, ou ayant arrêté ce médicament depuis moins de 3 mois pour l'homme, doit conduire la femme à consulter immédiatement son médecin, car une intervention thérapeutique de la grossesse doit être envisagée. (19, 20, 21)

Le méthotrexate est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, d'atteinte hépatique sévère, mais aussi en cas d'insuffisance respiratoire chronique ou d'allergies à l'un des constituants. Comme pour tous les immunosuppresseurs, les vaccins vivants atténués sont aussi contre-indiqués.

De nombreuses interactions médicamenteuses peuvent survenir, notamment avec la prise de médicaments néphrotoxiques, hépatotoxiques et hématotoxiques mais aussi les médicaments anticonvulsivants. (21)

3. Les biothérapies

Les biothérapies sont un ensemble de thérapeutiques basées sur l'utilisation de molécules conçues à partir d'un organisme vivant ou de ses produits. Plus précisément, elles utilisent soit des organismes vivants tels que les levures, les ferments ou encore certains microbes, gènes ; soit des substances (ou mimétiques) prélevées sur des organismes vivants c'est-à-dire les hormones, anticorps, interleukines. (29)

Au cours des années 1990, le développement des biothérapies (ou thérapies biologiques ciblées) a révolutionné la prise en charge des patients atteints de MICI qui ont résisté au traitement médical standard. Il a depuis été démontré que les anti-TNF (anti-TumorNecrosisFactor) diminuaient le recours à la chirurgie, réduisaient le nombre d'hospitalisations, permettaient un sevrage des corticoïdes et une cicatrisation muqueuse endoscopique et amélioraient la qualité de vie des malades. De plus, l'utilisation des biothérapies entraîne une rémission durable de la maladie chez environ un tiers des malades après un an de traitement. Les molécules anti-TNF sont les molécules les plus puissantes à notre disposition pour traiter ces patients ; le TNF est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle clé dans la pathogénie de la MC. (30) En effet, ces médicaments sont des anticorps monoclonaux complètement ou partiellement humanisés, ou des protéines chimériques se comportant comme des récepteurs solubles du TNF α sérique, ce qui va permettre de contrôler l'inflammation et donc l'évolution de ces pathologies. Les anticorps monoclonaux dont les anti-TNF α sont réservés aux formes sévères de ces affections en cas d'échec des traitements de fond classiques et doivent être administrés au long cours par perfusions intra-veineuses (IV) ou injections sous-cutanées (SC) en association ou en monothérapie. (31)

En 2019, 4 anticorps monoclonaux ont une AMM en France dans les MICI : l'infliximab, l'adalimumab, le vedolizumab, et l'ustekinumab. Bien que ces molécules soient récentes, leur prescription s'est rapidement étendue notamment dans la MC mais à l'inverse, plusieurs facteurs semblent limiter une prescription encore plus large des anticorps et notamment des anti-TNF au cours des MICI : leur prix, la durée de traitement qui demeure encore inconnue, mais surtout les effets indésirables potentiels étant redoutés par les malades et parfois même par leur gastroentérologue. (32) Nous verrons successivement dans cette partie les différentes molécules citées précédemment.

4.1 Infliximab (AMM en 2000)

4.1.1 Généralités et mécanisme d'action

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1, spécifiquement dirigé contre le TNF α humain, également appelé A2. Il agit en inhibant une protéine produite en excès au cours de la MC : le TNF α . Il est produit par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections. Cet anticorps monoclonal, qui est une molécule très ciblée, est produit grâce à la biotechnologie afin de neutraliser de façon spécifique le TNF α . Pour sa synthèse on utilise des cellules isolées d'origine humaine (environ 75% de la molécule) et provenant de souris (25%), ce qui aboutit à un anticorps « chimérique ». Lorsqu'il est perfusé, l'infliximab reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois avant d'être détruit. (21)

L'infliximab neutralise spécifiquement l'effet cytotoxique du TNF α , naturel et recombinant, de façon dose dépendante. Il se lie avec une très forte affinité et une grande spécificité au TNF α soluble et transmembranaire. Il a été démontré *in vivo* que l'infliximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF α humain, mécanisme aboutissant à une perte de l'activité du TNF α .

- ✓ Il bloque l'interaction du TNF α soluble avec ses récepteurs transmembranaires p55 et p75, neutralisant ainsi son activité biologique (sans neutraliser celle du TNF β , lymphotoxine possédant une homologie de structure de 30% avec le TNF α , se fixant sur ces mêmes récepteurs).
- ✓ Les cellules exprimant le TNF α transmembranaire, après liaison à l'infliximab, peuvent être détruites par le complément ou par des systèmes cellulaires. (19)

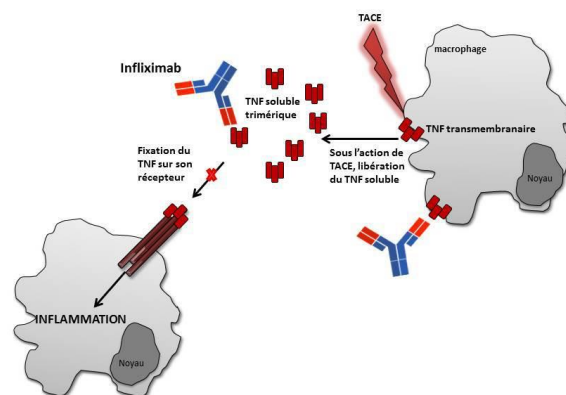


FIGURE 8 : MECANISME D'ACTION DE L'INFLIXIMAB (33)

4.1.2 Posologie, spécialités et modalités d'utilisation

L'infliximab est réservé à l'usage hospitalier et est administré selon un schéma initial dit « d'induction » de 5 mg/kg comprenant 3 perfusions IV d'une durée de 2 heures à la semaine 0 puis à la semaine 2. Chez les patients répondeurs, le traitement d'entretien peut être d'une dose supplémentaire à la semaine 6 puis toutes les 8 semaines. La posologie est ajustée au poids corporel et en cas de diminution d'efficacité, soit la dose peut être augmentée à 10 mg/kg généralement, soit l'intervalle entre 2 perfusions peut être raccourci (protocole hors-AMM (34)). Si la tolérance est bonne, la durée de perfusion peut être diminuée à 1 heure mais elle peut parfois être allongée si des phénomènes d'intolérance surviennent. En effet, avant la perfusion, afin d'en améliorer la tolérance, il est parfois administré une pré-médication (corticoïdes et/ou anti-histaminiques). Une surveillance en hôpital de jour pendant 1 à 2 heures est nécessaire après chaque perfusion.

Enfin l'infliximab peut être utilisé seul ou en association avec un traitement immunosuppresseur comme l'azathioprine, la 6-mercaptopurine ou le methotrexate. La durée de cette association étant d'au minimum 6 mois.

Il se présente sous la forme d'un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à usage unique à 100 mg, il est commercialisé depuis 1999 sous le nom de Remicade® mais depuis 2015 le brevet de l'infliximab est tombé dans le domaine public ce qui a conduit à l'arrivée de 2 biosimilaires que sont l'Inflectra® et le Remsima®. (21)

4.1.3 Effets indésirables

La plupart des effets indésirables sont de sévérité faible à modérée. Les infections des voies respiratoires hautes étaient l'EI le plus fréquent lors des études cliniques. Les EI les plus graves, associés à l'utilisation des anti-TNF, étaient une réactivation de l'hépatite B, une insuffisance cardiaque congestive (ICC), des infections graves (dont sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactions sériques (réactions d'hypersensibilité retardée), mais aussi des réactions hématologiques, un lupus érythémateux, des troubles démyélinisants, des troubles hépatobiliaires, un lymphome ... et des réactions graves à la perfusion. (DOROSZ 2017, 21)

4.1.3 Précautions d'emploi et surveillance

Avant de débiter le traitement par infliximab, le médecin doit s'assurer en particulier :

- ✓ De l'absence d'infections, sachant que le TNF α participe à la lutte contre les infections, l'administration d'un anti-TNF pourrait aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive. La MC peut faciliter les abcès et il est important de s'assurer qu'on n'a pas méconnu cette complication, notamment en cas de fistule. On recherche de même des infections dont on n'aurait pas fait le diagnostic. On réalise des tests sanguins à la recherche d'une infection par le virus de l'hépatite B et du VIH (on pourra faire des recherches des virus hépatite C, EBV et CMV). On s'assure également qu'il n'y a pas de signes en faveur d'une tuberculose passée inaperçue
- ✓ De l'absence de maladie cardiaque sévère
- ✓ De l'absence de cancer au cours des 5 dernières années
- ✓ De l'absence de certaines maladies neurologiques (névrite optique, Sclérose En Plaque) en effet de rares cas ont été signalés lors d'un traitement anti-TNF

Durant le traitement, ces mêmes points devront être surveillés et le traitement devra être interrompu au moindre risque. (*D'après DOROSZ, 21*)

4.1.4 Contre-indication et interaction médicamenteuse

L'infliximab est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou aux protéines murines mais aussi en cas d'infections sévères ou cardiaques comme citées précédemment. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée, cependant il est recommandé de ne pas administrer de façon concomitante des vaccins vivants et des agents infectieux thérapeutiques avec l'infliximab. (21)

4.2 Adalimumab (AMM en 2007)

4.2.1 Généralités et mécanisme d'action

L'adalimumab est un anticorps monoclonal, neutralisant de façon spécifique le TNF α . Cet anticorps est humanisé, ainsi pour sa synthèse on utilise des cellules isolées d'origine humaine. Après injection d'adalimumab, celui-ci reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois avant d'être détruit. Le mécanisme d'action de l'adalimumab reste principalement le même que celui de l'infliximab, en effet, il se lie spécifiquement au TNF dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF : p55 et p75 situés à la surface cellulaire.

De plus, il module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1 et ICAM-1). (21)

Il est indiqué dans le traitement de la MC active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. (D'après HAS)

4.2.2 Posologie, spécialité et modalités d'utilisation

L'adalimumab est commercialisé sous le nom d'Humira® et est disponible en seringue préremplie à 20mg, en flacon à 40mg, en seringue préremplie et en stylo prérempli à 40mg et en seringue et stylo prérempli à 80mg en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. Il existe également des biosimilaires de cette molécule, on citera : Amgevita®, Cyltezo®, Halimatoz®, Hymiroz®, Hefiya®, Imraldi®, Solymbic® (35). Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Humira® est indiqué. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Humira®.

Il est administré selon un schéma d'induction comprenant des injections aux semaines 0 et 2. Deux schémas d'administration sont possibles :

- ✓ Chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent de poids ≥ 40 kg, le schéma est d'une injection SC de 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2 puis toutes les 2 semaines, ou de 160 mg à la semaine 0 (4 injections en 1 jour, ou 2 injections par jour sur 2 jours consécutifs), de 80 mg à S2, puis de 40 mg toutes les 2 semaines, ce dernier schéma étant plus adapté pour obtenir une réponse plus rapide au traitement (avec un risque d'évènements indésirables plus important)
- ✓ Chez l'enfant et l'adolescent de < 40 kg, le schéma est de 40 mg à S0, suivis de 20 mg à S2, puis de 20 mg toutes les 2 semaines ; ou de 80 mg à S0 (2 injections par jour), de 40 mg à S2, puis de 20 mg toutes les 2 semaines, ici aussi ce dernier schéma étant plus adapté pour obtenir une réponse plus rapide (tout en augmentant le risque d'EI).

Le médicament est disponible en officine de ville (la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicaments d'exception et elle est réservée à certains médecins spécialistes, dans la MC aux hépato/gastro-entérologues).

Enfin, pendant le traitement, les autres médicaments concomitants (tels que corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés. (20, 21)

4.2.3 Effets indésirables

Comme pour l'infliximab les EI les plus fréquemment rapportés sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au point d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculosquelettiques.

Certains effets graves ont été rapportés, en effet les anti-TNF tels qu'Humira® affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à LyT), mais aussi des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns ont également été rapportés. (21)

4.2.4 Précautions d'emploi surveillance et contre-indications

Les précautions d'emploi de l'adalimumab restent les mêmes que celles de l'infliximab, avant de débiter le traitement, le médecin devra s'assurer de l'absence : d'infections, de maladie cardiaque, de cancer au cours des 5 dernières années et de certaines maladies neurologiques. De plus, l'instauration d'un traitement par adalimumab est souvent l'occasion de vérifier que les vaccins sont à jour, et d'effectuer les rappels utiles. Si des vaccins doivent être nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement ; en revanche les vaccins inactivés comme celui de la grippe, peuvent être réalisés. Pour ces mêmes motifs une surveillance étroite devra être réalisée avant, pendant et après le traitement. De même, l'adalimumab étant une protéine étrangère à l'organisme, il est théoriquement possible de développer, avec le temps, des anticorps dirigés contre ce médicament (immunisation). Cela peut n'avoir aucune conséquence, mais peut être à l'origine d'une baisse de son efficacité. La prise de médicaments immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou methotrexate) pris en association avec cette molécule diminue mais n'élimine pas ce risque d'immunisation.

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, de tuberculose évolutive, d'infections sévères et d'insuffisance cardiaque modérée à sévère. L'administration simultanée de traitements de fond (DMARD) biologiques ou anti-TNF comme l'anakinra ou l'éta nercept n'est pas recommandée. (21)

4.3 Vedolizumab (AMM en 2014)

4.3.1 Généralités et mécanisme d'action

Le vedolizumab est une IgG1 monoclonale humanisée dirigée contre $\alpha 4\beta 7$, il bloque la domiciliation des lymphocytes vers l'intestin. En effet, les LyT jouent un rôle important dans les MICI. La domiciliation des lymphocytes dans l'intestin dépend de l'interaction entre l'hétérodimère $\alpha 4\beta 7$, une glycoprotéine située à la surface des Ly B et T, et la molécule « mucosal addressin-cell adhesion molecule 1 » (MAdCAM-1), située à la surface des cellules endothéliales. Le vedolizumab est obtenu par la technique de l'ADN recombinant et a été conçu pour se fixer à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. En bloquant cette intégrine, il réduit l'inflammation de l'intestin ainsi que les symptômes de ces maladies. (36, 37)

En effet, $\alpha 4\beta 7$ est une molécule clé permettant l'acheminement de cellules de l'immunité telles que les lymphocytes au niveau du tube digestif au cours de la MC. En condition normale, l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ permet aux lymphocytes d'être dirigés spécifiquement vers l'intestin, afin de participer aux défenses naturelles de l'organisme. Au cours de la MC le recrutement de ces cellules est anormalement élevé ce qui amplifie et perpétue l'inflammation. Cet anticorps est humanisé à 100% et lorsque l'on effectue une injection, celui-ci reste présent dans l'organisme pendant 3 à 4 mois avant d'être éliminé. (21)

Il est indiqué en traitement de 3^{ème} ligne après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont azathioprine et 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab). (38)

4.3.2 Posologie, spécialités et modalités d'utilisation

Le vedolizumab est commercialisé sous le nom d'Entyvio®. Il est réservé à l'usage hospitalier et se présente sous la forme d'un flacon de 20mL de poudre pour solution à perfusion. Dans le traitement de la MC, la posologie recommandée est de 300 mg administrés par perfusion IV d'une durée de 30 minutes suivie de perfusions supplémentaires à 2 et 6 semaines, puis toutes les 8 semaines en fonction de la réponse clinique. Les patients chez lesquels aucune réponse n'a été observée peuvent bénéficier d'une nouvelle administration à la 10^{ème} semaine. En revanche à partir de la 14^{ème} semaine, le traitement sera poursuivi toutes les 8 semaines chez les patients répondeurs mais le traitement devra être arrêté si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 14^{ème} semaine. Certains patients ayant échappé au traitement peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration en passant à 300 mg d'Entyvio® toutes les 4 semaines.

Chez les patients ayant répondu au traitement par Entyvio®, les corticoïdes peuvent être réduits et/ou arrêtés, conformément aux normes de soins standards.

Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant chaque perfusion. Pour les deux premières perfusions, il convient de les garder en observation pendant environ 2h après la fin de la perfusion afin de déceler d'éventuels signes et symptômes d'hypersensibilité aiguë. Pour toutes les perfusions suivantes, les patients seront surveillés pendant environ 1h après la fin de la perfusion. (21, 34)

4.3.3 Effets indésirables

D'après les études GEMINI II et III (essais cliniques contrôlés contre placebo chez des patients atteints de MC), les EI survenus le plus souvent ont été la nausée, la rhinopharyngite, l'infection des voies aériennes supérieures, l'arthralgie, la pyrexie, la fatigue, la céphalée et la toux. De même, des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 4% des patients recevant du vedolizumab. (21)

4.3.4 Précautions d'emploi et surveillance

Avant de débiter un traitement par vedolizumab, on devra s'assurer :

- ✓ De l'absence d'infection active, en effet, le vedolizumab pourrait aggraver ou rendre difficile la guérison d'une infection évolutive
- ✓ De l'absence d'abcès périnéal, la MC pouvant occasionner une atteinte anale parfois responsable d'abcès
- ✓ De l'absence d'infection chronique latente, comme avant de débiter un anti-TNF, un bilan préalable est indispensable afin de rechercher une infection silencieuse par le virus de l'hépatite B et celui du SIDA ou par le bacille de la tuberculose
- ✓ De l'absence de cancer au cours des 5 dernières années
- ✓ De l'absence de leuco-encéphalite multifocale

De plus, le vedolizumab agit en empêchant les lymphocytes d'arriver au niveau des organes ciblés par l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. Dans le tube digestif cette intégrine est la seule présente mais elle est également exprimée au niveau ORL, bronchique et dans les voies biliaires, il existe donc un risque théorique d'augmentation de la fréquence des infections dans ces organes cibles.

Bien que son mécanisme soit différent des anti-TNF et qu'il n'y ait pas de preuve scientifique à l'heure actuelle, il est possible que le vedolizumab comporte le risque de réactiver une infection latente telle que la tuberculose ou bien de favoriser d'autres infections. De ce fait, un suivi régulier doit être mis en place pendant la durée du traitement. (21)

4.3.5 Interaction et contre-indication

L'utilisation du vedolizumab est contre indiqué pour les patients atteints d'infections actives sévères comme la tuberculose, les septicémies, les infections à CytoMégaloVirus (CMV), la listériose et les infections opportunistes telles que la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Aussi, aucune étude d'interaction n'a été réalisée, mais le vedolizumab a été étudié chez les patients atteints de MC recevant une administration concomitante de corticostéroïdes, d'immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine et méthotrexate) et d'aminosalicylés et les analyses pharmacocinétiques de population suggèrent que cette administration concomitante de ce type d'agents n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vedolizumab. En revanche, l'utilisation de vaccins vivants, en particulier les vaccins oraux vivants, avec Entyvio® doit faire l'objet d'une grande prudence.

4.3.6 Nouveautés

Grâce aux avancées de ces dernières années et des combats menés par l'AFA, depuis le 2 aout 2018 les patients atteints de la MC peuvent enfin accéder à l'Entyvio® remboursé en cas d'échec ou d'intolérance aux anti-TNF. En effet, depuis janvier 2017 le Service Médical Rendu (SMR) de l'Entyvio® a été revu à la hausse ouvrant une perspective positive pour l'accès au remboursement. (39, 40)

De plus, de nouvelles données réelles évaluant l'efficacité comparative d'Entyvio® et du traitement par anti-TNF chez des patients atteints de MC ont récemment été présentées lors de présentations orales au 13^{ème} congrès de l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Ces analyses ont révélé, dans le cas de la MC, des taux cumulatifs sur 12 mois statistiquement et significativement plus élevés pour la guérison de la muqueuse intestinale, et des taux de rémission clinique et de rémission clinique sans stéroïdes numériquement plus élevés comparativement au traitement par anti-TNF (analyses menées par le consortium VICTORY : Vedolizumab Health Outcomes in Inflammatory Bowel Disease). (41)

4.4 Ustekinumab (AMM en 2016)

4.4.1 Généralités et mécanisme d'action

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1 κ entièrement humain qui se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 et IL-23. Il inhibe l'activité de ces 2 cytokines en les empêchant de se lier à leur récepteur protéique : IL-12R β 1, exprimé à la surface de cellules immunitaires. L'ustekinumab ne peut pas se lier à l'IL12 ou 23 si elles sont préalablement fixées à leurs récepteurs cellulaires de surface IL-12R β 1. IL-12 et 23 sont des cytokines sécrétées par des cellules présentatrices d'antigènes activées telles que les macrophages et les cellules dendritiques. Ils participent aussi à la fonction immunitaire en contribuant à l'activation de cellules Natural Killer (NK) et à la différenciation et l'activation des LyT CD4+. L'ustekinumab inhibe l'action des IL-12 et 23 telles que : l'activation des signaux intracellulaires ou encore des sécrétions de cytokines intervenant dans l'inflammation du tube digestif. En bloquant leur activité, il réduit l'activité du système immunitaire et les symptômes de la maladie.

4.4.2 Posologie, spécialité, modalités d'utilisation et précautions d'emploi

L'ustekinumab est commercialisé sous le nom de Stelara®, il a dernièrement obtenu une AMM en novembre 2016 et se place en dernière intention dans la prise en charge de la MC, après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF. (42)

Dans le cadre de l'AMM la 1^{ère} administration d'ustekinumab se fait par voie IV en milieu hospitalier, selon une dose adaptée au poids :

TABEAU 6 : EQUIVALENCE POIDS-DOSE POUR ADMINISTRATION D'USTEKINUMAB

Poids du patient	Dose (correspondant à environ 6mg/kg)
< 55 kg	260 mg
>55 kg à ≤85 kg	390 mg
>85 kg	520 mg

La 1^{ère} dose SC de 90 mg doit être administrée 8 semaines plus tard et le traitement d'entretien toutes les 12 semaines et peut se faire à domicile (spécialité disponible en officine de ville avec une ordonnance de médicaments d'exception dont la prescription est réservée à certains médecins spécialistes).

Pour les patients ne répondant pas au traitement administré toutes les 12 semaines, ceux-ci peuvent bénéficier d'une injection toutes les 8 semaines. De même, en fonction de l'évaluation clinique, les patients peuvent également passer à un traitement d'entretien toutes les 8 semaines dès la 1^{ère} dose SC. (43)

Le médicament se présente sous la forme de seringues pré remplies et après une formation adéquate à la technique d'injection SC, les patients pourront s'auto-injecter le médicament à domicile ou se le faire administrer par une infirmière. Les seringues se conservent dans l'emballage et au réfrigérateur (entre 2° et 8°C). On maintiendra le médicament à température ambiante environ 30 minutes avant l'injection.

La décision d'un traitement par ustekinumab sera collégiale en milieu hospitalier (public ou privé) et la prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en gastroentérologie.

Comme tous les anticorps monoclonaux, avant de débiter un traitement on vérifie :

- ✓ L'absence d'une infection évolutive (cf vedolizumab)
- ✓ L'absence d'un cancer au cours des 5 dernières années
- ✓ L'absence d'une allergie au latex, en effet le protège aiguille de la seringue préremplie est fabriqué à partir de caoutchouc naturel (dérivé du latex), pouvant provoquer des réactions allergiques. (21)

4.4.3 Effets indésirables

Dans un ECR (Essais Contrôlés Randomisés) de phase IIb provenant de l'étude Sandborn et UNITI-1 et 2, les paramètres de sécurité ont été évalués jusqu'à 36 semaines. Lors du suivi pendant la phase d'induction, la survenue d'au moins un EI et le taux global d'infection étaient similaires dans les cohortes d'ustekinumab et de placebo. Des infections graves ont été signalés chez certains patients de la cohorte ustekinumab dont : infection à *Clostridium difficile*, gastro-entérite virale, infection des voies urinaires, abcès périanal, abcès vaginal et infection à Staphylococcus), tandis qu'un abcès périanal a été observé chez un patient recruté dans la cohorte placebo. En revanche les réactions à la perfusion ont été légères et similaires dans les 2 cohortes. (44)

Les autres EI les plus fréquents sont des céphalées, des vertiges, des nausées, des douleurs des muscles et des articulations pouvant survenir après les injections. Cependant ils restent passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements symptomatiques.

D'autres EI plus rares ont été signalés avec l'ustekinumab comme une infection de la peau, zona et psoriasis mais la responsabilité du médicament dans leur survenue reste encore incertaine. (21)

4. Revue sur 1 an des traitements par biothérapie dans la MC au CHU de la Timone

4.1 Présentation

Au cours de l'année 2017, j'ai effectué un stage de 6 mois à la pharmacie de l'hôpital de la Timone de Marseille (APHM) dans le cadre de ma 5^{ème} année hospitalo-universitaire. J'avais pour mission la gestion des Molécules Onéreuses et notamment des biothérapies dispensées pour les patients souffrant d'une MC pour l'hôpital de jour de gastro-entérologie. Durant ce stage, j'ai étudié la consommation des biothérapies pour le traitement de la MC sur une période de 1 an, du 01/03/2016 au 01/03/2017, à partir du logiciel Pharma® qui est utilisé au sein de l'établissement, mais j'ai aussi analysé les dossiers médicaux des patients à partir du logiciel Axigate® cette fois-ci. Ce poster a fait l'objet d'un poster présenté à la faculté puis soumis lors du congrès de l'European Association of Hospital Pharmacist le 21, 22, 23 mars 2018 à Gothenburg. (Annexe 1 et 2)

4.2 Résultats

Durant la période étudiée, 98 patients (22% d'enfants de 11 à 18 ans) ont été traités par biothérapies à la Timone. Quatre-vingts patients (82%) ont reçu un traitement de fond respectant l'AMM. Pour les adultes, il s'agissait dans 64% d'un traitement par infliximab, 25% par adalimumab et 11% par vedolizumab. Pour les enfants, il s'agissait dans 64% d'un traitement par infliximab et 36% par adalimumab. Dix-huit patients (18%) ont reçu un traitement de fond hors-AMM (adultes : 67% ; enfants : 33%). L'utilisation hors-AMM est justifiée par l'échec thérapeutique (posologie d'infliximab supérieure à 5 mg/kg : 17 patients ; golimumab : 1). L'historique des 98 patients montre que 60 patients n'ont reçu qu'une biothérapie depuis leur instauration. Trente-huit patients ont eu des changements de biothérapie dus à un échec thérapeutique (66%) ou une mauvaise tolérance du traitement (34%). Sur les 98 patients, en 1^{ère} intention, 57 patients ont reçu de l'infliximab, 40 de l'adalimumab, 1 du golimumab (patient atteint d'une Spondylarthrite Ankylosante associée). En 2^{ème} intention, 19 patients ont reçu de l'infliximab, 14 de l'adalimumab, 4 du vedolizumab et 1 du golimumab. Pour 8 patients une 3^{ème} biothérapie a été nécessaire (vedolizumab : 6 patients ; infliximab : 1 patient ; golimumab : 1 patient). Seulement 2 patients à ce jour ont eu besoin d'une 4^{ème} biothérapie.

4.3 Conclusion/discussion

A la Timone, l'infliximab et l'adalimumab sont les biothérapies les plus utilisées. Cette large utilisation peut s'expliquer par le recul des données d'utilisation de ces molécules qui ont eu leur AMM respectivement en 1999 et 2003 et leur prix. Le vedolizumab est de plus en plus utilisé chez les patients en 2ème et 3ème ligne après échec de l'infliximab et de l'adalimumab. Le mécanisme d'action différent de celui des anti-TNF ainsi que son AMM plus récente (2014) peut expliquer son utilisation. Ces dernières années, la thérapie de la maladie de Crohn connaît des avancées majeures. Ainsi, en novembre 2016, l'ustekinumab (anticorps anti- InterLeukine 12 et 23) a eu l'AMM, il est indiqué en dernière intention lorsque les patients sont en échec des autres biothérapies. De nouvelles molécules sont en essai clinique : des anti-TNF (certolizumab, abatacept), un anticorps anti-intégrine (etrolizumab), un anti-TGF β (mongersen), un anticorps anti-interleukine 17 (AMG-827). Dans les années à venir la stratégie thérapeutique des biothérapies devrait se préciser dans la MC.

III. Les autres traitements

➤ Traitements antibiotiques

En cas de complications infectieuses, les antibiotiques sont indispensables et doivent être pris en respectant strictement les conseils du médecin. Ils sont parfois aussi, un traitement d'appoint des MICI. Deux d'entre eux occupent une place particulière dans la prise en charge des localisations ano-rectales de la MC, ce sont le métronidazole et la ciprofloxacine. (25)

➤ Traitements nutritionnels

Il faut savoir que l'alimentation n'influe pas sur le cours de la MC et qu'il est donc inutile de suivre un régime particulier, il faut au contraire garder une alimentation équilibrée afin d'éviter toute carence. Toutefois, lors des poussées marquées, le patient peut adopter provisoirement un régime restreint en fruits et légumes appelé régime d'épargne intestinale pour ne pas accentuer les symptômes digestifs (diarrhée, douleur). En revanche, un régime sans résidu strict n'est pas justifié. (45)

Cependant, lorsque la maladie évolue vers une forme très inflammatoire causant une dénutrition (mauvaise couverture des besoins nutritionnels de l'organisme), deux types de traitements sont efficaces :

- ✓ L'alimentation entérale (à l'aide d'une sonde à débit continu, positionnée dans le tube digestif)
- ✓ L'alimentation parentérale (par un fin tuyau placé dans une veine)

La place de ces traitements nutritionnels par rapport aux autres approches thérapeutiques se discute au cas par cas et sont mis en place essentiellement en milieu spécialisé. Les traitements nutritionnels sont particulièrement utiles en remplacement ou en appoint de la corticothérapie lorsque celle-ci est insuffisamment efficace ou délétère.

Enfin, chez les patients dont la dénutrition ne peut être corrigée par l'alimentation naturelle, le recours à des compléments nutritionnels oraux (CNO) peut être nécessaire. (D'après le Guide médecin des affections longue durée sur la MC, disponible sur le site de la HAS-santé 46)

➤ Traitement chirurgical

Une intervention chirurgicale est nécessaire chez 80% des patients atteints de MC (risque cumulé au cours d'une vie et non absolu). La chirurgie est indiquée en cas de complications de la maladie, c'est-à-dire en cas de sténoses ou de lésions profondes de la paroi intestinale ne répondant pas aux traitements médicamenteux. Elle est le plus souvent effectuée par coelioscopie.

L'opération la plus fréquente est la résection intestinale consistant à enlever les parties du tube digestif atteintes de lésions inflammatoire ou sténosantes de la MC. Dans certains cas, le chirurgien n'arrive pas à raccorder bout à bout les parties saines de l'intestin et il est alors rattaché temporairement à une ouverture dans la paroi de l'abdomen appelée stomie. C'est par cette ouverture que le contenu de l'intestin est alors évacué dans une poche qu'il faut changer régulièrement. La stomie restera en place jusqu'à ce que la continuité du tube digestif soit rétablie, après cicatrisation des zones opérées. Malgré tout, l'ablation des segments de l'intestin malades ne met pas à l'abri des récurrences postopératoires sur l'intestin restant. Le taux de réintervention varie entre 25 et 65% à 10 ans.

Enfin, des gestes chirurgicaux d'urgence sont nécessaires en cas de complications aiguës pouvant survenir au cours de l'évolution de la MC (perforation intestinale, sténose intestinale serrée avec occlusion, hémorragie...). (42, 19)

➤ La greffe fécale

Du fait de son rôle dans la pathogénèse, le microbiote intestinal peut être considéré comme une cible thérapeutique potentielle. La substitution complète d'un microbiote dysbiotique par un microbiote « sain » est donc une stratégie intéressante. La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste en l'introduction de selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur en vue de rééquilibrer la flore intestinale altérée de ce dernier. Elle a été utilisée dès 1958 pour le traitement d'une infection à *Clostridium difficile* et le succès de cette procédure dans ce contexte a été rapporté depuis dans plusieurs centaines de cas. (47)

Cependant, il n'existe aucun résultat dans la MC et on ne sait pas si le meilleur moment pour effectuer la TMF est pendant une poussée ou après avoir obtenu une rémission. (48)

En revanche, l'essai IMPACT-CROHN (qui est terminée et dont la dernière visite a été réalisée le 30/08/2017) cherche à répondre à ces questions. L'analyse du microbiote des donneurs et des receveurs ainsi que le lien avec l'efficacité clinique pourraient apporter des éléments importants pour :

- ✓ La compréhension des mécanismes impliqués dans les effets de la TMF,

- ✓ L'identification de donneurs ayant un microbiote efficace et,
- ✓ L'identification de bactéries du microbiote porteuses des effets bénéfiques associés à cette procédure.

L'objectif est donc de réaliser une analyse approfondie, utilisant les dernières technologies disponibles, du microbiote des donneurs et des receveurs. (49)

Ces dernières années, l'apparition des probiotiques a révolutionné la prise en charge de nombreuses pathologies gastro-intestinales et à ce titre, ils pourraient apporter une solution intéressante comme agent thérapeutique dans la prise en charge de la MC, ce que nous analyseront dans la 3^{ème} partie de ce travail.

**TROISIEME PARTIE : PLACE DES
PROBIOTIQUES ET DE LA
MICRONUTRITION DANS LA PRISE EN
CHARGE DE LA MALADIE DE CROHN**

I. Les probiotiques

1. Définition

Les probiotiques sont définis comme « une préparation d'un produit contenant un nombre suffisant de micro-organismes viables définis, qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante, modifie la microflore dans un compartiment de l'hôte et exerce ainsi des effets bénéfiques sur celui-ci ». Ils sont inclus dans un certain nombre d'aliments, poudre, pilules et gouttes liquides fermentables. Les 2 souches les plus fréquemment appliquées en tant que probiotiques sont : *Lactobacilles* spp. et *Bifidobacterium* spp.

Pour être appelés probiotiques, les micro-organismes doivent :

- ✓ Être capables de résister aux effets des sécrétions d'acide gastriques, biliaire et pancréatique et de survivre afin d'atteindre le petit et le gros intestin,
- ✓ Être non pathogènes et non toxiques,
- ✓ Rester viables pendant le transport et le stockage,
- ✓ Exercer des effets bénéfiques sur l'hôte,
- ✓ Stabiliser la microflore intestinale,
- ✓ Adhérer à la muqueuse des cellules épithéliales intestinales, et
- ✓ Produire des substances antimicrobiennes contre les agents pathogènes. (50)

Les bactéries probiotiques pour l'homme sont de préférence d'origine humaine. Parmi les effets revendiqués, les probiotiques sont bénéfiques dans l'immunomodulation, la réduction du cholestérol sérique, une meilleure digestion du lactose et la protection contre le cancer du côlon. De plus, il a été démontré qu'ils exercent plusieurs effets protecteurs en modifiant la réponse immunitaire des muqueuses entraînant moins d'inflammation, en prévenant la colonisation par des agents pathogènes intestinaux, en favorisant le maintien de la barrière épithéliale intestinale (in vitro et dans des modèles murins de MICI), en stimulant la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et le TGFβ), et la sécrétion de substances antibactériennes, pouvant donner du crédit à leur utilisation comme une option de traitement dans les MICI. (51)

De même, ils peuvent être utiles dans le traitement de plusieurs maladies, notamment : la diarrhée, la dermatite atopique, l'entérocolite nécrosante, l'intolérance alimentaire, la constipation ... (52)

Les probiotiques courants sont disponibles dans les pharmacies, les épicerie et en ligne aux Etats-Unis.

Ils comprennent, en général et sans y être limités, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus clausii*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus*, *Escherichia coli* souche Nissle 1917 et des levures, notamment *Saccharomyces boulardii* et *Saccharomyces cerevisiae*. Et un certain nombre d'entre eux contiennent des mélanges d'au moins deux espèces. (53) Ils sont considérés comme des compléments alimentaire et n'ont donc pas besoin d'une AMM.

2. Fonctions et mécanisme d'action

2.1 Généralités

Les probiotiques sont utilisés comme additifs alimentaires, préparations pharmaceutiques ou compléments nutritionnels sans danger définis par « l'Organisation Mondiale de la Santé » (OMS). Des études ont montré que les micro-organismes morts ou leur composés biologiquement actifs en eux-mêmes peuvent également jouer un rôle de protection, suggérant que la définition de « probiotiques » devrait être réexaminée ou que d'autres classifications soient mises en place.

Les mécanismes sous-jacents des probiotiques dépendent de la souche microbienne. De plus, les effets des mélanges de probiotiques peuvent être complémentaires (également appelés additifs) ou synergiques. En général, les souches probiotiques produisent des facteurs de croissance qui renforcent l'épithélium intestinal et des substances antimicrobiennes (comme par exemple : bactériocines, hydroperoxydes, acides biliaires et acides lactiques) qui détruisent les microorganismes nuisibles. En conséquence, des composants cellulaires : paroi cellulaire, l'ADN, sont libérés dans l'environnement intestinal, ce qui active les réponses immunitaires en augmentant la production de cytokines pro-inflammatoires et la synthèse d'Ig, en plus d'améliorer l'activité des macrophages et des lymphocytes. A cet égard, l'utilisation de *Bifidobacterium infantis* 35624 chez des volontaires humains a augmenté la quantité de cellules IL-10 et FoxP3⁺ (Treg) dans la circulation. (54)

2.2 Mécanismes d'action

Les probiotiques gagnent de plus en plus d'intérêt en tant qu'alternatives aux antibiotiques ou aux anti-inflammatoires mais leur mode d'action est encore mal compris. C'est pourquoi dans cette partie nous étudierons des exemples d'actions probiotiques à partir de 3 modes d'action généraux dans lesquels les effets probiotiques peuvent être classés. En effet :

- ✓ Ils pourraient peut-être moduler le système immunitaire de l'hôte, y compris le système immunitaire inné et acquis. Ce mode d'action est probablement important pour la prévention et le traitement des maladies infectieuses, mais également pour le traitement de l'inflammation (chronique) du tube digestif ou de parties de celui-ci. De plus, cette action probiotique pourrait être importante pour l'éradication des cellules hôtes néoplasiques.

- ✓ Ils peuvent affecter directement d'autres micro-organismes, commensaux et/ou pathogènes. Ce principe est dans de nombreux cas d'importance pour la prévention et le traitement des infections et le rétablissement de l'équilibre microbien de l'intestin.
- ✓ Enfin, ils peuvent être basés sur des actions affectant des produits microbiens tels que les toxines, les produits de l'hôte comme par exemple les sels biliaires et des composants alimentaires. De telles actions peuvent entraîner l'inactivation des toxines et la détoxification des composants de l'hôte et des aliments dans l'intestin.

Les 3 modes d'action probiotique sont vraisemblablement impliqués dans la défense contre l'infection, la prévention du cancer et dans la stabilisation ou la reconstitution de l'équilibre physiologique entre le microbiote intestinal et son hôte. Plus précisément, l'effet d'un probiotique en particulier dépend de ses propriétés métaboliques, des molécules présentées à sa surface ou des composants sécrétés. Même des parties intégrantes de la cellule bactérienne telles que son ADN ou son peptidoglycane pourrait être important pour son efficacité probiotique. De plus, la combinaison individuelle de ces propriétés dans une certaine souche probiotique détermine son action probiotique spécifique et, par conséquent, son application pour la prévention et/ou le traitement d'une maladie donnée. (55)

2.2.1 Modulation immunitaire

Ce mécanisme implique la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte, largement spécialisée dans les tissus lymphoïdes associés à l'intestin et aux bactéries lactiques. L'activité immunomodulatrice de ces bactéries a été rapportée non seulement dans l'immunité innée, telle que la régulation de l'expression des récepteurs de type Toll, l'activation de CD et de CNK, mais également dans l'immunité adaptative, y compris dans l'équilibrage des LyT (Th1 et Th2), et dans les réponses et la sécrétion d'IgA spécifiques. (56)

Les probiotiques peuvent influencer sur le système immunitaire par des produits tels que les métabolites, les composants de la paroi cellulaire et l'ADN. En effet, les produits probiotiques sont reconnus par les cellules hôtes sensibles à celles-ci parce qu'elles sont équipées de récepteurs de reconnaissance. Leur interaction avec les cellules épithéliales de l'hôte par adhésion pourrait déjà déclencher une cascade de signalisation conduisant à une modulation immunitaire. Alternativement, la libération de facteurs solubles peut également déclencher des cascades de signalisation dans les cellules immunitaires ou dans les cellules épithéliales qui affectent elles-mêmes ensuite les cellules immunitaires.

L'adhésion directe de probiotiques aux cellules épithéliales hôtes a été démontrée dans de nombreuses expériences in vitro.

Il existe 2 types de contact entre les probiotiques et les cellules hôtes de l'intestin :

- ✓ Premièrement, l'absorption et la transcytose des bactéries par les cellules M, qui recueillent à bas niveau des antigènes de la lumière intestinale, ici des bactéries, et les transmettent à des CD dans la région du dôme sous épithélial
- ✓ Le 2^{ème} contact se produit par internalisation de bactéries par des CD localisées au-dessous des cellules épithéliales (non M), mais ces cellules sont aussi capables de collecter des antigènes de la lumière intestinale avec leurs dendrites en les prolongeant à travers l'épithélium.

Des études *ex-vivo* ont montrés que des CD dérivées de monocytes humains en présence de *Lactobacillus rhamnosus* ont été utilisé pour instruire des cellules TCD4+ naïves. En effet, les cellules T ont présenté une prolifération et une production de cytokines réduite (IL-2, IL-4, IL-10) tout en répondant normalement à IL-2. Également, une supplémentation orale *in vivo* de 2 patients atteints de MC par *L. rhamnosus* pendant 2 semaines a induit une hyporéactivité similaire, comprenant des réponses altérées des sous-groupes 1 et 2 de LyT, démontrant le rôle important des CD dans la modulation de l'immunité par des probiotiques.

FIGURE 9 : MODULATION IMMUNITAIRE INTESTINALE PAR LES PROBIOTIQUES (57)

Modulation immunitaire par les bactéries probiotiques, via l'interaction avec les cellules dendritiques

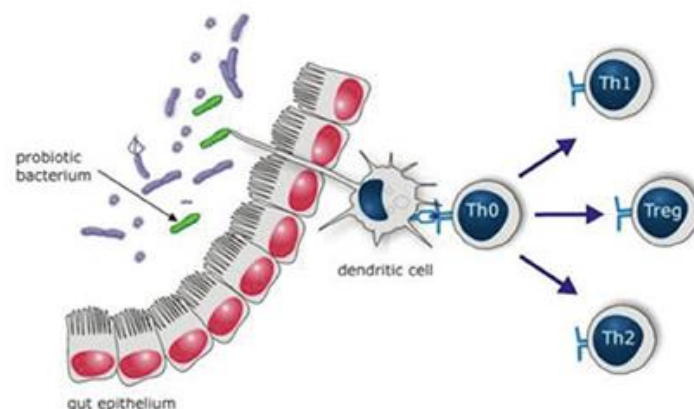


Image du Prof. Dr. Ger Rijkers

En général, certains probiotiques peuvent modifier la production de cytokines en modulant la transduction du signal cellulaire, et ce, soit :

- ✓ En bloquant la dégradation de l'inhibiteur I κ B en inhibant l'ubiquitination de cet inhibiteur
- ✓ En interférant avec la fonction du protéasome
- ✓ En influençant la localisation de RelA via la cascade de signaux du récepteur γ -dépendante, elle-même activée via un proliférateur de peroxyosomes.

L. rhamnosus GG possède 2 protéines solubles favorisant la survie et la croissance de cellules épithéliales intestinales. En effet, ces protéines inhibent l'apoptose induite par le TNF α par activation du facteur anti-apoptotique Akt et de la protéine kinase B. De plus elles inactivent la voie de signalisation de la protéine kinase activant le mitogène p38 pro-apoptotique dans les cellules épithéliales.

Enfin, tous ces effets probiotiques conviennent au renforcement de la barrière épithéliale intestinale. Les eubactéries et les clostridies produisant de l'acide butyrique, pouvant être stimulé par les prébiotiques, entraîne aussi une consolidation de cette barrière. De même, il a été démontré in vitro que des probiotiques induisaient l'expression de défensines et de cryptidines. L'amplification de leur expression dans les cellules de Paneth pourrait en effet faire partie du renforcement de la barrière muqueuse par certains probiotiques. L'induction des α -défensines dans les cellules de Paneth est réalisée par l'activation du récepteur cytoplasmique NOD2, qui reconnaît le muramyl dipeptide. (45)

2.2.2 Effets directs sur d'autres micro-organismes

Les probiotiques peuvent inhiber la croissance d'agents pathogènes par différentes voies :

- ✓ Par la production de composés toxiques ou antimicrobiens, notamment les bactériocines, des acides organiques et du peroxydes d'hydrogène, inhibant directement la croissance des agents pathogènes. Par exemple, chez la souris *L. salivarius* inhibe la croissance de *Helicobacter pylori* et réduit la réponse inflammatoire induite par cette bactérie. De même, *L. crispatus* F117 et *L. paracasei* F2 et F28 ont inhibé la croissance de *Staphylococcus aureus* en produisant une grande quantité de peroxyde d'hydrogène.

Outre la production de ces substances, certains probiotiques sont également capable de produire des antibiotiques. En effet, la production de l'antibiotique reutéline (3-hydroxypropionaldéhyde) par la souche ATCC55730 de *L. reuteri* a été rapportée.

La reutéline est un antibiotique à large spectre, actif non seulement contre les bactéries Gram positives et Gram négatives, mais également contre les levures, les champignons, les protozoaires et les virus. Enfin, les microcines (peptides à la fenêtre d'activité étroite), doivent être mentionnés, car elles sont également synthétisées par de nombreux probiotiques.

- ✓ Dans un second temps, par compétition avec des agents pathogènes pour des nutriments et une énergie limitée, empêchant ainsi leur croissance et leur prolifération dans l'intestin. Ici, *B. adolescentis* S2-1 entre en concurrence avec *Porphyromonas gingivalis* pour la vitamine K en tant que facteur de croissance et inhibe donc la croissance de cet agent pathogène parodontal potentiel.

Le fer est aussi un exemple important de substance limitée dans l'hôte. Pour presque toutes les bactéries, le fer est un élément essentiel à l'exception des lactobacilles n'ayant pas besoin de fer dans leur habitat naturel. Cela pourrait constituer un avantage crucial pour la concurrence avec d'autres micro-organismes dépendant du fer. *L. acidophilus* et *L. delbrueckii* sont capables de se lier à l'hydroxyde de fer à la surface de leur cellule, le rendant ainsi indisponible pour les micro-organismes pathogènes. Contrairement aux lactobacilles, le probiotique EcN s'appuie sur le fer et secrète des sidérophores pour chélater le fer ferrique ou ferreux et exprime des systèmes d'absorption du fer pour le transporter dans la cellule bactérienne. Cette propriété est également commune aux bactéries pathogènes.

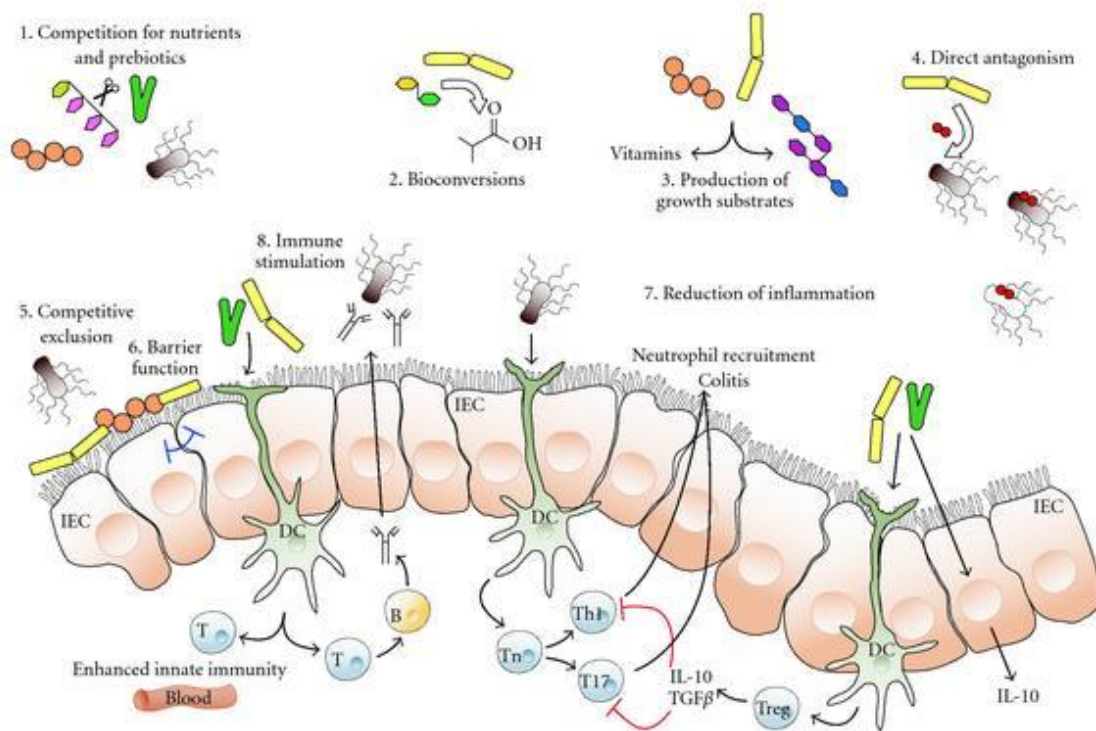
- ✓ Par adhérence à la surface épithéliale de l'intestin et par concurrence avec les agents pathogènes pour les sites d'adhésion. Les adhésines bactériennes telles que la protéine liant le mucus (MUB) exprimés à la surface des probiotiques facilitent leur interaction avec les CD hôtes et augmentent ainsi leur capacité de phagocytoses. En outre, plusieurs espèces et souches de *Lactobacillus* peuvent rivaliser avec des agents pathogènes tels que *E. coli* K88 et *Salmonella typhimurium* directement pour des sites d'adhésions limités. Pour exemple, il a été signalé que *L. plantarum* induisait des mucines MUC3, qui réduisaient l'adhérence de *E. coli*.

Outre l'exclusion compétitive, d'autres modes d'anti-adhésivité exprimés par les probiotiques pourraient être la dégradation des récepteurs des glucides par des protéines secrétées, l'établissement d'un biofilm, la production d'analogues de récepteurs et l'induction de biosurfactants.

- ✓ Par abaissement du pH de l'intestin en produisant de l'acide lactique ou acétique permettant d'inhiber la croissance de certains agents pathogènes tels que *Salmonella* et *E. coli*.

Dans le même temps, il a été démontré que les probiotiques sont aussi capables de produire des acides biliaires dits déconjugués, dérivés des sels biliaires. Ces acides biliaires déconjugués présentent une activité antimicrobienne plus forte comparée aux sels biliaires synthétisés par l'organisme hôte. Il reste encore à élucider la manière dont les probiotiques se protègent de ces métabolites « fabriqués par leurs propres moyens » ou s'ils sont résistants aux acides biliaires déconjugués. (45, 46)

FIGURE 10 : SCHEMA RECAPITULATIF DES DIFFERENTS MECANISMES D' ACTIONS CONNUS OU POTENTIELS DES PROBIOTIQUES (58)



2.3 Les études menées sur la MC

Les stratégies classiques de traitement des MICI visent à réduire l'inflammation en plus d'induire et d'étendre la rémission de la maladie. Cependant, ces approches présentent plusieurs limitations telles qu'une faible réactivité, une immunosuppression excessive et une réfractarité. Malgré la causalité multifactorielle des MICI, les perturbations immunitaires et la dysbiose intestinale ont été suggérées comme des acteurs centraux de la pathogenèse de la maladie. Par conséquent, les thérapies visant à moduler la composition microbienne intestinale pourraient représenter une stratégie prometteuse dans la lutte contre les MICI. La transplantation de microbiote fécal (FMT) et les probiotiques ont été explorés comme des candidats prometteurs pour rétablir l'équilibre microbien dans plusieurs maladies à médiation immunitaire telles que les MICI. Ces thérapies à base microbienne ont démontré leur capacité à réduire à la fois l'environnement dysbiotique et la production de médiateurs inflammatoires, induisant ainsi une rémission, en particulier dans les RCH. Malgré ces résultats prometteurs, il n'existe toujours pas de consensus sur la pertinence de tels traitements pour les MICI en tant que stratégie clinique potentielle. (43)

- Quelques essais ont été menés avec des probiotiques chez des patients atteints de MC, avec plus ou moins de succès. L'une des principales raisons en est l'utilisation d'organismes inappropriés ou mal caractérisés, aux propriétés immunomodulatrices inconnues.
- ✓ *Lactobacillus rhamnosus* GG a fait l'objet de nombreuses études et a été utilisé dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée par placebo visant à réduire le taux et/ou la gravité de la récurrence de la MC après une intervention chirurgicale. Les résultats ont montré que les taux de récurrence n'étaient pas significativement différents entre les groupes probiotiques et placebo.
- ✓ De même, *Lactobacillus johnsonii* LA1 s'est également avéré inefficace pour prévenir la récurrence endoscopique de la MC. Dans une étude de 6 mois, 64% des patients du groupe placebo ont présenté une récurrence des symptômes, contre 49% du groupe des probiotiques.
- ✓ La levure *Saccharomyces boulardii* a également été utilisée pour prévenir les rechutes de la MC et après 6 mois, les rechutes cliniques se sont produites chez 38% des patients recevant la mésalazine, et 6% pour ceux recevant la mésalazine et le probiotique.

- ✓ *Escherichia coli* Nissle 1917 non pathogène a été utilisé pour maintenir la rémission dans des cas de MC colique, mais aucune différence n'a été observée entre les taux de rémission probiotiques et placebo. Cependant les patients recevant le probiotique sont entrés en rémission plus tôt que les placebos.
- ✓ Des études *in vitro* portant sur différents lactobacilles ont montrés que les probiotiques réduisaient la production de TNF- α dans les tissus iléaux enflammés prélevés chez des patients atteints de MC, mais n'avaient aucun effet sur la formation de cytokines dans la muqueuse normale. (59)

2.3.1 Etude menée sur *Lactobacillus* GG : essai contrôlé randomisé

Des études expérimentales ont montré que des bactéries lumineales pouvaient être impliquées dans la MC. Les probiotiques sont donc une alternative possible aux antibiotiques. Le but de cette étude randomisée contrôlée contre placebo était de déterminer si *Lactobacillus* GG, administré par voie orale pendant un an, pouvait prévenir les lésions récurrentes de la MC après une chirurgie ou en réduire la gravité.

La souche GG (LGG) de *Lactobacillus rhamnosus* a été découverte en 1985. Elle peut survivre et coloniser l'intestin humain et adhérer aux cellules de l'intestin. Lorsqu'elle a été administrée à 14 enfants atteints de MC, il a récemment été montré que LGG augmentait la réponse immunitaire des IgA de la muqueuse et, de ce fait, augmentait les défenses immunitaires de l'intestin.

- **Les patients** : les patients éligibles pour l'étude devaient avoir au moins 18 ans et devaient subir une résection curative pour la MC, avoir été diagnostiqué pour la MC, la capacité de commencer une nutrition par voie orale et, commencer l'essai dans les 10 jours suivant l'opération, ainsi qu'un consentement écrit éclairé.

Les critères d'exclusion concernaient : la grossesse et allaitement, la présence d'autres maladies importantes concomitantes, une maladie périanale active, la présence de la MC dans d'autres voies intestinales, le besoin d'antibiotiques pendant plus de 10 jours après la chirurgie, la prise de stéroïdes pendant plus de 30 jours après l'opération, la nutrition parentérale totale et enfin l'utilisation d'autres médicaments potentiellement actifs dans la MC. Les antidiarrhéiques tels que le loperamide ou d'autres opiacés et la cholestyramine étaient autorisés à condition que leur utilisation ait été calculée dans l'indice d'activité de la MC (CDAI).

- **Médicaments à l'étude** : LGG (dicoflor 60, Dicofarm, Rome, Italie) répartis en sacs de 2,6g contenant chacun 6 milliards d'unités dormant des colonies (ufc) et était administrés deux fois par jour. LGG appartient à la sous espèce *rhamnosus* de *Lactobacillus casei*, isolée par Goldin et Gorbach.

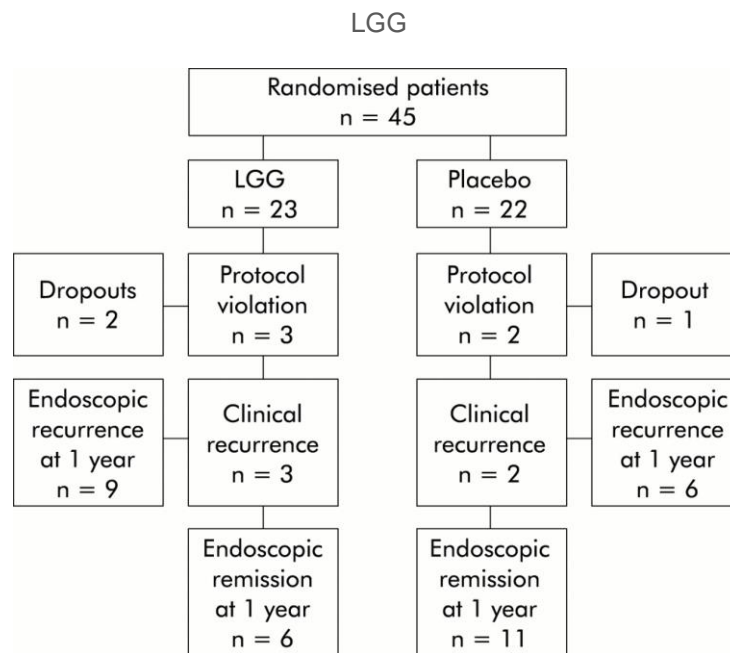
Le placebo était réparti en sacs d'aspect identique au probiotique. Chaque sac contenait 2,060 mg de maltodextrine, 400mg de sorbitol et 5mg de dioxyde de silice. Le gout et l'odeur de la substance active et du placebo étaient les mêmes.

- **Méthode** : les médicaments à l'étude ont été administrés par voie orale, un sac deux fois par jour, le matin et l'après-midi, dissous dans un demi-verre d'eau pendant 52 semaines. Le traitement a été instauré dès que les patients pouvaient prendre des aliments solides par la bouche après une opération, mais au plus tard 10 jours après la chirurgie. Des visites de suivi ont été effectuées après 13, 26, 39 et 52 semaines de traitement. L'enquêteur a vérifié le respect des médicaments à l'étude en comptant le nombre de sacs rendus à chaque visite. Enfin une coléocoloscopie a été réalisée à la fin de l'essai ou à n'importe quelle période en cas de symptômes récurrents.

Le paramètre principal pour la détermination de l'efficacité du médicament était la réduction du taux de récurrence endoscopique à 12 mois ou la réduction de la gravité des lésions récurrentes.

- **Résultats** : après 52 semaines de traitement, 15 patients (83,3%) traités par LGG et 17 (89,4%) traités par un placebo étaient toujours en rémission clinique. Parmi les patients restant en rémission clinique, neuf des 15 patients alloués au groupe LGG (60%) ont présenté des lésions endoscopiques récurrentes par rapport à six des 17 patients du groupe placebo (35,3%). Six patients sur 15 ayant reçu LGG (40%) ont eu une récurrence endoscopique sévère comparé à trois patients sur 17 ayant reçu un placebo (17,6%).

FIGURE 11 : ORGANIGRAMME DECRIVANT LES RESULTATS DES PATIENTS AU COURS DE L'ESSAI SUR LA SOUCHE



Le pourcentage de récurrence dans cette étude, tant symptomatique qu'endoscopique, était inférieur à celui rapporté dans d'autres études. Par conséquent une réponse placebo élevée peut avoir obscurci l'efficacité du probiotique. Cet essai a toutefois sélectionné des patients présentant une maladie relativement moins grave en raison des critères d'exclusion. En outre, plus de 70% de la population étudiée était atteinte d'une maladie iléale et avait été opérée pour obstruction, deux caractéristiques moins propices à la récurrence. Toutes ces exclusions ont donné lieu à un groupe de patients qui auraient dû avoir un taux de récurrence réduit d'un an. 65% des patients sous placebo étaient en rémission à 12 mois contre 40% sous LGG. Les chercheurs pensent que ces différences non statistiquement significatives sont dues au hasard et/ou au nombre plus élevé de fumeurs dans le groupe LGG. Ils supposent également que toute forme de bactérie peut devenir un stimulus antigénique et par conséquent être à l'origine des récurrences accrues et des lésions récurrents sévères trouvées dans le groupe traité avec le probiotique.

Ici, il s'agissait du premier essai contrôlé randomisé à utiliser un probiotique seul dans la prévention de la récurrence de la MC après une intervention chirurgicale. C'est également le premier essai à donner un résultat clairement négatif parmi d'autres études plus positives. En effet, l'idée de base de l'étude était que contrebalancer la flore intestinale nuisible (cause possible de lésions récurrentes) avec une bactérie bénéfique, permettrait de prévenir l'apparition de lésions ou de réduire leur gravité. Mais, en raison du petit nombre de patients, cette étude devrait être considérée comme un essai pilote. (60)

2.3.2 Etude menée sur *Lactobacillus johnsonii* LA1 : étude randomisée à double insu et contrôlée par placebo

Lactobacillus johnsonii LA1 (LA1) est une souche probiotique présente dans les laits fermentés du commerce (LC1, Nestlé, Suisse). Des études antérieures ont montré que le LA1 ingéré survit pendant le transit intestinal, générant des concentrations iléales et fécales d'environ 10^6 unités formant des colonies (ufc)/g. Des études in vitro avec des cellules CaCo2, seuls ou co-cultivés avec des cellules mononucléaires du sang périphérique, ont montré que LA1 a des propriétés pro-inflammatoires plus basse que beaucoup d'autres bactéries, et qu'elle stimule la production et la transformation du facteur de croissance β .

- **Objectif** : l'objectif de cet essai était de démontrer l'efficacité de la souche LA1 à réduire de 30% le taux de récurrence endoscopique six mois après la chirurgie, par rapport à un taux de 50% sous placebo, à une concentration de 2×10^9 ufc deux fois par jour pendant six mois.
- **Les patients** : les patients ont été recrutés entre novembre 2002 et janvier 2004 par 16 centres appartenant au GETAID. La MC a été diagnostiquée sur la base de critères cliniques, radiographiques, endoscopiques et pathologiques standards. Les patients masculins et féminins de 18 ans et plus étaient admissibles à participer si : ils avaient subi une résection chirurgicale récente pour une MC iléale, ileo-colique ou colique, supprimant toutes les lésions macroscopiques, avec une anastomose pouvant être atteinte par iléo-coloscopie, résection cumulative de l'intestin grêle <1m, et aucune autre résection intestinale au cours des cinq dernières années.

L'inscription et l'initiation du traitement devaient avoir lieu dans les 21 jours suivant la résection. Un sous-groupe de patients a participé à une sous-étude auxiliaire conçue pour évaluer la pharmacocinétique de LA1 et son effet sur la production de flore et de cytokines locales. Les critères d'inclusion étaient légèrement plus restrictifs pour ce sous-groupe : les patients devaient avoir subi une résection iléale ou iléocolique et n'avoir reçu aucun traitement antibiotique au cours de la semaine précédant l'inclusion. Enfin le recrutement et l'initiation du traitement devaient avoir lieu trois jours avant la chirurgie dans ce sous-groupe.

Concernant les critères d'exclusion : les patients ayant reçu des antibiotiques pendant plus de deux semaines et ceux traités avec des aminosalicylates ou des immunosuppresseurs pendant plus de trois semaines après la chirurgie n'étaient pas éligibles, pas plus que les patients atteints d'une autre maladie ou affection pouvant interférer avec les évaluations de l'étude. Mais aussi, les patients ayant participé à une autre étude clinique au cours des 30 derniers jours, les femmes en âge de procréer qui n'utilisaient pas de contraception efficace, et les femmes enceintes ou allaitantes.

- **Méthode** : il s'agissait d'une étude clinique de six mois en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo, avec deux groupes parallèles de patients ambulatoires.
- **Traitements** : les patients ont été randomisés pour recevoir deux paquets de LA1 lyophilisée (2×10^9 ufc par paquet) ou un placebo (maltodextrine) pendant six mois. Les paquets devaient être dissous dans un demi-verre d'eau juste avant la consommation. L'observance a été évaluée, soit par comptage des paquets, lorsque les patients ont rapporté des médicaments non utilisés à chaque visite, soit lors d'un entretien avec le patient. Une compliance adéquate a été prise en compte si l'on estimait qu'au moins 75% du médicament à l'étude avait été pris.

Les corticostéroïdes étaient autorisés s'ils étaient utilisés avant la chirurgie, mais devaient être progressivement retirés dans les six semaines suivant la chirurgie. L'administration concomitante des médicaments suivant était interdite : antibiotiques pendant plus de 15 jours, les aminosalicylates, glucocorticoïdes, médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), immunosuppresseurs, d'autres probiotiques ... Le loperamide et la cholestyramine étaient autorisés.

- **Résultats** : une récurrence a été observée chez 30 patients sur 47 (64%) dans le groupe placebo, contre 21 sur 43 (49%) dans le groupe LA1. Une récurrence endoscopique sévère a été observée chez 12 patients sur 47 (26%) dans le groupe placebo versus 9 sur 43 (21%) dans le groupe LA1. De plus une récurrence clinique a été observée chez quatre patients du groupe LA1 (dont 2 avaient également une récurrence endoscopique) et chez 3 patients recevant le placebo (tous les 3 avaient également une récurrence endoscopique). Ces résultats ont été confirmés dans la population PP. en effet, une récurrence endoscopique a été observée chez 27 patients sur 43 (63%) dans le groupe placebo contre 17 sur 35 (49%) dans le groupe LA1, tandis qu'une récurrence endoscopique sévère était observée chez 10 patients sur 43 (23%) dans le groupe placebo contre 7 sur 35 (20%) dans le groupe LA1.

La souche *L. johnsonii* LA1 a été bien tolérée dans cette étude mais n'a pas permis de réduire de manière significative le risque de récurrence endoscopique à six mois après une chirurgie pour la MC, au moins à un niveau cliniquement intéressant, défini à priori dans le protocole. La justification de l'utilisation de probiotiques dans la MC repose sur des preuves convaincantes du rôle pathogène des bactéries intestinales. LA1 a été sélectionnée sur la base de ses effets anti-inflammatoires in vitro et de sa capacité à survivre dans le tractus gastro-intestinal. Il a également été démontré que LA1 augmentait la réponse en anticorps à la vaccination orale par *Salmonella typhi* Ty21a et stimulait l'activité phagocytaire des granulocytes en circulation. LA1 n'augmente pas la perméabilité intestinale chez les sujets en bonne santé.

Pour conclure, le probiotique LA1 n'a pas eu d'effet potentiellement bénéfique, le cas échéant, sur la récurrence post-opératoire chez les patients atteints de MC. Comme les résultats obtenus avec une souche ne peuvent être extrapolés à d'autres souches ou dosages, les résultats négatifs ne devraient pas entraver la recherche de traitements potentiels de la MC. Il reste à déterminer si une thérapie combinée avec des probiotiques plus des antibiotiques ou des symbiotiques pourrait être plus efficace que la thérapie probiotique seule. (61)

2.3.3 Effets microbiologiques et immunologiques de la consommation de symbiotiques : étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, sur la MC active

Un symbiotique est une combinaison synergique d'un probiotique et d'un prébiotique. Les prébiotiques sont généralement des ingrédients alimentaires non digestibles, par exemple des inulines et des fructo-oligosaccharides (FOS) qui stimulent sélectivement la croissance et/ou les activités des bifidobactéries ou des lactobacilles dans le colon, améliorant ainsi la santé. L'objectif est de soutenir le probiotique en fournissant une source de carbone et d'énergie privilégiée pour favoriser sa croissance, ainsi que d'autres organismes bénéfiques indigènes à l'intestin. L'utilisation de probiotiques et de prébiotiques bien conçus et testés pour traiter les MC et d'autres formes de MICI présente plusieurs avantages potentiels, en ce sens qu'ils sont peu coûteux, faciles à administrer, manifestement sûrs et qu'ils ont peu d'effets secondaires.

De même, deux petites études ouvertes avec des prébiotiques ont montré des améliorations significatives des scores cliniques chez les enfants et les adultes atteints de MC.

Dans une petite étude ouverte, il a été démontré que le traitement probiotique et prébiotique à haute dose (cothérapie) induisait une rémission chez les patients atteints d'une MC active. Cependant, 4 des 10 patients impliqués étaient incapables de tolérer le prébiotique et leur apport quotidien était incontrôlé. Il a précédemment été démontré qu'un traitement à court terme avec une combinaison symbiotique de *Bifidobacterium longum* isolé à partir d'épithélium rectal en bonne santé et de prébiotique Synergy 1 entraînait une augmentation des niveaux de bifidobactéries de la muqueuse et des niveaux réduits d'IL-1 α et de TNF- α dans le tissu muqueux, qui étaient associés à une gamme d'avantage cliniques.

- **Objectifs** : les objectifs de la présente étude étaient d'évaluer les effets à moyen et à long terme de l'alimentation symbiotique sur les populations de bactéries de la muqueuse, le TNF- α et d'autres médiateurs inflammatoires associés à une MC active, afin de déterminer si elles pourraient se traduire par des améliorations cliniques de l'état de la maladie.
- **Les patients** : des patients atteints d'une MC active, ayant fréquenté la clinique de consultation externe en gastroentérologie de l'hôpital Ninewells de Dundee, ont donné leur consentement écrit pour participer à cette étude. Chaque patient a été évalué dans la clinique de recherche sur les MICI en utilisant l'indice d'activité de la MC (CDAI). Le CDAI (Crohn's Disease Activity Index) est le score d'activité le plus utilisé dans les essais cliniques. Un CDAI inférieur à 150 correspond à une maladie inactive ; compris entre 150 et 450 à une MC active ; supérieur à 450 à une MC sévère. Les personnes ayant un score CDAI compris entre 150 et 450 et âgées entre 18 et 79 ans pouvaient être admises à l'essai. Les critères d'exclusion étant : la grossesse, la modification de la médication au cours des 3 derniers mois, des traitements antibiotiques au cours des 3 derniers mois, colite indéterminée, une RCH, un syndrome de l'intestin court et l'utilisation de préparations prébiotiques ou probiotiques disponibles dans le commerce au cours des 3 derniers mois. Il a également été demandé aux patients de continuer à prendre des doses stables de médicaments conventionnels pour leur MC qu'ils recevaient au début de l'essai et de remplir un questionnaire sur leur mode de vie au départ, après 3 mois et à 6 mois.
- **Traitements** : les patients ont reçu 2×10^{11} viable lyophilisés de *B. longum* dans une capsule de gélatine, et un sachet contenant 6g de Synergy 1 (Orafti, Tienen, Belgique), deux fois par jour pendant six mois, soit un placebo. Le symbiotique/placebo a été pris immédiatement après le petit déjeuner et après le repas du soir pour minimiser les effets antibactériens de l'acide gastrique sur le probiotique.

➤ **Résultats** : il a été déterminé que 24 patients étaient inclus dans l'analyse finale, aboutissant à 13 patients dans le groupe symbiotique et 11 dans le groupe placebo. En ce qui concerne le CDAI, il y a eu des améliorations significatives des scores moyens dans le groupe symbiotique, mais pas dans le groupe placebo. Neuf des 13 patients recevant le symbiotique présentaient des scores CDAI réduits, avec 5 patients présentant des réductions de CDAI supérieures à 100. Dans le groupe analysé, 62% des symbiotiques étaient en rémission à la fin de l'étude (8 sur 13) et 45% des placebos (5 sur 11). Il a également été démontré des améliorations significatives des scores histologiques moyens dans le groupe symbiotique, mais pas dans les placebos. L'analyse des journaux intimes des habitudes intestinales a montré qu'il n'y avait pas d'amélioration significative des groupes symbiotiques ou placebo au cours de l'essai. Il n'y avait pas de changements significatifs dans les paramètres du sang veineux. Concernant les marqueurs inflammatoires chez les patients présentant un tissu enflammé au début de l'étude, il a été montré une réduction significative de l'expression du TNF- α dans le groupe symbiotique à 3 mois, mais la réduction n'était pas significative à 6 mois.

Selon les chercheurs, il s'agit du premier essai à montrer que le traitement symbiotique peut être bénéfique pour les patients atteints de MC.

La consommation quotidienne de symbiotiques au cours de la période expérimentale de 6 mois a entraîné une amélioration significative des symptômes cliniques et des scores histologiques chez les patients recevant le traitement. Toutefois, cela n'a pas été associé à une nette amélioration de l'impression que la maladie a eu sur le mode de vie des patients, alors que beaucoup de patients ayant pris le symbiotique sont passés en rémission clinique. Cet essai a également démontré que le symbiotique réduisait le TNF- α dans les tissus muqueux à un degré significatif. L'expression de cette cytokine était réduite dans la muqueuse enflammée à 3 mois, mais pas dans les tissus non enflammés chez les patients du groupe symbiotique.

Cette étude a donc démontré que la consommation de symbiotiques était efficace pour introduire des bactéries bénéfiques dans le tractus gastro-intestinal des patients atteints de MC, modulant ainsi la composition en espèces du biofilm muqueux dans le grand intestin. Bien qu'il n'ait pas été possible de distinguer la souche probiotique d'autres souches de *B. longum* détectées sur la muqueuse intestinale, la colonisation par *B. longum* s'est intensifiée et d'autres espèces bifidobactériennes ont pu coloniser les muqueuses intestinales chez la majorité des patients recevant le symbiotique.

Les bifidobactéries ont augmenté de manière significative par rapport aux autres espèces de la muqueuse, atteignant des niveaux pouvant atteindre 20% du nombre total d'eubactéries chez 3 personnes, alors que chez un patient, les bifidobactéries constituaient 45% du microbiote muqueux après 3 mois de consommation de symbiotiques. Bien que seuls quelques groupes de bactéries pouvant jouer un rôle dans l'étiologie de la MC aient été examinés, la présence accrue du probiotique et d'autres bifidobactéries pourrait être en concurrence avec d'autres espèces pathogènes impliquées dans la maladie, régulant négativement les voies de cytokines pro-inflammatoires et stimulant une réponse immunitaire plus immunomodulatrice et tolérante. Par conséquent, la manipulation du microbiote pour augmenter le nombre d'organismes utiles et réduire les bactéries potentiellement nuisibles pourrait réduire le déclencheur inflammatoire. (50)

2.3.4 Discussion

Des modèles expérimentaux ont suggéré que certaines bactéries, par exemple les bactéroïdes, sont particulièrement pathogènes, tandis que les espèces de lactobacilles semblent avoir un effet protecteur. Lorsque tout l'intestin malade est enlevé chirurgicalement, le patient opéré constitue un terrain d'essai optimal pour évaluer l'effet des bactéries lumineuses sur la formation de nouvelles lésions.

Récemment, certains chercheurs ont rapporté le succès avec différentes souches de probiotiques dans le traitement des MICI telles que la RCH, la MC et la pouchite. *E. coli* (Nissle 1917), la levure *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG* et VSL#3, un cocktail de 8 souches différents, ont été utilisés avec succès en pathologie humaine.

Cependant, plusieurs défauts significatifs limitent toutefois l'importance de nombreux essais probiotiques, tels que l'inclusion de trop peu de patients, des doses trop faibles de médicament contrôle, la période d'observation trop courte, l'association du probiotique à d'autres drogues ou encore le fait que la MC est une maladie hétérogène caractérisée par différents comportements pathologiques. Plus de 70% des patients atteints de MC sont opérés au cours de leur vie et 70 à 90% présentent une récurrence endoscopique dans un délai d'un an. (51) C'est pourquoi l'utilisation des probiotiques pour cette catégorie de patients pourrait s'avérer intéressante afin de diminuer le risque de récurrence après une 1^{ère} opération.

II. La micronutrition

1. Généralités

1.1 Définition

La micronutrition est une approche de la nutrition médicalisée adaptée à chacun. En effet, elle consiste à satisfaire les besoins en micronutriments de l'individu, par une alimentation diversifiée, associée si nécessaire à une complémentation personnalisée. Elle trouve ses fondements dans les recherches effectuées sur les liens avérés entre alimentation, santé et prévention. Plus précisément, la micronutrition s'intéresse à l'impact des micronutriments sur la santé et vise à optimiser le statut en micronutriments de l'organisme de manière individualisée. Elle choisit donc de regarder les molécules qui se trouvent dans notre assiette et la façon dont notre organisme les utilise. (62)

2.2 Les micronutriments

Les micronutriments correspondent aux vitamines, minéraux et oligo-éléments. L'organisme ne sachant pas les synthétiser, à quelques exceptions près, ils doivent donc être apportés par l'alimentation. Bien qu'ils ne soient nécessaires qu'en très faible quantité, leur rôle est prépondérant dans les métabolismes des grandes fonctions de l'organismes : ils sont donc indispensables à la santé de l'homme.

Les micronutriments les plus connus sont :

- ✓ Les vitamines telles que les vitamines A, C, E
- ✓ Les minéraux tels que le fer, le cuivre, le magnésium
- ✓ Les oligoéléments dont l'iode, le cuivre, le sélénium, le fluor ...

Cependant en micronutrition, d'autres catégories de micronutriments sont considérées. On citera :

- ✓ Les polyphénols, flavonoïdes et caroténoïdes
- ✓ Les acides gras polyinsaturés (AGPI) tels que les oméga 3
- ✓ Les acides aminés essentiels dont la valine, la leucine et isoleucine
- ✓ Les pré et probiotiques considérés comme des bactéries « amies » (63)

1.3 Postulats et rôles clés de la micronutrition

Chacun est unique : nous n'avons pas le même métabolisme, ni les mêmes besoins. Il faut partir de l'individu et de son état de santé, et pas seulement de son assiette.

Il est intéressant d'adapter l'alimentation d'un individu à son profil personnel. En effet une alimentation, même équilibrée, ne peut pas répondre de manière adaptée aux besoins spécifiques d'un individu.

Hippocrate écrivait : « que ton alimentation soit ta première médecine ». L'alimentation est composée de carburants, ce sont les nutriments (appelés aussi macronutriments), qui fournissent de l'énergie aux cellules (glucides, lipides et protéines) et de micronutriments, présents en petite quantité, ils n'apportent aucune énergie. (53)

1.3.1 Vitamines, minéraux et oligoéléments

Les vitamines sont une assez grande famille qui regroupe des molécules liposolubles (solubles dans les graisses : ce sont les vitamines A, D, E et K) et d'autres hydrosolubles (solubles dans l'eau, composées des vitamines du groupe B et de la vitamine C).

Elles sont indispensables à de nombreuses réactions chimiques et enzymatiques de l'organisme. La vitamine A, par exemple, est essentielle à la santé des muqueuses, de la peau et des yeux. Les vitamines du groupe B quant à elles interviennent dans la production d'énergie et le fonctionnement du système nerveux.

Les oligoéléments sont présents en très petites quantités dans l'organisme. Ils se distinguent des minéraux (principalement le sodium, le potassium, le magnésium, le calcium, le phosphore et le soufre) présents en quantité plus importante.

Tous assurent de nombreuses fonctions vitales. (64)

1.3.2 Polyphénols, flavonoïdes et caroténoïdes

A l'origine de la couleur des fruits et des légumes, ces molécules ont des propriétés anti-oxydantes. On ne compte plus désormais le nombre d'études ayant montré qu'une alimentation riche en fruits et légumes diminue le risque de survenue de cancers et de maladies cardiovasculaires (en s'opposant notamment à la formation de plaques d'athérome). En luttant contre les radicaux libres et l'inflammation, les polyphénols, les flavonoïdes et les caroténoïdes protègent les cellules du vieillissement prématuré. En micronutrition, elles sont missionnées à la protection cellulaire.

Mais que sont les radicaux libres ? A chaque instant, l'organisme produit des radicaux libres, sortes de déchets particulièrement agressifs, qui, en excès, sont à l'origine de réactions en chaîne provoquant de nombreux dégâts dans les tissus et les organes et peuvent même modifier certains gènes. On parle donc de « stress oxydatif ».

Ces radicaux libres sont ainsi impliqués dans la survenue de maladies comme les cancers, le diabète, la cataracte, Alzheimer, les allergies, les maladies cardiovasculaires ... Un premier niveau de défense de l'organisme vis-à-vis de ces composés oxydatifs est constitué par les enzymes, qui pour fonctionner à plein régime, ont besoin de cofacteurs parmi lesquels des micronutriments comme le cuivre, zinc, magnésium, sélénium et fer.

Un second niveau de défense est constitué par les molécules antioxydantes apportés par l'alimentation. Ce sont encore des micronutriments : polyphénols (curcumine, resvératrol, quercétine ...), caroténoïdes, vitamines C et E, coenzyme Q10 ... (55)

1.3.3 Acides gras polyinsaturés

Deux d'entre eux sont dit « essentiels » car ils doivent être impérativement apportés par l'alimentation, l'organisme ne sachant pas les synthétiser. Il s'agit de l'acide alpha-linoléique, à l'origine de la synthèse des oméga 3, et de l'acide linoléique, qui donne naissance aux oméga 6.

Les oméga 6 sont présents en grande quantité dans certaines huiles végétales (tournesol, maïs...). Les oméga 3 sont présents dans les huiles de colza, de lin notamment ainsi que dans les poissons gras.

L'huile d'olive est riche en acide gras oméga 9 qui joue également un rôle bénéfique dans l'organisme. Ces acides gras confèrent fluidité et souplesse aux membranes cellulaires et sont indispensables aux neurones, composés majoritairement de lipides. De plus, ils jouent un rôle important dans le bon fonctionnement des systèmes nerveux, cardiovasculaire et immunitaire notamment. Mais pour cela, ils doivent être apportés à l'organisme en quantité harmonieuse. Ce que n'assure plus notre alimentation moderne qui fournit en particulier beaucoup trop d'oméga 6 et peu d'oméga 3. Un tel déséquilibre peut favoriser l'apparition d'états inflammatoires comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, les allergies. En effet, les oméga 3, que notre alimentation a tendance à délaissier, possèdent des effets anti-inflammatoires et antiagrégants plaquettaires qui s'opposent à l'action des oméga 6. (55)

1.3.3 Acides aminés essentiels

Les acides aminés proviennent de la fragmentation des longues chaînes de protéines (les protéines étant apportées par la viande, le poisson, les œufs et produits laitiers ou encore les légumineuses). Certains, dits « essentiels », car devant obligatoirement être apportés par l'alimentation, jouent un rôle important en micronutrition : c'est le cas de la tyrosine et du tryptophane qui sont tous deux des précurseurs de certains neurotransmetteurs au niveau cérébral. Les neurotransmetteurs étant les molécules contrôlant l'influx nerveux et donc le fonctionnement optimal du cerveau. (55)

1.3.4 Les champs d'application

Ils sont nombreux et s'intéressent à de nombreuses situations en consultation, on pourra citer :

- ✓ Les troubles du fonctionnement digestif : assimilation des aliments, confort et transit digestif, allergie, intolérances, problèmes de perméabilité intestinale
- ✓ La prévention du surpoids, l'accompagnement du traitement du surpoids et de ses complications cardio-métaboliques
- ✓ Les troubles de l'humeur et du sommeil, les troubles du comportement alimentaire, le sevrage tabagique
- ✓ L'alimentation-santé : comment adapter son alimentation pour son bien être quotidien et sa santé à long terme
- ✓ La lutte contre le vieillissement et les maladies dégénératives
- ✓ La nutrition du sport : optimiser les performances sportives, la tolérance à l'entraînement et la récupération
- ✓ La prévention des maladies cardiovasculaires et du syndrome métabolique
- ✓ La nutrition préventive de l'ostéoporose et des états de fragilité...

2. Micronutrition et maladie de Crohn

2.1 Dénutrition et carences chez les patients atteints de la MC

La malnutrition, les carences en protéines et en micronutriments sont fréquentes chez les patients atteints de MICI. En effet, 75% des patients hospitalisés pour une MC sont dénutris et un tiers d'entre eux ont un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 20. Ils présentent des carences nutritionnelles diverses, en particulier en vitamines, certaines d'entre elles pouvant avoir des conséquences cliniques majeures comme par exemple l'hyperhomocystéinémie qui augmente le risque de maladie thromboembolique. Ces carences nutritionnelles résultent de l'effet combiné d'une diminution des aliments ingérés, d'un certain degré de malabsorption ou d'entéropathie exsudative, mais aussi d'altérations métaboliques induites par l'inflammation chronique et certains traitements parmi lesquels les corticoïdes. De ce fait, il est indispensable de déterminer le statut nutritionnel des malades ayant une MC. La prise en charge de la dénutrition comprend l'application des recommandations nutritionnelles standards, une éventuelle supplémentation vitaminique, ou encore la prescription d'une nutrition artificielle dans les situations où la dénutrition est sévère. Une vigilance particulière s'impose chez l'enfant afin de limiter l'impact des carences sur la croissance. De plus, dans la MC pédiatrique, la nutrition entérale est le traitement de première intention de choix, au moins aussi efficace et ayant moins d'effets secondaires que les corticoïdes.

Les carences les plus courantes sont celles en fer, vitamine B12, vitamine D, vitamine K, acide folique (vitamine B9), sélénium, zinc, vitamine B6 et B1. Elles sont plus fréquentes dans la MC que dans la RH et davantage dans la maladie active que pendant la période de rémission. La carence en micronutriments est associée à une évolution prolongée et compliquée de la maladie. La carence en fer est la cause la plus courante d'anémie et les carences en vitamine D et K seraient associées à un état inflammatoire accru. Cependant, le diagnostic définitif de la carence en vitamine B12 ne peut être établi par les seuls taux sériques. (65, 66)

Plus précisément, quelques cas de pellagre ou de déficit profond en vitamines PP, ainsi que l'encéphalopathie de Wernicke et la neuropathie périphérique ont récemment été décrits. Dans une étude prospective de 54 patients atteints de MC en rémission, il a été trouvé de nombreuses carences en micronutriments, notamment en vitamines antioxydantes. Des déficiences biologiques cliniques surviennent en dépit d'un apport en protéines et en énergie normalement suffisant pour couvrir les besoins.

Un régime restrictif auto-administré est plus susceptible d'être responsable des carences en vitamines et micronutriments. Ces patients étant en rémission, ces déficiences ne peuvent pas être complètement expliquées par l'inflammation en soi, mais pourrait être en partie le résultat du stress oxydatif provoqué par le tabagisme très fréquent chez les patients atteints de la MC. Il est également possible de penser que les carences en nutriments reflètent les flores abimées par la maladie. Ces carences en micronutriments antioxydants tels que le sélénium et le glutathion peroxydase ont été publiés par d'autres auteurs, ceux-ci suggèrent que des suppléments en micronutriments pourraient aider à mieux prévenir les effets du stress oxydatif chez les patients les plus à risque. (56)

2.2 Supplémentation en micronutriments dans la MC

Les progrès récents relatifs à l'identification de certains acteurs clés de l'initiation et/ou de l'entretien de la MC ont modifié la prise en charge thérapeutique de cette affection. Ceci est en particulier le cas depuis l'utilisation des anticorps anti-TNF α . Ainsi, si les indications d'un traitement nutritionnel lorsqu'une dénutrition ou des carences nutritionnelles sont associées à la MC n'ont pas fondamentalement changé, sa place comme outil thérapeutique (principalement au cours de la MC) a été redéfinie. Néanmoins, le développement de mélanges nutritifs ou de nutriments spécifiques innovants en nutrition entérale ou parentérale ou en complément de l'alimentation orale, laisse entrevoir de nouvelles perspectives d'utilisation de la nutrition à des fins thérapeutiques dans la MC au cours des années à venir. (67)

2.2.1 Supplémentation en antioxydants

Le tractus gastro-intestinal digère et absorbe les nutriments alimentaires, protège le corps contre les dommages physiques et chimiques causés par le contenu de sa lumière, fournit une immunité contre les antigènes externes et maintient un environnement optimal pour le microbiote intestinal. Ces fonctions ne peuvent être remplies normalement dans plusieurs maladies, notamment la MC. Etant donné que cette maladie est associée au stress oxydatif, une foule de suppléments d'antioxydants sont utilisés pour le maintien et la récupération des fonctions intestinales. Cependant les avantages de ces suppléments n'ont pas été établis.

Il existe 80 essais disponibles sur les humains qui ont été évalués en fonction de leur degré de confiance et des avantages des suppléments d'antioxydants ; pour la MC : *Boswellia serrata* (encens ou shallaki), espèces d'*Artemisia* (absinthe), *Tripterygium wilfordii*, et les acides gras Ω -3. Ainsi, certains suppléments d'antioxydants peuvent être bénéfiques à certains stades de maladies spécifiques. Ceci étant cohérent avec le concept actuel selon lequel les antioxydants agissent en inhibant les voies du stress oxydant d'une manière spécifique au tissu et à l'environnement et non en agissant simplement comme des capteurs. (68)

- ✓ **Les acides gras oméga 3** : les acides gras Ω -6, particulièrement l'acide arachidonique et probablement l'acide linoléique (huile de tournesol, huile maïs, de carthame) ont tendance à favoriser l'inflammation alors que les acides gras Ω -3 végétaux (lin, chanvre, noix) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) que l'on trouve dans les poissons des mers froides ont des effets fortement anti-inflammatoires ; c'est-à-dire une diminution de la production des eicosanoïdes pro-inflammatoires ainsi que celles de certaines cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α par exemple, modulation de la transcription de certains gènes codant des médiateurs inflammatoires en modifiant les voies de transduction du signal dépendantes des phospholipides membranaires, etc... (58) On sait qu'une alimentation ayant un rapport Ω 6/3 élevé est associé avec une augmentation de l'incidence de la RCH. Cependant, une étude sur la supplémentation en Ω -3 dans la MC n'a pas permis de confirmer un effet protecteur. Toutefois, de nombreuses études, sur des modèles animaux, ont montré un effet protecteur des Ω -3 dans les colites expérimentales. Bien qu'il faille attendre des études randomisées plus importantes, on peut raisonnablement proposer la prise d' Ω -3 dans les MICI, ceci bien entendu associé à d'autres stratégies nutritionnelles. (69)
- ✓ **La curcumine** : elle est un antioxydant (rhizome de *Curcuma longa* ou *Curcuma domestica*) qui est largement utilisé comme épice. Elle inhibe les voies inflammatoires en diminuant les activités du récepteur d'hydrocarbures aryliques, de l'IL-1 β et de la COX, la voie AKT/mTOR qui contrôle l'énergie ; et des voies d'insuline. Elle est bien tolérée. Dans 2 études indépendantes, contrôlées contre placebo et à double insu indépendant et randomisées, le traitement associant curcumine et mésalazine était supérieur à la mésalazine seule. Dans deux petites études ouvertes, la curcumine a montré une efficacité marginale chez des patients adultes et pédiatriques.

Il est à noter que ces 2 études portaient à la fois sur des patients atteints de MC et de RCH. Ainsi, les preuves pour la curcumine seule en tant que traitement de la MC peuvent être marginales, mais la preuve est meilleure pour son utilité dans son traitement combiné à la mésalazine. (59)

- ✓ **Les polyphénols** : ce sont des phyto-nutriments se trouvant en abondance dans certains fruits et légumes. Il en existe plusieurs familles (anthocyanes, lignanes, stilbénoides, flavonoïdes, etc ...) ils sont connus pour avoir des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et immunomodulatrices. De plus, ils peuvent également promouvoir (comme les prébiotiques) un microbiote plus sain et réduire la perméabilité intestinale. Dès lors, les polyphénols semblent avoir leur place dans les traitements des MICI, c'est tout au moins ce qu'affirment les auteurs d'une publication récente sur l'activité des polyphénols comme approche préventive et adjuvante pour réduire l'inflammation au cours des MICI. Les études cliniques chez l'homme restent encore peu nombreuses. Ainsi, une étude sur 22 personnes souffrant de MC a montré qu'un régime semi-végétarien riche en polyphénols était beaucoup plus efficace à maintenir un état de rémission sur 2 ans qu'un régime omnivore pauvre en polyphénols (94% versus 33%). Il manque encore des essais cliniques sur des malades afin de confirmer l'impact des polyphénols. Toutefois, la recherche est active, montrant des effets positifs in vitro et in vivo de certains polyphénols sur le contrôle de colite inflammatoire expérimentale. (60)

2.2.2 Supplémentation en glutamine

La glutamine est un acide aminé dit « conditionnellement essentiel », terme indiquant que dans certaines situations pathologiques (en particulier chez les malades « inflammatoires ») son utilisation métabolique est telle que les réserves en glutamine et l'apport nutritionnel standard ne suffit plus à couvrir les besoins de l'organisme agressé en glutamine. En pathologie digestive inflammatoire elle est un acide aminé potentiellement intéressant puisqu'il s'agit à la fois d'un nutriment essentiel des entérocytes et des cellules immunocompétentes, principalement des lymphocytes. En effet, elle possède des effets bénéfiques au niveau de l'intestin en permettant d'améliorer la fonction barrière de l'intestin. Pour beaucoup de nutritionnistes, la glutamine est le produit phare qui est censé reconstruire les parois intestinales abimées, enflammées ou ulcérées.

Scientifiquement, peu de travaux sont disponibles, mais les rares essais publiés n'ont montré ni amélioration de la perméabilité intestinale, ni amélioration nutritionnelle biologique ou clinique. En effet, si l'on se réfère à une revue de 2016, il n'y a pas un niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la glutamine pour favoriser un état de rémission dans la MC. Cette publication a évalué 2 études cliniques comparant un groupe traité avec glutamine et un groupe sans glutamine, sans mettre en évidence une supériorité avec le groupe glutamine. Cette piste reste vraisemblablement intéressante à suivre, puisque les résultats rapportés jusqu'ici concernent des effectifs de malades réduits, et qu'un certain nombre d'éléments restent à préciser pour éventuellement optimiser l'utilisation de la glutamine (mode d'administration, posologie, groupes de malades susceptibles de bénéficier davantage de la glutamine que d'autres, par exemple). (58, 60)

2.2.3 Supplémentation en vitamine D

On a pu montrer qu'une carence en vitamine D est un facteur de risque pour les MICI et qu'une supplémentation a montré un effet thérapeutique positif. Ainsi, par exemple, dans « *the Nurses Health study cohort women* », les femmes qui avaient les taux les plus élevés de vitamine D avaient le moins de risque de développer une MC. Suite à ces constatations, une étude randomisée avec un groupe placebo a pu démontrer l'efficacité d'une supplémentation de vitamine D3 pendant un an (1200 UI/j) chez des personnes souffrant d'une MC en rémission. Le taux de récurrence était inférieur dans le groupe traité (13%) par rapport au groupe ayant un placebo (29%). Pour expliquer cela, la science a montré que nous avons des récepteurs à la vitamine D dans de nombreux tissus, incluant les cellules immunitaires, modulant l'expression des gènes de ces cellules. De plus, des études récentes ont montré que la vitamine D protège la fonction barrière de l'intestin et améliore l'état de notre microbiote. (60)

2.2.4 Cas particulier : Oligomax Molybdène (Laboratoire Nutergia®)

C'est une préparation bionutritionnelle d'oligoéléments sous forme ionique. Il est élaboré selon un procédé de fabrication original associant :

- Un extrait de lithothamne, véritable concentré naturel de minéraux et oligoéléments marins, obtenu à partir d'un process exclusif au brevet déposé ;
- Un concentré d'eau de mer naturellement désodée, très riche en oligoéléments ;

- Du molybdène, oligoélément cofacteur d'enzymes importantes pour la santé digestive ;

Et il peut être conseillé en cas de MC entres autres.

Le molybdène est un élément-trace identifié depuis plus de 200 ans. Cependant son importance biologique n'a été montré qu'avec la découverte de son rôle direct dans le métabolisme, en tant que cofacteur de trois enzymes importantes : la *xanthine oxydase/déshydrogénase*, la *sulfite oxydase* et l'*aldéhyde oxydase*. La supplémentation en molybdène sera donc bénéfique dans les cas où ces enzymes seront particulièrement sollicitées (ou déficientes) ou dans le cas de déficit en molybdène (sulfites alimentaires, hypersensibilité au gluten, MICI). Ce cofacteur est composé d'un atome de molybdène et d'une molécule organique : la molybdoptérine.

Fonctions physiologiques :

- La *xanthine oxydase/déshydrogénase* : est essentielle à la phase finale du catabolisme des purines, dans certaines réactions de détoxification et, au niveau intestinal, elle favorise l'incorporation du fer sur la transferrine et son stockage dans les tissus (activité ferroxidasique).
- La *sulfite oxydase* : est située dans l'espace intermembranaire mitochondrial, elle catalyse l'étape terminale du métabolisme des acides aminés soufrés, transformant les sulfites en sulfates. Son activité est importante au niveau intestinal où les sulfites exogènes (conservateurs dans le vin, les fruits secs...) sont oxydés avant absorption. Les sulfates sont nécessaires à la synthèse de protéoglycanes sulfatés, composant des matrices extracellulaires de presque toutes les cellules. Aussi un déficit d'activité de la sulfite oxydase conduit à la fois à des dommages oxydatifs et à un défaut de sulfates au niveau cellulaire, comme les entérocytes.
- L'*aldéhyde oxydase* : elle intervient dans le catabolisme des catécholamines et des purines, dans le métabolisme des xénobiotiques et permet l'oxydation des aldéhydes et formaldéhydes (toxiques) des solvants divers (vernis, peinture, colles, produits d'entretien du bois, laques, produits ménagers...) en acides. Son activité est particulièrement élevée dans le foie.

De plus, il intervient également dans la synthèse de la glutamine synthétase. Or la glutamine est indispensable pour la préservation de l'intégrité intestinale, pour la stimulation du système immunitaire local et la lutte contre le stress oxydatif via la synthèse de glutamate, précurseur du glutathion. Les lactobacilles utilisent aussi le manganèse pour leur protection antioxydante et de nombreuses espèces ont des taux de manganèse intracellulaire élevé.

Les apports conseillés en molybdène sont de 30 à 50 µg/ jour. Ils sont en général pourvus par l'alimentation (pomme de terre, germe de blé, épinard, légumineuses, céréales, foie, lait, œuf (37,5µg)). Cependant les besoins augmentent notamment en cas de MC.

En effet, dans le cas de MC, après résection du grêle chez un patient sous nutrition parentérale on observe une méthionine plasmatique élevée avec un taux d'acide urique sérique bas. Après addition de molybdène dans la solution, les symptômes cliniques disparaissent, révélant une déficience en sulfite-oxydase et xanthine-oxydase due au manque de molybdène. (70)

3. Questionnaire au personnel soignant de la Timone (Annexe 3)

3.1 Méthode

Un questionnaire portant sur les connaissances des probiotiques et de la micronutrition a été distribué au personnel soignant dans les services de gastro-entérologie de l'hôpital de la Timone à Marseille, il été destiné : aux médecins séniors, aux internes en médecine ainsi qu'aux étudiants, aux infirmiers diplômés d'état et aux diététiciens. 7 réponses ont été récoltés, comprenant 3 internes en médecine, 3 infirmières et 1 diététicienne.

3.2 Résultats

Après analyse de ces questionnaires on peut noter que : 86% du personnel connaît les probiotiques mais seulement 28,5% le conseille aux patients, il s'agit de 2 internes en médecine. De plus, 28,5% également pensent que les probiotiques améliorent un peu le confort intestinal, 43% d'entre eux n'en sont pas sûr mais pensent que cela ne peut pas faire de mal.

En ce qui concerne la micronutrition, 57% du personnel connaît cette notion comprenant 2 internes, une infirmière et la diététicienne. Cependant, seulement la diététicienne se permet de la conseiller aux patients en précisant bien que ce n'est que lorsque des carences sont avérées et que ce n'est pas systématique. 71% d'entre eux pensent que cela ne peut pas faire de mal même s'ils n'en sont pas sûrs, il s'agit particulièrement de 2 internes et des 3 infirmières, la diététicienne pense que cela améliore un peu les symptômes et le 3^{ème} interne pense que cela n'améliore pas du tout les symptômes.

En effet, le questionnaire bien que renseigné par une partie du personnel du CHU de la Timone nous a permis d'avoir un aperçu de leurs connaissances des compléments alimentaires. Il en ressort :

- ✓ Que les infirmières connaissent les termes de probiotiques et micronutrition mais ne les conseillent pas aux patients car elles n'ont aucune connaissance ni informations à ce sujet.
- ✓ Les internes en médecine quant à eux connaissent et prescrivent de temps en temps des probiotiques aux patients atteint de MC car ils pensent que cela ne peut pas faire de mal aux patients même s'ils n'apportent pas forcément de bénéfices. Cependant, la micronutrition reste encore inconnue à leurs yeux et donc difficile à prescrire.

- ✓ Au niveau des diététicien(ne)s, les 2 leur sont connus mais leur prescription penche plus du côté de la micronutrition que des probiotiques. La micronutrition n'étant pas prescrite systématiquement mais seulement si des carences sont avérées.

CONCLUSION

Les résultats ressortant des essais cliniques sur l'utilisation des probiotiques et de la micronutrition ne sont pas concluants dans la MC. Certains essais montrent un intérêt d'utiliser les probiotiques et d'autres ont des résultats plus négatifs. De plus, plusieurs limites existent à ces études. Ainsi, peu d'études cliniques sont faites, elles incluent trop peu de patients, utilisent des doses faibles de médicaments contrôle, et les périodes d'observation sont trop courtes.

Mais un espoir peut tout de même émerger avec l'arrivée de ces différents compléments de traitements afin de maintenir la rémission de cette maladie peut être un peu plus sur le long terme.

Certains patients ayant une MC ont une qualité de vie altérée et font parfois face à une absence de solutions concrètes et à une incompréhension courante de leur maladie, car les traitements développés jusqu'à aujourd'hui permettent uniquement de contrôler la maladie sans la guérir. Ces patients peuvent se tourner vers des approches complémentaires pour soulager leurs symptômes. D'ailleurs, une étude récente, l'étude SUMMAC (Sur l'Utilisation dans les MICI des Médecines dites Associées ou Complémentaires) menée en France avec l'AFA sur l'utilisation des médecines complémentaires dans les MICI, a mis en évidence l'intérêt croissant des patients pour ce type d'accompagnement. Sur 760 patients interrogés, 65,6% ont déclaré utiliser une médecine complémentaire. (71)

Les interactions entre la composition du microbiote intestinal, son rôle sur l'immunité et le développement d'une MICI constituent des pistes de recherches intéressantes pour mieux comprendre ses conditions d'apparition, agir en prévention comme en accompagnement des traitements existants. Les probiotiques peuvent avoir un intérêt dans la MC car ils vont pouvoir prendre le relai des bactéries du microbiote intestinal qui n'est plus en mesure d'exercer toutes ses fonctions (digestives et immunitaires) car en état de dysbiose. Il faut noter que les effets des probiotiques sont doses et souches dépendants. Il sera donc important de choisir le probiotique adapté à la situation du patient.

La micronutrition est une approche qui vise à compléter la médecine curative par une médecine préventive.

Cette médecine est basée sur le fait que les troubles et pathologies qui peuvent survenir sont, au moins en partie, liés à l'existence de déficits nutritionnels en micronutriments. Il est certain que la restauration de ces déficits ou déséquilibres peut aider à prévenir la survenue des troubles ou, si la maladie est déjà installée, à compléter l'efficacité d'un traitement médicamenteux. Le traitement par micronutrition doit être personnalisé à chaque patients en fonction de ses besoins et adapté au profil du patient notamment son état physiopathologique. La micronutrition complètera sa prise en charge médicamenteuse.

On peut donc conclure qu'il y a un intérêt de prendre des probiotiques ou de la micronutrition en complément des traitements habituels de la MC.

Cependant, on a pu se rendre compte d'un manque prépondérant de connaissances et d'informations au niveau du personnel de santé hospitalier. Peut-être faudrait-il former ces personnels afin d'améliorer les connaissances ainsi que la prise en charge des patients en dehors de l'hôpital. Il est courant de retrouver des prescriptions de probiotiques, en officine de ville, par les médecins généralistes et certains spécialistes sur certaines pathologies gastro-intestinales. Certainement dû au fait que les laboratoires visitent assez régulièrement les médecins comme les pharmacies afin de les former sur leur gamme de produits et de leur donner les informations nécessaires à leur utilisation.

Par ailleurs, de nouvelles thérapies sont en train d'émerger dans la maladie de Crohn. En effet, de nombreuses biothérapies sont en études cliniques et la thérapie cellulaire est en train de se développer dans cette pathologie. Ainsi, à Marseille, un traitement innovant pour les patients atteint de la MC appelé ADICROHN a été élaboré à l'AP-HM, le Pr Jean-Charles Grimaud et son équipe de l'Hôpital Nord en partenariat avec le Laboratoire de culture et thérapie cellulaire de l'Hôpital de la Conception ont mis au point une nouvelle technique particulièrement innovante pour le traitement des fistules complexes. La thérapie mise au point pour traiter les fistules compliquant la MC repose sur une stratégie à la fois médicale, chirurgicale et cellulaire. L'avantage du produit cellulaire (la fraction vasculaire stromale du tissu adipeux) est qu'il est produit en l'absence d'étape de culture en laboratoire ce qui simplifie significativement la procédure et la rend moins onéreuse.

De plus, ce médicament biologique constitué de cellules vivantes, est élaboré à partir du patient lui-même et non à partir de banques cellulaires.

Les conclusions présentées après un an et demi d'étude et un an de suivi des patients sont probantes : 80% de résultats positifs (fistule oubliée, plus de symptômes), avec une rémission complète dans 60% des cas. Un travail pionnier qui va se poursuivre avec un essai de phase 2, toujours coordonné par l'AP-HM, et qui pourrait déboucher sur l'autorisation d'administrer ces cellules en routine. (72)

Concernant la transplantation fécale, elle est actuellement indiquée uniquement dans les infections récidivantes à *Clostridium difficile*. Les preuves d'efficacité ont favorisé de nouvelles recherches dans d'autres pathologies telles que les MICI et ouvrent donc de nouvelles pistes de recherche dans le traitement de ces pathologies. La voie orale semble être une alternative prometteuse. De nombreuses études pilotes expérimentent l'utilisation de gélules de lyophilisat de microbiote fécal fabriquées à partir de fèces congelées dans le traitement de bactéries résistantes. Du fait de son rôle dans la pathogenèse de la MC, le microbiote intestinal peut être considéré comme une cible thérapeutique potentielle. La substitution complète d'un microbiote dysbiotique par un microbiote « sain » est donc une stratégie intéressante. Des résultats prometteurs sont à espérer si on veut compter un jour ce type de traitement dans l'arsenal thérapeutique des MICI, d'ici 5 à 10 ans. (73)

En conclusion, nous pouvons dire que les recherches dans le traitement de la MC sont nombreuses avec des pistes différentes. Ces recherches avancent et, petit à petit de nouvelles thérapies voient le jour afin d'espérer obtenir une rémission complète des patients.

ANNEXE 1 : Revue sur 1 an des traitements par biothérapie dans la MC à la Timone



REVUE SUR 1 AN DES TRAITEMENTS PAR BIOTHERAPIES DANS LA MALADIE DE CROHN AU CHU DE LA TIMONE

MICOL Marion

Service : Pharmacie de La Timone, poste des molécules onéreuses Hôpital : CHU La Timone

Chef de Service : Dr BERTHAULT-PERES Pierre

Tuteur(s) : Dr ROUDOT Marjorie, CORTES Bruno



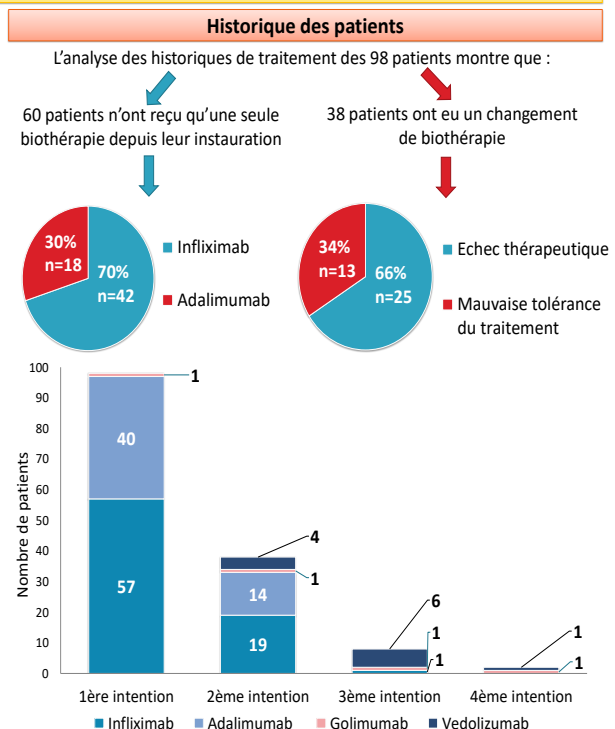
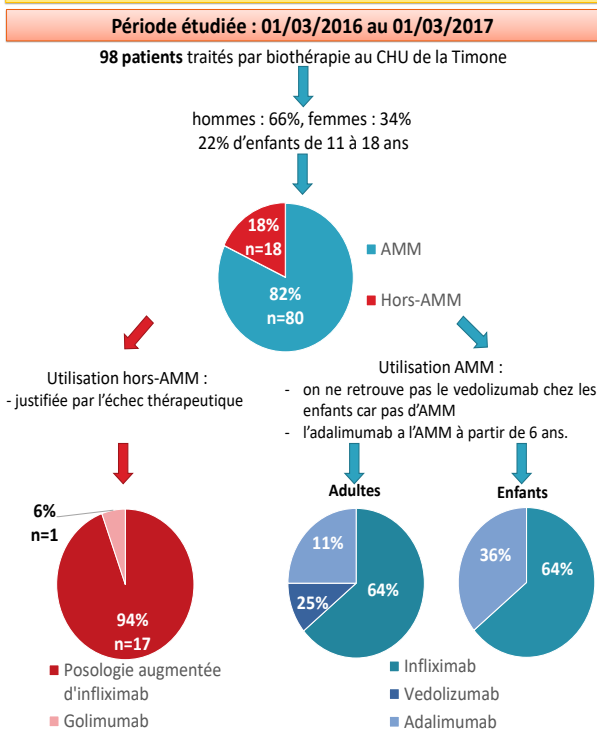
Introduction

- La maladie de Crohn se caractérise par une **inflammation de la paroi** d'une partie du **tube digestif**
 - Elle évolue par poussées inflammatoires de durée et de fréquence variable en fonction des patients, et alterne avec des phases de rémission
 - Aucun traitement curatif connu à ce jour
 - **Prise en charge décomposée en 3 niveaux :**
 - **traitement des poussées :** traitement nutritionnel, 5-ASA, corticoïdes ou biothérapie anti-TNF (adalimumab, infliximab)
 - **traitement d'entretien :** immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate), anti-TNF ou vedolizumab (anticorps monoclonal humanisé se liant spécifiquement à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$) pour diminuer la fréquence des rechutes
 - **traitement chirurgical** pour les malades résistants à un traitement bien suivi, ou encore suite à l'apparition de complication
- ➔ L'objectif de ce travail est d'analyser l'utilisation des biothérapies dans le traitement de cette maladie au CHU de la Timone.

Matériel et méthodes

- **Recherches bibliographiques :** Sociétés savantes (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif, Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie, Société Nationale Française de Gastro-Entérologie), VIDAL®, ANSM, HAS
- Analyse des consommations au CHU de la Timone des molécules dispensées dans l'indication « maladie de Crohn » du 01/03/2016 au 01/03/2017, à partir du logiciel Pharma®
- Analyse des dossiers médicaux informatisés des patients (aXigate®)

Résultats



Conclusion/Discussion

- ❖ **Au CHU de la Timone :**
 - L'infliximab et l'adalimumab sont les biothérapies les plus utilisées. Cette large utilisation peut s'expliquer par le recul des données d'utilisation de ces molécules qui ont eu leur AMM respectivement en 1999 et 2003 et leur prix. Le vedolizumab est de plus en plus utilisé chez les patients en 2^{ème} et 3^{ème} ligne après échec de l'infliximab et de l'adalimumab. Le mécanisme d'action différent de celui des anti-TNF ainsi que son AMM plus récente (2014) peut expliquer son utilisation.
 - ❖ **Ces dernières années, la thérapie de la maladie de Crohn connaît des avancées majeures :**
 - Ustekinumab (anticorps anti-InterLeukine 12 et 23) a eu l'AMM en novembre 2016. Il est indiqué en dernière intention lorsque les patients sont en échec des autres biothérapies.
 - Des molécules sont en essai clinique en France : anti-TNF (certolizumab, abatacept), anticorps anti-intégrine (etrolizumab), anti-TGF β (morgersen), anticorps anti-interleukine 17 (AMG-827).
- ➔ Dans les années à venir la stratégie thérapeutique devrait se préciser.

ANNEXE 2 : Poster présenté lors du congrès de l'European Association of Hospital Pharmacist



FOLLOW-UP OF THE USE OF BIOTHERAPIES IN CROHN'S DISEASE IN A FRENCH UNIVERSITY HOSPITAL



B. CORTES¹, M. MICOL¹, M.A. ESTEVE¹, P. BERTAULT-PERES¹, M. ROUDOT¹.
¹AP-HM, HÔPITAL DE LA TIMONE- PHARMACIE, MARSEILLE, FRANCE.

L04 –Immunosuppressive agents
4CPS-154

Background

Crohn's disease (CD)

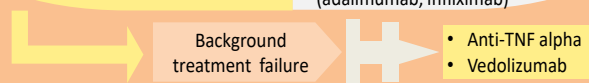
- A type of chronic inflammatory bowel disease characterized by an alternation of flares and remissions.
- Can occur in any part of the gastro-intestinal tract, but it mainly affects terminal ileum or/and proximal colon.
- Symptoms depend on disease location and behaviour. They might be intestinal or extra-intestinal.

1st line background treatment

- Azathioprine
- 6-mercaptopurine
- Methotrexate

Outbreaks treatment

- Corticoids, 5-ASA
- Nutritional support
- Anti-TNF alpha therapy (adalimumab, infliximab)



Purpose: to review the use of biotherapies in Crohn's disease in a French University Hospital

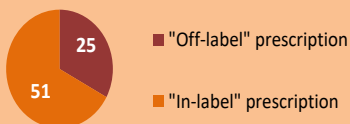
Material and methods

- Retrospective study of biotherapy prescriptions in CD between 01/03/2016 and 01/03/2017: extraction of data from Computerised Physician Order Entry and pharmacy management software (Pharma®, Computer Engineering).
- History of patients: recovered by electronic medical records (Axigate®).
- Bibliographical research: pubmed database, guidelines of French learned societies, French competent authorities and European Crohn's and Colitis Organisation.¹

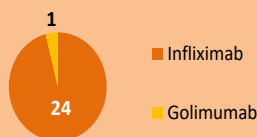
Results

1st March 2016 and 1st March 2017

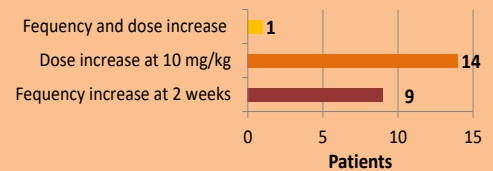
76 patients were treated by a biotherapy for CD



« Off-label » prescriptions

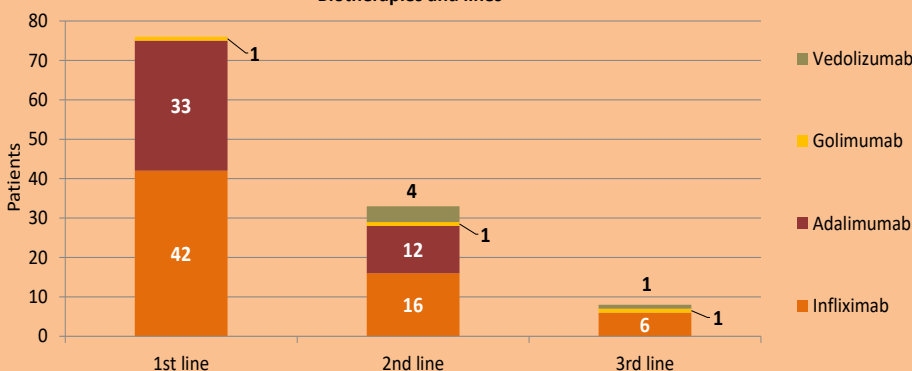


Patients with "off-label" infliximab



Patient history

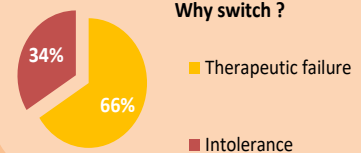
Biotherapies and lines



Switch or not switch ?

- 43 patients received only one biotherapy since initiation.
- 33 patients had a switch of biotherapy.

Why switch ?



Discussion

- Infliximab and adalimumab are the most used biotherapies for CD in first line and in second line of treatment as recommended in the European guidelines.¹
- "Off-label" prescriptions of infliximab follow the French and European guidelines¹ that support an increase in dose or administration frequency to improve pharmacokinetics.
- Vedolizumab use after failure of anti-TNF therapies, as recommended in European guidelines, is increasing due to its original mechanism of action (anti-integrin antibody).
- In spite of therapeutic arsenal, there are still uncontrolled patients.
- In November 2016, ustekinumab (anti Interleukin 12/23 antibody) has been approved in France in CD after failure of other biotherapies and other drugs are currently in clinical trials.
- **Therapeutic strategy should be updated in the next years.**

¹ Gamollan F. and al. J Crohns Colitis. 2017 Jan;11(1):3-25.
21, 22, 23 March 2018 / Gothenburg, Sweden

ANNEXE 3 : Questionnaire personnels de santé

Questionnaire personnels médicaux et paramédicaux sur l'utilisation des probiotiques et des micronutriments chez les patients atteints d'une MC

1. Vous êtes :
 - Un médecin sénior
 - Un interne en médecine
 - Un étudiant en médecine
 - Un Infirmier diplômé d'état
 - Un diététicien

2. Connaissez-vous les probiotiques ? (réensemencement de la flore intestinale par des bactéries)
 - OUI
 - NON

3. Conseillez-vous patients atteints d'une maladie de crohn des probiotiques en + des traitements habituels ?
 - OUI systématiquement
 - OUI parfois
 - NON

4. Si oui lesquels ?
.....
.....
.....

5. Pensez-vous que cela améliore le confort intestinal (diminution des symptômes) des patients atteints d'une maladie de crohn?
 - OUI beaucoup
 - OUI un peu
 - Je n'en suis pas sûr mais en tous cas, cela ne peut pas faire de mal
 - NON

6. Connaissez-vous la micronutrition ? (Prise de compléments à base de micronutriments. Par exemple : acides aminés, minéraux, vitamines, oligoéléments ...)
 - OUI
 - NON

7. Conseillez-vous aux patients atteints d'une maladie de crohn un traitement par micronutrition en + des traitements habituels ?
- OUI
 - NON

8. Si oui, quels genres de compléments prescrivez-vous ?

.....
.....

9. Pensez-vous que cela améliore la symptomatologie des patients atteints d'une maladie de crohn ?
- OUI beaucoup
 - OUI un peu
 - Je n'en suis pas sûr mais en tous cas, cela ne peut pas faire de mal
 - NON

10. Avez-vous des remarques ?

.....
.....

Bibliographie

- 1 'Maladie de Crohn : En bref - Ressources', *Manuels MSD pour le grand public*. Disponible sur : <https://www.merckmanuals.com> [accès le 15 Septembre 2019].
- 2 'MICI : Ce Que l'on Sait de La Pathogénie, de l'épidémiologie, de La Fréquence et Des Facteurs Favorisants' Disponible sur : <https://www.cregg.org> [accès le 18 Novembre 2018].
- 3 'EPIMAD : le plus grand registre au monde – Observatoire National des MICI' Disponible sur : <http://www.observatoire-crohn-rch.fr> [accès le 29 Avril 2018].
- 4 M. Fumery and others, 'Épidémiologie et Histoire Naturelle Des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales : 30 Ans de Registre EPIMAD', *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 25.2 (2018)
- 5 'Connaître les dernières données EPIMAD – Observatoire National des MICI'. Disponible sur : <http://www.observatoire-crohn-rch.fr> [accès le 15 Septembre 2019]
- 6 'EPIMAD : données récentes – Observatoire National des MICI' Disponible sur : <http://www.observatoire-crohn-rch.fr> [accès le 15 Septembre 2019].
- 7 'Observatoire National des MICI – Trouver des pistes de recherche, établir des facteurs de risques, améliorer la vie des malades' Disponible sur : <http://www.observatoire-crohn-rch.fr> [accès le 13 Mai 2018].
- 8 '210 000 Français atteints d'une MICI (Crohn ou RCH) : étude de leur prise en charge thérapeutique', *VIDAL*. Disponible sur : <http://www.vidal.fr> [accès le 13 Janvier 2019]
- 9 J.P. Hugot and others, 'Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien', *POST'U*, (2015)
- 10 T. Kökten and others, 'Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)', *HEGEL - HépatogastroEntérologie Libérale*, 2, (2016)
- 11 A. Cortot and others, 'Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement?', *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33.8–9 (2009)
- 12 'Microbiote intestinal (flore intestinale)', *Inserm* Disponible sur : <https://www.inserm.fr> [accès le 30 Mai 2018].
- 13 'Une approche révolutionnaire pour l'étude du microbiote intestinal', *INRA*, (2014) Disponible sur : <http://presse.inra.fr> [accès le 12 Juin 2018].
- 14 'MICI et Dysfonction Immunitaire', (2006) Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr> [accès le 18 Novembre 2018].
- 15 R.P. MacDermott and others, 'Anomalies du système immunitaire de la muqueuse au cours des maladies inflammatoires de l'intestin', *médecine/sciences*, 9.8–9 (1993)
- 16 J. Matricon, 'Immunopathogénèse Des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin', *Médecine/Sciences*, 26.4 (2010)
- 17 C. Klotz and others, 'Prise en charge de la maladie de Crohn', *La Presse Médicale*, 44.4 (2015)
- 18 'Crohn (Maladie de) - Prise En Charge', *VIDAL*. Disponible sur : <http://www.vidal.fr> [accès le 13 Janvier 2019]
- 19 J.C. Rambaud, '1. Évaluation clinique Généralités : la maladie de Crohn', *Revue d'évaluation du CNHIM sur le médicament*, (2001)
- 20 'Traitements' Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr> [accès le 15 Janvier 2019].
- 21 'Crohn (Maladie de) - Traitements', *VIDAL*. Disponible sur : <http://www.vidal.fr> [accès le 13 Janvier 2019]
- 22 'Fiches de recommandations – Corticoïdes et MICI', *CREGG* Disponible sur : <https://www.cregg.org> [accès le 15 Janvier 2019].

-
- 23 'Recommandations | SNFGE.Org - Société Savante Médicale Française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie Digestive' Disponible sur : <https://www.snfge.org> [accès le 1^{er} Octobre 2019].
- 24 A. López-Sanromán and others, 'Reviewing the Therapeutic Role of Budesonide in Crohn's Disease', *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*, 41.7 (2018)
- 25 'MIKICORT - EurekaSanté par VIDAL', *EurekaSanté* Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr> [accès le 5 Février 2019].
- 26 'MICI : Les Étapes Du Traitement Médical' Disponible sur : <https://www.cregg.org> [accès le 6 Janvier 2019].
- 27 'L'azathioprine - Groupe d'Étude Thérapeutique Des Affections Inflammatoires Du Tube Digestif' Disponible sur : <https://www.getaid.org> [accès le 8 Février 2019].
- 28 D. Moussata and others, 'IMUREL® (azathioprine) PURINETHOL® (6-mercaptopurine)', *CREGG* (2015)
- 29 M. Semeraro, 'Principe de biothérapies', *Recherche Clinique Paris centre*, (2016)
- 30 'Quand débiter un traitement anti-TNF ?', *FMC-HGE* Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org> [accès le 14 Mars 2019].
- 31 'Anti-TNF Alpha' Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org> [accès le 14 Mars 2019].
- 32 'Tolérance aux biothérapies', *FMC-HGE*, (2012) Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org> [accès le 14 Mars 2019].
- 33 'Infliximab (REMICADE®) [Guide Des Anticorps Monoclonaux à Usage Thérapeutique - Mars 2018]' Disponible sur : <http://moodle.univ-lille2.fr> [accès le 15 Mars 2019].
- 34 P. Cocq and others, 'Indications, effets indésirables des anti-TNF et mesures préventives', *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, (2008) Disponible sur : <https://www.em-consulte.com> [accès le 3 Octobre 2019].
- 35 'Adalimumab - ANSM : Agence Nationale de Sécurité Du Médicament et Des Produits de Santé' Disponible sur : <https://www.anism.sante.fr> [accès le 8 Mai 2019].
- 36 'ENTYVIO (védolizumab) : nouveau traitement de seconde intention de la RCH et de la maladie de Crohn', *VIDAL* Disponible sur : <https://www.vidal.fr> [accès le 18 Mars 2019].
- 37 'JFHOD | SNFGE.Org - Société Savante Médicale Française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie Digestive' - Traitement de la maladie de Crohn par le vedolizumab Disponible sur : <https://www.snfge.org> [accès le 18 Mars 2019].
- 38 'ENTYVIO', *OMEDIT Ile de France* Disponible sur : <http://www.omedit-idf.fr> [accès le 4 Novembre 2019].
- 39 'Entyvio : Enfin Remboursé Dans La Maladie de Crohn!' Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr> [accès le 18 Mars 2019].
- 40 'Journal Officiel de la République Française N° 0176 ENTYVIO, Legifrance', (2018) Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr> [accès le 19 Mars 2019].
- 41 'ENTYVIO® (vedolizumab) montre des taux plus élevés de guérison de la muqueuse intestinale vs le traitement par antagoniste du TNFα chez les patients atteints de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn' Disponible sur : <https://www.takeda.com> [accès le 18 Mars 2019].
- 42 'Haute Autorité de Santé - STELARA (Ustékinumab), Immunosuppresseur Inhibiteur Des Interleukines' Disponible sur : <https://www.has-sante.fr> [accès le 19 Mars 2019].
- 43 'Autorisation de Stelara® pour le traitement de la maladie de Crohn', *Janssen Switzerland* Disponible sur : <https://www.janssen.com> [accès le 19 Mars 2019].
- 44 E. G. Simon and others, 'Ustekinumab for the Treatment of Crohn's Disease: Can It Find Its Niche?', *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9.1 (2016)

-
- 45 'Maladie de Crohn : quel traitement ?' Disponible sur : <https://www.ameli.fr> [accès le 6 Janvier 2019].
- 46 'ALD n° 24 - Maladie de Crohn', *Haute Autorité de Santé* Disponible sur : <https://www.has-sante.fr> [accès le 26 Septembre 2019].
- 47 'IMPACT', *Groupe Français de Transplantation Fécale*, (2017) Disponible sur : <https://www.gftf.fr> [accès le 26 Septembre 2019].
- 48 'JFHOD | SNFGE.Org - Transplantation de microbiote fécal dans la maladie de Crohn, une étude pilote randomisée' Disponible sur : <https://www.snfge.org> [accès le 26 Septembre 2019].
- 49 'Impact de La Transplantation Fécale Sur Le Microbiote Dans La Maladie de Crohn' Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr> [accès le 26 Septembre 2019].
- 50 M. A.C. Looijer–van Langen and others, 'Prebiotics in Chronic Intestinal Inflammation', *Inflammatory Bowel Diseases*, 15.3 (2009)
- 51 Y. Derwa and others, 'Systematic Review with Meta-Analysis: The Efficacy of Probiotics in Inflammatory Bowel Disease', *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 46.4 (2017)
- 52 D. Jonkers and others, 'Probiotics and Inflammatory Bowel Disease', *Journal of the Royal Society of Medicine*, 96.4 (2003)
- 53 Y. Liu and others, 'Probiotics in Disease Prevention and Treatment', *The Journal of Clinical Pharmacology*, 58.S10 (2018)
- 54 P.J. Basso and others, 'Microbial-Based Therapies in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease – An Overview of Human Studies', *Frontiers in Pharmacology*, 9 (2019)
- 55 T.A. Oelschlaeger, 'Mechanisms of Probiotic Actions – A Review', *International Journal of Medical Microbiology*, Microbe-host interaction in chronic diseases, 300.1 (2010)
- 56 T. Ma and others, 'Dissect the Mode of Action of Probiotics in Affecting Host-Microbial Interactions and Immunity in Food Producing Animals', *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 205 (2018)
- 57 M. Lamprecht and others, 'Exercise, Intestinal Barrier Dysfunction and Probiotic Supplementation', in *Medicine and Sport Science*, ed. by M. Lamprecht (Basel: S. KARGER AG, 2012)
- 58 'Le microbiote intestinal, Laboratoire Du Dr Riadh Hammami', *Ecole des sciences de la nutrition*, Disponible sur : <http://hammamilab.org> [accès le 10 Avril 2019].
- 59 H. Steed and others, 'Clinical Trial: The Microbiological and Immunological Effects of Synbiotic Consumption – a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study in Active Crohn's Disease', *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 32.7 (2010)
- 60 C. Prantera and others, 'Ineffectiveness of Probiotics in Preventing Recurrence after Curative Resection for Crohn's Disease: A Randomised Controlled Trial with Lactobacillus GG', *Gut*, 51.3 (2002)
- 61 P. Marteau and others, 'Ineffectiveness of Lactobacillus Johnsonii LA1 for Prophylaxis of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled GETAID Trial', *Gut*, 55.6 (2006)
- 62 'Qu'est-Ce Que La Micronutrition ? - IEDM' Disponible sur : <http://www.iedm.asso.fr> [accès le 5 Août 2019].
- 63 'Qu'est-ce que les micronutriments', *PiLeJe* Disponible sur : <https://www.pileje.fr> [accès le 6 Août 2019].
- 64 'Les rôles clés des micronutriments', *PiLeJe* Disponible sur : <https://www.pileje.fr> [accès le 6 Août 2019].
- 65 X. Hébuterne and others, 'Nutritional Consequences and Nutrition Therapy in Crohn's Disease', *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, *Inflammatory Bowel Diseases (IBD)*, 33 (2009)
- 66 R. Weisshof and others, 'Micronutrient Deficiencies in Inflammatory Bowel Disease', *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 18.6 (2015)

67 M.A. Piquet and others, 'Traitements nutritionnels au cours des MICI: où en est-on?', *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, (2008) Disponible sur : <https://www.em-consulte.com> [accès le 26 Août 2019].

68 I. Khan and others, 'Antioxidant Supplements and Gastrointestinal Diseases: A Critical Appraisal', *Medical Principles and Practice*, 26.3 (2017)

69 'Approches nutritionnelles des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI)', *La Nutrition Santé*, (2017) Disponible sur : <https://www.lanutrition-sante.ch> [accès le 22 Mars 2019].

70 'Oligomax molybdène - Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires' Disponible sur : <https://www.nutergia.com> [accès le 31 Août 2019].

71 'MICI : quelle place pour les probiotiques ?', *PiLeJe* Disponible sur : <https://www.pileje.fr> [accès le 22 Mars 2019].

72 'ADICROHN: Un Traitement Innovant Pour Les Patients Atteints de La Maladie de Crohn Élaboré à l'APHM | AP-HM' Disponible sur : <http://fr.ap-hm.fr> [accès le 24 Octobre 2019].

73 'La Transplantation Du Microbiote Fécal (TMF)' Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr> [accès le 4 Novembre 2019].