



HAL
open science

La dénutrition dans la maladie de Crohn : quels conseils à l'officine ?

Dylan Carvalho-Ygé

► **To cite this version:**

Dylan Carvalho-Ygé. La dénutrition dans la maladie de Crohn : quels conseils à l'officine ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02506897

HAL Id: dumas-02506897

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02506897>

Submitted on 7 May 2021

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Dylan Carvalho-Ygé

**La dénutrition dans la
maladie de Crohn :
Quels conseils à
l'officine ?**

**Thèse soutenue à Rennes
le 21 JUIN 2019**

devant le jury composé de :

Anne GOUGEON

Maître de conférence à l'université de Rennes 1 /
Présidente de thèse.

Karima BEGRICHE

Maître de conférence à l'université de Rennes 1 /
directrice de thèse.

Guillaume BOURGUIGNON

Docteur en pharmacie / *membre du jury*

Guillaume COSSON

Docteur en pharmacie / *membre du jury*

Liste des enseignants chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Année Universitaire 2018-2019

Professeurs

BOUSTIE Joël
 DONNIO Pierre Yves
 FAILI Ahmad
 FARDEL Olivier
 FELDEN Brice
 GAMBAROTA Giulio
 GOUGEON Anne
 LAGENTE Vincent
 LE CORRE Pascal
 LORANT (BOICHOT)
 Elisabeth
 MOREL Isabelle
 SERGENT Odile
 SPARFEL-BERLIVET
 Lydie
 TOMASI Sophie
 URIAC Philippe
 VAN DE WEGHE Pierre
 VERNHET Laurent

Professeurs associés

BUREAU Loïc
 DAVOUST Noëlle

Professeurs émérites

CILLARD Josiane
 GUILLOUZO André

Maitres de conférences

ABASQ-PAOFAI Marie-Laurence
 ANINAT Caroline
 AUGAGNEUR Yoann
 BEGRICHE Karima
 BOUSARGHIN Latifa
 BRANDHONNEUR
 Nolwenn
 BRUYERE Arnaud
 BUNETEL Laurence
 CHOLLET-KRUGLER
 Marylène
 COLLIN Xavier
 CORBEL Jean-Charles
 DELALANDE Olivier
 DELMAIL David
 DION Sarah
 DOLLO Gilles
 GICQUEL Thomas
 GILOT David
 GOUAULT Nicolas
 HITTI Eric
 JEAN Mickaël
 JOANNES Audrey
 LECUREUR Valérie
 LE FERREC Eric
 LE GALL-DAVID
 Sandrine

LE PABIC Hélène
 LEGOUIN-
 GARGADENNEC
 Béatrice
 LOHEZIC-LE DEVEHAT
 Françoise
 MARTIN-CHOULY
 Corinne
 NOURY Fanny
 PINEL-MARIE Marie-Laure
 PODECHARD Normand
 POTIN Sophie
 RENAULT Jacques
 ROUILLON Astrid

Assistants hospitalo-universitaires (AHU)

BACLE Astrid
 BOUVRY Christelle

ATER

CHEDIK Lisa

LRU

AFONSO Damien
 VICTONI Tatiana

Remerciements

A Madame Gougeon Anne, pour avoir accepté d'être dans mon jury de thèse en tant que présidente. Veuillez trouver ici l'expression de mes salutations les plus sincères.

A Madame Begriche Karima, pour avoir accepté d'encadrer et de diriger ma thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je tiens à remercier Monsieur Bourguignon Guillaume et Monsieur Cosson Guillaume pharmaciens d'officine pour l'honneur qu'ils me font d'être dans mon jury de thèse. Je les remercie également de m'avoir accueilli dans leur officine pendant mes années d'études.

A ma conjointe Odion Mélanie, qui m'a soutenu au quotidien et encouragé durant toute ces années d'études.

A Jean-Paul Daguin, pour ses talents de correcteur, je te remercie pour ta patience et pour ton aide sur cette thèse.

A mes parents, sans qui je ne serais peut être pas pharmacien aujourd'hui.

A la mémoire de mon grand-père Bobo, qui aurait été fier de moi.

A ma grand-mère Rosalia, merci pour ton aide au quotidien.

A mes amis de longue date Rudy, Paolo, David, Thibault, Elodie, Angéline, Amélie, Romain, Christophe, Thomas et Morwan toujours présents quand il le faut malgré la distance pour certains.

A mes amis rencontrés sur les bancs de la fac JB et Charles, merci pour avoir rendu ces études plus drôles.

A mes amis François et Nicolas, merci pour ces années de Paces ensemble.

Mention particulière à Romain, Christophe, Rudy et Paolo pour toutes ces soirées inoubliables.

Merci à tous les professionnels de santé qui m'ont accueilli au sein de leurs officines et qui m'on fait découvrir le métier de pharmacien. Enfin, merci à tous les enseignants-chercheurs et professeurs de l'université de Rennes 1.

Serment de Galien

« Je jure, en présence des 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.

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 et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

Table des matières :

I. Liste des illustrations	8
II. Liste des Tableaux	9
III. Liste des abréviations	10
IV. Introduction	13
V. Partie I: la maladie de Crohn	15
A. La maladie de Crohn	15
1. Définition	15
2. Epidémiologie	15
a) En France	15
b) En Europe et dans le monde	16
3. Etiologie	16
a) Facteurs génétiques	16
b) Facteurs environnementaux	19
c) Facteurs microbiotiques	20
4. Physiopathologie	22
5. Diagnostic clinique	22
6. Diagnostic biologique	23
7. Outils permettant le diagnostic :	25
a) Endoscopie	25
b) Radiologie	25
B. Comment prendre en charge cette maladie ?	26
1. Prise en charge thérapeutique	26
a) Objectifs thérapeutiques	26
b) Approche multidisciplinaire :	26
c) Stratégie thérapeutique	28
2. Prise en charge psychologique	32
a) Education thérapeutique du patient et de l'entourage	32
(1) Définition :	32
(2) Quelle approche ?	33
(3) Observance	34
b) Mode de vie et adaptation	34
C. Quelles complications possibles ?	35
VI. Partie II : Dénutrition, conséquences nutritionnelles et maladie de Crohn :	35
A. Dénutrition et maladie de Crohn	35
1. Définition de la dénutrition	36
2. Dépistage et diagnostic de la dénutrition	37
a) Les outils anthropométriques	37
(1) Le poids	37
(2) L'indice de masse corporelle (IMC) ou indice de Quetelet	38
(3) La circonférence des membres	39
b) Les outils biochimiques et biologiques	39

(1) L'albumine _____	40
(2) La préalbumine (transthyrétine) _____	40
(3) La créatinurie _____	41
(4) Autres paramètres _____	42
c) Les indices nutritionnels _____	42
(1) Indice de risque nutritionnel (IRN) ou indice de Buzby _____	42
(2) Subjective Global Assessment (SGA) _____	43
(3) Indice de pronostic inflammatoire et nutritionnel (PINI) _____	44
(4) Autres _____	45
3. Dénutrition et maladie de Crohn _____	46
4. Conséquences nutritionnelles de la maladie de Crohn _____	48
a) Déficit vitaminiques et maladie de Crohn _____	48
(1) Vitamine A _____	48
(2) Vitamine C _____	50
(3) Vitamine D _____	50
(4) Autres vitamines _____	54
b) Déficit en minéraux _____	58
(1) Calcium _____	58
(2) Phosphore _____	59
(3) Magnésium _____	60
c) Déficit en oligo-éléments _____	61
(1) Fer _____	62
(2) Zinc _____	63
(3) Sélénium _____	65
d) Autres déficits _____	66
(1) Glutamine et maladie de Crohn _____	66
(2) Oméga 3 et maladie de Crohn _____	67
e) Rôle des médicaments _____	68
(1) Méthotrexate, salazopyrine et diminution de la synthèse des folates _____	69
(2) Cholestyramine et diminution de l'absorption des vitamines liposolubles. _____	71
(3) Corticoïdes et Ostéoporose _____	72
(4) _____	72
VII. Partie III : Alimentation, conseils à l'officine et maladie de Crohn _____	75
A. Quels conseils à l'officine ? _____	75
1. Régimes alimentaires spécifiques _____	75
a) Adaptés en fonction des symptômes digestifs : _____	75
(1) En cas de gaz et de ballonnements _____	75
(2) En période de diarrhées _____	76
(3) Lors d'une perte d'appétit – dénutrition _____	78
(4) En présence d'une sténose _____	80
b) Alimentation en poussée et en rémission _____	80
c) Alimentation et coloscopie _____	82
d) Que faire à l'officine ? _____	84
(1) Élaboration de fiches conseils _____	84
(2) Mise en place d'entretiens pharmaceutiques _____	85
(3) Accompagnement à l'arrêt du tabac _____	86
(4) Coopération et mise en relation avec les professionnels de santé _____	88

2.	Influence des prébiotiques et des probiotiques _____	89
a)	Définition _____	89
b)	Rôle du microbiote _____	89
c)	Intérêts et inconvénients _____	90
d)	En pratique à l'officine _____	92
3.	Utilisation de compléments nutritionnels oraux _____	93
a)	CNO : Définition _____	93
b)	Formes, présentations _____	93
c)	Place dans la stratégie thérapeutique _____	94
d)	Recommandations pratiques _____	94
e)	Limites d'utilisation et nutrition entérale (NE) _____	95
4.	Nouvelles perspectives thérapeutiques _____	97
a)	Transplantation fécale et rôle de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> _____	97
VIII.	Conclusion _____	100
IX.	Bibliographie _____	101
X.	Annexes _____	113
A.	Annexe 1 : Prise en charge de la maladie de Crohn (e-vidal) _____	114
B.	Annexe 2 : Mini nutritional assessment _____	115
C.	Annexe 3 : Subjective global assessment _____	116
D.	Annexe 4 : Autoquestionnaire à risque de dénutrition _____	118
E.	Annexe 5 : Inca 3 Juin 2017 _____	119
F.	Annexe 6 : Tableau de réintroduction des aliments _____	122
G.	Annexe 7 : Questionnaire de girerd (Améli) _____	123
H.	Annexe 8 : Test de Fagerstrom _____	124
I.	Annexe 9 : Fiche d'utilisation du stylo pour HUMIRA® _____	126
J.	Annexe 10 : Ordonnance type « compléments nutritionnels oraux » _____	128

I. Liste des illustrations

Figure 1: Représentation schématique de la protéine CARD15/NOD2 [9]	17
Figure 2: Représentation schématique du changement des réserves corporelles induites par la dénutrition. A : état normal, B : réserves minimum en dessous desquelles le pronostic vital est en jeu. C : complications. [39].	36
Figure 3: Structure chimique de la vitamine D2 (à gauche) et D3 (à droite) [72]	51
Figure 4: Désiodation de la thyroxine par les désiodases [105].	65
Figure 5: Métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique et de l'acide eicosapentaénoïque par les voies de la cyclooxygénase et de la 5-lipoxygénase [113].	68
Figure 6: conduite à tenir en cas de corticothérapie au long cours [122].	74
Figure 7: adaptation alimentaire en fonction des symptômes digestifs [129].....	81
Figure 8: Test de Fagerström simplifié [136].....	87

II. Liste des Tableaux

Tableau 1: Effectifs et taux brut de personnes prises en charge pour les MICI en 2013 [5].	15
Tableau 2: tableau représentant les gènes de susceptibilité de la maladie de Crohn et leurs rôles Source "Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease" Tsianos et al 2012 [8].	18
Tableau 3: Tabagisme et risque de maladie de Crohn [14].	20
Tableau 4: Liste des actes et prestations- Rapport HAS, juillet 2016 [26].	24
Tableau 5: Liste des actes techniques. Rapport HAS 2016 [26].	25
Tableau 6: Liste des professionnels impliqués dans la maladie de Crohn. Rapport HAS, juillet 2016, Guide ALD [26].	28
Tableau 7: Score CDAI ou indice de Best [28].	29
Tableau 8: Indice de Harvey-Bradshaw [28].	30
Tableau 9: classification de la dénutrition en fonction de l'indice de masse corporelle selon l'institut nation de prévention et d'éducation pour la santé (INPES).	38
Tableau 10: Critères diagnostic de dénutrition. HAS 2007.	41
Tableau 11: Subjective global assesment (1987) [47].	44
Tableau 12: Facteurs contribuant à la carence en vitamine D dans la maladie de Crohn[75].	52
Tableau 13: Principaux résultats d'études réalisées chez des humains et des souris [76].	53
Tableau 14: Représentation du pourcentage de patients anémiés selon le type d'anémie sur la population inclus dans l'étude (567 patients)[101].	63
Tableau 15: effets cellulaires des glucocorticoïdes [64].	73
Tableau 16: Conseils alimentaires en fonction de la perte d'appétit et des symptômes [127].	79
Tableau 17: Concentration en Faecalibacterium prausnitzii selon le stade de la maladie de Crohn [24].	97
Tableau 18: Etude sur les concentrations en acide gras selon le stade de la maladie de Crohn [24].	98

III. Liste des abréviations

MICI : Maladies inflammatoire chroniques de l'intestin

MC : Maladie de Crohn

RCH : Rectocolite hémorragique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

CNO : Compléments nutritionnels oraux

HAS: Haute autorité de santé

NOD 2 : Nucleotide-binding oligomerization domain 2

CARD : CAspase Recruitment Domain

NBD : Nucleotide Binding Domain

LRR : Leucine Rich Repeats

LPS: Lipopolysacharrides

NF-κB: Nuclear factor-kappa B

USA: Etats-Unis d'amérique

TNF-α : Tumor nécrosis factor alpha

FP: *Faecalibacterium prausnitzii*

TMF: Transplantation médicale fécale

RE: Réticulum endosplasmique

NFS: Numération formule sanguine

CRP: protéine C-réactive

HAS: Haute autorité de santé

ALAT: Alanine Amino-transferase

Gamma-gt: Gamma Glutamyl-transferase

PAL: Phosphatases alcalines

CDAI: Crohn Disease Activity Index

HBI: L'indice d'Harvey-Bradshaw

5'ASA: 5 amino-salycilés

ETP : Education thérapeutique du patient

OMS : Organisation mondiale de la santé

CIM : Classification internationale des maladies

IMC : Indice de masse corporelle

INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

TBG : Thyroid binding protein

RBP : Retinol binding protein

CB : Circonférence brachiale

PCT : Pli cutané tricipital

CMB: Circonférence musculaire brachiale

MNA : Mini Nutritional Assesment

IRN: Indice de risque nutritionnel

SGA: Subjective global assessment

PINI: Indice de pronostique inflammatoire et nutritionnel

IL-1: Interleukin-1

IL-6: Interleukin-6

NSI: Nutrition screening initiative

AQRD: Auto-questionnaire de risque de dénutrition

ER: Equivalent Rétinol

RNP: Référence nutritionelle de la population

INCA 3: Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 3

RDR : Relative dose response

VIT-D2: Ergocalciférol

VIT-D3: Cholécalfiérol

THF: Tetrahydrofolate

ANSES: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,de l'environnement et du travail

ZO-1 : Zonula occludens 1

ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation

ATP: Adénosine tri-phosphate

PLP: Pyridoxal-5'-phosphate

VNR: Valeurs nutritionnelles de référence

EFSA: European Food safety authority

EPA: Acide eicosapentaénoïque

DHA: Acide docosahexaénoïque

M-CSF: Macrophage colony stimulating factor

RANK-L: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

TCM: Triglycérides à chaînes moyennes

CHU: Centre hospitalier universitaire

HPST: Loi Hopital patient santé territoire

AOD: Anticoagulants oraux direct

AVK: Anti-vitamines K

CESPHARM: Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française

DMP: Dossier médical partagé

NE: Nutrition entérale

NEE: Nutrition entérale exclusive

TGF- β 2: transforming growth factors β 2

SCFA : Acide gras à chaînes courtes

RT-PCR : Reverse transcriptase polymerase chain reaction

IV. Introduction

Depuis quelques années, les recherches sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) s'intensifient, les facteurs étiologiques sont connus mais le lien entre chacun et la survenue de la maladie n'est pas encore clairement établi. Parmi elles, figure la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH).

La MC que nous verrons plus en détail dans cette thèse fut décrite pour la première fois en 1932 par le Dr Burill Bernard Crohn [1].

Cette maladie en constante progression dans les pays industrialisés est une maladie inflammatoire chronique qui peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif. Elle se manifeste par des douleurs abdominales associées à des diarrhées mais aussi par des manifestations extra-intestinales comme des douleurs articulaires, oculaires ou cutanées.

Cette maladie évoluant par poussée en alternance avec des phases de rémission touche 1 personne sur 1000 en France et l'incidence serait de 5 pour 100 000 habitants par an [2].

Il est important de souligner qu'elle est plus présente dans les pays industrialisés néanmoins sa prévalence augmente dans les pays en voie de développement en raison d'un changement de mode de vie et de l'impact de certains facteurs environnementaux (agents infectieux, alimentaires, tabac...)

Il est à noter que de nombreux facteurs sont mis en cause mais aucun n'est responsable à lui seul de l'inflammation chronique caractérisant la MC. En effet, cette pathologie cryptogénétique repose sur différents facteurs qui peuvent être à la fois génétique, immunologique, environnementaux ou microbiotiques.

Le bilan initial et le diagnostic de la MC est complexe et repose sur une prise en charge multidisciplinaire et coopérative entre médecins généralistes, anesthésistes et gastro-entérologues. Les douleurs abdominales, les diarrhées, les troubles digestifs ou la fatigue sont des symptômes pouvant évoquer d'autres pathologies et rendant de ce fait complexe le diagnostic de la maladie qui peut parfois nécessiter plusieurs années. Il conviendra d'utiliser des moyens complémentaires comme l'échographie, la fibroscopie, la coloscopie et/ou l'entéro-irm pour affirmer ou infirmer le diagnostic.

La prise en charge médicamenteuse consiste à réduire ou limiter les phases de poussées en favorisant les phases de rémission notamment par l'utilisation de corticostéroïdes,

d'immunosuppresseurs, d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS), ou d'anticorps monoclonaux tout ceci fortement corrélé au stade de la maladie.

Il est important de souligner que la maladie ne repose pas seulement sur un traitement médicamenteux et nous verrons qu'il convient également d'établir des régimes alimentaires spécifiques afin de réduire le risque de dénutrition. Cette prise en charge nutritionnelle implique également l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage.

A travers cette thèse, nous allons voir dans un premier temps la maladie ainsi que sa prise en charge et son diagnostic. Nous aborderons ensuite la dénutrition ainsi que ses conséquences nutritionnelles sur les déficits en vitamines et minéraux. Nous nous intéresserons également à l'impact du traitement médicamenteux sur le métabolisme des vitamines.

Dans la dernière partie, nous étudierons les différents types de régimes alimentaires pouvant être mis en place, les différents conseils et recommandations pouvant être prodigués à l'officine, tant pour l'utilisation de probiotiques que de compléments nutritionnels oraux (CNO) et nous finirons par les perspectives thérapeutiques.

V. Partie I: la maladie de Crohn

A. La maladie de Crohn

1. Définition

Cette maladie inflammatoire intestinale peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif (bouche à l'anus), elle fait partie des MICI, avec la rectocolite hémorragique, et ce qui les différencie principalement est leur localisation.

Elle peut s'accompagner de manifestations extra-intestinales telles que des douleurs articulaires, des symptômes cutanés où parfois oculaires. C'est une maladie chronique où alternent phases de poussées et phases de rémission ou d'accalmies [2][3].

Les poussées se traduisent généralement par des douleurs abdominales, une diarrhée avec des glaires ou bien des diarrhées accompagnées de sang qu'on appelle rectorragies mais aussi par une grande asthénie. Cette maladie cryptogénétique nécessite une prise en charge multidisciplinaire.

2. Epidémiologie

a) En France

La prévalence des MICI est en constante évolution dans les pays développés. Ceci serait corrélé aux modes de vie, à l'industrialisation mais aussi à des facteurs génétiques et/ou environnementaux [4]. En 2013, en France, on estime à 199 400, le nombre de personnes atteintes de MICI et prises en charges. Parmi ces malades, on dénombre 55% de femmes [5].

Tableau 1. Effectifs et taux bruts des personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales par classe d'âge en 2013

	0 - 14 ans	15 - 34 ans	35 - 54 ans	55 - 64 ans	65 - 74 ans	75 ans et +	Total ⁽¹⁾
Hommes							
Effectif	1 200	20 800	33 700	16 500	10 900	7 100	90 200
Taux brut	0,21%	3,11%	4,9%	5,2%	4,88%	4,07%	3,43%
Femmes							
Effectif	900	27 700	44 300	16 700	9 900	9 600	109 200
Taux brut	0,18%	3,64%	5,54%	4,43%	3,71%	3,15%	3,59%
Total							
Effectif	2 100	48 500	78 000	33 200	20 800	16 700	199 400
Taux brut	0,2%	3,39%	5,24%	4,78%	4,24%	3,49%	3,52%

Source : SNIRAM / Régime Général + Sections Locales Mutualistes

⁽¹⁾ Comprend les personnes avec âge manquant

Tableau 1: Effectifs et taux brut de personnes prises en charge pour les MICI en 2013 [5].

D'après cette même source, en 2015, on dénombre 212 700 personnes prises en charge pour ces maladies et la même proportion de femmes [6].

Aujourd'hui, on estime à 250 000 le nombre de patients atteints de MICI en France, et à 8000 le nombre de nouveaux cas chaque année.

L'incidence de ces pathologies est de 5 pour 100 000 habitants et les MICI sont habituellement découvertes entre 15 et 35 ans [7]. Pour ce qui est de la MC en elle-même, la haute autorité de santé (HAS) affirme qu'elle touche 1 personne sur 1000 en France [2]. Bien que plus fréquente chez l'adulte jeune (entre 20 et 30 ans), la MC peut également survenir à tout âge et toucher les enfants et les personnes âgées.

b) En Europe et dans le monde

En Europe, le nombre de patients atteints de MICI s'élève à 3 millions, tandis qu'il est estimé à 10 millions dans le monde et à 250 000 en France. L'Amérique du Nord, l'Europe mais aussi l'Afrique du Sud et l'Australie sont les continents où la prévalence des MICI est la plus importante [7].

3. Etiologie

Comme vu précédemment, la MC est une maladie cryptogénétique dont l'origine est inconnue mais qui peut dépendre de plusieurs facteurs. Nous étudierons dans un premier temps les facteurs génétiques qui peuvent être impliqués, puis les facteurs environnementaux et nous finirons par les facteurs microbiotiques.

a) Facteurs génétiques

L'implication de la génétique dans l'étiologie de la MC a été fortement suspectée en raison de la présence d'antécédents familiaux. En effet, des études réalisées sur les jumeaux et fratries ont montré une susceptibilité plus importante à développer la MC lorsque la maladie était déjà présente au sein d'un membre de la famille. Bien que cette pathologie ne soit pas due à la dysfonction d'un gène unique, il a été néanmoins rapporté que la présence de certains polymorphismes génétiques pouvait augmenter le risque de survenue de la MC [8]. L'étude de plusieurs gènes de prédisposition ou de susceptibilité a permis d'identifier le rôle de certains gènes dans l'homéostasie et le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, l'immunité innée, la différenciation lymphocytaire et l'autophagie (voir tableau 2).

Parmi les nombreux gènes de prédisposition décrits, plusieurs études ont rapporté le rôle important du gène *NOD 2* (*nucleotide-binding oligomerization domain 2*) dans la physiopathologie de la MC puisque des anomalies de ce gène ont été démontrées chez 20% des malades [9].

Le gène *NOD2* également appelé *CARD 15* (*caspase recruitment domain 15*) est localisé sur le bras long du chromosome 16 (16q12) et contient 12 exons qui codent pour une protéine intra-cytoplasmique de 1040 acides aminés qui possède plusieurs domaines comme indiqué dans la figure ci-dessous. La protéine *CARD15/NOD2* fait partie de la famille des protéines NLR (Nod-like protein) et est caractérisée par trois domaines principaux : un domaine effecteur *CARD* (caspase recruitment domain), un domaine catalytique *NBD* (nucleotide binding domain) capable de lier un nucléotide de type ATP et un domaine riche en leucine *LRR* (leucine rich repeat) impliqué dans la reconnaissance d'un ligand bactérien (i.e. muramyl dipeptide dérivé des peptidoglycanes) localisé au niveau de la paroi bactérienne.

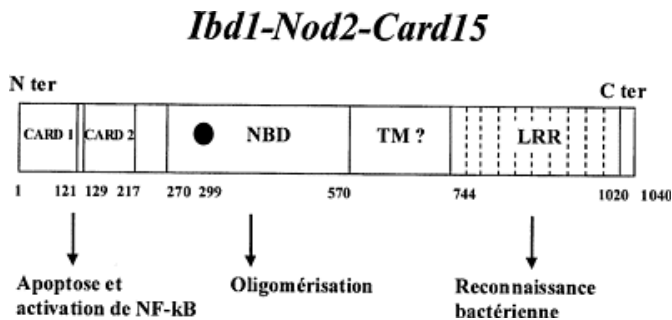


Figure 1: Représentation schématique de la protéine *CARD15/NOD2* [9]

CARD : **C**Aspase **R**ecruitment **D**omain. **NBD** : **N**ucleotide **B**inding **D**omain. **LRR** : **L**eucine **R**ich **R**epeats.

La protéine *CARD15/NOD2* est exprimée dans les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Paneth et les cellules épithéliales de l'intestin.

L'activation de la protéine *CARD15/NOD2* par un ligand bactérien peut conduire à l'activation des voies inflammatoires et/ou immunitaires par divers mécanismes. Nohara et ses collaborateurs ont montré que la protéine *CARD15/NOD2* était capable de répondre aux lipopolysaccharides (LPS) bactériens en activant la voie de NF-κB (Nuclear factor kappa B) et la voie apoptotique [9][10].

Table 1 Genetic polymorphisms related to Crohn's disease**Genes and the diagnosis of Crohn's disease**

Genes related to innate pattern recognition receptors

*NOD2/CARD15**OCTN**TLR*

Genes related to epithelial barrier homeostasis

*IBD5**DLG5*

Genes related to molecular mimicry and autophagy

*ATG16L1**IRGM**LRRK2*

Genes related to lymphocyte differentiation

*IL23R**STAT3*

Genes related to secondary immune response and apoptosis

*MHC**HLA***Genes and the prognosis of Crohn's disease**

Genes related to age of Crohn's disease onset

TNFRSF6B, CXCL9, IL23R, NOD2, ATG16L1, CNR1, IL-10, MDR1, DLG5, IRGM

Genes related to Crohn's disease behaviour

Stenotic/structuring behaviour: *NOD2, TLR4, IL-12B, CX3CR1, IL-10, IL-6*Penetrating/fistulizing behaviour: *NOD2, IRGM, TNF, HLADRB1, CDKAL1*Inflammatory behaviour: *HLA*Granulomatous disease: *TLR4/CARD15*

Genes related to Crohn's disease location

Upper gastrointestinal: *NOD2, MIF*Ileal: *IL-10, CRP, NOD2, ZNF365, STAT3*Ileocolonic: *ATG16L1, TCF-4 (TCF7L2)*Colonic: *HLA, TLR4, TLR1, -2, -6*

Genes related to Crohn's disease activity

HSP70-2, NOD2, PAI-1, CNR1

Genes related to surgery

NOD2, HLA-G

Genes related to dysplasia and cancer

FHIT

Genes related to extraintestinal manifestations

*CARD15, FcRL3, HLADRB*103, HLAB*27 HLA-B*44, HLA-B*35, TNFa-308A, TNF-1031C, STAT3*

Pharmacogenetics in Crohn's disease

CARD15, NAT, TPMT, MDR1, MIF, DLG5, TNF, LTA

Tableau 2: tableau représentant les gènes de susceptibilité de la maladie de Crohn et leurs rôles Source "Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease" Tsianos et al 2012 [8].

b) Facteurs environnementaux

Il est important de souligner de nouveau les disparités entre les pays développés comme les Etats-unis d'Amérique (USA) ou les pays européens et les pays en voie de développement où la prévalence de malades atteints de Crohn est plus faible. Ceci est dû à un mode de vie différent, à l'industrialisation, à la mondialisation mais aussi à la sédentarité de plus en plus présente dans les pays dits « riches ».

Les facteurs environnementaux peuvent jouer un rôle dans les manifestations cliniques de la maladie ainsi que dans l'activité et le pronostic de celle-ci.

Le tabac, dont la consommation ne cesse de s'accroître chez les femmes est un facteur environnemental aggravant dans l'évolution de la maladie.

Il existe plusieurs hypothèses expliquant les différents mécanismes physiopathologiques du tabac dans les MICI. En effet, le tabac jouerait un rôle dans l'inflammation, dans le système immunitaire, dans la composition du mucus et dans d'autres fonctions. Le taux de nicotine mais aussi le monoxyde de carbone, les radicaux libres et les microparticules générées par la fumée de cigarette seraient impliqués [11].

Par son effet pro-coagulant, le tabac favoriserait des thromboses au niveau des vaisseaux sanguins. Ces occlusions des vaisseaux pourraient être à l'origine de fistules, d'ulcérations ou de granulomes au cours de la MC [11].

Dans le système immunitaire, il peut exercer une action directe ou bien altérer l'expression de certaines protéines. Il est à l'origine de l'induction de certaines cytokines pro-inflammatoires au niveau iléal (ex : CCR6, CCL20) [12].

Il est important de souligner que le tabac pourrait aussi jouer un rôle dans la dysbiose intestinale, en modifiant directement le microbiote ou en faisant l'hypothèse que les habitudes alimentaires des fumeurs sont corrélées à une dysbiose microbienne [13].

Le tabac et la fumée de cigarette augmentant la peroxydation lipidique et la production de radicaux libre entretiennent les lésions inflammatoires présentes au cours de la MC [11].

Quelques études, notamment celle de Underner et al., ont montré que le tabac augmentait le risque de complications, mais aussi de récurrences, et de recours à des traitements chirurgicaux et médicamenteux (i.e. corticoïdes ou immunosuppresseurs) (voir tableau 3). L'arrêt du tabac est donc un élément important à prendre en compte dans la prise en charge de cette affection [14].

Auteur Pays – Année	Étude – Effectif	Résultats
Somerville et al. [2] Royaume-Uni – 1984	Étude cas-témoin n = 81/136	Le risque de MC est plus élevé chez les fumeurs actuels que chez les témoins : RR = 3,5 (IC 95 % : 1,8-6,6) ; p < 0,001 et encore plus élevé chez les fumeurs au moment du diagnostic : RR = 4,8 (IC 95 % : 2,4-21,0) ; p < 0,001 Association positive entre MC et tabagisme (au moment du diagnostic) significative chez les femmes : RR = 8,2 (IC 95 % : 2,8-24,0) et à la limite de la significativité chez les hommes : RR = 2,4 (IC 95 % : 0,96-7,1)
Tobin et al. [7] Royaume-Uni – 1987	Étude cas-témoin n = 137/132	Les patients ayant une MC sont plus souvent fumeurs ou ex-fumeurs que les témoins : RR = 4,1 ; p < 0,001 Le risque de développer une MC est significativement augmenté chez les fumeurs actuels (vs. JF) : RR = 3,2 (IC 95 % : 1,9-5,5)
Lindberg et al. [8] Suède – 1988	Étude cas-témoin n = 144/153	Le risque de développer une MC est significativement augmenté chez les fumeurs actuels (vs. JF) : RR = 2,2 (IC 95 % : 1,3-3,5) ; p < 0,005
Calkins [10] États-Unis – 1989	Méta-analyse	Association positive entre augmentation du risque de MC et tabagisme actuel : OR poolé = 2,0 (IC 95 % : 1,65-2,47)
Corrao et al. [3] Italie – 1998	Étude cas-témoin n = 225/225	Association positive entre MC et tabagisme actuel : OR = 1,7 (IC 95 % : 1,1-2,6) ; p < 0,05
Bridger et al. [9] Suisse – 2002	Étude rétrospective 339 paires de frères et sœurs ayant une MC	Association positive entre développement de la MC et tabagisme : OR = 3,55 (IC 95 % : 2,51-5,02) ; p < 0,001 Risque de MC plus élevé chez les femmes fumeuses : OR = 5,44 (IC 95 % : 3,33-8,88) ; p ≤ 0,0001 que chez les hommes fumeurs : OR = 2,11 (IC 95 % : 1,26-3,52) ; p = 0,004
Mahid et al. [5] États-Unis – 2006	Méta-analyse	Association positive entre MC et tabagisme actuel : OR poolé = 1,76 (IC 95 % : 1,40-2,22) ; p < 0,001
Higuchi et al. [6] États-Unis – 2012	Études prospectives (femmes) NHS (n = 115 290 ; suivi : 32 ans) NHS II (n = 113 821 ; suivi : 18 ans) Nombre de cas incidents de MC : 336	Association positive entre MC et tabagisme actuel : HRa = 1,90 (IC 95 % : 1,42-2,53)
Hlavaty et al. [4] Slovaquie – 2013	Étude cas-témoin n = 190/355	Association positive entre MC et tabagisme au moment du diagnostic : ORa = 3,7 (IC 95 % : 2,2-6,2) ; p < 0,001

MC : maladie de Crohn ; NHS : Nurses' Health Study ; JF : jamais fumeurs.

Tableau 3: Tabagisme et risque de maladie de Crohn [14].

Certaines investigations ont également suggéré une relation entre la MC et les contraceptifs oraux. Les femmes prenant un contraceptif auraient deux fois plus de risque de développer une MC qu'une femme n'en prenant pas [15].

A l'inverse, Il a été aussi rapporté que le lait maternel pouvait avoir un rôle protecteur, en réduisant les effets des bactéries ou des endotoxines sur le système immunitaire [16][17].

c) Facteurs microbiotiques

Le microbiote intestinal également désigné par le terme de flore intestinale constitue l'ensemble des microorganismes (i.e. bactéries, virus et levures) qui colonisent notre tube digestif. On recense pas moins de cent mille milliards (10^{14}) de bactéries dans notre tractus digestif soit 10 fois plus que de cellules eucaryotes [18].

La flore intestinale intervient dans diverses fonctions du corps humain. Parmi elles figurent la fonction de défense contre des pathogènes, le maintien de la perméabilité intestinale, la fermentation des résidus alimentaires non digestibles, la production de mucus et encore bien d'autres fonctions.

Le microbiote agit en symbiose avec son hôte, ici l'homme. Un déséquilibre de la flore intestinale pourrait jouer un rôle dans les maladies inflammatoires chroniques telles que la MC.

Il a été rapporté que certains pathogènes opportuniste (*Enterobacter*, *Proteus*, *E.coli*, et *Klebsiella*) sont plus présents dans la muqueuse intestinale des patients atteints de la MC que chez des individus sains. Il est important de souligner l'implication délétère de certaines souches d'*E.coli* dans l'inflammation. En effet, ces souches invasives se multiplient dans les macrophages et sécrètent des taux élevés de TNF- α [19].

A l'inverse, certains microorganismes comme les lactobacilles, les bifidobactéries, certains enterocoques ou streptocoques, joueraient un rôle majoritairement protecteur en améliorant l'intégrité de la barrière intestinale, en luttant contre les pathogènes et en modulant la fonction immunitaire [19].

Ce déséquilibre dans la flore fait partie des recherches en cours pour le traitement de la MC. En effet, des études récentes nous montrent qu'une bactérie appelée *Faecalibacterium prauznitzii* (FP) jouerait un rôle dans l'inflammation. Cette bactérie découverte en 2008 fait partie des bactéries anaérobies strictes, elle ne se développe qu'en l'absence d'oxygène. Elle appartient au groupe des *Clostridium leptum* faisant lui-même partie du phylum des Firmicutes. Le phyla des Firmicutes est majoritaire au sein du microbiote intestinal d'un homme sain en compagnie d'autres phylas : les Bacteroidetes, les Actinobacteries et les Proteobacteries [19][20][21].

FP sécrète des métabolites exerçant une activité anti-inflammatoire en bloquant la voie d'activation NF- κ B et la production d'IL-8 sur des modèles cellulaires ou des colites expérimentales [22]. Chez les personnes atteintes de la MC, il a été observé une concentration moins importante de FP comparativement aux individus sains. Le nombre total de FC a été évalué par RT-PCR [22][23][24].

Nous aborderons ultérieurement le(s)rôle(s) que peuvent jouer certains probiotiques dans le traitement de la MC, mais aussi les nouvelles perspectives thérapeutiques comme la transplantation médicale fécale (TMF) utilisant des souches de microorganismes anti-inflammatoires.

4. Physiopathologie

Comme mentionné précédemment, la physiopathologie résulte de facteurs exogènes (i.e. environnement, tabac, alimentation, polluants, mode de vie...) et de facteurs endogènes (i.e. génétique, défaut de perméabilité intestinale, immunité...). Ces facteurs pris un par un n'ont pas de rôles directs dans l'apparition de la maladie. C'est la combinaison de plusieurs de ces facteurs impliqués dans diverses fonctions biologiques de notre organisme qui permet de définir la maladie.

Ces fonctions biologiques clés sont de mieux en mieux identifiées et reposeraient sur le fonctionnement du microbiote, la perméabilité de la barrière intestinale, la voie de différenciation lymphocytaire (en particulier des lymphocytes Th17), le stress du réticulum endoplasmique (RE) mais aussi l'autophagie. Pourtant les traitements actuels reposent essentiellement sur la composante inflammatoire de la maladie qui est en grande partie vue comme le processus final de la chaîne de causalité [25].

5. Diagnostic clinique

Le bilan initial pour diagnostiquer la MC chez un patient va reposer sur des critères cliniques mais aussi biologiques. Il est difficile notamment de faire la distinction entre la RCH et la MC.

Il convient également d'éliminer toutes causes d'atteintes intestinales à savoir des causes infectieuses ou bien ischémiques mais aussi néoplasiques.

L'avis de spécialistes est indispensable, le gastro-entérologue oriente et confirme le diagnostic qui peut être posé par un radiologue ou un anatomopathologiste. Il est parfois nécessaire d'avoir l'avis éclairé de chirurgiens afin de discuter d'une éventuelle indication chirurgicale. Il existe une multitude de signes cliniques pouvant être diversement associés, en effet il peut y avoir des signes digestifs mais aussi généraux ou bien d'autres manifestations, qui peuvent parfois être révélatrices.

Les signes digestifs se distinguent par des douleurs abdominales à savoir des spasmes, un syndrome d'obstruction intestinale mais aussi des nausées et/ou des vomissements. Un tableau d'appendicite aiguë peut être présent. A ces douleurs abdominales peuvent être associées des diarrhées avec ou sans rectorragie, un syndrome dysentérique (infection des entérocytes par des germes entéro-invasifs provoquant des lésions du côlon et des problèmes d'absorption) et des signes ano-périnéaux tels que des douleurs anales, ou bien des écoulements.

Les signes cliniques généraux sont représentés par de la fatigue, de la fièvre, un amaigrissement mais aussi une anorexie qui peut être la conséquence d'avoir peur de s'alimenter pour éviter les symptômes digestifs. Une certaine pâleur et dyspnée peut aussi être notée.

D'autres manifestations, plus rares mais parfois présentes peuvent être révélatrices, cela peut être des manifestations dermatologiques (aphtes, pyoderma gangrenosum), oculaires (uvéite antérieure) mais aussi des manifestations hépato-biliaires (stéatose) et rhumatologiques telles que des rhumatismes articulaires périphériques ou des spondylarthrites ankylosantes (maladie inflammatoire articulaire, caractérisée par une atteinte de la colonne vertébrale et des articulations sacro-iliaques du bassin) qui peuvent évoluer de façon chronique.

Tous ces signes que l'on vient d'évoquer que ce soit des signes généraux, digestifs peuvent être associés ou non. Dans le cas de signes digestifs seuls, ou généraux seuls, il est difficile de diagnostiquer directement une MC. C'est pourquoi, un diagnostic biologique vient compléter le diagnostic clinique.

6. Diagnostic biologique

Dans le cadre d'un bilan initial les examens biologiques rechercheront une anémie par carence martiale ou bien associée à une composante inflammatoire.

Pour cela, il sera réalisé une numération formule sanguine (NFS) mais aussi un dosage des protéines C-réactives (CRP) permettant d'avoir une indication sur la composante inflammatoire. En cas de suspicion d'anémie par carence martiale, l'évaluation de la ferritinémie sera effectuée en première intention et parfois le dosage de récepteurs solubles à la transferrine peut être également réalisé.

Il est également recommandé par la HAS d'évaluer dans le cadre d'un bilan initial : la créatinémie, les alanines amino-transférases (ALAT), les gamma glutamyl-transférase (gamma-GT), et aussi les phosphatases alcalines (PAL) afin d'éviter de passer à côté de certaines néphropathies ou cholangites sclérosantes (atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires).

L'état nutritionnel du patient peut être évalué en déterminant les concentrations circulantes d'albumine et de certaines vitamines comme les vitamines B12 et B9 afin de repérer de possibles carences [26].

Examens	Situations particulières
Ionogramme sanguin	Bilan initial
NFS, plaquettes	Bilan initial et suivi de la maladie Surveillance des traitements
CRP	Bilan initial et suivi de la maladie et/ou de ses traitements
Albuminémie	Bilan initial et suivi de la maladie et/ou de ses traitements
ALAT, gamma-GT, Phosphatases alcalines	Bilan initial suivi de la maladie et/ou de ses traitements
Ferritinémie Coefficient de saturation en fer de la transferrine	Bilan initial, et selon contexte si suspicion d'anémie par carence martiale <ul style="list-style-type: none"> • Ferritinémie en première intention • Coefficient de saturation en fer de la transferrine en deuxième intention • Il n'y a pas d'indication au dosage des récepteurs solubles de la transferrine en pratique courante <p>Cf. fiche BUTs : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/fiche_buts_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-07-51_399.pdf</p>
Créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec l'équation CKD-EPI	Bilan initial et suivi des traitements par dérivés 5-amino-salicylés Surveillance d'une stomie
Mesure de la protéinurie	Surveillance des traitements par dérivés 5-amino-salicylés (<i>mésalazine, sulfasalazine</i>)

Examens	Situations particulières
Sérologies VIH, VHB, VHC	Selon contexte, avant mise sous immunosuppresseurs
Non systématiques	
Créatininémie et estimation de la clairance de la créatinine avec la formule de Cockroft et Gault	Surveillance des traitements pour adaptation éventuelle de la posologie (aminosalicylé)
Phosphatases alcalines	Suspicion de cholangite sclérosante
Ionogramme sanguin	Surveillance d'une stomie
Vitamine B12, folates	Si suspicion d'anémie
Analyse bactériologique et parasitologique des selles, incluant une recherche d'infection à <i>Clostridium difficile</i>	Bilan initial et toute acutisation soudaine de la maladie
Glycémie	Traitement par corticoïde
pANCA ¹ en association avec ASCA, hors nomenclature - cf. 4. Annexe - Biologie	Diagnostic différentiel entre maladie de Crohn colique et RCH. Contribue au diagnostic de vascularite

Nous avons vu dans le diagnostic clinique qu'il est difficile de différencier la RCH et la MC. L'étude simultanée des anticorps anti-saccharomyces cerevisiae et des anticorps antineutrophiles cytoplasmiques périmucléaires contribue à cette différenciation.

Une fois les examens clinique et biologique réalisés, il est nécessaire d'effectuer des examens complémentaires notamment endoscopiques et radiologiques pour confirmer le diagnostic.

7. Outils permettant le diagnostic :

a) Endoscopie

L'endoscopie et en particulier l'iléo-endoscopie associée à des biopsies iléo-coliques à la fois en zone saine et en zone malade est essentielle pour confirmer le diagnostic et évaluer l'étendue des lésions mais aussi l'intensité de la poussée.

Dans le cadre d'une localisation haute de la maladie, il conviendra d'effectuer une endoscopie oeso-gastro-duodénale. Bien souvent, pour détecter une dysplasie on effectue une coloscopie totale avec franchissement de l'orifice iléo-colique.

b) Radiologie

Le scanner et l'IRM sont deux actes techniques non utilisés systématiquement mais qui peuvent parfois s'avérer bien utiles notamment pour apprécier les lésions ainsi que dans le cadre d'une aggravation de la maladie sans signes biologiques ou cliniques apparents.

Actes	Situations particulières
Iléo-coloscopie	Bilan initial, puis en fonction de la clinique Surveillance de la dysplasie
Coloscopie totale, avec franchissement de l'orifice iléocolique	Détection de la dysplasie
Biopsies iléo-coliques	Bilan initial Poussée Détection de la dysplasie
Endoscopie oeso-gastro-duodénale	Bilan initial, puis en fonction de la clinique
Radiographie du thorax	Recherche de tuberculose, avant mise sous immunosuppresseurs
Intradermoréaction à la tuberculine	Recherche de tuberculose, avant mise sous immunosuppresseurs
Non systématiques	
ASP	Dans un contexte d'urgence : si colite aiguë à la recherche d'une colectasie
Entéro-IRM	Appréciation des lésions
Entéro-scanner	Appréciation des lésions
Scanner abdomino-pelvien	Appréciation des lésions et des complications abdominales liées à la maladie

Tableau 5:Liste des actes techniques. Rapport HAS 2016 [26].

B. Comment prendre en charge cette maladie ?

1. Prise en charge thérapeutique

a) Objectifs thérapeutiques

Actuellement, il n'existe pas de traitements curatifs de la maladie néanmoins les traitements symptomatiques permettent à la fois de traiter les poussées mais également de prévenir les rechutes dans le but d'améliorer la qualité de vie du patient.

Il convient également de traiter précocement les complications de l'histoire naturelle de la maladie et des traitements en veillant à assurer la prise en charge médicamenteuse et psychologique. Il est important de souligner le rôle de l'éducation thérapeutique du patient mais aussi de l'entourage par des professionnels de santé ou bien par des associations de patients (e.g. Association François Aupetit).

On notera chez ces patients un risque de dénutrition accrue, et on s'accordera à veiller sur l'état nutritionnel du patient qu'il soit adulte ou enfant par l'élaboration de régimes alimentaires spécifiques et ou bien par l'utilisation de compléments nutritionnels oraux [27].

b) Approche multidisciplinaire :

La prise en charge de la MC nécessite d'être globale, adaptée à chaque patient et fait intervenir une multitude de professionnels à la fois pour le bilan initial mais aussi pour le suivi et dans le cas de situations particulières.

Il est important de souligner la coopération nécessaire entre médecins traitants et gastro-entérologues dans le cadre du bilan initial mais aussi pour le traitement et le suivi de la maladie. On notera parfois la présence de radiologues ou d'anatomopathologistes pour confirmer un diagnostic. L'intervention d'un médecin tabacologue est parfois nécessaire pour aider au sevrage des patients qui fument.

De plus, en fonction des co-morbidités et des effets indésirables corrélés aux traitements, le recours à d'autres spécialistes peut-être envisagé. Il s'agit principalement de rhumatologues, de dermatologues, d'ophtalmologues et parfois même de chirurgiens afin de discuter d'une éventuelle opération.

Il est important de ne pas oublier la composante psychologique associée à la maladie et le recours si nécessaire à des psychologues, à des stomathérapeutes sans oublier les associations de patients et les intervenants sociaux [3][26].

La présence des pharmaciens d'officine dans le parcours de soins n'est pas clairement indiquée dans les guides pratiques de la HAS mais ils ont un rôle à jouer dans la dispensation des médicaments, dans l'observance et dans la composante diététique notamment l'utilisation de compléments nutritionnels oraux tout ceci en collaboration avec d'autres professionnels de santé.

Bilan initial	
Professionnels	Situations particulières
Médecin traitant/ Pédiatre	
Gastro-entérologue/ Spécialiste de médecine interne	Orientation et confirmation du diagnostic
Radiologue	Diagnostic
Anatomopathologiste	Diagnostic
Recours selon besoin	
Avis d'autres spécialistes (rhumatologue, dermatologue, ophtalmologue...)	En fonction des comorbidités et des effets indésirables du traitement
Chirurgien	Discussion d'une indication chirurgicale
Traitement et suivi	
Professionnels	Situations particulières
Médecin traitant/ Pédiatre	
Gastro-entérologue/ Spécialiste de médecine interne	
Recours selon besoin	
Radiologue	Suivi selon avis spécialisé
Anatomopathologiste	Suivi de la dysplasie
Avis d'autres spécialistes (rhumatologue, dermatologue, ophtalmologue, psychiatre...)	En fonction des comorbidités et des effets indésirables et risques établis du traitement
Chirurgien	Discussion d'une indication chirurgicale
Médecin tabacologue	Aide au sevrage tabagique En cas d'échec du sevrage

Traitement et suivi	
Professionnels	Situations particulières
Recours selon besoin	
Psychologue	Prise en charge selon le contexte Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation (<i>prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières ou d'un réseau</i>)
Infirmier, Stomathérapeute	Éducation du patient Divers soins spécifiques
Kinésithérapeute	Si atteinte articulaire, ou en postopératoire
Diététicien	Si un contrôle de l'alimentation est nécessaire Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation (<i>prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières ou d'un réseau</i>)

Tableau 6: Liste des professionnels impliqués dans la maladie de Crohn. Rapport HAS, juillet 2016, Guide ALD [26].

c) Stratégie thérapeutique

Afin de mettre en place un traitement médicamenteux, il est essentiel d'évaluer l'activité de la maladie. En effet, il existe différents stades d'intensité qui sont les suivants : faible, modérée et intense. Le traitement ne sera pas le même selon le stade.

On évalue l'activité de la MC par différentes mesures cliniques incluant le score Crohn Disease Activity Index (CDAI) et l'indice d'Harvey-Bradshaw (HBI) (voir tableau 7 et 8).

En pratique quotidienne, le score le plus utilisé est le HBI car il est fortement corrélé au CDAI mais son utilisation est plus facile. Il s'agit d'un outil pouvant être utilisé de façon rétrospective à l'inverse du CDAI qui nécessite des valeurs biologiques précédant l'évaluation clinique du patient. Ces mesures cliniques doivent être associées aux valeurs des paramètres biologiques tels que la CRP mais aussi la calprotectine fécale. On définira l'étendue de la maladie par des techniques radiologiques et/ou endoscopiques[28].

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs abdominales : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • légères = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3 									2	
Bien-être général : <ul style="list-style-type: none"> • bon = 0 • moyen = 2 • médiocre = 3 • mauvais = 4 • très mauvais = 5 									2	
Autres manifestations :										
arthrites ou arthralgies									20	
iritis ou uvéite									20	
érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
fissures, fistules, abcès anal ou pérectal									20	
autre fistule intestinale									20	
fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement antidiarrhéique (loperamine ou opiacés) <ul style="list-style-type: none"> • non = 0 • oui = 1 									30	
Masse abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 5 									10	
Hématocrite* : <ul style="list-style-type: none"> • homme : 47 - Hématocrite • femme : 42 - Hématocrite 									6	
Poids* : 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction.										
									TOTAL	

Un CDAI inférieur à 150 correspond à une maladie de Crohn inactive ; compris entre 150 et 450 à une maladie de Crohn active ; supérieur à 450 à une maladie de Crohn sévère.

Tableau 7: Score CDAI ou indice de Best [28].

On considère une activité minimale de la maladie lorsque le score est compris entre 150 et 220, modérée entre 220 et 450 et sévère quand elle dépasse 450. Attention, le score seul ne permet pas d'évaluer l'intensité de la maladie. Il est important de considérer d'autres paramètres tels que la perte de poids, la mesure de la CRP, la présence de masse abdominale ou non, de signes d'occlusions ou bien de cachexie dans les formes sévères par exemple.

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

Tableau 8: Indice de Harvey-Bradshaw [28].

Le score d'Harvey est plus simple à utiliser au quotidien et s'avère plus utilisé pour la prise en charge des patients en ambulatoire. Un score > 4 est le signe d'une maladie active. Ce score corrélé au CDAI, ne peut aussi être utilisé seul. C'est un ensemble de paramètres biologiques, cliniques, et physiques qui définit la graduation de l'activité de la MC.

Après avoir explicité les différents stades de la maladie, nous allons maintenant voir quels sont les traitements utilisés en fonction des différents stades de la maladie. (Annexe 1 : stratégie thérapeutique dans la maladie de Crohn e-vidal).

Traitement d'induction pour les formes légères à modérées chez l'adulte :

- Corticostéroïdes : ils permettent une réponse clinique positive dans 60 à 70% des cas au bout de 12 à 16 semaines. Il sera utilisé en première intention de la prednisone ou de la prednisolone 40 à 50 mg/jour *per os*. Il conviendra de diminuer progressivement la cortisone sur 6 à 8 semaines et par palier.

- En cas d'échec ou d'intolérance aux corticoïdes et parfois en première intention, le budésonide (Entocort® :corticoïdes à usage local conditionné sous forme de microgranules gastrorésistants permettant une libération prolongée au niveau de l'iléon et du colon ascendant) qui est également utilisé dans les formes iléo-coliques droites. La posologie recommandée est de 9mg/ jour le matin pendant 6 à 8 semaines. La réponse thérapeutique optimale est généralement atteinte en 2 à 4 semaines.
- Autres médicaments utilisés : 5 amino-salicylés (5-ASA) : la Mésalazine (Pentasa®) traitement des poussées d'intensité légère à modérée et autres dérivés salicylés.

Traitement d'induction des formes sévères de la maladie :

- Cortisone en intraveineuse : hydrocortisone 100 mg toutes les 6 heures ou de la méthylprednisolone 100mg en intraveineuse par jour pendant 3 à 7 jours.

En cas d'intolérance aux corticoïdes, Il sera utilisé en première intention des immunomodulateurs tels que l'azathioprine (Imurel®) ou la mercaptopurine (Purinethol®) à raison d' 1 à 1,5mg/kg/jour . Le traitement sera poursuivi pour 3 mois.

En cas d'échec des immunomodulateurs, on utilisera en deuxième intention du méthotrexate une fois par semaine associé à de l'acide folique (vitamine B9) pour éviter les effets indésirables liés au méthotrexate.

En dernière intention seront utilisés des anticorps monoclonaux, à savoir des anti-tumor necrosis factor alpha (anti TNF α) : l'adalimumab (Humira®) ou de l'infliximab (Remicade®). Il existe également un traitement reposant sur des anti-intégrines le védolizumab (Entyvio®) qui n'est actuellement remboursé que sous conditions. Le service médical rendu est jugé important chez les patients en échec d'un traitement conventionnel (corticoïdes, immunosuppresseurs, et d'au moins un anti-TNF α) mais jugé insuffisant au regard des thérapies disponibles chez des patients naïfs d'anti-TNF α et donc non remboursé chez ces derniers [29][30].

Si l'un des médicaments est bien toléré il est nécessaire de le garder en traitement d'entretien pour limiter les rechutes.

Il convient également de souligner qu'aucun antibiotique n'est recommandé dans la prise en charge des formes non compliquées de la maladie. Le métronidazole ou de la ciprofloxacine

sera principalement utilisé dans le cas d'abcès, de suspicion d'infection intestinale ou de lésions péri-anales [29][30].

Le traitement de la carence martiale associée ou non à une composante inflammatoire se fera par la prescription de fer *per os*. En cas d'intolérance ou d'échec au traitement, une hospitalisation ou bien des perfusions régulières en fer en ambulatoire sont parfois indispensables. Les traitements basés sur les recommandations nutritionnelles seront détaillés ultérieurement dans la troisième partie de ce manuscrit.

2. Prise en charge psychologique

a) Education thérapeutique du patient et de l'entourage

(1) Définition :

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique [31].

Elle doit faire partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités qui peuvent être organisées par des associations de patients ou bien des professionnels de santé formés à l'ETP, mais aussi un soutien psychosocial, afin de rendre le patient conscient et informé de sa maladie.

Dans la MC, l'ETP peut comprendre une information sur la maladie mais aussi ses conséquences, ses traitements, la conduite à tenir en cas de poussées sans oublier l'hygiène de vie et l'organisation de la vie quotidienne. Il est important de prendre conscience de sa maladie afin d'améliorer sa qualité de vie, en prenant en compte les bénéfices des traitements afin de réduire le risque d'inobservance qui pourrait contribuer à une rechute plus rapide de la maladie en particulier lors des phases de poussées.

Les finalités spécifiques de l'ETP seront d'acquérir des compétences d'auto-soins mais également d'adaptation.

Il est possible d'énumérer certaines compétences d'auto-soins indispensables dans le cadre de la MC à savoir :

- Soulager les symptômes. (ex : quel anti-douleur puis-je prendre ? AINS ?)
- Réaliser des gestes techniques et des soins (ex : auto-injection Humira en sous-cutané)

- Mettre en œuvre des modifications du mode de vie (ex : équilibre diététique notamment en phase de poussées ? Que puis-je manger ? Le sport est-il contre-indiqué ou plutôt conseillé avec cette pathologie ?)
- Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie ? (e.g. nécessité de trouver des toilettes en urgence, connaissez –vous la carte urgence toilette ? ou l’application disponible MICI)
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et de leurs répercussions.

Les compétences d’adaptation seront illustrées par plusieurs items tels que la confiance en soi, la gestion des émotions et du stress, l’incitation à ne pas se replier sur soi-même, et privilégier la communication et la sociabilisation.

(2) Quelle approche ?

L’éducation thérapeutique ne doit pas être imposée aux patients, elle peut être proposée par tout professionnel de santé inscrit au Code de la Santé Publique aux patients atteint de maladies chroniques.

Néanmoins, seuls des professionnels formés à l’ETP peuvent les réaliser, soit seul, soit en équipe, et les patients y participent par l’intermédiaire de séances individuelles ou collectives.

Après l’accord du patient, il est indispensable de réaliser les séances selon les recommandations en vigueur. Le programme d’éducation thérapeutique va varier en fonction des pathologies du patient et du contexte mais le déroulement s’articule autour de quatre étapes : l’élaboration d’un diagnostic éducatif, un programme personnalisé, la participation à des séquences d’ETP, et pour finir un bilan d’évaluation.

Tout d’abord, un diagnostic éducatif visant à mieux connaître le patient est mis en place (i.e. caractère, personnalité, projet de vie). Ce diagnostic permet de définir les compétences à acquérir.

Un programme personnalisé est ensuite défini avec des priorités d’apprentissages suggérées aux patients. Il s’agira de définir avec eux les compétences à acquérir. Par exemple dans le cadre de la MC il peut s’agir de l’apprentissage à réagir vite et bien en cas de poussée. Il existe un support pédagogique (Portfolio EDUMICI) établi par un collège de gastroentérologue ainsi que des patients de l’AFA et des formateurs en ETP [32]. Ce support

propose quelques thèmes qui sont développés : la connaissance de la maladie, le tabac, l'observance et la gestion des effets indésirables, la réactivité au moment des poussées ou le recours à la chirurgie.

Ce support sert de base pour planifier et mettre en œuvre des séances individuelles, collectives ou en alternance. Dans le cadre de séances individuelle, le patient pourra choisir un ou plusieurs thèmes afin d'avoir des éclaircissements indispensables à la gestion de leur maladie [32].

Enfin procéder à une évaluation des compétences acquises et du bon déroulement du programme par un suivi régulier [33]. Il s'agit d'évaluer les patients sur la connaissance de sa maladie, de son traitement et de sa capacité d'adaptation à la vie quotidienne mais aussi sociale.

(3) Observance

A travers ces séances, est abordée la stratégie thérapeutique face à la pathologie, le rôle des médicaments, les bénéfices et les inconvénients de chacun. Tout ceci est corrélé à une bonne connaissance de sa pathologie et des risques associés qui permet une meilleure adhésion thérapeutique et donc une meilleure observance.

b) Mode de vie et adaptation

Il est parfois difficile d'adapter son mode de vie habituel et la découverte d'une maladie récente. La coordination entre professionnels de santé et l'ETP a un rôle clé dans la prise en charge du patient. Il est courant d'adapter les prises médicamenteuses en fonction de la vie de chacun (ex : travail de nuit). Dans la MC, il est indispensable de prendre en considération les facteurs environnementaux. C'est pourquoi, il est important d'éduquer le patient à une bonne prise alimentaire, lui expliquer quels aliments il peut manger et ce qu'il doit éviter ou moins consommer, ou même éradiquer comme le tabac qui est un facteur aggravant. Dans la troisième partie de la thèse seront spécifiquement abordés les différents régimes alimentaires pouvant être proposés et conseillés.

C. Quelles complications possibles ?

Déjà complexe par elle-même, la MC est souvent associée à des complications. Celles-ci sont nombreuses et peuvent parfois être une urgence thérapeutique. Il peut s'agir de complications cutanées, oculaires, infectieuses, rhumatologiques, rénales, mais aussi lymphoïdes et pouvant aller jusqu'au cancer.

VI. Partie II : Dénutrition, conséquences nutritionnelles et maladie de Crohn :

A. Dénutrition et maladie de Crohn

La dénutrition est actuellement un enjeu de santé publique, elle peut être liée au vieillissement de la population, mais aussi à son augmentation sans oublier les facteurs de risques associés aux maladies chroniques. Bien que plus souvent rencontrée chez les personnes âgées, la dénutrition peut également toucher des enfants et de jeunes adultes. Sa prévalence sera d'autant plus importante dans un contexte d'hospitalisation ou de mise en institution. De manière générale, la dénutrition survient chez 20 à 40% des personnes hospitalisées. La prévalence de la dénutrition chez l'enfant hospitalisé est de l'ordre de 15 à 20% et les plus jeunes restent les plus menacés, 50% ont moins de 3 ans [34]. L'estimation de la prévalence de la dénutrition chez les personnes âgées (plus de 70 ans) vivants à domicile est de 4 à 10%, celle des personnes vivant en institution de 15 à 38% et près de 30 à 70% chez les sujets âgés hospitalisés [35].

Les MICI représentent un facteur de risque majeur de dénutrition. Globalement, 20 à 75 % des malades porteurs d'une MICI présentent une perte de poids. Environ 75% des malades hospitalisés pour une MC sont dénutris [36].

Etant donné que la dénutrition fait partie du tableau clinique classique des MICI et quelle représente une complication redoutable au cours de la MC vu ses conséquences en terme de morbidité (augmentation de la fréquence des infections et des complications post-opératoires), de mortalité et d'altération de la qualité de vie des patients [37], nous définirons dans un premier temps les outils ainsi que les critères utilisés en clinique et en biologie pour permettre le diagnostic de la dénutrition avant de discuter plus précisément de l'impact de la dénutrition au cours de la MC.

1. Définition de la dénutrition

L'organisation mondiale de la santé (OMS) associe la dénutrition à une malnutrition protéino-énergétique qui peut être légère, modérée ou sévère. La dénutrition est un état pathologique résultant d'un déficit en énergie et/ou en protéines produisant un changement mesurable des fonctions corporelles et/ou de la composition corporelle associée à une aggravation du pronostic des maladies

Cependant, il est important de distinguer la dénutrition de la malnutrition. Cette dernière résulte de carences ou d'excès, par l'intermédiaire d'apports alimentaires inadéquats qu'ils soient volontaires ou non. L'amaigrissement est également à différencier de la dénutrition par le caractère non délétère de la perte pondérale [38][39].

Dans un contexte de dénutrition, le déséquilibre de la balance énergétique entre les apports nutritionnels et les besoins de l'organisme favorise non seulement une diminution du poids corporel et de la masse maigre mais également la survenue de troubles physiologiques, neurologiques ou psychiques.

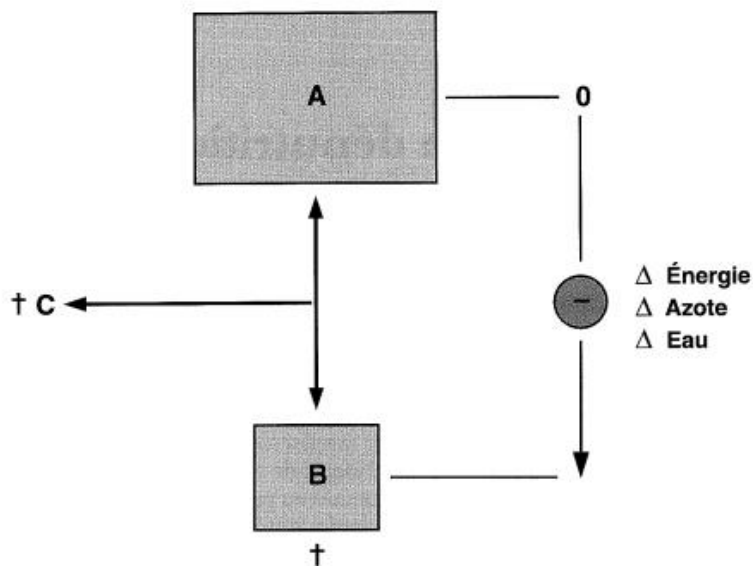


Figure 2: Représentation schématique du changement des réserves corporelles induites par la dénutrition. A : état normal, B : réserves minimum en dessous desquelles le pronostic vital est en jeu. C : complications. [39].

Le schéma ci-dessus nous montre que la variation énergétique, azotée ou hydrique conduit à un puisement dans les réserves énergétiques. Il est à préciser qu'un décès peut survenir en cas de perte importante de la masse en protéines lorsque celle-ci atteint moins de 50%

de la masse protéique normale [39][40][41]. Dans certains cas, le décès peut également résulter de complications liées à la dénutrition indépendamment de l'épuisement des réserves énergétiques (complications infectieuses) (Figure 2)[39].

2. Dépistage et diagnostic de la dénutrition

a) Les outils anthropométriques

Ces outils sont utilisés selon deux méthodes :

- en comparant les valeurs mesurées à des valeurs de références dites standard
- en comparant les valeurs chez la même personne dans le temps.

Ils présentent l'avantage d'être non invasifs, peu coûteux et facilement reproductibles.

Certains pourraient notamment être utilisés à l'officine, afin de renforcer le dépistage et permettre une meilleure prise en charge.

(1) Le poids

Il est exprimé en kilogrammes et représente l'état des réserves énergétiques de l'organisme. Afin d'obtenir une mesure précise, il est nécessaire d'avoir un calibrage régulier de la balance avec une précision de plus ou moins 50 grammes. La pesée doit être effectuée dans la mesure du possible le matin en sous-vêtements, idéalement à jeûn ainsi que la vessie vide sur une balance stable et en position debout.

Le système de pesée doit être adapté au degré d'autonomie du patient. De ce fait, il est parfois nécessaire de disposer d'une chaise balance ou bien d'un système couplé au lève malade, en particulier pour les personnes âgées grabataires.

Le poids est interprétable selon trois méthodes, l'une en valeur absolue comparée à une valeur de référence, une autre en le comparant à un poids dit idéal et une dernière méthode dite dynamique en étudiant l'évolution du poids dans le temps chez une même personne.

Concernant cette dernière méthode, elle est exprimée par la perte pondérale, c'est à dire le pourcentage de poids perdu par rapport à un poids habituel.

Le poids habituel peut être défini lors de l'interrogatoire mais peut être biaisé. Par exemple, chez les personnes âgées du fait des troubles mnésiques, il est indispensable de demander

à l'entourage le poids habituel de la personne concernée ou de se référer à un poids établi lors d'une consultation médicale ou lors d'une admission à l'hôpital.

$$\text{Perte pondérale (\%)} = \frac{(\text{poids habituel} - \text{poids actuel}) \times 100}{\text{poids habituel}}$$

La HAS définit un état de dénutrition lorsque la perte de poids est supérieure à 5% en 1 mois ou 10% en 6 mois chez l'adulte. (Tableau 10 : critères HAS dénutrition). Ces trois méthodes nous montrent que le poids est un outil simple à disposition de tous mais il est néanmoins peu précis, et nécessite d'être couplé à d'autres méthodes pour augmenter la sensibilité de ces différents outils. Sa mesure ne tient pas compte de la composition corporelle en particulier des masses maigre et grasse. Il peut également être faussé en présence de déshydratation, d'œdèmes, d'ascite ou d'autres épanchements.

(2) L'indice de masse corporelle (IMC) ou indice de Quetelet

L'indice de masse corporelle (IMC) est un outil très simple à utiliser qui ne nécessite pas des personnels formés. Il est représenté par la formule suivante : $\text{IMC} = \text{Poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$
Selon différentes études, en tenant compte particulièrement des recommandations de la HAS, la dénutrition chez l'adulte est définie lorsque l'IMC <18.5. Chez les personnes âgées de plus de 70 ans, on estime qu'une personne avec un IMC <21 est dénutrie. Chez l'adulte les valeurs de références sont comprises entre 18.5 à 24.9.

Classification	IMC
Dénutrition	
Grade V	< 10,0
Grade IV	10,0 - 12,9
Grade III	13,0 - 15,9
Grade II	16,0 - 16,9
Grade I ou insuffisance pondérale	17,0 - 18,5
Valeurs de référence	18,5 - 24,9
Surpoids	25,0 - 29,9
Obésité	≥ 30,0
Grade I	30,0 - 34,9
Grade II	35,0 - 39,9
Grade III	40,0

Tableau 9: classification de la dénutrition en fonction de l'indice de masse corporelle selon l'institut nation de prévention et d'éducation pour la santé (INPES).

L'IMC est un marqueur utile, facile et reproductible mais dépend du poids et de la taille qui peuvent être représentés par des valeurs biaisées comme évoqué précédemment. Il est à noter qu'une perte de poids et un IMC bas ne sont pas forcément synonymes de dénutrition puisque ces deux paramètres ne prennent pas en considération la composition corporelle de l'individu. Par exemple, un IMC supérieur ou égal à 21 kg/m² chez la personne âgée ou supérieur à 18.5 chez l'adulte peuvent masquer une dénutrition. Dans le contexte particulier de l'obésité, il est parfois possible de diagnostiquer une dénutrition chez les patients. Celle-ci peut-être consécutaire à différents événements comme la chirurgie bariatrique, les régimes restrictifs répétés... [45].

(3) La circonférence des membres

Cette méthode consistant à mesurer la circonférence brachiale permet d'apprécier la masse musculaire du patient. Pour réaliser cette mesure, un mètre ruban non élastique est utilisé. Cette mesure exprimée en centimètres, s'effectue à mi-distance entre l'acromion et l'olécrane.

La circonférence musculaire brachiale (CMB) est calculée à partir de la mesure de la circonférence brachiale (CB) et du pli tricipital (PCT) selon la formule suivante :

$$\text{CMB (cm)} = \text{CB} - (\pi (3,14) \times \text{PCT en cm})$$

Il est à préciser que cette mesure dépend en partie de l'examineur, de sa formation ainsi que du matériel utilisé. Cette méthode manquant de sensibilité et de reproductibilité n'est pas retenue par les professionnels de santé comme un outil unique mais plutôt complémentaire au dépistage et au diagnostic de la dénutrition.

b) Les outils biochimiques et biologiques

Dans le diagnostic biologique de la dénutrition, les principales protéines sériques prises en considération sont l'albumine et la préalbumine. Dans le cadre de la recherche clinique, d'autres marqueurs comme la créatinine ou la 3 méthyl-histidine urinaires peuvent être utilisés en complément.

(1) L'albumine

L'albumine est une protéine synthétisée par le foie dont la demi-vie est d'environ 20 jours. Cette protéine sérique assure la pression oncotique de l'organisme, c'est une protéine de transport qui en outre est indispensable à la bonne répartition des liquides de l'organisme.

La concentration normale circulante de ce marqueur est comprise entre 35 et 50 g/l.

Une hypoalbuminémie peut être le reflet d'une dénutrition ou pas. C'est pourquoi, il est important d'évaluer en parallèle le statut inflammatoire en dosant la protéine C-réactive afin d'éviter toute mauvaise interprétation des résultats. L'insuffisance hépatique est également un facteur important à considérer car elle peut aussi contribuer à l'hypoalbuminémie du fait de la synthèse réduite par le foie [43]. D'autres causes peuvent être le reflet d'une hypoalbuminémie comme les fuites digestives ou urinaires.

Devant la découverte d'une hypoalbuminémie, différents stades de dénutrition peuvent être définis en fonction des concentrations circulantes d'albumine :

- dénutrition modérée : albuminémie est comprise entre 30 et 35 g/l
- dénutrition sévère : albuminémie inférieure à 30g/l

De par sa demi-vie longue, l'albuminémie est plutôt le reflet d'une dénutrition chronique et sera moins interprétable en cas de dénutrition aiguë.

(2) La préalbumine (transthyrétine)

La préalbumine ou transthyrétine est une protéine essentiellement synthétisée par le foie. Elle participe au transport des hormones thyroïdiennes et de la vitamine A en association respective avec la Thyroid binding globulin (TBG) et la Retinol binding protein (RBP). Tout comme l'albumine, ces concentrations sériques peuvent être modulées s'il existe d'autres pathologies associées. Il conviendra donc d'éliminer toute cause inflammatoire, hépatique ou rénale avant l'interprétation des résultats d'analyses sériques.

La concentration normale sérique de cette protéine est comprise entre 250 et 350 mg/l et sa demi-vie de 2 jours.

Les concentrations pathologiques de cette protéine sont les suivantes :

- Entre 110 et 220mg/l : dénutrition modérée
- Entre 50 et 110 mg/l : dénutrition sévère

En raison de sa demi-vie courte, la préalbumine constitue un bon marqueur de dénutrition aiguë ou peut-être également mesurée lors d'une stratégie de re-nutrition afin d'évaluer l'état nutritionnel du patient.

Ci-dessous, les principaux critères utilisés par la HAS pour l'évaluation de la dénutrition modérée ou sévère.

Critère	Adultes		Personnes âgées >70ans	
	Dénutrition	Dénutrition sévère	Dénutrition	Dénutrition sévère
Perte de poids en 6 mois	> 10%	>15%	> 10 %	> 15%
Perte de poids en 1 mois	> 5%	>10%	> 5%	> 10%
IMC (kg/m ²)	< 17		< 21	< 18
Albuminémie (g/l)	< 30	< 30	< 35	< 30
Préalbuminémie (mg/l)	< 110	< 110	<110	<110
MNA			>17	

Tableau 10: Critères diagnostic de dénutrition. HAS 2007.

(3) La créatinurie

Elle représente l'excrétion urinaire de créatinine qui est un déchet métabolique de la créatine, un acide aminé présent naturellement dans les muscles. Cette dégradation non enzymatique se fait à taux constant indépendamment du statut nutritionnel et métabolique du patient. Lorsque la fonction rénale est normale, la créatinurie est le reflet de la production de créatinine elle-même proportionnelle à la masse musculaire squelettique. Cette créatinurie variant avec l'alimentation (en particulier la consommation de viandes), certains auteurs préconisent de faire la créatinurie des 24h sur 3 jours et ainsi prendre la moyenne comme valeur de référence, en excluant tout apport créatinique, c'est à dire de produits carnés.

Afin d'évaluer la composition corporelle, des index basés sur l'excrétion urinaire de créatinine étaient autrefois utilisés comme index de masse musculaire avant le développement des méthodes plus pointues comme l'impédancemétrie [46].

(4) Autres paramètres

La méthylhistidine urinaire : il s'agit d'un composant des fibres musculaires et en particulier de l'actine et de la myosine. Le catabolisme des fibres musculaires relâche de la méthylhistidine urinaire directement excrétée dans les urines et non réabsorbée. Il s'agit par conséquent d'un marqueur du catabolisme protéique. Son dosage reste en pratique compliqué à réaliser. En effet, celui-ci est pratiqué sur un recueil complet des urines de 24h, et ceci sur plusieurs jours. Il conviendra également d'exclure toute alimentation carnée dans les 48h précédant le recueil d'urine.

On retrouve parfois l'utilisation du rapport méthylhistidine ($\mu\text{mol/l}$)/créatinine (mmol/l) afin d'éviter un recueil complet de la diurèse des 24 heures. La mesure de ce rapport reste intéressante lorsque le recueil des urines journalière est aléatoire ou impossible, chez les patients hypercataboliques et dénutris. Ce marqueur n'a donc aucun intérêt comme outil simple du diagnostic d'une dénutrition [45].

c) Les indices nutritionnels

Bien que certains marqueurs soient assez pratiques et faciles à doser, de nombreux indices nutritionnels ont été créés, combinant plusieurs outils ou marqueurs afin de les rendre plus spécifiques et sensibles que pris isolément.

Il est important de souligner que la définition de la dénutrition et les outils utiles au dépistage ne sont pas les mêmes pour tous, les études n'utilisant jamais les mêmes indices ou scores. Aucune recommandation d'utilisation de ces indices nutritionnels n'a été émise émis par la HAS hormis le Mini Nutritional Assessment (MNA) validé chez la personne âgée.

(1) Indice de risque nutritionnel (IRN) ou indice de Buzby

Cet indice prend en compte l'albuminémie ainsi que le pourcentage de perte de poids par rapport au poids habituel.

Il convient donc de connaître le poids habituel du patient, ce qui rend la tâche difficile chez certaines personnes en particulier chez la personne âgée. On prendra pour référence le poids le plus élevé mesuré dans les deux à six derniers mois et chez la personne âgée nous estimerons le poids théorique ou aurons recours à d'autres indices.

La formule développée par l'équipe de Buzby et simplifiée par d'autres est la suivante :

$$\text{NRI} = 1,519 \times \text{albuminémie (g/l)} + 0,417 \times ((\text{Poids actuel} / \text{poids habituel}) \times 100)$$

Lorsque le résultat est compris entre 97.5 et 100, la personne est dans un état nutritionnel normal. En revanche, nous allons parler de dénutrition modérée lorsque ce score est compris entre 83.5 et 97.5 et de patients sévèrement dénutris lorsque le NRI est inférieur à 83.5. Cet outil est utilisé en pratique pour prévenir les complications post-opératoires.

(2) Subjective Global Assesment (SGA)

L'évaluation globale subjective est une méthode datant des années 1980, considérée à l'époque comme une véritable avancée pour la nutrition clinique mais aussi critiquée par bon nombre de scientifiques. L'évaluation nutritionnelle du patient est basée sur ses antécédents personnels ainsi que sur son examen physique.

Les antécédents personnels impliquent la présence éventuelle de symptômes gastro-intestinaux comme les nausées ou vomissements, une éventuelle perte de poids, ainsi que l'évaluation des apports alimentaires. L'examen physique sera quant à lui basé sur la présence éventuelle d'une fonte musculaire, ou de perte de graisses sous-cutanées.

Cet outil existant sous différentes formes, révisions, langues est dans tous les cas, basé sur l'appréciation globale de l'examineur. Il évaluera chaque item par plus ou moins un score mais c'est l'appréciation globale qui définira le niveau de dénutrition [47].

Le score A définit une personne non dénutrie. Les scores B et C se réfèrent respectivement à une personne moyennement ou sévèrement dénutrie.

En 1987, Destsky et al considéraient qu'il y avait une bonne corrélation entre cette évaluation subjective et l'utilisation d'outils anthropométriques nous donnant des mesures objectives. Bien que l'indice SGA soit intéressant pour l'évaluation de l'état nutritionnel du patient il faut néanmoins souligner sa limite en terme de reproductibilité puisque l'évaluation de cet indice est encore trop basée sur l'appréciation clinique de l'examineur et sur le retour du patient.

Ci-dessous la feuille d'évaluation décrite et utilisée dans les années 80, on retrouvera par ailleurs la feuille d'évaluation globale subjective française et révisée en annexe.

Table I	
<i>Features of subjective global assessment (SGA)</i>	
(Select appropriate category with a checkmark, or enter numerical value where indicated by "#.")	
A. History	
1. Weight change	
Overall loss in past 6 months: amount = # _____ kg; % loss = # _____	
Change in past 2 weeks: _____ increase,	
_____ no change,	
_____ decrease.	
2. Dietary intake change (relative to normal)	
_____ No change,	
Change _____ duration = # _____ weeks	
_____ type: _____ suboptimal liquid diet, _____ full liquid diet	
_____ hypocaloric liquids, _____ starvation.	
3. Gastrointestinal symptoms (that persisted for >2 weeks)	
_____ none, _____ nausea, _____ vomiting, _____ diarrhea, _____ anorexia.	
4. Functional capacity	
_____ No dysfunction (e.g., full capacity),	
_____ Dysfunction _____ duration = # _____ weeks.	
_____ type: _____ working suboptimally,	
_____ ambulatory,	
_____ bedridden.	
5. Disease and its relation to nutritional requirements	
Primary diagnosis (specify) _____	
Metabolic demand (stress): _____ no stress, _____ low stress,	
_____ moderate stress, _____ high stress.	
B. Physical (for each trait specify: 0 = normal, 1+ = mild, 2+ = moderate, 3+ = severe).	
# _____ loss of subcutaneous fat (triceps, chest)	
# _____ muscle wasting (quadriceps, deltoids)	
# _____ ankle edema	
# _____ sacral edema	
# _____ ascites	
C. SGA rating (select one)	
_____ A = Well nourished	
_____ B = Moderately (or suspected of being) malnourished	
_____ C = Severely malnourished	

Tableau 11: Subjective global assessment (1987) [47].

(3) Indice de pronostique inflammatoire et nutritionnel (PINI)

L'indice de pronostique inflammatoire et nutritionnel ou PINI a été élaboré en tenant compte de marqueurs de l'inflammation ainsi que de marqueurs de l'état nutritionnel (i.e. orosomucoïde). L'orosomucoïde ou $\alpha 1$ glycoprotéine acide est une protéine de faible poids moléculaire synthétisée par le foie sous l'influence de cytokine proinflammatoires (IL-1, TNF- α , ou IL-6). Il est donc important de souligner son rôle comme marqueur inflammatoire. En effet, sa concentration sérique s'élève dès les premières heures (3 à 4h) après le stimulus inflammatoire et son pic est obtenu en 3 à 5 jours. Son rôle physiologique est d'assurer un rôle de transport au sein de notre organisme mais aussi un rôle dans la croissance des fibroblastes, dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et dans l'immunité. Son dosage est souvent couplé à celui de la CRP et/ou à l'haptoglobine et également à l'albumine, préalbumine dans le calcul du PINI [48][49].

La concentration des protéines nutritionnelles comme l'albumine et la transthyrétine étant influencée par l'état inflammatoire, Ingenbleek et Carpentier ont proposé la formule suivante [50] :

$$\text{PINI} = ((\text{CRP (mg/l)} \times \text{orosomucoïde (mg/l)}) / (\text{albumine (g/l)} \times \text{transthyrétine (mg/l)}))$$

Interprétation des résultats :

- Lorsque le PINI < 1, le patient est non infecté
- Entre 1 et 10, risque faible pour le patient
- Entre 11 et 20, risque modéré.
- Entre 21 et 30, risque élevé d'infections
- > 30, un risque vital est présent pour le patient.

Aucune étude n'a démontré le rôle du PINI dans le dépistage et le diagnostic de la dénutrition, il serait cependant utilisé comme outil pronostic à celle-ci. La seule corrélation établie est celle de l'accroissement de la mortalité à court terme et un PINI élevé (dès que la valeur est supérieure à 1).

(4) Autres

Il existe de nombreux autres indices ou outils mais rares sont ceux validés. On notera l'utilisation du MNA chez la personne âgée. Celui-ci figurant en annexe.

De nombreux auto-questionnaires qu'ils soient destinés à l'examineur ou au patient lui-même sont élaborés partout dans le monde.

Il est possible de citer le Nutrition Screening Initiative (NSI) utilisé aux Etats-Unis dont est inspiré l'auto-questionnaire de risque de dénutrition (AQRD) utilisé en France.(Annexe 4) Dans le cadre du diagnostic de la dénutrition chez un patient atteint de la MC, le SGA est généralement utilisé en complément des marqueurs nutritionnels et inflammatoires (i.e. orosomucoïde et CRP)

3. Dénutrition et maladie de Crohn

Cosnes et al [51] ont évalué l'IMC de malades porteurs d'une MC ou d'une RCH dans une population ambulatoire non sélectionnée. Un IMC moyen de 21 a été observé, ce qui, sans être bas est très inférieur à l'IMC moyen d'une population indemne de MICI. En effet, d'après l'enquête Obépi de 2012, l'IMC moyen en France est passé de 24.3 kg/m² en 1997 à 25.4 kg/m² [52]. Dans cette étude environ deux tiers des patients ont un IMC normal tandis qu'un IMC inférieur à 20 a été observé chez un tiers des malades ceci traduisant une malnutrition profonde [51].

Dans une autre étude, il a été comparé l'IMC moyen de patients en rémission *versus* groupe témoin. Il y a une réduction significative de l'IMC dans le groupe sujet en rémission comparativement au groupe témoin. En effet, l'IMC moyen est respectivement de 22.8 ± 4.1 versus 26.4 ± 3.5 [42]. De plus, dans ce travail, une réduction de la masse grasse, du contenu minéral, de la force musculaire ainsi que des marqueurs nutritionnels a été retrouvé dans le groupe patient malade (albumine, cholestérol, zinc) [51][53].

Dans le contexte des MICI en général et de la MC en particulier, la dénutrition peut-être consécutive à plusieurs facteurs dont la diminution des apports alimentaires, les anomalies métaboliques, l'entéropathie exsudative, la malabsorption et les effets de certains médicaments.

- Dénutrition par carence d'apport :

Cette dénutrition par carence d'apport survient lorsque les apports protéino-énergétiques sont insuffisants pour répondre à tous les besoins de l'organisme.

C'est la raison principale de dénutrition dans la MC. En effet, les troubles dyspeptiques (digestion difficile), les douleurs abdominales, mais aussi les régimes abusifs (sans levures, pauvre en sucre, sans lipides) ainsi que les hospitalisations répétées sont à l'origine d'une diminution importante des ingesta [36][54].

Dans une étude menée par Rigaud et collaborateurs, une diminution significative de l'apport énergétique a été observée chez des malades dénutris et porteurs de la MC comparativement à des malades non dénutris [55]. Une réduction des ingesta était présente chez 87% des malades dénutris contre 24% des malades non dénutris [55]. Ces auteurs n'ont néanmoins pas observé de différence au niveau de la dépense énergétique et des pertes énergétiques fécales [55]. De façon intéressante, la sensation de faim était diminuée

chez les malades qui avaient perdu du poids. Ces derniers présentaient, d'autre part, un score de dépression plus élevé que les malades non dénutris [36].

Dans une étude récente menée sur une large cohorte (1271 patients), il a été rapporté que la réduction des apports alimentaires chez les patients atteints de MICI était souvent consécutive à une réduction volontaire de la prise alimentaire que le patient s'impose par crainte d'une aggravation des symptômes de la maladie pendant une poussée et également pour prévenir toute poussée [56].

- Anomalies métaboliques :

La dénutrition est souvent associée à un hypercatabolisme conséquent à l'état pro-inflammatoire chronique. Chez les patients atteints de la MC, cet état est propice à une augmentation significative de la dépense énergétique de repos [57][58][59]. Cependant, il est précisé que cette élévation de la dépense énergétique de repos est souvent observée en présence de fièvre ou sepsis [57].

- Malabsorption, entéropathie exsudative :

Ce phénomène de malabsorption entraîne un problème d'assimilation de certains nutriments (vitamines, lipides et sels minéraux) mais aussi des pertes excessives. Il a été démontré que les problèmes de malabsorption d'acides biliaires étaient plus fréquemment retrouvés dans les formes iléale de la maladie en particulier dans les formes avec résection que dans les formes coliques [60].

Il est important de souligner que cette malabsorption intestinale n'est que très rarement responsable à elle seule de la malnutrition protéino-énergétique. Cependant, elle est en majeure partie responsable des carences vitaminiques en particulier des vitamines B12 et B9 (folates) et, de certaines vitamines liposolubles [36][61]. Les problèmes de malabsorption sont liés à la localisation de la maladie. En effet, les vitamines liposolubles sont absorbées au niveau de l'intestin grêle et du système lymphatique, la vitamine B12 au niveau de l'iléon terminal et l'acide folique au niveau du duodénum. Dans les formes étendues de la MC, la malabsorption pourra toucher tous ces éléments.

L'entéropathie exsudative est la perte excessive de protéines plasmatique dans la lumière de l'intestin. Elle est évaluée par une clairance élevée en alpha1 antitrypsine fécale mais aussi par une hypoalbuminémie ainsi qu'une hypoprotidémie. En plus de la composante biologique, des manifestations cliniques comme des douleurs abdominales, diarrhées,

œdèmes sont classiquement associés. Les principales conséquences cliniques et biologiques de l'entéropathie sont : la rétention hydrosodée, des anomalies de la coagulation et des carences vitaminiques et/ou calciques [62].

- Rôle des médicaments :

Certains médicaments peuvent être délétères sur le plan nutritionnel. L'azathioprine, le méthotrexate et, à moindre degré, la salazopyrine inhibent la déhydrofolate réductase, ce qui entraîne une diminution de la synthèse de tétrahydrofolate à partir de l'acide folique [36].

La cholestyramine (Questran®) peut entraîner une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles. La cholestyramine est une résine échangeuse d'ions non résorbée par la muqueuse digestive et qui fixe les acides biliaires afin de les éliminer par voie fécale [63]. C'est par ce mode d'action que la cholestyramine peut entraîner une diminution de l'absorption de ces vitamines.

Enfin, le rôle néfaste de la corticothérapie sur le statut osseux et sur la croissance est bien connu. En effet, la corticothérapie au long cours a pour conséquence une diminution de l'ostéosynthèse ainsi qu'une augmentation de la résorption osseuse par les ostéoclastes, ceci conduisant à une certaine fragilité osseuse et donc à une ostéoporose de type cortisonique [64][65].

4. Conséquences nutritionnelles de la maladie de Crohn

La MC peut impacter négativement le statut nutritionnel et favoriser la survenue de déficits ou carences en macronutriments et micronutriments.

Nous rappellerons les principales recommandations journalières pour chaque élément décrit, le rôle de chacun au sein de notre organisme ainsi que le lien entre déficit et MC.

a) Déficit vitaminiques et maladie de Crohn

(1) Vitamine A

La vitamine A est une vitamine liposoluble au même titre que les vitamines D, E et K. Celles-ci sont absorbées au niveau de l'intestin et leurs éliminations sont plutôt fécales qu'urinaires. Cet élément est à prendre en considération dans les MICI.

La vitamine A regroupe :

- le rétinol présent dans l'alimentation que ce soit le rétinol libre et/ou estérifié mais aussi ses métabolites produits dans l'organisme comme les acides rétinoïques.
- les caroténoïdes pro-vitaminiques comme le beta-carotène, l'alpha-carotène ou la beta-cryptoxanthine par conversion en rétinol. Cette conversion étant incomplète on notera l'équivalence suivante :

1 microgramme rétinol = 1 ER (équivalent rétinol)

1 microgramme beta-carotène = 1/6 ER

La vitamine A est indispensable à tous les âges de la vie, elle intervient notamment dans la vision par son métabolite actif : le rétinal, mais aussi dans la prolifération cellulaire ainsi que dans la régulation de l'expression du génome par l'acide rétinoïque.

Il est important de ne pas oublier leur rôle anti-oxydant (beta-carotène), dans l'immunité, ainsi que dans les muqueuses oculaires ou intestinales, ces fonctions nous intéressant tout particulièrement dans le cadre de la MC.

La référence nutritionnelle pour la population (RNP) correspond donc à l'apport recommandé pour couvrir les besoins de presque toute la population considérée, à partir de données expérimentales. En France, elle est respectivement de 750 et de 650 microgrammes /j chez l'homme et chez la femme [66].

On retrouve la vitamine A sous forme rétinol uniquement dans les aliments d'origines animales et d'après l'étude INCA 3, les principaux aliments contributeurs sont la charcuterie (19,4%), les abats (18,1%), le fromage (14,2%) et les matières grasses animales (8,7%) (Annexe 5)[67]. On retrouvera la vitamine A sous forme de caroténoïdes dans les aliments végétaux comme les carottes, melons ou abricots.

Une carence en vitamine A entraînera des problèmes oculaires, parfois même une cécité irréversible ainsi qu'une altération du système immunitaire.

Plusieurs études mettent en avant un déficit plus fréquent en vitamine A chez les personnes atteintes de la MC que chez les groupes témoins [36][68]. Marcia et al ont démontré une concentration sérique en vitamine A faible chez 29% des patients atteint de la MC *versus* 15% dans le groupe témoin. De plus, un test RDR (relative dose response) a permis d'analyser les réserves hépatiques en vitamine A. En accord avec les résultats précédents,

37% des patients atteints de la MC présentaient des réserves insuffisantes en vitamine A, soit trois fois plus que dans le groupe témoin (12%) [68]. Ce déficit peut être lié à une diminution de l'absorption de certaines vitamines par les médicaments (Questran®) mais aussi par la dénutrition en elle-même et pourrait être responsable à long terme des complications oculaires retrouvées chez ces patients malades [69].

(2) Vitamine C

Elle fait partie des vitamines hydrosolubles apportées par notre alimentation. Autrement dénommée acide ascorbique, elle intervient en tant que coenzyme dans différentes réactions biochimiques : la synthèse de collagène, de catécholamines mais aussi en tant que piègeur de radicaux libres ce qui lui confère son action anti-oxydante.

A l'inverse elle peut parfois former des radicaux hydroxyl en présence de fer lors de réactions inflammatoires.

La vitamine C est principalement retrouvée dans les fruits frais et les légumes ainsi que dans les jus d'après l'étude INCA 3 [67]. Une carence en vitamine C entraînera une pathologie très peu fréquente en France qu'on appelle le scorbut.

Les recommandations chez l'homme et chez la femme sont similaires : RNP de 110mg/jour.

En France, aucune carence particulière n'est retrouvée dans la population générale ou âgée en bonne santé [68].

Une étude nous décrit une insuffisance d'apports en vitamine C chez un tiers des patients atteints de MC et un risque fréquent de carence [70]. Plus rarement, il a été également décrit un cas de scorbut chez un malade sous régime sans résidu strict (régime sans fibres alimentaires) depuis plus de vingt ans [70][71].

Un déficit en vitamine C dans la MC n'est pas souvent décrit dans la littérature, néanmoins sa supplémentation pourrait être utile lorsque la consommation de fruits ou de légumes est réduite.

(3) Vitamine D

La vitamine D fait partie des vitamines liposolubles indispensables au bon fonctionnement de notre organisme. Elle assure plusieurs fonctions vitales que ce soit dans l'immunité, l'homéostasie phospho-calcique ou dans la régulation des hormones parathyroïdiennes.

L'apport de vitamine D est à la fois exogène et endogène. En effet, elle est apportée par l'alimentation sous deux formes principales : la vitamine D2 (ergocalciférol) présente dans les aliments d'origines végétales et sous forme de vitamine D3 (cholécalférol) à prédominance dans les aliments d'origines animales.

L'apport endogène correspond lui à la synthèse de pré-vitamine D3 au niveau de l'épiderme à partir de la transformation de 7-déhydrocholestérol sous l'action des rayons ultraviolets de type B. Ceci explique la supplémentation fréquente en vitamine D3 durant l'hiver, période où le soleil est relativement peu présent dans nos régions.

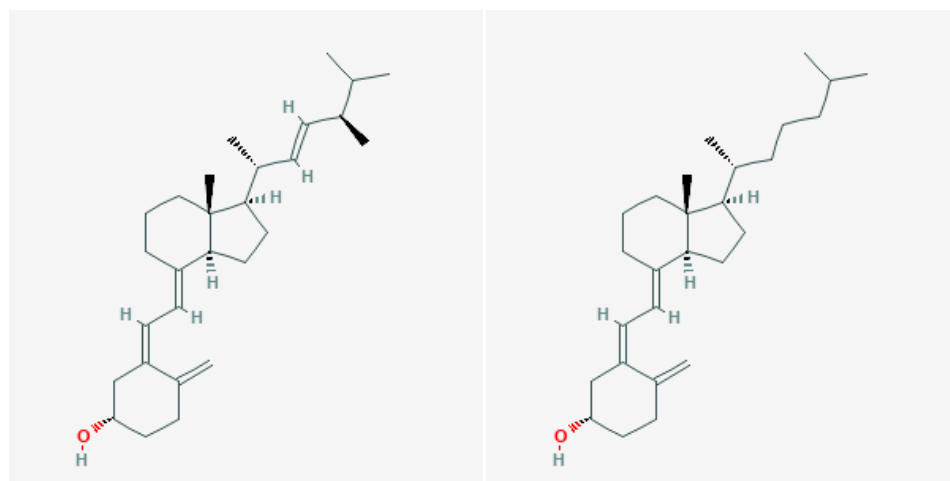


Figure 3: Structure chimique de la vitamine D2 (à gauche) et D3 (à droite) [72]

La vitamine D est active une fois convertie en 1-25 dihydroxycholécalférol afin d'assurer la minéralisation des tissus osseux, cartilagineux et de la dentine pendant toute la durée de la croissance ainsi qu'avec l'aide de la parathormone pour maintenir l'homéostasie calcique.

D'après l'étude INCA 3, en France les principaux aliments contributeurs en vitamine D sont les poissons gras (18,5%), les yaourts et fromages blancs (15,7%) ainsi que le lait (5,3%) [67].

La RNP pour la vitamine D est de 15 microgrammes par jour [66].

Chez l'enfant, la carence en vitamine D conduit à une pathologie : le rachitisme. Chez l'adulte, la vitamine D contribuant à l'absorption du calcium ainsi qu'à la différenciation des

ostéoblastes, un déficit pourra aboutir à une ostéopénie voire à une ostéoporose, induisant eux-mêmes un risque d'ostéomalacie et de faiblesses musculaires augmentant le risque de fractures.

Les patients atteints de la MC ou de toutes maladies inflammatoires de l'intestin ont un risque accru de développer un déficit vitaminique en cholécalciférol. Ce risque est plus important en cas de MC comparativement à la RCH [73].

Ceci peut être dû, d'une part à l'utilisation prolongée de corticoïdes, et d'autre part aux problèmes d'absorption liés à ces maladies [74]. Un manque d'exposition au soleil, d'activité physique, mais aussi tous les régimes particuliers et la prise de tabac augmentent le risque de ce déficit.

Les facteurs contribuant à la carence en vitamine D dans la MC ont été regroupés dans le tableau suivant :

Dénutrition (carence d'apports)
Malabsorption
Entéropathie exsudative
Réssection chirurgicale (iléon en particulier)
Diminution de l'activité physique
Diminution de la biodisponibilité
Diminution de l'exposition au soleil
Tabagisme
Corticothérapie prolongée
Traitement anti-épileptique
Longue durée de la maladie
Âge avancé
Pigmentation sombre de la peau
Indice de masse corporelle > 30
Polymorphismes génétiques influençant le métabolisme de la vitamine D

Tableau 12: Facteurs contribuant à la carence en vitamine D dans la maladie de Crohn[75].

Dans le contexte de la MC et des MICI en général, une supplémentation est nécessaire en prévention des complications articulaires et ostéoporotiques de la maladie lorsqu'un déficit est avéré. Cette supplémentation orale en vitamine D a pour objectif d'atteindre des taux sériques d'au moins 30 à 36 mg/l [75].

Dans une étude de 2012, Nicholson a analysé le travail de chercheurs et a retenu 4 études concernant la vitamine D et la MC. On retrouve les caractéristiques et les principaux résultats dans le tableau suivant [76] :

Tableau 13: Principaux résultats d'études réalisées chez des humains et des souris [76].

Study	N	Mean disease duration	Methodology	Purpose	Intervention	Assessment	Definition of improvement	Conclusions	Quality assessment
Miheller et al. ²⁵	37	9.6 years	Single centre cohort	Compare effects of 1,25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in CD patients	Group A given 'active' vitamin D3 – 2 × 0.25 mcgs alfalcidol/day. Group B given 'plain' vitamin D3 – 1000 IU cholecalciferol/day.	CDAI	Significant reduction in disease activity measured by CDAI, CRP and SIBDQ	Significant differences shown at 6 weeks but these disappeared by 12th month	Open label Small cohort
Jorgensen et al. ²⁶	94	7 years	Multi-centre randomised double blinded placebo controlled trial	Assess the effect of vitamin D3 as adjunctive agent compared to placebo in maintaining remission of CD, and its effect on serum levels of Vitamin D	One group given 1200 IU vitamin D3 + 1200 mg calcium/day One group given placebo + 1200 mg calcium/day	CDAI	CDAI of 150+ and an increase in CDAI of 70 compared to baseline	1200 IE supplements increased vitamin D levels but did not significantly reduce relapse rate	Good double blind randomization process with adequate sequence generation. Allocation concealment is not clear. Adequate description of dropouts.

Study	Number of animals	Method of inducing colitis-like state	Purpose of study	Intervention	Assessment of disease activity	Conclusions	Quality assessment
Cantorna et al. ²³	36	Transgenic breeding of Interleukin 10-knockout mice	Compare vitamin D deficiency and vitamin D sufficient mice to disease activity	No vitamin D vs. 0.005 mcgs/d calcitriol No vitamin D vs. 0.2 mcg/d calcitriol	-Colon weight -Histological exam of colon -Body mass	Vitamin D significantly ameliorated symptoms. Higher dose of calcitriol acted quicker to decrease activity.	Animal study
Daniel et al. ²⁴	Not stated	2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) rectal enema	Compare efficacy of vitamin D analogue (ZK156979) with 1,25-dihydroxyvitamin D	0.1–2.0 mcgs/kg body weight ZK156979 vs 0.2 mcgs/kg body weight calcitriol	-Macroscopic exam of colon -Histological exam of colon -Colon length -Colon weight -Body mass -Stool consistency -Quantity of rectal bleeding	Vitamin D analogue (ZK156979) is as potent as 1,25-dihydroxyvitamin D. It does not induce hypercalcaemia. Both substances significantly reduce disease activity.	Animal study

Des études expérimentales sur rongeurs ont démontré qu'une supplémentation en vitamine D avait un bénéfice sur l'activité de la maladie de la colite expérimentale (Cantorna et al, Daniel et al) [76]. Deux études cliniques ont rapporté une efficacité d'une supplémentation en vitamine D sur le maintien de la rémission (Miheller et de Jorgensen) mais ce résultat n'est statistiquement pas significatif. ($p=0,06$) C'est à dire que ces résultats peuvent être le fruit du hasard ou des fluctuations d'échantillonnage [76].

Jorgensen et al ont effectué des essais randomisés en double aveugle *versus* placebo . L'objectif était d'évaluer l'effet de la vitamine D3 sur le maintien de la rémission dans la MC et sur les niveaux sériques de vitamine D en comparant au placebo. Pour évaluer ces effets, un groupe prenait 1200UI de vitamine D3 et 1200 mg de Calcium par jour, l'autre groupe prenant un placebo et la même quantité de calcium. Il a été démontré une augmentation des niveaux sérique en vitamine D mais pas de réduction significative du taux de rechute [76].

Dans la revue de Nicholson quelques faits soutiennent que la supplémentation en vitamine D peut maintenir la MC en rémission mais il est observé que les résultats apparaissent significatifs uniquement sur les modèles expérimentaux. Il est nécessaire de réaliser des essais contrôlés randomisés en double aveugle et à grande échelle pour étudier plus précisément le lien entre vitamine D et la MC [76].

(4) Autres vitamines

Parmi les autres vitamines, notre attention sera particulière sur la vitamine B12 et la vitamine B9 plus fréquemment déficitaires dans les MICI. Une présentation brève des effets des autres vitamines sera effectuée.

Vitamine B9 :

La vitamine B9 correspond à un terme général qui regroupe les différents folates présents dans l'alimentation tandis que l'acide folique seul est une forme synthétique présente dans les aliments enrichis ou dans les compléments alimentaires [66].

La vitamine B9 est active sous forme de métabolite : les tétrahydrofolates (THF). Ces THF sont des donneurs de méthyles participants au métabolisme des acides aminés ainsi qu'à la synthèse d'acide nucléiques. Leurs rôles dans la croissance des tissus maternels, dans le bon fonctionnement du système immunitaire et dans la division cellulaire sont également connus.

Chez les hommes et les femmes adultes, les RNP sont de 330 microgrammes/jour. Afin de prévenir le risque d'anomalie de fermeture du tube neural chez la femme enceinte, une supplémentation à 400 microgrammes/jour sera nécessaire 8 semaines avant et 8 semaines après la conception [66].

Une carence en vitamine B9 entraînera une anémie macrocytaire, mais aussi des crampes, de la fatigue ou des maux de tête [77]. Cette carence doit être recherchée systématiquement et en particulier lors d'une grossesse ou d'allaitement. Une méta-analyse sur 10 études incluant 4517 malades a démontré un effet protecteur de la supplémentation en vitamine B9 sur la survenue de cancer colorectal en cas de MICI [76][78].

Les patients traités par méthotrexate ou sulfasalazine doivent être supplémentés en acide folique selon les recommandations de l'ECCO-ESPGHAN [76].

Vitamine B12 :

La vitamine B12 ou cobalamine désigne les molécules à base de cobalt converties en coenzymes actives : la méthyl-cobalamine et la 5-déoxyadénosyl-cobalamine[BW]. Cette méthyl-cobalamine est le cofacteur permettant le transfert du méthyl de la 5-méthylTHF qui est un métabolite de la vitamine B9 à l'homocystéine pour former de la méthionine. Cette interaction entre métabolisme de la vitamine B12 et de la vitamine B9 a fait l'objet de nombreuses études scientifiques [79][80].

Tout comme la vitamine B9, la vitamine B12 joue un rôle crucial dans l'érythropoïèse ainsi que dans la synthèse d'acides nucléiques. Durant leur différenciation, les érythroblastes ont besoin de ces vitamines pour proliférer et une déficience en ces vitamines favorisent une macrocytose (taille anormalement grande des globules rouges) et une apoptose des érythroblastes propice à l'apparition d'une anémie [81].

Il est important de souligner que la vitamine B12, exclusivement synthétisée par des bactéries est contenue dans les aliments d'origines animales ce qui conduit inexorablement à un déficit vitaminique chez les personnes végétaliennes et à une nécessité absolue de supplémentation.

D'après le rapport de l'ANSES, des apports satisfaisants en vitamine B12 sont de l'ordre de 4 microgrammes par jour.

Il existe de nombreuses études concernant la vitamine B12 et/ou la vitamine B9 dans les MICI [76][78]. La déficience en vitamine B12 a une prévalence importante dans la MC ceci entraînant un risque de complications extra-intestinales plus élevé [82]. De plus, il existe une relation étroite entre les faibles concentrations en folates retrouvées dans le sérum des patients atteints de MC et l'activité de la maladie [83].

Du fait de l'absorption de la vitamine B12 au niveau iléal, dans le cas d'une résection de plus de 30 cm, il est démontré que ces patients sont prédisposés à une déficience et doivent être supplémentés [81].

De récentes recommandations émanant de l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) suggèrent de contrôler les niveaux en cobalamines et en folates de l'organisme au moins une fois par an ou en présence d'une macrocytose.

Une supplémentation en cobalamine *per os* semble être la solution de choix pour traiter une déficience en vitamine B12, sa tolérance est très bonne. Cependant, il conviendra d'étudier cette forme chez les patients présentant des troubles neurologiques chez qui la forme parentérale est habituellement privilégiée. La posologie n'est pas clairement établie concernant cette supplémentation, certaines études préconisent un milligramme par jour en initiation de traitement puis de réduire la dose en traitement de fond de la déficience [84].

Vitamine B1 :

Appelée aussi thiamine, cette vitamine joue un rôle essentiel dans le métabolisme des glucides, dans la production d'adénosine tri-phosphate (ATP) *via* la mitochondrie et aussi dans la diminution du stress oxydatif. Une carence en thiamine peut causer des atteintes neurologiques ou cardiaques dénommé béri-béri. Parfois, des symptômes comme de la fatigue ou de l'inconfort digestif sont présents. Des cas d'encéphalopathie de Wernicke ont été diagnostiqués chez des patients atteints de MC sous nutrition parentérale [81].

L'encéphalopathie de Wernicke est une complication neuropsychiatrique aiguë provoquée par un déficit thiaminique. Elle se caractérise par un état de confusion parfois aspécifique, une ataxie ou une ophtalmoplégie. Les personnes alcooliques sont des patients à risque de développer une encéphalopathie de Wernicke. En effet, le système nerveux central nécessite un apport continu de glucose dont la transformation en énergie est thiamino-dépendante. Le corps possède une réserve limitée de thiamine de 25-30 mg environ, stockée au niveau du cœur, du foie, du rein et du cerveau [85].

Des déficits apparaissant après 2-3 semaines d'arrêt d'apport en thiamine. Cette carence est particulièrement présente chez les personnes alcooliques du fait de la consommation d'alcool au détriment d'apports vitaminiques mais aussi par les nausées et vomissements associées à cette consommation.

Dans les MICI, une déficience en thiamine est associée à un risque de fatigue. Dans une étude incluant 12 patients atteints d'une MC avec une concentration sanguine normale en thiamine et en thiamine pyrophosphate (forme active de la vitamine B1) il a été démontré qu'à raison de 600 à 1500mg par jour de thiamine, on soulage les symptômes associés à la fatigue chez 10 des 12 patients inclus [86].

Vitamine B6 :

Cette vitamine comprend six composés : la pyridoxine (PN), la pyridoxamine (PM), le pyridoxal (PL) ainsi que leurs dérivés phosphorylés. On notera que la forme biologiquement active est le pyridoxal-5'-phosphate (PLP). Il participe à près de 140 réactions biochimiques intervenant dans différents métabolismes [81].

La PLP est généralement diminuée lors d'inflammation et sa concentration est inversement proportionnelle à celle de la protéine C-réactive [87]. Saibeni et al., ont montré que chez les patients atteints de MC ou de colites ulcéreuses, la concentration en PLP est diminuée par rapport à un groupe sain ou en rémission [88]. Cependant il convient de rappeler que la relation entre vitamine B6 et inflammation n'est pas clairement établie. Les conséquences d'une carence en vitamines B6 sont cutanéomuqueuses, neuromusculaires ou parfois hématologiques. Les apports satisfaisants chez l'adulte sont respectivement de 1,5mg/jour chez la femme et de 1,8 mg/j chez l'homme.

Vitamine E :

Elle regroupe différents tocophérols au nombre de 4 ainsi que 4 tocotriénols naturels. La forme alpha-tocophérol est la plus abondante et la plus active.

Sa fonction principale est antioxydante, notamment dans la peroxydation lipidique. Elle nécessite l'activité de la vitamine C afin d'être régénérée et nécessite la glutathion peroxydase quand la vitamine E est sous forme oxydée et doit être réduite [66].

Les apports moyens sont aux alentours de 10 mg/jour, les carences sont exceptionnelles chez l'adulte.

Cependant de par ses propriétés anti-oxydantes, certaines études montrent qu'une supplémentation en vitamine C et en vitamine E réduirait le stress oxydatif chez des patients atteints de MC. Dans une étude randomisée chez 57 sujets atteints *versus* placebo, ceux-ci ont été supplémentés en vitamine E (800 UI (533 mg)) et en vitamine C (1g par jour) pendant 4 semaines. Par la suite, le stress oxydatif ainsi que l'activité de la maladie ont été mesurés. Cette étude a montré que les concentrations en vitamine C et en vitamine E augmentaient dans le plasma alors que les indices de stress oxydatif diminuaient et que l'activité de la maladie tendait à baisser. L'activité de la maladie a été mesurée par le CDAI et la concentration en orosomucoïde plasmatique. Une supplémentation en vitamine E semblerait donc intéressante chez des sujets atteints de la MC [89].

Vitamine K :

La vitamine K représente un groupe de composés lipophiles comprenant les vitamines K1, K2, K3. Cette vitamine K est le cofacteur indispensable au processus de carboxylation des

résidus d'acide glutamique pour l'activité de la thrombine. Son rôle dans la coagulation n'est plus à démontrer. Quant à son rôle dans le métabolisme, il reste encore à approfondir.

La vitamine K joue un rôle dans la formation osseuse elle est nécessaire aux ostéoblastes pour assurer une bonne formation osseuse [90]. C'est cette dernière action de la vitamine K qui nous intéresse dans le cadre de la MC sachant que les complications ostéo-articulaires sont fréquentes et les carences en vitamine D et en calcium également. Aucune supplémentation n'est pour l'instant recommandée dans le cadre d'une maladie inflammatoire comme la MC [66].

b) Déficit en minéraux

(1) Calcium

Le calcium est un cation largement représenté au sein de notre organisme. En effet, il constitue à lui seul 1 à 2% de notre poids corporel et est stocké à près de 99% dans notre squelette [66].

Son rôle est bien connu et il participe à de nombreuses fonctions de notre corps humain comme:

- Minéralisation osseuse
- Conduction nerveuse
- Fonction vasculaire et coagulation
- Contraction et excitabilité neuromusculaire
- Perméabilité membranaire, libération d'hormones et d'enzymes, ainsi que dans la signalisation cellulaire.

D'après l'European food safety authority (EFSA), les recommandations nutritionnelles sont différentes en fonction de l'âge adulte. Chez une personne adulte de moins de 24 ans, les RNP sont de 1 g/jour. Chez les plus de 24 ans, ces recommandations sont légèrement inférieure puisque les RNP sont de 950mg/jour. Chez les personnes âgées, enceintes ou en pleine croissance, une augmentation des apports calciques est nécessaire [66].

Le calcium est principalement retrouvé dans les produits laitiers, les légumineuses, les fruits à coques, quelques légumes et certaines eaux.

L'absorption du calcium est vitamine D dépendante et a lieu au niveau du duodénum ou du jéjunum en mettant en jeu un transport actif ou par diffusion passive selon les concentrations. Le lactose, le fructose et le glucose augmentent son absorption tandis que l'oxalate (présent dans l'oseille, les épinards, les betteraves et le cacao) et les phytates (présents notamment dans les céréales, le son, le soja et les haricots) la diminue [69].

L'atteinte de l'iléon terminal dans la MC peut entraîner une malabsorption des acides biliaires, entraînant une stéatorrhée, une carence en vitamines liposolubles et la formation de calculs biliaires.

La malabsorption des graisses, en piégeant le calcium, peut entraîner une augmentation de l'excrétion de l'oxalate (normalement complexé par le calcium), entraînant la formation de calculs rénaux.

La stéatorrhée et la carence en vitamines liposolubles peuvent également entraîner des anomalies de la coagulation, une carence en calcium et l'ostéomalacie qui peut évoluer vers l'ostéoporose.

En cas de carence d'apport ou bien de malabsorption du calcium chez des patients atteints de la MC, celle-ci conduira à une hypocalcémie, une hypophosphatémie, une diminution de la vitamine D tout en augmentant la parathormone sanguine. Il convient de rappeler que la régulation calcique est finement régulée par la parathormone ainsi que la 1,25-dihydroxycholecalciférol, ceci en lien avec les réserves osseuses [91].

La carence en calcium s'accompagne donc d'une carence en vitamine D, liée à un défaut d'absorption mais aussi due à des troubles du métabolisme et des troubles de l'incorporation calcique au sein des os [81]. La résultante de ceci est un risque élevé d'ostéopénie voire d'ostéoporose dont la prévalence est augmentée dans les MICI [92][93]. Selon certaines études, la faible densité minérale osseuse observée chez ces patients pourrait être améliorée par une supplémentation calcique, phosphorique et en vitamine D. Sachant que les patients atteints de la MC sont souvent sous corticoïdes, nous allons voir un peu plus tard le lien entre corticoïdes et ostéoporose.

Une supplémentation en vitamine D et en calcium est primordiale si ces patients sont sous corticoïdes [94].

(2) Phosphore

Il fait partie des minéraux participant à la bonne minéralisation de l'os. En effet, il existe sous formes de phosphates de calcium ou de magnésium au sein de notre organisme. Près de

85% du phosphore est retrouvé dans les dents et les os tandis qu'il n'est représenté qu'à 14% dans les tissus mous et à 1% dans les fluides [66].

Etant un constituant majeur présent dans les os, sa fonction qui nous intéresse ici est la minéralisation osseuse. Comme vu précédemment, l'homéostasie du phosphore est étroitement liée à celle du calcium, ainsi qu'à la vitamine D sous forme active et à la parathormone. Un déficit en phosphore aggrave le risque d'ostéoporose et peut également entraîner une anémie, une ataxie ou une anorexie.

Les produits les plus riches en phosphore sont les produits laitiers, les fromages, la viande et les abats. Les apports satisfaisants recommandés pour la population de 20 à 64 ans sont de l'ordre de 700mg/jour.

Une augmentation des apports phosphorique, calcique et en vitamine D ont un effet positif sur la densité minérale osseuse et ils permettant de réduire le risque d'ostéoporose ou de fracture chez les patients atteints de maladie de Crohn [92].

(3) Magnésium

Le magnésium est le quatrième cation le plus abondant dans l'organisme et le troisième constituant minéral de nos os.

Intervenant dans plus de 300 réactions enzymatiques, ses fonctions sont diverses, de la production d'énergie à la synthèse d'acide nucléique en passant par la stabilisation des membranes tout en n'omettant pas son rôle dans l'excitabilité neuromusculaire [95].

Il est principalement dans les oléagineux, le chocolat, le café ainsi que les fruits de mer sans oublier certaines eaux minérales (ex : Hépar, Rozana, Contrex)

Les apports satisfaisants établis dans le rapport de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) sont de 420 mg/jour chez l'homme et de 360 mg/jour chez la femme [66].

Une carence en magnésium entraîne de nombreuses conséquences dont la fatigue, l'anxiété, un risque de dépression, sans oublier les vertiges et les crampes musculaires [96]. Pour toutes ces raisons, ce minéral se trouve très largement délivré au sein des officines.

Dans la MC, en raison des problèmes de malabsorption, de diarrhées chroniques, mais aussi par la présence de fistules, d'anorexie ou de recours à la chirurgie, certaines études ont rapporté un déficit en magnésium [36].

L'homéostasie du magnésium est assurée par trois organes : les reins, les os et l'intestin. La partie distale du jéjunum et de l'iléon sont les principaux sites d'absorption du magnésium. L'absorption du magnésium alimentaire est assurée par deux types de transport : un transport paracellulaire (80 à 90%) dépendant de la perméabilité des jonctions serrées et un transport transcellulaire actif impliquant des protéines spécifiques [97].

L'absorption intestinale de magnésium est réduite et celle-ci est conséquente aux processus inflammatoires de la MC qui entraînent une atrophie des villosités et la formation de fistules. L'augmentation du transit intestinal présent dans cette maladie ne laisse pas le temps à une absorption suffisante du magnésium [97]. Comme la majeure partie de l'absorption du magnésium se fait de manière passive, il n'y aura pas de gradient de concentration suffisant pour l'absorption de magnésium dans l'intestin, ainsi que pour les entérocytes détruits, perdant ainsi le composant de transport actif de l'absorption de magnésium.

D'après Geerling et al, qui a étudié les marqueurs nutritionnels sériques de 32 patients porteurs d'une MC comparativement à 32 témoins, il a été montré que la concentration moyenne en magnésium chez le groupe malade était de 0,79(+/- 0,7) mmol/l *versus* 0,85 (+/- 0,07) chez le groupe témoin. Cette étude montre que le magnésium fait partie d'un des marqueurs nutritionnels réduit en cas de MC ($p < 0,01$)[36][53].

La supplémentation en magnésium pour les patients atteints de la MC est suggérée par plusieurs données de recherche. Le maintien de l'homéostasie du magnésium tout au long de l'évolution de la maladie permettrait de minimiser les dommages inflammatoires de la MC, améliorant ainsi l'état de santé de nombreux patients. Cependant, la supplémentation classique en magnésium provoque elle-même une diarrhée, principale cause de la perte de magnésium dans la MC [98].

c) Déficit en oligo-éléments

Les oligo-éléments sont des ions métalliques présents en infime quantité au sein de notre organisme. Ils sont classés dans la famille des micro-éléments ou des éléments traces selon

leur teneur dans l'organisme et interviennent dans de nombreuses réactions biochimiques et métaboliques. Les principaux oligo-éléments sont le fer, le zinc, le chrome, le cuivre, l'iode, le fluor, le sélénium et le manganèse. Nous allons détailler les trois oligo-éléments les plus impliqués dans les déficits liés à la MC pour lesquels la littérature est plus dense.

(1) Fer

Il s'agit d'un élément présent sous deux formes. Le fer héminique est la forme majoritaire puisqu'il représente 70% du fer total et correspond à la forme liée à l'hémoglobine et à la myoglobine [99]. L'autre forme de fer dite non-héminique est une forme de transport ou de réserve [66].

Le fer à l'état ferreux ou héminique se retrouve principalement dans les viandes et les abats tandis que le fer non héminique est présent dans les aliments d'origine végétale tels que les légumes ou les céréales. Le fer héminique présente une meilleure biodisponibilité comparativement au fer non héminique.

Chez l'homme, les RNP sont de 11 mg/j. Chez la femme, les RNP varient en fonction de l'abondance des menstruations. Les RNP sont de 11mg/j chez la femme avec des pertes menstruelles normales ou moyennes et de 16mg/j chez les femmes avec des menstruations abondantes [66]. Le déficit en fer favorise l'anémie.

Dans un contexte pathologique de MICI, la prévalence de l'anémies ferriprive est comprise entre 36 et 76%. Celles-ci peuvent être dues à des apports insuffisants en fer mais aussi à une perte liée aux saignements des muqueuses ou bien à une anémie liée à l'inflammation [100].

Une étude rétrospective menée de 2001 à 2011 a eu pour but d'évaluer la prévalence de l'anémie au cours des MICI. Les critères de l'OMS qui permettant de définir l'anémie (Hb < 12 g/dL pour les femmes et Hb < 13 g/dL pour les hommes) ont été utilisés. Les données recensées étaient les suivantes : données démographiques, le type de MICI (MC ou RCH), la CRP, le volume globulaire moyen, mais aussi le statut martial (fer sérique, ferritine et coefficient de saturation de la transferrine). Dans cette étude portant sur 567 patients atteints de MICI, il a été démontré une égale proportion d'anémie entre MC et RCH. En effet, une anémie est retrouvée chez 69 % des patients inclus, avec une prédominance chez la femme (79% vs 51%) ainsi que chez les malades en poussée par rapport à ceux en rémission (80%

vs 52%)[101]. La proportion des différents types ou mécanismes d'anémies a été étudié et regroupé dans le tableau suivant:

Types d'anémie :	Proportion sur 567 patients inclus
Carence martiale	33,8%
Anémie inflammatoire	21,8%
Anémie d'origine mixte	11,9%
Anémie sévère sous amino-salicylés	0,7%
Anémie mégaloblastique	Aucun cas

Tableau 14: Représentation du pourcentage de patients anémiés selon le type d'anémie sur la population inclus dans l'étude (567 patients)[101].

Les résultats de cette étude nous confirment la fréquence élevée d'anémie au cours des MICI (MC ou RCH) ainsi que les différents mécanismes d'anémies impliqués dont la connaissance permettra d'établir une prise en charge adaptée [101].

La supplémentation en fer est primordiale chez les patients atteints de MC. Cependant, la forme orale ne semble pas devoir être privilégiée. Elle serait inefficace dans les anémies normocytaires liées à l'inflammation. De plus, la forme orale est mal tolérée et a de nombreux effets indésirables tels que des douleurs épigastriques, nausées, diarrhées et flatulences. On notera que l'efficacité du fer par voie orale est également mauvaise chez des patients ayant une CRP élevée [81].

L'ECCO recommande la voie intraveineuse en première intention chez les patients dont la maladie est active. Cette voie évite les phénomènes d'intolérance dus à la forme orale et est indiquée chez les patients ayant une hémoglobine inférieure à 10g/dl que la maladie soit active ou non [81].

(2) Zinc

Le zinc est un oligo-élément intervenant dans près de 300 enzymes. Il est impliqué dans diverses fonctions comme la synthèse protéique, la différenciation et la croissance des cellules immunitaires, la stabilisation de la structure de l'insuline et le métabolisme des acides gras et bien d'autres fonctions. Son activité en tant que cofacteur de la superoxyde dismutase (SOD) lui confère un rôle anti-oxydant en luttant contre les espèces réactives de l'oxygène. Il possède également une activité anti-inflammatoire [66].

Le zinc est présent principalement dans les viandes, les abats, les œufs, le fromage, les légumineuses ainsi que les poissons.

Chez l'homme, les RNP sont compris entre 9,5 et 14mg/j. Ces valeurs sont plus faibles chez la femme puisque les RNP sont compris entre 7,5 et 11mg/j [66].

De manière générale, une carence en zinc peut entraîner un retard de croissance chez l'enfant, une augmentation des infections ainsi que des diarrhées et des troubles cutanés d'où la supplémentation sous forme orale dans certains types d'acné [102].

Près de 15% des patients atteints de MICI seraient touchés par une déficience en zinc [103]. Celui-ci ayant un rôle modulateur dans le système immunitaire, il augmenterait le nombre de cytokines pro-inflammatoires accentuant ainsi l'inflammation. Une déficience en zinc accroît le risque d'infections, altère la cicatrisation et aggrave le risque de complications lié à la maladie [103]. On retrouve dans la littérature une étude voulant évaluer l'hypothèse selon laquelle les patients présentant une MICI présentant une carence en zinc auraient de mauvais résultats cliniques.

Une étude sur 12 patients atteints de la MC en rémission depuis au moins 3 mois et présentant une augmentation de la perméabilité intestinale a été réalisée. L'objectif de cette étude était d'évaluer si la supplémentation en zinc permettait d'améliorer la perméabilité intestinale. Ces patients ont reçu des suppléments en sulfate de zinc par voie orale à raison de 110 mg trois fois par jour pendant 8 semaines et ont ensuite été suivis pendant 12 mois pour surveiller les récurrences (test lactulose/mannitol). Ce test est réalisé par 2 sondes administrées en solution orale : le D-mannitol permettant d'explorer la perméabilité aux petites molécules et le lactulose celle des molécules de grande taille. Les résultats sont exprimés en pourcentages des doses administrées et en rapport de ces 2 pourcentages.

Le rapport lactulose / mannitol était significativement plus élevé avant la supplémentation qu'après ($0,041 \pm 0,003$ versus $0,026 \pm 0,005$)[104]. Au cours du suivi, 10 patients avaient une perméabilité intestinale normale et n'ont pas rechuté, les 2 autres avaient une perméabilité intestinale accrue dont un qui a rechuté.

La supplémentation en zinc peut résoudre les altérations de la perméabilité chez les patients atteints de la MC en rémission [104]. L'amélioration de la fonction de la barrière intestinale pourrait contribuer à réduire le risque de rechute dans la MC.

Attention, certaines études préconisent une utilisation à des doses élevées du zinc [104] pour pallier le déficit, cependant la limite de sécurité fixée par l'Efsa est de 25mg/jour. Une

dose plus élevée pourrait interférer avec l'absorption du cuivre et du fer pouvant entraîner d'autres carences. A contrario, attention à la supplémentation en fer ou acide folique qui pourrait limiter l'absorption du zinc [81].

(3) Sélénium

Le sélénium est un oligo-élément faisant partie des métalloïdes et non des métaux. Il est regroupé sous deux formes dans les tissus animaux : la sélénométhionine et la sélénocystéine. C'est un élément essentiel de la glutathion peroxydase, ce qui lui confère une activité anti-oxydante. En effet, il participe à la neutralisation des radicaux libres grâce à l'action de la glutathion peroxydase et participe à l'élimination des métaux toxiques : mercure, plomb, cadmium. Il intervient également comme cofacteur de cyclooxygénase, lipooxygénase ainsi que dans la stimulation du système immunitaire et dans la reproduction. La fonction thyroïdienne dépend de deux oligo-éléments : le sélénium et l'iode. Le sélénium est largement représenté dans la glande thyroïde sous la forme de sélénoprotéines : désiodases et glutathion peroxydases. Ces désiodases de type 1, 2 et 3 assurent la régulation de la fonction thyroïdienne en permettant la maturation ainsi que la dégradation de l'hormone thyroïdienne. En effet, ces sélénoprotéines permettent la maturation de l'hormone tétraiodothyronine (Thyroxine, T4) en forme active circulante (triiodothyronine, T3) par des réactions de désiodations [105].

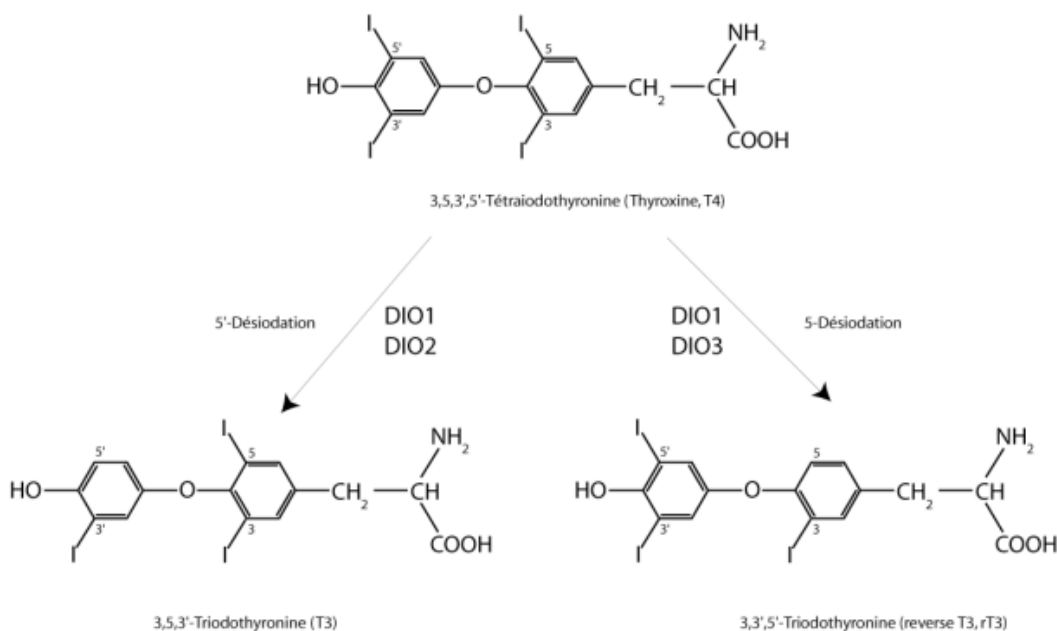


Figure 4: Désiodation de la thyroxine par les désiodases [105].

Le sélénium est principalement retrouvé dans les poissons, les viandes, les œufs ainsi que dans les oléagineux. Les apports satisfaisants en sélénium sont estimés à 70 microgrammes par jour avec une limite de sécurité à 500 microgrammes/jour [66]

Les concentrations circulantes en sélénium seraient diminuées chez les patients atteints de la MC. Cette diminution favorise l'inflammation par activation de la voie NFkB et constitue également un facteur de risque pour certains cancers (principalement digestifs) [102].

La carence en sélénium lorsqu'elle est sévère peut être à l'origine d'une cardiomyopathie, d'une augmentation du risque de cancers, d'une hypothyroïdie, ou de troubles de la reproduction.

d) Autres déficits

Nous allons maintenant examiner d'autres suppléments pouvant être nécessaires dans le cadre de la prise en charge de la MC à savoir le rôle de la glutamine et celui des acides gras polyinsaturés de la famille oméga 3.

(1) Glutamine et maladie de Crohn

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant de l'organisme et la première source d'énergie et d'azote des entérocytes. Elle améliore la trophicité de la muqueuse intestinale et renforce la perméabilité. Elle est également un facteur essentiel à la synthèse protéique au sein de l'entérocyte .

Un déficit en glutamine induit une altération des activités enzymatiques des cellules épithéliales (activité disaccharidase, glucoamylase et ATPase notamment) ainsi qu'une diminution de l'expression de claudines, de ZO-1 et d'occludines qui sont des protéines impliqués dans les jonctions serrées[105][106][107].

L'augmentation de la perméabilité au cours des MICI est associée à une diminution de l'expression de ces protéines et une supplémentation en glutamine permettrait de restaurer leurs expressions. La glutamine influence aussi les médiateurs intracellulaires, améliorant la résistance des jonctions serrées [108][109]. La glutamine stimule également l'hyperplasie de la muqueuse intestinale et la migration cellulaire en inhibant de manière concomitante l'apoptose des entérocytes.

Sachant que l'augmentation de la perméabilité intestinale est un des facteurs pathogéniques de la MC, une supplémentation pourrait avoir des effets bénéfiques.

Dès le début des années 2000, une étude a cherché à déterminer l'effet d'une supplémentation à long terme de glutamine chez des patients atteints de la MC. Cette étude ne nous rapporte aucun effet bénéfique de la supplémentation en glutamine sur les concentrations plasmatiques circulantes. Les doses de glutamine étaient de 7 grammes trois fois par jour pendant 4 semaines. De plus, cette étude nous rapporte également aucun bénéfice sur l'activité de la maladie et le statut nutritionnel du patient. A ces doses, il semblerait que la glutamine n'ait pas d'effet bénéfique sur la restauration de la perméabilité intestinale [110][111].

Enfin, chez des patients avec une MC en phase de rémission et présentant une perméabilité intestinale anormale, l'administration orale de glutamine permet d'améliorer significativement la perméabilité paracellulaire et l'architecture de la muqueuse intestinale [109].

Les effets de la glutamine dans le maintien de la rémission de la MC sont quant-à-elles toujours en cours d'études. En 2016, des investigations réalisées par Akobeng et collaborateurs n'ont pas pu démontrer l'intérêt de l'utilisation de la glutamine tant dans son efficacité que dans sa sécurité d'emploi dans la rémission de la MC [112].

(2) Oméga 3 et maladie de Crohn

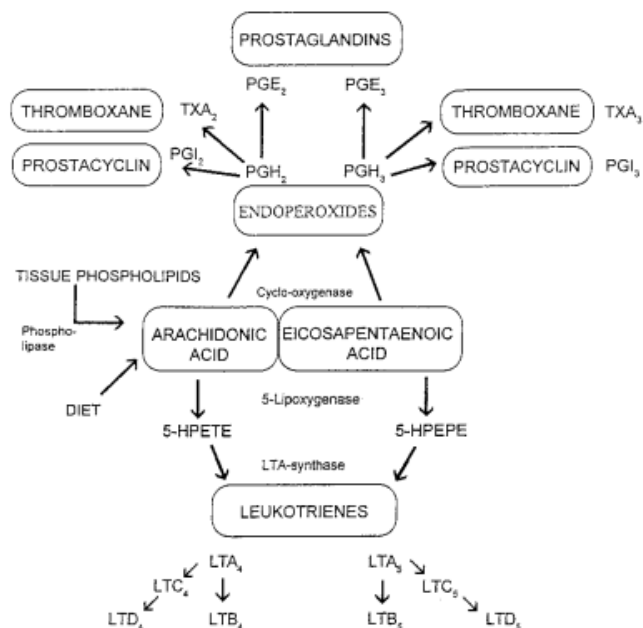
Les oméga 3 sont des acides gras retrouvés dans l'alimentation végétale ou animale. Ils jouent un rôle dans l'inflammation, dans la signalisation cellulaire ainsi que dans les facteurs de transcription et l'expression de certains gènes.

L'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) sont des oméga 3 extraits des huiles de poissons dont le potentiel biologique est supérieur aux autres oméga 3 comme l'acide alpha-linolénique.

Des études épidémiologiques sur la population du Groenland ont permis de mettre en évidence le potentiel effet anti-inflammatoire de ces composés. En effet, dans cette population l'incidence des pathologies auto-immunes, asthmes, diabète, et autres maladies inflammatoires est largement diminuée par rapport aux populations de nos régions tandis que leurs apports en oméga 3 par leurs consommations en oméga 3 sont largement augmentés [113].

Ce rôle anti-inflammatoire et immunomodulateur est expliqué par la compétition entre l'EPA, le DHA et les oméga 6 comme l'acide arachidonique intervenant dans la synthèse de prostaglandines.

Figure 5: Métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique et de l'acide eicosapentaénoïque par les voies de la cyclooxygénase et de la 5-lipoxygénase [113].



Ces oméga 3 diminueraient la capacité des monocytes et des macrophages dans la synthèse d'interleukin pro-inflammatoire comme l'IL-1 ou le TNF α . Beluzzi et al ont montré une diminution du risque de rechute chez des patients atteints de la MC en rémission pour des doses de 2,7g de préparation d'huiles de poissons à enrobage entéro-soluble [114].

Même si d'autres études ne montrent pas l'effet bénéfique des oméga 3 dans la prévention du risque de rechute de la MC, il est important de souligner que notre apport en oméga 3 dans la vie courante est largement réduit et devrait être augmenté [115].

Ce qui est maintenant prouvé, c'est la nécessité d'augmenter l'apport en oméga 3 dans notre alimentation. Nous consommons trop peu d'aliments riches en oméga 3 (poissons gras) ceci entraînant un déséquilibre dans le ratio oméga 6 / oméga 3. Nous sommes actuellement à un ratio de 16-20 / 1 alors que physiologiquement nous devrions être à 4/1, ceci occasionnant des effets néfastes pour notre santé d'où la croissance des allégations « enrichies en oméga 3 » dans nos produits de consommation.

e) Rôle des médicaments

Après avoir présenté de façon brève le rôle des médicaments ci-dessous, nous verrons par quels mécanismes ils sont impliqués dans la diminution de la synthèse, de l'absorption de certaines vitamines et parfois dans la survenue d'autres pathologies.

(1) Méthotrexate, salazopyrine et diminution de la synthèse des folates

Imeth 25mg/ml : méthotrexate [63][116]	
Classe pharmacologique	Antimétabolites → Analogue de l'acide folique, pas de synthèse de bases puriques et de thymidine.
Indications	<p>Polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, l'arthrite juvénile résistante aux AINS, anticancéreux.</p> <p>Traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, utilisé seul ou en association aux corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.</p>
Posologie Dans la maladie de Crohn	<p><i>Initiation du traitement :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 25 mg par semaine administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire. <p>Une réponse au traitement est attendue après approximativement 8 à 12 semaines.</p> <p><i>Poursuite du traitement :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 mg par semaine administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire. <p>Ce médicament n'est pas indiqué pour une utilisation en pédiatrie chez des patients atteints de la maladie de Crohn</p>
Contre indications	<p>Hypersensibilité, insuffisance rénale ou hépatique ou respiratoire chronique</p> <p>Atteinte hématologique</p> <p>Infection sévère (VIH, Tuberculose)</p> <p>Femme enceinte, allaitement</p>

Effets indésirables	<p>Hematotoxicité : leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, anémie macrocytaire (carence en folates)</p> <p>Toxicité pulmonaire (toux sèche, fièvre, voix rauque, dyspnée dose dépendante, pneumopathie), atteinte rénale ,troubles hépatiques ,troubles digestifs ,sensibilité aux infections augmentée,tératogénéicité</p>
---------------------	---

Salazopyrine 500 mg : Sulfasalazine [63][116]	
Classe pharmacologique	Anti-inflammatoire colique
Indications	<p>Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées et prévention des rechutes.</p> <p>Maladie de Crohn dans sa localisation colique en poussée</p>
Posologie Dans la maladie de Crohn	<p>En gastro-entérologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> Traitement d'attaque : 4 à 6 g par jour, soit 8 à 12 comprimés par jour, en 3 ou 6 prises régulièrement espacées. Chez les acétyleurs lents, il est conseillé de n'atteindre cette dose qu'en 2 ou 3 jours. Traitement d'entretien : 4 comprimés par jour en 2 prises.
Contre indications	Grossesse, allaitement, hypersensibilité aux salicylés et/ou aux sulfamides, prématurés et nouveaux nés ?
Effets indésirables	Doses-dépendants, atteintes hématologiques, réactions allergiques, nausées ...

Le méthotrexate, la sulfasalazine et l'acide folique sont absorbés au niveau intestinal par les mêmes transporteurs, ceci peut alors entraîner un phénomène de compétition entre ces différents composés.

L'absorption de l'acide folique peut donc être altérée soit par blocage au niveau des transporteurs soit par blocage de la synthèse de certaines enzymes [117].

La sulfasalazine, par voie orale, inhibe l'absorption et le métabolisme de l'acide folique et peut par conséquent entraîner une carence en acide folique, se traduisant par des troubles sanguins graves par exemple une macrocytose ou une pancytopenie [116].

Il est important de souligner le mécanisme d'action du méthotrexate qui agit en inhibant l'enzyme dihydrofolate réductase par inhibition compétitive avec l'acide folique [63][117].

C'est l'association du méthotrexate à d'autres médicaments qui peut entraîner des carences vitaminiques en folates et non le méthotrexate seul.

Manifestement, des troubles hématologiques sont observés lorsqu'il est associé à la salazopyrine, qui est également inhibiteur de la vitamine B9 ou lorsqu'il est par exemple associé à des sulfamides ou bien à des médicaments néphrotoxiques augmentant sa concentration [118].

On rappellera que la posologie du méthotrexate est d'une fois par semaine, ceci étant essentiel en raison des troubles hématologiques pouvant être liés à un surdosage [119].

(2) Cholestyramine et diminution de l'absorption des vitamines liposolubles.

Questran 4g : cholestyramine [63][116]	
Classe pharmacologique	Hypolipémiants : résines chélatrices des sels biliaires
Indications	Hypercholestérolémie essentielle (classification type II de Frederickson) y compris xanthomatose Prurits des cholestases intra et extrahépatiques incomplètes. Traitement symptomatique maladie de Crohn (HAS) hors AMM
Posologie moyenne	1 sachet trois fois par jour

Contre-indications	Insuffisance hépatique, constipation chronique
Effets indésirables	Constipation, possible malabsorption des vitamines liposolubles et d'hypoprothrombinémie.

La cholestyramine est une résine échangeuse d'ions, de haut poids moléculaire, non résorbée par la muqueuse digestive et qui va en fixer les acides biliaires afin de les éliminer par voie fécale.

Par son mode d'action, la cholestyramine interfère avec l'absorption normale des graisses (pour des doses supérieures à 24 g/jour) et pourrait donc théoriquement jouer un rôle dans :

- l'absorption de vitamines liposolubles (A, D, K, E) en cas de traitement prolongé à fortes doses, un supplément vitaminique devra être envisagé dans certains cas [116].
- la folatémie : de rares cas rapportent une diminution de la folatémie, dans ce cas une supplémentation peut s'avérer nécessaire [116].
- l'apparition d'une acidose hyperchlorémique chez l'enfant ou chez l'insuffisant rénal du fait que le questran soit une résine échangeuse d'ions chlorures.
- un déficit en fer ou en vitamine B12 [120].

(3) Corticoïdes et Ostéoporose

(4)

L'effet majeur de la corticothérapie sur l'os est la diminution de l'activité ostéoblastique. Cette diminution de l'ostéosynthèse est le reflet d'une action directe et indirecte des corticoïdes sur les ostéoblastes. L'action directe correspond à la diminution de la prolifération des précurseurs tandis que l'action indirecte est une inhibition de la production d'hormones sexuelles, de gonadotrophines, ainsi qu'une baisse de la synthèse de facteurs de croissances ostéoblastiques [121].

Sous l'effet de glucocorticoïdes, on observe une diminution de la synthèse de collagène de type 1 par les ostéoblastes ; étant un composé majeur de la matrice extracellulaire, il en résulte moins de matrice osseuse à minéraliser. De plus, les glucocorticoïdes augmentent la synthèse des collagénases de type 1 et de type 3 et entraînent donc une amplification de la dégradation du collagène [64].

Des études *in vitro* ont également montré des effets sur les ostéoclastes. Leurs différenciations et leurs survies seraient liées à une augmentation de la synthèse de l'expression de certains facteurs (ex : M-CSF: macrophage colony stimulating factor , RANK L : receptor activator of nuclear factor kappa- β ligand) Dans l'os, la principale action de RANKL est de stimuler la différenciation des ostéoclastes, leur maturation et d'en inhiber l'apoptose. La différenciation des ostéoclastes par RANKL ne peut se réaliser qu'en présence de M-CSF.

<u>Cellules</u>	<u>Effets</u>	<u>Mécanismes</u>
Ostéoblastes	↘ différenciation	Induction des facteurs de transcription de la voie adipocytaire (PPAR γ et CCAT enhancer binding protein) ↗ GSK-3 β : ↗ DKK1, ↗ SFRP1, ↘ LRP5, ↘ PI3k/Akt ↗ histone déacétylase 1 ↘ BMP2
	↘ fonction	↘ GH, ↘ IGF-I ↘ synthèse de collagène ↘ synthèse IGF-BP5 ↗ collagénase 1 et 3
	↗ apoptose	↗ caspase 3, ↗ Bim, ↘ Bcl2/Bax
Ostéocytes	↗ apoptose	↗ caspase 3, ↗ Bim, ↘ Bcl2/Bax
	↗ autophagie	↗ vacuoles d'autophagie
	Logette ostéoplastique	↗ taille ↘ minéralisation : ↗ Dmp-1, ↗ Phex ↘ module élastique
	↘ fluide intracanaliculaire	↘ HIF α , ↘ VEGF
Ostéoclastes	↗ survie	
	↗ différenciation	↗ M-CSF, ↗ RANKL, ↘ OPG
	↗ activité de résorption	↗ taille et profondeur des tranchées

Tableau 15: effets cellulaires des glucocorticoïdes [64].

Le tableau ci-dessus nous montre de manière générale le rôle délétère des corticoïdes vis-à-vis des os. En effet, une diminution de l'ostéosynthèse ainsi qu'une augmentation de la

résorption osseuse par les ostéoclastes entraînera une certaine fragilité osseuse conduisant à une ostéoporose de type cortisonique [64][65].

Les corticoïdes étant très utilisés dans la MC et souvent sur du long terme, ci-dessous figurent les recommandations de la HAS concernant la conduite à tenir en cas de corticothérapie au long cours :

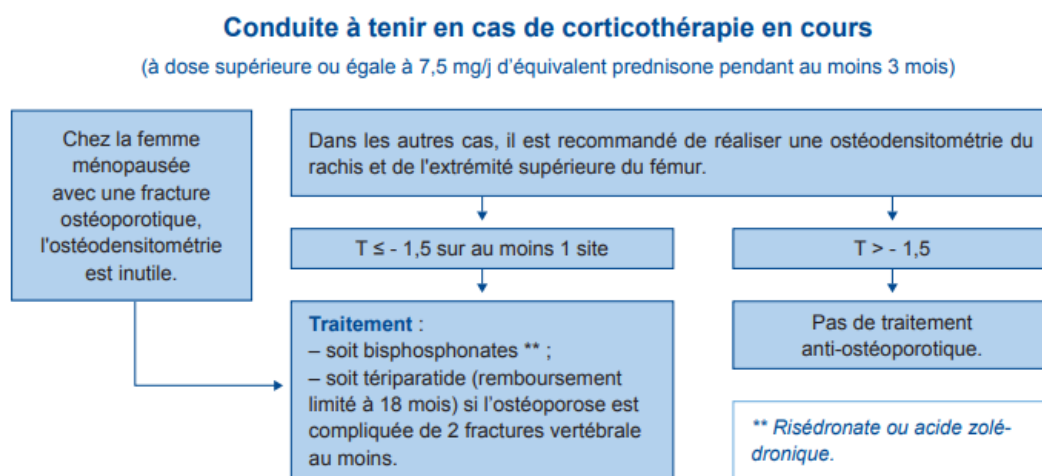


Figure 6: conduite à tenir en cas de corticothérapie au long cours [122].

Cette deuxième partie nous a permis d'approfondir le terme de dénutrition, tant pour son diagnostic que pour ses conséquences mais aussi d'étudier certains déficits que l'on peut rencontrer dans la MC, sans oublier le rôle de certains médicaments pouvant être responsables de carences ou d'apparition de pathologies comme l'ostéoporose.

Cette troisième partie mettra l'accent sur le rôle bénéfique que peut avoir le pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette maladie, par l'intermédiaire d'entretiens pharmaceutiques visant à améliorer l'observance médicamenteuse, mais aussi à travers l'accompagnement à l'arrêt du tabac qui est un facteur aggravant de la maladie sans omettre le rôle qu'il peut jouer dans la nutrition du patient.

VII. Partie III : Alimentation, conseils à l'officine et maladie de Crohn

A. Quels conseils à l'officine ?

1. Régimes alimentaires spécifiques

Les patients atteints de maladies digestives se posent souvent la question de savoir ce qu'ils peuvent ou doivent manger afin de limiter les symptômes ou l'aggravation de la maladie ainsi que les aliments interdits. C'est pourquoi nous allons examiner les différents régimes préconisés en fonction de ces symptômes.

Il est important de souligner que l'alimentation n'est pas mise en cause dans l'apparition ou l'aggravation de la MC [123]. Aucun aliment n'est donc à bannir chez les patients atteints de ce type de maladie. Cependant, une adaptation alimentaire est nécessaire lors des phases de poussées ou de rémission [124].

a) Adaptés en fonction des symptômes digestifs :

(1) En cas de gaz et de ballonnements

Dans le cadre de la MC ou d'une RCH, les gaz, les flatulences, les météorismes et les gonflements de l'abdomen sont des symptômes fréquents et gênants au quotidien. Ils sont la résultante d'une accumulation de gaz dans le tube digestif qui provient de deux phénomènes : l'aérophagie et l'air produit par la fermentation au cours de la digestion.

Le terme « aérophagie » signifiant en grec « manger de l'air » est utilisé pour décrire l'air que nous absorbons. Il correspond à l'air que nous avalons lorsque nous respirons mais aussi lorsque nous mangeons. En effet, la bouche et le nez étant en communication, à chaque déglutition une petite quantité d'air sera avalé. L'air passe ensuite dans l'estomac et se mélange plus ou moins au bol alimentaire. L'air cherche ensuite à s'évacuer et est responsable d'éructions. C'est l'air bloqué dans l'estomac qui provoque une gêne ou des douleurs [125]. Pour pallier à ce phénomène, il est proposé de:

- Manger lentement et ainsi bien mâcher les aliments afin de réduire la quantité d'air avalée
- Plutôt privilégier des repas de faible volume mais plus fréquents dans la journée
- Limiter les boissons gazeuses qui contiennent du gaz carbonique
- Eviter les chewing-gums et boire avant et après les repas, plutôt que pendant.

L'autre phénomène est dû à la fermentation des fibres et à la putréfaction des protéines lors de la transformation du bol alimentaire. La fermentation des fibres et des protéines a lieu dans le côlon par des bactéries qui utilisent ces nutriments comme source énergétique. C'est le blocage de gaz au niveau du côlon lesquels ne sont pas réabsorbés qui induisent des douleurs et des flatulences.

Exemple de conseils de préparations d'aliments contenant des fibres fermentescibles :

Pour tout ce qui est « légumes secs » à savoir les lentilles, les haricots rouges et blancs, les pois chiches et bien d'autres aliments, il est nécessaire de les faire tremper avant la cuisson et d'utiliser plusieurs eaux de trempage, de les cuire de manière prolongée et si possible de les mixer après cuisson en soupe ou en purée pour les rendre plus digestes.

Pour tout ce qui est crucifère (tous types de choux), la cuisson se fera également de manière prolongée, en prenant soin de bien les blanchir avant cuisson, de les couper finement et si possible de les mouliner afin également de les rendre plus digestes.

C'est un dysfonctionnement et un déséquilibre dans le processus digestif qui est la cause d'éventuels gaz et ballonnements. Il conviendra donc de limiter les inconforts en agissant à la fois sur la préparation des aliments mais aussi sur le temps de dégustation du repas.

(2) En période de diarrhées

Les diarrhées sont l'un des symptômes les plus fréquemment rencontrés au cours des MICI. Elles sont retrouvées tout aussi bien en période de poussées que de rémission. Elles sont la conséquence d'une altération de la muqueuse intestinale et/ou colique aussi bien due à une inflammation présente actuellement qu'à une inflammation passée. Altérant la qualité de vie, il convient d'essayer de limiter au mieux leurs fréquences ainsi que leurs symptômes associés [124].

L'altération de l'intestin grêle entraîne une malabsorption de certains nutriments et d'eau ce qui augmente la quantité d'eau en transit qui ne s'évacuera donc que par des diarrhées.

Il convient de définir les différents types de diarrhées ainsi que quelques conseils diététiques associés. Les diarrhées peuvent être de plusieurs types : liquides ou aqueuses, grasses, mais aussi « post prandiales » et « matinales ». Ces deux derniers types correspondent davantage à des émissions rapides et gênantes dues à une rapidité du transit, ce qui leur confère un aspect liquide et diarrhéique.

Les diarrhées liquides ou aqueuses :

Il s'agit d'émissions de selles supérieures à la normale à la fois en volume ou en fréquence. Elles sont liées à la quantité de liquides en transit et leur consistance varie donc de molles à liquides. Dans le cadre de la MC, ces diarrhées peuvent parfois s'accompagner de sang, de glaires mais aussi de douleurs abdominales et de gaz.

Pour tout ce qui est sang ou glaires, l'alimentation ne jouera pas un rôle essentiel. Il conviendra néanmoins de faciliter le passage de l'alimentation dans le tractus digestif en veillant à bien mastiquer les aliments, à privilégier les aliments mous, mixés ou moulinés et à fractionner les repas en petits volumes plus fréquents. Les aliments durs comme les oléagineux (noix, noisettes, amandes...) mais aussi les céréales complètes, les crudités et la peau des fruits et légumes sont à éviter. Il conviendra de privilégier des aliments contenant des fibres solubles ralentissant le transit intestinal que l'on retrouve dans les légumineuses (haricot blanc, rouges), dans les fruits riches en pectine (pommes, coing) ou dans certains légumes (carottes, courgettes, asperges) [126].

Stéatorrhées ou diarrhées grasses :

La stéatorrhée se définit par une quantité anormale de graisses dans les selles. Elles sont présentes uniquement dans les formes étendues de la MC, c'est à dire lorsque le jéjunum est atteint. Elle est la résultante d'une malabsorption lipidique laissant certains lipides dans la lumière digestive lesquels seront éliminés par la suite.

Le diagnostic de stéatorrhée ne peut être posé devant des selles entourées d'une auréole grasse qu'après un bilan digestif. Selon la sévérité de la stéatorrhée, l'alimentation devra être plus ou moins modulée. En présence d'une stéatorrhée sévère, il conviendra par conséquent d'épargner l'intestin en limitant le travail digestif et en modifiant l'apport en graisse afin de réduire le volume de graisses émises dans les selles.

En pratique, il conviendra de limiter les matières grasses d'ajouts comme le beurre, les huiles ou les margarines pour la cuisson (une cuillère à café par repas), mais aussi celles de constitution présentes dans les œufs, les viandes grasses, le fromage, les charcuteries, les pâtes feuilletées. En effet, ces graisses étant insuffisamment absorbées sont de ce fait davantage retrouvées dans les selles. Il faudra aussi de faire attention aux associations de graisses au sein d'un même repas [126].

Il sera également nécessaire avec le gastro-entérologue de remplacer certaines graisses par des triglycérides à chaînes moyennes (TCM) existant sous forme d'huiles ou de margarines (huile TCM® nestlé, huile de noix de coco) et bénéficiant d'une meilleure absorption. Il est important de souligner qu'elles peuvent être remboursées par l'assurance maladie après entente préalable.

Les émissions post-prandiales:

Elles ont lieu immédiatement après le repas ou jusqu'à deux heures plus tard. Il s'agit d'un phénomène normal accentué chez une personne atteinte de la MC car la muqueuse intestinale y est plus fragile et plus réactive.

Ces émissions post-prandiales ne peuvent être en lien avec les aliments venant d'être consommés car ceux-ci n'ont pas pu traverser tout le tractus digestif en un laps de temps aussi court.

Les conseils diététiques seront principalement de limiter l'activité post-prandiale en favorisant les petits repas, plus fréquents et pris plus lentement. Les aliments et boissons favorisant le péristaltisme intestinal (le café, le thé, les épices fortes, les boissons gazeuses) seront à éviter ou limiter. Les plats très chauds, très froids, très sucrés, très salés ou très gras ont tendance à augmenter les mouvements intestinaux [126].

Les émissions ou « diarrhées » matinales :

Survenant au lever ou parfois en pleine nuit, elles correspondent à la mise en route de la digestion, à l'évacuation du contenu du côlon. Elles sont souvent impérieuses et ne contiennent pas forcément de matières fécales. Il n'y a pas de conseils hygiéno-diététiques particuliers mais il convient de rappeler qu'en aucun cas l'alimentation n'est responsable des poussées inflammatoires ou des passages en rémission [126].

(3) Lors d'une perte d'appétit – dénutrition

Comme discuté précédemment, la prévention de la dénutrition chez les personnes atteintes de la MC est très importante. La perte d'appétit est corrélée à un ou plusieurs facteurs en même temps. Il peut s'agir d'une perte d'appétit liée aux symptômes digestifs, mais aussi à la fatigue induite par l'inflammation et la maladie elle-même sans oublier la peur. Les conseils sont regroupés dans le tableau suivant :

	Perte d'appétit et symptômes digestifs	Perte d'appétit et peur	Perte d'appétit et fatigue
Conseils alimentaires	<ul style="list-style-type: none"> -Choisir des aliments simples et faciles à digérer - Fractionner les repas afin de faciliter la digestion -Diminuer le volume des repas, et opter pour des petites collations. 	<ul style="list-style-type: none"> -Lister les aliments où la peur est fréquente - Les classer selon le degré de peur - Les réintroduire progressivement (une cuillère à café et un aliment à la fois par repas) 	<ul style="list-style-type: none"> -Privilégier les aliments appétissants -Recettes simples et rapides -Aide de l'entourage - Préparation de plusieurs repas et mise au congélateur -Approvisionner les placards d'aliments prêts à consommer - Maintenir la convivialité des repas avec vos proches -Manger quand la faim se fait ressentir même en dehors des repas -Présenter les assiettes ou plateaux repas de manière appétissante (choix des assiettes colorées) -Choisir des aliments mous et faciles à mastiquer

Tableau 16: Conseils alimentaires en fonction de la perte d'appétit et des symptômes [127].

Malgré tous ces conseils, il est parfois inexorable d'avoir recours à des compléments nutritionnels oraux, afin d'améliorer le statut nutritionnel et physique du patient et ainsi réduire les risques de complications [127].

(4) En présence d'une sténose

Une sténose correspond à un rétrécissement pathologique, congénital ou acquis, du calibre d'un organe, d'un canal ou d'un vaisseau. Dans le cadre de la MC, l'existence d'une sténose se traduit par une diminution du calibre de la lumière intestinale en regard de l'atteinte et parfois par une rétro-dilatation de l'intestin grêle d'amont.

Néanmoins, il n'existe là encore pas de définition précise de l'atteinte sténosante dans la MC. Dans les formes iléales de la MC, le risque de sténose est plus élevé.

Les sténoses font partie des complications liées à la maladie et sont de deux types : les sténoses inflammatoires et les sténoses cicatricielles. Elles peuvent toucher n'importe quelle partie du tube digestif avec une prédominance pour l'iléon terminal et le rectum. Les sténoses inflammatoires surviennent lors de poussées qui entraînent un rétrécissement de la lumière digestive et donc un risque d'obstruction et d'occlusion intestinale. Elles sont transitoires et régressent lors des phases de rémission à l'inverse des sténoses cicatricielles qui sont la résultante d'ulcérations anciennes.

Les conseils alimentaires associés vont être des conseils généraux comme vu précédemment notamment effectuer une mastication efficace pour rendre les aliments plus faciles à digérer. Afin de passer les sténoses, une texture molle des aliments est recommandée. Une bonne découpe, un bon mixage ou moulinage des aliments et notamment des fibres s'avère nécessaire [128].

b) Alimentation en poussée et en rémission

Chez un grand nombre de patients atteints ainsi que leurs entourages, l'alimentation est pour eux mise en cause dans le déclenchement et l'aggravation de la maladie. C'est pourquoi, il est important de rappeler que malgré tout ce que l'on peut lire ou voir sur les réseaux sociaux ou internet, l'alimentation n'est pas du tout liée à la maladie et à ses complications. Les régimes sans fibres, sans résidus, sans gluten ou sans lactose ne sont pas recommandés dans la prise en charge de cette pathologie. En revanche, lors des phases de poussées ou lors de diarrhées intenses, il est possible et même conseillé d'éviter certains aliments augmentant les symptômes [124].

L'activité de la maladie et l'alimentation envisagée sera organisée selon trois phases : une alimentation restreinte en cas de symptômes digestifs intenses, élargie dès l'amélioration des symptômes et une alimentation plus diversifiée quand les symptômes sont réduits voire absents ceci correspondant à la phase de rémission.

Phase de poussées	
Fruits	- gelée de fruits - pommes, poires, coings, bananes : cuits, mixés et épluchés
Légumes	-bouillons -courgettes, tomates, potiron sans peau ni pépins, haricots extra-fins -limiter les produits fibreux
Produits laitiers	- lait pauvre ou sans lactose -fromages à pâte dure
Féculents	-pâtes, riz, semoules et produits céréaliers raffinés -pain de mie blanc, biscottes, farine blanche -pommes de terre, et patates douces
Viande, poissons, oeufs	-viandes et poissons maigres, œufs cuits durs -jambon blanc dégraissé
Matières grasses	-cruës et limitées : beurre, margarines, huiles
Produits sucrés	-sucre, miel, biscuits secs, pâtes à tartiner, cacao, chocolat
Boissons	-eau du robinet, eau plate - jus de végétaux et de fruits centrifugés -tisanes et infusions

Figure 7: adaptation alimentaire en fonction des symptômes digestifs [129].

Conseils alimentaires en phase de poussée :

En phase de poussées, il faudra donc limiter toutes les graisses ainsi que les fruits et légumes riches en fibres en les mixant ou les moulinant. Il faudra également éviter toutes les boissons gazeuses riches en gaz carbonique ainsi que les produits augmentant la motricité intestinale comme le café et les épices.

Dès que les symptômes s'estompent, l'introduction de nouveaux aliments est indispensable. Elle doit se faire de manière progressive, à raison d'un aliment à la fois et par repas tout en observant la tolérance digestive vis-à-vis de ces aliments.

La mastication prolongée sera l'une des clés sur laquelle il faudra jouer pour la tolérance et la bonne digestion des produits.

Quand les symptômes digestifs sont réduits voire absents, il est nécessaire de tendre vers une alimentation la plus diversifiée possible, sans aucune éviction alimentaire sauf s'il existe une intolérance au lactose ou à d'autres produits. Il est impératif de restaurer un état nutritionnel correct lors des phases de rémission afin de prévenir les carences vitaminiques et minérales, la perte de poids et ainsi lutter contre la dénutrition. Des outils sont à disposition dans la liste des annexes comme le tableau de réintroduction des aliments ou peuvent servir de support à un régime équilibré. (Annexe 6)

c) Alimentation et coloscopie

La coloscopie est une exploration visuelle permettant de mettre en évidence des anomalies du côlon, mais aussi de déterminer l'origine de symptômes digestifs isolés comme les douleurs abdominales ou les diarrhées. Cet examen permet d'effectuer des biopsies coliques ou iléales observées par la suite au microscope.

Sa préparation est indispensable au bon déroulement de l'examen, à la fois pour la précision de l'examen et pour celle des gestes effectués. En outre, il peut être proposé une reprogrammation quand la préparation est jugée insuffisante.

La préparation comporte deux parties : un régime sans résidus pendant les trois jours qui précèdent la coloscopie ainsi qu'une préparation colique réalisée la veille et le jour de l'examen (solution Picoprep®). PICOPREP est une poudre qui contient du picosulfate de sodium, un laxatif qui agit en augmentant l'activité de l'intestin. PICOPREP contient également du citrate de magnésium, un autre type de laxatif qui agit en retenant les fluides dans l'intestin pour provoquer un effet purgatif. Le régime sans résidus consiste de manière générale à supprimer tous les fruits et légumes, les céréales complètes, les fruits secs et les oléagineux. La fiche information du Centre hospitalier universitaire de Rennes (CHU) concernant ce type de régime dans laquelle les repas proposés y sont plus détaillés (voir figure en annexe 8) [130][131].

Protocole de préparation d'une coloscopie : exemple avec le purgatif salin (Picoprep®).

Protocole de préparation	
J-3 et J-2 de l'examen (régime sans résidus)	<p><u>Petit-déjeuner</u> : café ou thé +/- lait et sucre, biscotte ou pain grillé, beurre et /ou gelée de fruits.</p> <p><u>Déjeuner</u> : viandes et poissons maigres sans peau, sans matières grasses de cuisson. Féculents non réchauffés et beurre cru. Gelée de fruits, biscotte, eau plate</p> <p><u>Collation</u> : cf petit-déjeuner</p> <p><u>Diner</u> : cf déjeuner</p>
La veille de la coloscopie	<p><u>Petit-déjeuner, déjeuner et collation</u>: idem que précédemment</p> <p><u>Préparation de Picoprep®</u> : 1 sachet à diluer dans 15 cl d'eau, remuer.</p> <p><u>À 17h</u> : boire un sachet de Picoprep®, ne rien boire pendant l'heure qui suit.</p> <p><u>De 18h au coucher</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plus aucune nourriture solide (sauf collation chez les personnes diabétiques) - Seule la prise de liquide clair type bouillon-, thé, jus de fruits dilués sans pulpe, tisane autorisée - Minimum 2 litres
Le matin de l'examen	<p><u>5h</u> : 1 sachet de Picoprep®</p> <p><u>5h à 5h30</u> : ne rien boire</p> <p><u>5h30 à 7h</u> : boire un litre de liquide « clair » puis ne plus rien absorber</p>

d) Que faire à l'officine ?(1) Élaboration de fiches conseils

Depuis la loi Hôpital patient santé territoire de 2009 (HPST), le pharmacien d'officine est au centre du parcours de soins, il participe aux soins de premiers recours et à la coopération entre professionnels de santé. De plus, son rôle ne doit plus se limiter à l'analyse pharmacologique des traitements médicamenteux, mais doit s'appuyer également sur des conseils associés. Les missions du pharmacien d'officine se diversifient ne tenant plus seulement à dispenser des médicaments, mais aussi à participer à l'éducation thérapeutique des patients, établir des bilans de médications ou des entretiens pharmaceutiques [132].

C'est dans cette optique que l'on peut attendre du pharmacien d'officine un réel investissement dans l'élaboration de fiches conseils. Elles permettraient d'accompagner au mieux les patients ayant des traitements chroniques ou des pathologies particulières nécessitant des mesures hygiéno-diététiques spéciales.

Dans le cadre de la MC, ces fiches de conseils nutritionnels ont pour but d'améliorer l'état nutritionnel du patient afin d'éviter certaines carences et complications. Certains médicaments nécessitent également des mesures hygiéno-diététiques spéciales. Ces fiches pourraient porter sur les thèmes suivants :

- Alimentation et corticoïdes au long cours
- Alimentation et diarrhées
- Alimentation et gaz/ballonnements
- Manger en poussée
- Manger en rémission
- Préparation à la coloscopie
- Manger en présence d'une sténose
- Supplémentation en vitamines et minéraux et maladie de Crohn

En mettant ces fiches à disposition des patients, le pharmacien d'officine permettrait donc de créer un lien d'échange entre le patient et lui-même mais aussi lui offrirait la possibilité de mieux comprendre sa maladie et d'en améliorer les symptômes. Il est important de souligner que certaines pharmacies emploient des diététiciens au sein de leurs officines et rendant ainsi possible la réalisation d'entretiens nutritionnels plus spécifiques.

Il est également utile de parler du traitement. C'est pourquoi, dans l'idée de ce qui se fait déjà pour les anticoagulants et l'asthme, la mise en place d'entretiens pharmaceutiques pourrait jouer un rôle clé dans l'amélioration de l'observance et l'adhésion au traitement.

(2) Mise en place d'entretiens pharmaceutiques

Depuis le 4 avril 2012 et la convention nationale qui régit les relations entre l'assurance maladie et les pharmaciens d'officine, une évolution profonde du métier semble actée. Elle a notamment pour ambition de promouvoir la qualité de la dispensation et de valoriser l'engagement dans les missions de santé publique que sont le conseil et l'accompagnement des patients souffrant de maladies chroniques [133].

Les officines volontaires sont déjà engagées dans l'accompagnement des personnes âgées polymédiquées par le bilan partagé de médication et dans l'accompagnement et le suivi de patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) anticoagulant anti-vitamine K (AVK) et les patients asthmatiques.

Sur cette même approche, il est envisageable d'effectuer des entretiens pharmaceutiques chez les patients atteints de la MC rappelant qu'elle touche près d'une personne sur mille en France et qu'elle est pourtant encore trop méconnue.

Le traitement à base d'immunosuppresseurs, d'anti-inflammatoires, de corticoïdes ou d'anti-TNF α nécessite une bonne observance, ceci pouvant être un des thèmes abordés au cours de l'entretien. Parmi tous les thèmes envisageables, il faudra se baser sur les guides Améli validés par la HAS et se rapporter aux questionnaires mis à disposition [134].

Les thèmes principaux pouvant être abordés sont les suivants [135]:

- Observance du patient : il a pour but d'évaluer l'adhésion thérapeutique du patient au traitement, le sensibiliser à l'importance de l'observance afin de prolonger les phases de rémissions et limiter les phases de poussées. Le questionnaire GIRERD en annexe est un support essentiel à l'appréciation de cette observance (annexe 9). Il est aussi important de recueillir toutes les questions que peut se poser le patient et lui répondre de façon simple et précise.
- Surveillance biologique : elle n'est pas primordiale contrairement aux patients sous AVK mais devant le nombre important d'analyses effectuées, il paraît essentiel d'expliquer, de comprendre, de savoir repérer une inflammation, anémie ou une carence en fer.

- Effets du traitement et bon usage des médicaments : devant la diversité des classes médicamenteuses pouvant être utilisées lors des traitements, il est primordial de rappeler le bon usage des médicaments, leurs interactions, leurs rôles et leurs effets : ceci facilitera l'adhésion à leurs traitements et permettra un meilleur contrôle de la maladie. Ex : bonne utilisation du dispositif d'auto-injection (stylo) d'anti-TNF α (Humira®) (annexe 9), rôle des corticoïdes et gestion de leurs effets indésirables.
- Vie quotidienne et alimentation : le pharmacien peut jouer un rôle dans la prévention des risques quotidiens, la surveillance du poids étant essentielle afin de repérer un éventuel risque de dénutrition. De plus, comme vu précédemment, une alimentation adaptée en fonction des symptômes digestifs est envisageable. Un point sur le bon usage des compléments alimentaires pourra être effectué, ainsi que l'établissement de conseils concernant l'automédication ou comment bien vivre avec une stomie en rappelant le bon usage de chacun des éléments et essayer de répondre à toute question que le patient peut se poser.

Sur chacun de ces thèmes, des questionnaires sont disponibles sur le site Améli.fr. Il conviendra de les adapter à des patients atteints de MC. Ces entretiens permettraient de réduire les risques de complications, les risques de dénutrition, les effets iatrogènes médicamenteux. De plus, par une meilleure compréhension du traitement, de son rôle et de ses effets, ceux-ci rendraient le patient beaucoup plus observant et adhérent aux traitements.

Pour le moment, seuls les entretiens pharmaceutiques chez les patients sous AVK, AOD ou asthmatiques ou les bilans partagés de médications chez les personnes âgées sont rémunérés par la sécurité sociale. Ceci ne doit pas être un frein à la réalisation d'entretiens pharmaceutiques, en soulignant que le pharmacien d'officine est au cœur de la santé publique et qu'il doit se préparer à la future mutation de sa profession.

(3) Accompagnement à l'arrêt du tabac

La loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (loi 2016-41 publiée au Journal officiel du 27 janvier 2016) autorise, en plus des médecins et des sages-femmes, les médecins du travail, les chirurgiens-dentistes, les infirmiers et les masseurs kinésithérapeutes à prescrire les substituts nicotiques.

Comme annoncé par le plan « Priorité prévention » et le Programme national de lutte contre le tabagisme, la prise en charge des traitements de substitution nicotinique a évolué pour passer du forfait d'aide au sevrage de 150 € par an et par assuré à une prise en charge de droit commun.

Ainsi, depuis le 1er janvier 2019, ces traitements sont remboursés sur prescription à 65 % par l'assurance maladie obligatoire, et le forfait d'aide au sevrage tabagique de 150 € par an a été supprimé [136].

Sachant que le tabac est un facteur aggravant de la MC indépendamment des risques liés au tabac lui-même, il est indispensable en tant que pharmacien d'officine d'encourager, de motiver et de proposer un accompagnement à l'arrêt du tabac [14].

Une brochure de conseil et d'accompagnement a été réalisée par le comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm) et remis aux pharmaciens d'officine [136]. Le rôle du pharmacien est d'informer le fumeur sur les différentes stratégies thérapeutiques, que ce soit les substituts nicotiniques ou les traitements médicamenteux. Il pourra présenter les différentes formes de substituts nicotiniques, leurs rôles mais aussi le bon usage de chacun ainsi que les risques de sous ou de surdosage. Il rappellera les conseils associés afin de limiter la prise de poids, les conseils pratiques pour préparer l'environnement du patient et modifier ses habitudes.

TEST DE FAGERSTRÖM SIMPLIFIÉ EN 2 QUESTIONS	
Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?
10 ou moins 0	Moins de 5 minutes 3
11 à 20 1	Entre 6 et 30 minutes 2
21 à 30 2	Entre 31 et 60 minutes 1
31 ou plus 3	Après plus d'une heure 0

SCORE	INTERPRÉTATION DU RÉSULTAT	CONDUITE À TENIR
0 à 1	Pas de dépendance à la nicotine. Le fumeur peut arrêter de fumer sans avoir recours aux TNS.	→ Prodiguer des conseils de type « comportemental » (voir page 18).
2 à 3	Dépendance modérée à la nicotine. L'utilisation des TNS va augmenter les chances de réussite de la personne.	→ L'aider à choisir la forme galénique la mieux adaptée à son cas et à déterminer la dose appropriée.
4 à 6	Dépendance forte à la nicotine. L'utilisation de traitements pharmacologiques est recommandée (TNS suffisamment dosés, bupropion, varécline).	→ Si le fumeur souhaite utiliser des TNS : l'aider à choisir la forme galénique la mieux adaptée à son cas et à déterminer la dose appropriée. → Si le fumeur est très fortement dépendant et/ou souhaite arrêter de fumer à l'aide du bupropion ou de la varécline : l'orienter vers une consultation médicale ou de tabacologie.

Figure 8: Test de Fagerström simplifié [136].

Le pharmacien d'officine pourra s'appuyer sur le test de Fagerström en version classique (6 items) ou simplifiée (2 items- voir figure 8) afin d'évaluer la dépendance physique à la nicotine. Les résultats obtenus permettent d'adapter les traitements proposés. Le test de Fagerström classique figure en annexe 10.

(4) Coopération et mise en relation avec les professionnels de santé

Le dépistage et le diagnostic de la MC nécessite une approche multidisciplinaire faisant intervenir médecins généralistes, gastro-entérologues, radiologues, anesthésistes et autres professionnels de santé présents dans le parcours de soin.

Il est important de souligner qu'il en est de même pour son suivi et son traitement, le patient peut avoir recours à des diététiciens, médecins nutritionnistes, gastro-entérologues, pharmaciens d'officines pour toute la partie alimentation.

De plus, afin de lutter contre le stress, il n'est pas rare de voir des patients s'orienter vers la sophrologie, l'acupuncture, l'hypnose ou l'ostéopathie.

Pour les questions de vie quotidienne, d'informations sur la maladie ou toutes autres questions il existe une association des patients atteints de la MC en France qui est l'association François Aupetit (AFA).

Cette association regroupe sur son site internet différents thèmes, avec une permanence diététique en semaine, des contacts par mail, des délégués présents au niveau départemental ainsi que des livres ou carnets de nutrition à télécharger. Il convient également de souligner l'existence d'un forum d'échange « miciconnect » ou d'applications comme « afamici » permettant de faciliter la vie quotidienne des malades comme la fonction « où sont les toilettes » ou la possibilité d'avoir une carte d'adhérent « urgence toilette » [137].

Le pharmacien d'officine par son devoir de conseil doit informer les patients de l'existence de toutes ces aides. Dans le cadre d'entretiens pharmaceutiques, il paraît important de rédiger une synthèse et de la partager avec les professionnels de santé, par exemple *via* le dossier médical partagé (DMP) Le DMP est un service qui permet de retrouver l'ensemble des informations médicales d'un patient qui y ont été déposées par des professionnels de santé

ou par le patient lui-même. Il favorise la coordination, la qualité et la continuité des soins entre tous les professionnels de santé, en ville comme à l'hôpital [138].

2. Influence des prébiotiques et des probiotiques

Les probiotiques et les prébiotiques sont présents dans différentes gammes de produits que ce soit dans l'alimentaire (yaourts, laits, fromages, bières, certains fruits et légumes) ou dans des compléments alimentaires (comprimés, gélules, sachets) [139]. La recherche concernant leurs effets sur la santé est en plein essor avec évidemment des enjeux économiques importants. L'ajout de grandes quantités de bactéries anaérobies dans l'alimentation est à l'origine du terme probiotique [140]. Les apports nutritifs pour augmenter la croissance des bactéries de la flore digestive sont à l'origine du terme prébiotique.

a) Définition

Prébiotiques :

Les prébiotiques ont été définis comme des « ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent de manière sélective au niveau du côlon la multiplication ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte » [141].

Probiotiques :

Selon l'OMS, les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantité adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte. Ils sont retrouvés avec différentes allégations dans un grand nombre de produits. Ils sont classés en plusieurs groupes dont les principaux sont les suivants : les lactobacilles, les entérocoques et les bifidobactéries [141].

Les symbiotiques sont définis comme des produits qui contiennent à la fois un (des) probiotique(s) et un (des) prébiotique(s) [141].

b) Rôle du microbiote

Les bactéries de la flore commensale qui composent notre microbiote remplissent diverses fonctions au sein de notre organisme. Tout d'abord, elles assurent un rôle de protection vis-à-vis des agents extérieurs comme les bactéries exogènes. De plus, le microbiote est capable de modifier les conditions physico-chimiques environnantes, pour limiter la survie d'autres micro-organismes [140][142].

Il est important de souligner le rôle du microbiote dans le métabolisme glucidique, lipidique et vitaminique ainsi que dans la digestion des fibres. Son rôle dans l'immunité gastro-intestinale a fait l'objet de nombreuses études [143]. En effet, il a été suggéré que la dysbiose pourrait être un des facteurs à l'origine de la MC [19].

Un des premiers éléments évoqués pour impliquer le microbiote dans la pathogénie des MICI est la localisation des lésions. En effet, l'inflammation atteint préférentiellement les zones à forte concentration en microorganismes à savoir l'iléon distal et le colon [144].

Comme vu précédemment, de nombreuses études ont observé l'existence d'une dysbiose, chez les patients atteints de MICI [145][146]. Il convient d'en rappeler les principales caractéristiques : une diminution de la biodiversité des bactéries appartenant au phylum des Firmicutes, une diminution de la proportion de certains groupes bactériens comme FP et aussi une augmentation de la proportion de bactéries à gram négatif, en particulier les Entérobactéries dont *Escherichia coli* adhérent invasif qui a été décrit comme spécifiquement associé à la muqueuse iléale de patients atteints de MC [19][147].

Le principal inconvénient du microbiote est sa fragilité. En effet, il assure une symbiose au sein de notre organisme quand il est parfaitement équilibré. Un déséquilibre de la flore intestinale en faveur de bactéries pathogènes est à l'origine d'une dysbiose. Celle-ci est susceptible d'entraîner des infections à répétition, des troubles digestifs et pourraient être à l'origine de certaines pathologies.

c) Intérêts et inconvénients

Il existe une grande diversité de probiotiques sur le marché français. Il semblerait néanmoins que certaines souches exercent des propriétés bien établies. En effet, certains lactobacilles (*Lactobacillus bulgaricus* et *Lactobacillus acidophilus*) et *Streptococcus thermophilus* excrétant une lactase permettraient la bonne digestion du lactose chez les personnes intolérantes. L'effet favorable sur la digestion du lactose s'explique principalement par l'ajout dans la lumière intestinale de la lactase [148].

De plus, lors d'un traitement antibiotique, certaines souches comme *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* réduiraient le risque de diarrhée de plus de 50% par rapport au placebo [142]. Il convient de rappeler que l'antibiothérapie permet d'éliminer des bactéries ou d'empêcher leur croissance, ceci entraînant une dysbiose et à terme pouvant provoquer une diarrhée.

Certaines souches probiotiques (*Lactobacillus acidophilus* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3) présent dans Bion3® permettraient également de stimuler la synthèse de certaines vitamines (en particulier vitamines du groupe B), d'inhiber la synthèse de certaines bactéries pathogènes (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*) et de réguler le transit intestinal [140][142].

Les principaux inconvénients résultent précisément du fait qu'il y a une multitude de compléments alimentaires ou de produits à base de prébiotiques et/ou de probiotiques. Étant tous différents, il convient d'en avoir une connaissance suffisante pour reconnaître certaines propriétés en fonction de telle souche. Comme autres inconvénients, il est possible d'énumérer le choix du probiotique idéal, le dosage efficace en probiotique de la souche concernée, la conformité du produit tant en stabilité qu'en efficacité. Il convient aussi de noter que les études de l'agro-alimentaire sur leurs souches commercialisées sont généralement positives mais pas toujours en accord avec les recherches scientifiques.

Probiotiques et maladie de Crohn :

La population générale se tournant de plus en plus vers les compléments alimentaires, il est normal de s'interroger sur l'efficacité des probiotiques et plus particulièrement dans la MC.

Les probiotiques seraient efficaces par différents mécanismes d'action :

- Activité anti-inflammatoire de certaines souches
- Amélioration de la fonction de barrière
- Modulation de la réponse inflammatoire
- Rétablissement de la flore intestinale
- Augmentation de la dégradation des antigènes de la flore intestinale

Il faut toutefois rester prudent vis-à-vis de toutes ces allégations. Les propriétés des probiotiques ne cessent de s'étendre, les recherches aussi mais très peu sont significatives.

Dans le cadre de la MC, plusieurs études ont démontré des effets positifs *versus* placebo de certaines souches [140][142].

Parmi elles, une étude cherchait à mettre en évidence l'efficacité de la souche *Saccharomyces boulardii* dans le maintien de la rémission chez 32 patients atteints de la MC. Ces malades ont été traités soit avec de la mésalazine seul (3 g/j) soit par mésalazine (2g/j) associée à *Saccharomyces boulardii* (1g/j) pendant 6 mois et après une poussée. Les

résultats de cette étude montrent que dans le groupe traité avec *Saccharomyces boulardii*, il y a significativement moins de rechutes que dans le groupe mésalazine seul (6,25% vs 37,5%, $p < 0,05$) [149].

Un autre essai réalisé chez vingt malades évaluait le nombre de selles émises par jour avec *Saccharomyces boulardii* ou avec placebo. Le groupe recevait après le traitement d'une poussée *Saccharomyces boulardii* pendant 2 semaines, puis pendant sept semaines *Saccharomyces boulardii* ou un placebo. Ce nombre de selles ne différait pas entre les deux groupes au début du traitement mais, au terme de l'étude, il était diminué dans le groupe *Saccharomyces boulardii*. Le schéma inhabituel de l'étude, le faible nombre de malades inclus, et le caractère modeste de l'effet observé confèrent à cette publication un niveau de preuve bas [140][142].

Récemment, une autre étude a été conduite pour évaluer la durée de maintien en rémission avec la souche *Lactobacillus rhamnosus* versus placebo chez 75 enfants ayant une MC en rémission. Ils poursuivaient leur traitement habituel et étaient randomisés pour recevoir *Lactobacillus rhamnosus* GG : 1010 UFC (unité formant colonie) deux fois par jour ou un placebo pendant 2 ans. L'étude a conclu que *Lactobacillus* GG ne prolonge pas le délai de rechute chez les enfants atteints de MC lorsqu'ils sont administrés en complément de thérapie standard. La durée de maintien en rémission n'était significativement pas différente dans le groupe du probiotique (11,6 mois) versus groupe placebo (12,8 mois) [150].

Cependant, face au faible nombre de patients inclus, aux schémas inhabituels des essais et devant la contradiction d'essais randomisés, il est impossible d'affirmer qu'une souche soit particulièrement efficace [151][152][153]. L'ECCO ne recommande pas l'utilisation de probiotiques pour le maintien de la rémission chez les patients atteints de la MC que soit chez l'adulte ou chez l'enfant [154].

d) En pratique à l'officine

Le pharmacien d'officine est confronté à l'évolution du nombre de produits à base de probiotiques, il est indispensable pour lui de se former, d'approfondir ses connaissances afin de répondre au mieux aux besoins du patient. Devant la diversité de l'offre des probiotiques, il se doit d'apporter ou fournir un conseil adapté. De manière générale, un probiotique n'aura pas d'effets délétères mais il doit être utilisé à la dose efficace. Il est également important d'informer les patients que si les symptômes persistent, comme dans le cas de diarrhées ou de constipation, ils doivent penser à consulter un médecin. Le pharmacien d'officine se doit

également de garder un esprit critique face aux laboratoires pharmaceutiques et aux propriétés de leurs produits commercialisés.

3. Utilisation de compléments nutritionnels oraux

Il convient de rappeler que la dénutrition fait partie des objectifs de santé publique, elle peut être due à des situations entraînant des apports alimentaires insuffisants (perte d'appétit, polymédication), à des situations entraînant une augmentation des besoins ou à des pathologies sous-jacentes (pathologies digestives, cancers, insuffisance d'organe...). Les CNO sont utilisés en deuxième intention lorsque l'enrichissement de l'alimentation et les conseils diététiques ne suffisent pas à rétablir un état nutritionnel correct [155].

a) CNO : Définition

Les CNO sont des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS). Ils rentrent dans le même cadre de prescription que les dispositifs médicaux. Il s'agit de mélanges nutritifs complets administrables par voie orale. Ils sont hyper-énergétiques, et/ou hyperprotidiques, de goûts et de textures variés. De par leurs propriétés nutritionnelles et énergétiques, les CNO peuvent être indiqués dans le cadre de la prise en charge de la dénutrition [156].

b) Formes, présentations

Les CNO sont proposés sous différentes formes et présentations. Il est possible de les trouver sous formes de crèmes desserts, de jus de fruits, de boissons lactées, de boissons concentrées, de soupes, ou de repas complets. Certains CNO ont une composition spécifiquement élaborée (macronutriments, micronutriments et/ ou fibres) pour répondre aux besoins nutritionnels de patients dénutris souffrant de troubles du métabolisme glucidique, déshydratation, cancer, escarres...

Ces CNO délivrables en officine existent sous différentes marques : Fortimel, Renutril, Clinutren, Nutrisens, Fresubin. Les CNO se présentent sous différentes formes et se déclinent en une grande variété d'arômes et de textures, permettant ainsi d'éviter la lassitude, de favoriser l'observance et d'adapter la prescription aux besoins du patient.

c) Place dans la stratégie thérapeutique

Ils sont prescrits en deuxième intention, en supplémentation de l'alimentation habituelle afin de compléter les apports nutritionnels du patient dénutri. L'objectif recommandé par la HAS est d'atteindre un apport alimentaire supplémentaire de 400 kcal par jour et de 30 grammes de protéines ce qui nécessite une à deux prises de CNO par jour.

L'obtention d'une prise en charge des CNO par la sécurité sociale repose sur la présence d'un ou plusieurs critères de diagnostics de la dénutrition (ordonnance type Annexe 10).

- Première prescription : 1 mois maximum, il est recommandé de vérifier qu'après deux semaines les CNO prescrits sont bien consommés.
- Renouvellement : pour 3 mois maximum après avoir réévalué le poids, l'état nutritionnel, l'évolution de la pathologie, le niveau des apports spontanés, la tolérance et l'observance du CNO.
- Mentions sur l'ordonnance : poids, type de produit ou nom commercial, nombre de CNO/jour , horaires de prises, mentionner « goûts ou arômes à adapter aux préférences du patient » et accompagner la prescription de conseils [155][157].

d) Recommandations pratiques

Le pharmacien d'officine se doit d'accompagner la dispensation des CNO de recommandations pratiques, de conseils afin d'améliorer l'observance du patient. Il est primordial de présenter les CNO aux patients comme partie intégrante de leurs traitements.

Les CNO peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, mais il est important de souligner qu'ils ne remplacent pas l'alimentation et doivent être pris en suppléments. Lorsqu'ils sont pris en collation, ils doivent être proposés 2h avant ou après les repas afin de préserver l'appétit.

Le choix des CNO doit tenir compte des handicaps du patients (trouble de la déglutition, difficulté de préhension ...) et les saveurs doivent être adaptées aux goûts du patient. Il est recommandé de varier les arômes, les textures, les produits dans la mesure du possible afin d'éviter le sentiment de lassitude.

Il convient de signaler que le bénéfice des CNO n'est pas immédiat, qu'il faut bien suivre la posologie pour une amélioration sur le long terme. Une fois ouvert, les CNO se conservent

2h à température ambiante et 24h au réfrigérateur. Pour les produits ne nécessitant pas de réchauffage, il est conseillé de les mettre au frais avant consommation afin d'éviter un léger arrière-goût métallique pouvant être présent et aussi "la sensation d'écœurement" [158].

Face aux problèmes d'observance, aux sentiments de lassitude ou devant toute autre difficulté, le pharmacien doit jouer un rôle de conseil. Exemples de problèmes rencontrés à l'officine quant à l'utilisation de CNO [157] :

- « Je ne prends pas mes compléments car je n'ai pas d'appétit » : la solution peut être de fractionner les prises, de rappeler les bénéfices des CNO.
- « Je me lasse, c'est toujours la même chose, le goût ne me plaît pas » : varier les arômes, textures et produits.
- « Je trouve que ce complément a un arrière-goût » : consommer frais.
- « Je trouve que ce complément a un goût trop sucré » : il est possible de diluer les jus de fruits ou d'avoir recours à des boissons lactées « goût neutre ».
- « Je ne veux pas les prendre, cela va déséquilibrer mon diabète. Ils font monter ma glycémie » : expliquer le bénéfice attendu, éviter les jus de fruits en première intention, nécessité d'adaptation des traitements et rappeler le rôle de l'activité physique et surtout il faudra indiquer qu'il existe de CNO adaptés aux pathologies comme le diabète du fait de leur composition particulière en glucides spécifiques et leur richesse en fibres.

e) Limites d'utilisation et nutrition entérale (NE)

Lorsque les CNO ne suffisent pas à rétablir l'état nutritionnel du patient, il est envisageable d'avoir recours à la nutrition entérale voire parentérale dans les cas les plus complexes.

L'alimentation entérale à débit continu et la nutrition parentérale exclusive ont une efficacité démontrée dans le traitement des poussées et peuvent participer à la correction d'une dénutrition [2]. En effet, elles permettent de diminuer l'inflammation au niveau de la muqueuse intestinale, les taux de cytokines pro-inflammatoires étant diminués [154].

La nutrition entérale peut être de deux types:

Nutrition entérale exclusive (NEE) : par sonde nasogastrique avec un régulateur de débit (pompe), avec un mélange nutritif polymérique sans fibres.

- Les mélanges polymériques sont des mélanges de nutriments stériles comprenant des protéines, lipides, glucides, vitamines et sel minéraux ainsi que oligo-éléments.
- Ces mélanges peuvent être soit hypocalorique (0,5 à 0,9 kcal/ml) normo ou hyperprotidique et avec ou sans fibre ; soit isocalorique (0, 1 à 1,2 kcal/ml), normo ou hyperprotidique, avec ou sans fibre ou bien hypercalorique (1,2 à 1,6 kcal/ml) hyperprotidique, avec ou sans fibre.
- Il existe des formules spécifiques pour les diabétiques (pauvres en sucres simples, lipides saturés et polyinsaturés) ainsi que pour les porteurs de MC (enrichies en cytokine anti-inflammatoires).
- Il existe également pour les patients présentant des escarres des mélanges enrichis en micronutriments antioxydants (arginine, zinc, vitamines A, C et E) qui favoriseraient la cicatrisation.
- De plus, certains mélanges polymériques comme le MODULEN® prescrit dans le contexte de la MC peuvent être enrichi en molécules spécifiques (i.e. TGFβ2) pour limiter l'inflammation. Cependant, aucune étude n'a reporté une efficacité plus importante du MODULEN® [159].
- Eviter toute alimentation orale associée (incluant bonbons/chewing-gum).
Boissons autorisées : une tasse de thé /café par jour
- Nutrition entérale complémentaire (à une alimentation orale) :
 - o Intérêt en cas de dénutrition.
 - o Résultats moins bons qu'avec la NEE dans le traitement des poussées
 - o Rythme et durée de la NE : en débit continu ou en plusieurs fois par jour (2 à 3) -Débuter avec un faible volume (≤ 500 ml) et un faible débit (≤ 50 ml/h) -Augmentation par palier de 10 à 20 ml/h par jour

La nutrition artificielle est indiquée dans le traitements des poussées de la MC chez l'adulte lorsqu'il existe des situations de contre-indications aux corticoïdes. A l'inverse, chez l'enfant la NEE est utilisée en première intention. La nutrition artificielle est également indiquée en cas de dénutrition.

Il est important de noter que la ou les sténoses intestinales non occlusives ne sont pas une contre-indication à la nutrition entérale. En cas d'échec de la NE, il est parfois indispensable d'avoir recours à la nutrition parentérale.

4. Nouvelles perspectives thérapeutiques

a) Transplantation fécale et rôle de *Faecalibacterium prausnitzii*

Les recherches sur la MC s'intensifient et le recours à de nouvelles stratégies thérapeutiques comme la transplantation fécale avec des bactéries spécifiques comme *Faecalibacterium prausnitzii* a été proposée.

Dans une étude polonaise de 2013, incluant 34 patients à différents stades de la maladie, le but était d'évaluer le lien entre le niveau d'activité de la MC, le nombre de bactéries *Faecalibacterium prausnitzii*, le nombre total de bactéries et la concentration en acide gras à chaînes courtes (SCFA) dans les selles. L'activité de la maladie a été déterminée par le CDAI, le nombre total de bactéries ainsi que le nombre de FP ont été évalués par RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) et la concentration en acide gras par chromatographie.

Tableau 17: Concentration en *Faecalibacterium prausnitzii* selon le stade de la maladie de Crohn [24].

Table III
Minimum, maximum and median concentrations of *F. prausnitzii* and total cell count in patients with Crohn disease depending on the state of disease activity.

Type of bacteria	The level of clinical activity of disease									p (≤ 0.05)
	Remission			Mild activity			Moderate activity			
	Min	Max	Median	Min	Max	Median	Min	Max	Median	
<i>F. prausnitzii</i>	0	9E+08	2E+07	0	1E+06	0	0	2E+08	0	p=0.015
Total number of bacteria	1,2E+08	6E+10	3E+09	1E+08	5E+08	3E+08	1E+08	4E+09	1+09	p=0.09

p - significant when $\leq 0,05$

Il a été démontré une différence significative entre la concentration de *Faecalibacterium prausnitzii* et le niveau d'activité de la maladie mais pas de différence significative avec le nombre total de bactéries [24].

Le nombre de FP dans les matières fécales diffèrent considérablement en fonction du niveau d'activité de la maladie ($p = 0,015$). En effet plus l'activité de la maladie était élevée, plus le nombre de bactéries est bas.

Le nombre total de bactéries dans les matières fécales d'un côlon fonctionnant correctement doit être compris entre 10^{11} à 10^{12} UFC / g de matières fécales. Dans le groupe de

patients, le nombre de micro-organismes a été significativement réduit 10^7 cellules / g de matières fécales. La quantité totale de bactéries dans les matières fécales pour chaque stade de l'activité de la maladie n'a pas diminué considérablement, bien que la probabilité obtenue soit relativement élevée ($p = 0,09$). Il n'y avait pas de différence significative entre le nombre de micro-organismes dans les matières fécales et le temps écoulé depuis le diagnostic de la maladie [24].

Sokol et al. ont eux mis en évidence qu'une diminution de la proportion de *F. prausnitzii* au niveau de l'iléon était associée à une non guérison des patients traités chirurgicalement. Ils ont aussi montré le potentiel anti-inflammatoire de ces espèces et leur diminution dans les échantillons fécaux de patients en crise [22][160].

Faecalibacterium prausnitzii est une bactérie produisant de l'acide butyrique qui joue un rôle dans le bon fonctionnement intestinal. L'acide butyrique ainsi que ses dérivés sont une source énergétique pour les colonocytes. Ils assurent un rôle dans la prolifération, la différenciation cellulaire et l'apoptose. L'acide butyrique possède également des propriétés anti-inflammatoires en bloquant et aide au maintien d'une bonne perméabilité intestinale en renforçant les jonctions serrées et en améliorant le fonctionnement de la barrière colique par la production de mucines et de peptides antibactériens [161][162].

Chez un individu sain, la proportion des différents acides gras à chaîne courte dans le microbiote intestinal est de 60% pour l'acide acétique, 20-25% pour le propionate, et 15-20% pour l'acide butyrique [163].

Table IV

Minimum, maximum and median concentrations [mM] of SCFA in patients with Crohn disease depending on the state of disease activity.

SCFA	The level of clinical activity of disease									p (≤ 0.05)	Concentration in total SCFA %
	Remission			Mild activity			Moderate activity				
	Min	Max	Median	Min	Max	Median	Min	Max	Median		
Butyrate	0.10	1.62	0.69	0.22	1.55	0.65	0.27	1.55	0.96	p = 0.57	7.99
Acetate	2.47	10.88	6.40	2.89	11.25	6.94	3.13	9.92	9.09	p = 0.57	70.34
Propionate	0.22	3.09	1.05	0.60	2.85	1.96	0.82	3.62	2.07	p = 0.05	14.98

SCFA – short chain fatty acids; p – significant when $\leq 0,05$

Tableau 18: Etude sur les concentrations en acide gras selon le stade de la maladie de Crohn [24].

Les résultats ci-dessus permettent de décrire qu'il y a une différence significative entre la proportion d'acide propionique et les différents stades de la maladie ($p=0,05$). En revanche, il n'existe pas de différences significatives entre les proportions d'acide butyrique et acétique

et les différents stades. Il est important de souligner une différence en proportion d'acide gras à chaîne courte entre un individu sain et un patient malade. Ici, chez l'individu malade, la proportion d'acide acétique est estimée à 70% (*versus* 60% chez un individu sain), en acide propionique à 16% (vs 20-25%) et en acide butyrique à 8% (vs 15-20%)[24].

Faecalibacterium prausnitzii est une bactérie qui semble être moins présente chez les patients atteints de la MC. L'activité anti-inflammatoire de l'acide butyrique produit par ces bactéries pourrait jouer un rôle dans la MC.

FP sécrète des métabolites exerçant une activité anti-inflammatoire en bloquant la voie d'activation NF-κB et la production d'IL-8 sur des modèles cellulaires ou des colites expérimentales [22].

Une molécule de FP a été récemment identifiée : la protéine MAM, pour Molécule Anti-inflammatoire du Microbiote. La protéine MAM, sécrétée par FP porte une partie de son activité anti-inflammatoire. Cette protéine serait capable de bloquer les mécanismes de l'inflammation dans les cellules de l'intestin.

Pour continuer les recherches sur FP et sur la protéine MAM, un essai sur les mécanismes d'action de MAM est en cours de réalisation par le Pr Seksik et son équipe : « Etude fonctionnelle de MAM, une protéine anti-inflammatoire de la bactérie commensale *Faecalibacterium prausnitzii* ».

L'objectif principal est de comprendre avec quelles molécules se lie la protéine MAM au sein de la muqueuse intestinale, et de savoir ensuite quels mécanismes cellulaires sont impliqués dans l'effet anti-inflammatoire de MAM. FP semble donc être une cible privilégiée dans le traitement de la dysbiose et des symptômes de la MC. Malheureusement, sa culture est rendue compliquée par sa forte sensibilité à l'oxygène. Son utilisation en tant que « médicament » n'est donc pas envisageable.

La transplantation fécale à FP déjà utilisée dans les infections à *Clostridium difficile* semble être une alternative prometteuse mais il n'y a encore que peu de résultats dans les MICI. De plus, de nombreuses questions concernant la transplantation médicale fécale (TMF) restent en suspens : un bilan doit-il être réalisé chez le donneur ? Comment les administrer ? La préparation nécessite-t-elle des antibiotiques ? Existe-t-il des risques infectieux sur le long terme ? Sélection du donneur selon son microbiote ? Doit-on préconiser la TMF en phase de poussées ou en phase de rémissions ? Pour le moment, la TMF n'est pas encore validée dans la MC, cependant les recherches se poursuivent [164][165].

VIII. Conclusion

La MC est une maladie en constante progression dans les pays industrialisés. Bien que le rôle de certains facteurs génétiques, environnementaux et microbiotiques aient été mis en évidence dans cette thèse, aucun facteur ne permet à lui seul d'expliquer l'origine de cette maladie. La prise en charge et le diagnostic de la maladie sont complexes et nécessitent l'implication de différents professionnels de santé.

Dans la MC, la dénutrition peut-être consécutive à plusieurs facteurs dont la diminution des apports alimentaires, les anomalies métaboliques, l'entéropathie exsudative, la malabsorption et les effets de certains médicaments. Lors des différentes études citées ci-dessus, une diminution de la masse grasse, de l'indice de masse corporelle, du contenu minéral et de certains marqueurs nutritionnels ont été démontrés chez les patients atteints de la MC.

La déficience en certains micronutriments dans la MC résulte à la fois de la dénutrition en elle-même mais aussi de problèmes de malabsorption associés à cette maladie. L'impact de certains médicaments fréquemment utilisés dans le traitement de la MC sur l'absorption de certaines vitamines a également été mis en avant. Malgré qu'une déficience en certains micronutriments soit fréquemment retrouvée dans la MC (vitamines A, D, B12, calcium, zinc, sélénium ...), il n'y a que très peu de recommandations concernant leur supplémentation. En effet, la supplémentation en calcium et vitamine D n'est recommandée que chez les patients sous corticoïdes. La vitamine B12 principalement est apportée en cas de résection et la vitamine B9 en cas de traitements sous méthotrexate. Seule la supplémentation en fer, par la fréquence des anémies au cours de la MC est requise. Les autres micronutriments, ne sont que très peu recommandés malgré les bénéfices qu'ils peuvent apporter comme le montrent certaines études évoquées dans cet ouvrage.

Le rôle du pharmacien dans la prise en charge de cette dénutrition est d'apporter des conseils aussi bien dans l'utilisation des CNO que dans l'élaboration de régimes alimentaires spécifiques mais aussi de prévenir et dépister les situations à risque de dénutrition. La mise en place d'entretiens nutritionnels, pharmaceutiques ou d'éducation thérapeutique sont des solutions envisageables pour aborder des thèmes comme l'alimentation, le bon usage des médicaments ou l'arrêt du tabac avec le patient. Le pharmacien d'officine est au cœur de la santé publique, les nouvelles missions qui lui sont attribuées font de lui un acteur incontournable aux soins de premiers recours, à la coopération entre les professionnels de santé ainsi qu'à la prise en charge et à l'accompagnement du patient.

IX. Bibliographie

- [1] Levine J, « Where was Crohn's colitis in 1932 » *J Clin Gastroenterology*, 1989 Apr ; 11(2) : 187-92.
- [2] HAS « Maladie de Crohn » *guide affection de longue durée*, Mai 2008.
- [3] HAS « La prise en charge de votre maladie de Crohn » *Guide ALD*, Octobre 2008, page 3-4.
- [4] M.Marollo, A.Armuzzi, F.Zannoni « Crohn's Disease » *chapitre Etiology* 2010, page 1-6.
- [5] Assurance maladie « Personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales en 2013 » Mise à jour le 22/07/2015,page 1.
- [6] Assurance maladie « Personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales en 2015 » Mise à jour le 24/05/2017, page 1.
- [7] « infographie sur la maladie de Crohn et la RCH 2017 » Disponible via <https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/06/af3ab51fedb283d3337775b1b94ed034c9b642a8.pdf> [Consulté le 04/09/2018].
- [8] "Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease" Tsianos et al 2012.
- [9] Nohara N, Ogura Y, Chen FF, Muto A, Nunez G, "Human Nod1 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharides" *J Biol Chem* 2000;276:2551-4.
- [10] Jean Pierre Hugot, « Rôle du gène Nod 2 dans la maladie de Crohn » *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ;26 : 13-15.
- [11] Julie Begon, Pascal Juillerat, Jacques Cornuz, Carole Clair « tabagisme et système digestif : une relation complexe. Partie 1 : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et consommation de tabac » *Rev Med Suisse* 2015; volume 11. 1282-1287.
- [12] Berkowitz L, Schultz BM, Salazar GA, et al. Impact of Cigarette Smoking on the Gastrointestinal Tract Inflammation: Opposing Effects in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Front Immunol*. 2018;9:74. Published 2018 Jan 30. doi:10.3389/fimmu.2018.00074
- [13] Dallongeville J, Marécaux N, Fruchart JC, Amouyel P. Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *J Nutr*. sept 1998;128(9):1450-1457
- [14] Underner M, Perriot J, Cosnes J, Beau P, Peiffer G, Meurice J-C, « Tabagisme, sevrage tabagique et maladie de Crohn » *Presse Med Elsevier Masson* 2016;45 : 390-402.
- [15] Timmer A, Sutherland LR, Martin F « Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. *The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group* ; June 1998; *Gastroenterology* 114 :1143-1150.

[16] Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M et al, « smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's Disease » 1991 Dig Dis Sci 36 :1147-1150.

[17] Corrao G, Tragnone A, Caprilli R et al (1998) « Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy : a nationwide case-control study » Int J Epidemiology 27 :397-404.

[18] Sokol Harry, « transplantation fécale » Post'U 2018, page 19-24.

[19] Emmanuelle Di Maria, Coline Mousques. Microbiote et maladie de Crohn : états des lieux en 2011 : place du pharmacien dans la prise en charge. Sciences pharmaceutiques. 2012, page 54-56 ; 86-87, ffdumas-00667010.

[20] Afssa. (2005). Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte.

[21] Cherbuy C. 1, Thomas M. 1, Langella P. 1 « Le microbiote intestinal: une composante santé qui évolue avec l'âge » Innovations Agronomiques 33 (2013), 37-46

[22] Sokol H, Pigneur B, Waterlott L et al, « *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients » PNAS October 2008, vol 105 ; 43 : 16731-16736.

[23] Galecka M, Szachta P, Bartnicka A, Lykowska L, Eder P and Schwartz A, « *Faecalibacterium Prausnitzii* and Crohn's Disease – is There any connection ? » Polish Journal of Microbiology 2013 Vol 62 ;1 : 91-95.

[24] Miroslawa et al. « *Faecalibacterium prausnitzii* and Crohn's disease – Is there any connection ? » Polish journal of microbiology. 2013. Vol 62 ; No 1, 91-95.

[25] Hugot J-P, Viala J, « Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien » POST'U 2015 : page 181-188.

[26] HAS « Maladie de Crohn » *guide affection de longue durée*, Juillet 2016, page 6-8.

[27] HAS « Maladie de Crohn » *guide affection de longue durée*, Mai 2008, page 9-10.

[28] « évaluation de l'activité des maladie de crohn » disponible via https://www.gastroenterologue-poitiers.fr/wp-content/uploads/media/pdf/mici/memo/fiche_08.pdf [Consulté le : 09/09/2018].

[29] « Crohn Disease » disponible via https://tgldcdp.tg.org.au/viewTopic?topicfile=inflammatory-bowel-disease #toc_d1e1104 therapeutic guideline [Consulté le : 09/09/2018].

[30] HAS « Guide ALD Crohn 2008 » page 10-15.

[31] Rapport de l'OMS-Europe, publié en 1996, Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease, traduit en français en 1998.

[32] Jacques Moreau « l'éducation thérapeutique dans les MICI » POST'U (2016) disponible via : https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2016/299_308_Moreau.pdf [Consulté le : 11/05/2019]

[33] HAS « Education thérapeutique du patient, Decision, finalités et organisation » Juin 2007.

[34] PNNS « dénutrition, une pathologie méconnue en société d'abondance » page 6 disponible via https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/brochure_denutrition.pdf [Consulté le : 14/01/2019]

[35] HAS « management strategies in cases of protein-energy malnutrition in the elderly » ; nutrition clinique et métabolisme 21 ; 2007 ; page 120-133.

[36] Hébuterne X, « Nutritional consequences of inflammatory bowel diseases » la lettre de l'hépto-gastro-entérologue n°3 vol VI mai-juin 2003, page 98-103.

[37] Wa ko-Czopnik D, Paradowski L. The influence of deficiencies of essential trace elements and vitamins on the course of Crohn's disease. Adv Clin Exp Med 2012; 21:5-11

[38] HAS Service des recommandations professionnelles « stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée » Argumentaire 2007 ; page 14-17.

[39] « Marqueurs de la dénutrition » Publication INSERM page 105-136, disponible via <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/190/?sequence=13> [Consulté le : 12/09/2018].

[40] ANAES « évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés » Septembre 2003 page 1-15.

[41] Crenn P, Melchio J-P « Diagnostic et dépistage de la dénutrition chez le patient adulte hospitalisé » Revue 2004 page 1-9.

[42] PNNS « dénutrition, une pathologie méconnue en société d'abondance » page 20-26 disponible via https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/brochure_denutrition.pdf [Consulté le : 22/01/2019]

[43] Ceccon Elsa « thèse : dénutrition de l'adulte hospitalisé : évaluation et conséquences » 2016 ; DES de médecine générale ; page 22-34. Disponible via http://www.bichat-larib.com/publications.documents/5178_CECCON_These.pdf [consulté le : 22/01/2019]

[44] HAS « évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés » service des recommandations professionnelles. Septembre 2003 ; page 32-78.

[45] Pauline Faucher, Blandine Gatta Cherifi, Christine Poitou « Dénutrition chez le sujet obèse » Janvier 2017

[46] Grasset et al . ; « La créatininémie... un nouveau / vieux marqueur de la dénutrition ? » Nutrition clinique et métabolisme ;2014.

- [47] Destsky AS, « What is Subjective Global Assessment of Nutricional Status? » JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1987; 11(1):8-13
- [48] Biomnis « biologie médicale spécialisée : Orosomucoïde » 2013. Disponible via : <https://www.euofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/OROSOMUCOIDE.pdf> [Consulté le : 12/05/2019]
- [49] Chenillot O. CRP, Haptoglobine, Orosomucoïde : variations biologiques et valeurs de référence Relation entre CRP et risque cardiovasculaires [thèse]. Nancy : Université Henry Poincare. ;2000.
- [50] Ingenbleek Y, Carpentier YA. A pronostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. Int J Vit Nutr Res 1985,55 : 91-101
- [51] Cosnes J, Carnonnel F. Nutrition artificielle et maladies inflammatoires de l'intestin. In: Leverve X, Cosnes J, Erny P, Hasselman M, editors. Traité de Nutrition artificielle de l'adulte. Paris : Mariette Guéna ; 1998. p. 841-51.
- [52] Obépi [En ligne]. France :Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité ;2012 [cité le 11 mai 2019]. Disponible : http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf
- [53] Geerling B, Badart-Smook A, Stockbrügger R, Brummer R. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. Am J Clin Nutr 1998 ; 67 : 919-26.
- [54] « nutrition and crohn's disease » University of Virginia Health system 2016 disponible via www.GInutrition.virginia.edu [Consulté le : 08/01/2019]
- [55] Rigaud D, Angel L, Cerf M et al. « Mechanisms of decreased food intake during weight loss in adult Crohn's disease patients without obvious malabsorption ». Am J Clin Nutr 1994 ; 60 : 775-81
- [56] Casanova MJ et al. Prevalence of Malnutrition and Nutritional Characteristics of Patients With Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis; 2017.
- [57] Chan et al. "Estimated versus measured basal energy requirements in patients with Crohn's disease"., Gastroenterology. 1986 Jul;91(1):75-8
- [58] Kushner RF, Schoeller DA. Resting and total energy expenditure in patients with inflammatory bowel disease. Am J Clin Nutr. 1991 Jan;53(1):161-5.
- [59] Sammarco R, Marra M, Pagano MC, Alfonsi L, Santarpia L, Cioffi I, Resting energy expenditure in adult patients with Crohn's disease. Clin Nutr. 2017 Apr;36(2):467-470.
- [60] Libor Vitek, MD, PhD Bile Acid Malabsorption in Inflammatory Bowel Disease *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 21, Issue 2, 1 February 2015, Pages 476–483,

- [61] Vavricka, Stephan R; Rogler, Gerhard 2012 Intestinal absorption and vitamin levels: is a new focus needed? *Digestive Diseases*, 30(Suppl.3):73-80
- [62] Bonnet M, Entéropathie exsudative après intervention de Fontan [Thèse] Lille : Université de Lille 2 .; 2015
- [63] Dorosz 2019. Edition Maloine.
- [64] Béatrice Bouvard. « OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE ET AUTRES OSTÉOPOROSSES SECONDAIRES » *Physiologie [q-bio.TO]*. Université d'Angers, 2011. Français.
- [65] Bérengère Aubry-Rozier, Olivier Lamy, Jean Dudler « Prophylaxie de l'ostéoporose cortisonique : qui, quand et quoi ? » *Rev Med Suisse* 2010; volume 6. 307-313
- [66] ANSES « actualisation des repères du PNNS : élaboration de références nutritionnelles » décembre 2016.
- [67] ANSES « Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA 3) Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective » Juin 2017
- [68] Marcia Soares et al « High prevalence of vitamin A deficiency in Crohn's disease patients according to serum retinol levels and the relative dose-response test » *World J Gastroenterol* 2015 February 7; 21(5): 1614-1620
- [69] Lorée A, Impact des médicaments sur le statut en micronutriment [Thèse] Rennes : Université de Rennes 1. ;2017.
- [70] Imes S, Dinwoodie A, Walker K et al. « Vitamin C status in 137 outpatients with Crohn's disease. Effect of diet counseling ». *J Clin Gastroenterol* 1986 ; 8 : 443-6.
- [71] Hodges P, Gee M, Grace M, Thomson A. « Vitamin and iron intake in patients with Crohn's disease ». *J Am Diet Assoc* 1984 ; 84 : 52-8.
- [72] Structure chimique 2D de l'ergocalciférol et de la vitamine D3 disponible via : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> [consulté le : 03/03/2019]
- [73] Kyoung Ho Ko, You Sun Kim, « Vitamin D deficiency is associated with disease activity in patients with Crohn's disease » *Intest Res* 2019;17(1):70-77
- [74] Stéphane M. Schneider. Nutrition et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : recommandations ESPEN . Post'U Gastroentérologie CHU Nice Disponible via : https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/013_018_Schneider.pdf
- [75] Basson A. Vitamin D and Crohn's disease in the adult patient : a review. *J Parenteral Enteral Nutr* 2014 ; 38 :438-58.
- [76] Nicholson I, Dalzell AM, El-Matary W. Vitamin D as a therapy for colitis: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2012 May;6(4):405-11.
- [77] Vitamine B9 disponible via : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b9-m-acide-folique.html> [consulté le : 03/03/2019]

- [78] Burr NE, Hull MA, Subramanian V. Folic Acid Supplementation May Reduce Colorectal Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:247-53.
- [79] Yun Pan,¹ Ya Liu,¹ Associations between Folate and Vitamin B12 Levels and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis *Nutrients*. 2017 Apr; 9(4): 382.
- [80] Yakut M¹, Ustün Y, Kabaçam G, Soykan I. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med*. 2010 Aug;21(4):320-3. doi: 10.1016/j.ejim.2010.05.007. Epub 2010 Jun 8
- [81] Fayez K, Ghishan and Pawel R.Kiela « vitamins and minerals in IBD » *Gastroenterol Clin North Am*. author manuscript ; available in PMC 2019 January 22.
- [82] Ao M, Tsuji H « High prevalence of vitamin B-12 insufficiency in patients with Crohn's disease » *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(6):1076-1081.
- [83] Yun Pan, Ya liu, Haizhuo, Majid « associations between Folate and Vitamin B12 levels and Inflammatory bowel disease : A meta-anlysis » *Nutrients* 2017, 9,382 ; doi : 10.3390/nu9040382
- [84] Fernando Gollomon, « Oral Cyanocobalamin is Effective in the Treatment of Vitamin B12 Deficiency in Crohn's Disease » *Nutrients* 2017, 9, 308 ; doi : 10.3390/nu9030308
- [85] S. Meier J.-B. Daeppen Prévalence, prophylaxie et traitement de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Quelle dose et quel mode d'administration de la thiamine ?. *Rev Med Suisse* 2005; volume 1.30510
- [86] Costantini A, Pala MI. « thiamine and fatigue in inflammatory bowel diseases : an open-label pilot study. *J Altern Complement Med*. 2013 ;19(8) : 704-708.
- [87] Friso S, Jacques PF, Wilson PW, « low circulating vitamin B(6) is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein indepently of plasma homocysteine levels » *Circulation* ;2001 ;103(23) :2788-2791.
- [88] Saibeni S, Cattaneo M et al « Low vitamin B(6) plasma levels, a risk factor for thrombosis, in inflammatory bowel disease : role of inflammation and corelation with acute phase reactants » *American journal of gastroenterology*. 2003 ; 98(1) :112-117.
- [89] Elaheh Agdhassi, Barbara E Wendland « Antioxidant vitamin supplementation in Crohn's disease decreases oxidative stress: a randomized controlled trial » *American journal of gastroenteroly*. 2003 ;volume 98 issue 2, page 348-353.
- [90] Laura Lambert. Les nouvelles propriétés thérapeutiques de la vitamine K. *Sciences pharmaceutiques [Thèse]*. Grenoble : Université de Grenoble Alpes . 2018
- [91] « Besoins, carences et suppléments en vitamines et minéraux » disponible via : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/190/?sequence=9> [consulté le : 04/03/2019]

- [92] Fernanda Gomes Coqueiro, Raquel Rocha « What nutritional factors influence bone mineral density in Crohn's disease patients? » *Intest Res* 2018;16(3):436-444
- [93] C. Felley A. Frei O Lamy « Ostéoporose et maladies digestives » *Rev Med Suisse* 2006; volume 2. 30941
- [94] Le calcium et la vitamine D dans la prise en charge de l'ostéoporose. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 36 (2007) 615-617 disponible via : <https://www.em-consulte.com/showarticlefile/132989/main.pdf> [Consulté le : 04/03/2019].
- [95] Badran A.-M., Joly F., Messing B. L'hypomagnésémie : causes, manifestations et traitement. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2004; 18: 127-130.
- [96] Gröber U., Schmidt J. and Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015; 7 : 8199-8226.
- [97] de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J*. 2012;5
- [98] Saleh A Naser, Almatmed Abdelsalam, Saisathya Thanigachalam, Abed S Naser, and Karel Alcedo Domino effect of hypomagnesemia on the innate immunity of Crohn's disease patients *World J Diabetes*. 2014 Aug 15; 5(4): 527–535
- [99] Loréal O., Bardou-Jacquet E., Island M.-L., Fatih N., Doyard M., Detivaud L., Brissot . Métabolisme du fer. *Cahiers de nutrition et de diététique*. 2012; 47 : 117-124.
- [100] Stein J, Hartmann F et al « diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD » *Nat Rev Gastroenterology Hepatology*. 2010 ;7(11) :599-610.
- [101] Boubbou Mohammed Prévalence et prise en charge de l'anémie au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : à propos de 567 cas [En ligne] disponible via : <https://www.snfge.org/content/prevalence-et-prise-en-charge-de-lanemie-au-co>
- [102] Yoo Min Han, Hyuk Yoon « Risk Factors for Vitamin D, Zinc, and Selenium Deficiencies in Korean Patients with Inflammatory Bowel Disease » *gut and liver*, vol 11, no 3, may 2017 ;page 363-369.
- [103] Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:311-319.
- [104] Sturniolo GC, Di Leo V, Ferronato A, D'Odorico A, D'Inca R. Zinc supplementation tightens "leaky gut" in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001 May;7(2):94-8.
- [105] M. Rederstorff. ÉTUDE DU RÔLE DU SÉLÉNIUM ET DE LA SÉLÉNOPROTÉINE NDANS LES PATHOLOGIES MUSCULAIRES. [Thèse]. Université Louis Pasteur :Strasbourg I, 2006.
- [106] Panigrahi P, Gewolb IH, Bamford P, Horvath K. Role of glutamine in bacterial transcytosis and epithelial cell injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21(2) :75-80

- [107] Matricon J, Barnich N, Ardid D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Self Nonself* 2010 ; 1(4) :299-309.
- [108] Chaudhry KK, Shukla PK, Mir H et al. Glutamine supplementation attenuates ethanol-induced disruption of apical junctional complexes in colonic epithelium and ameliorates gut barrier dysfunction and fatty liver in mice. *J Nutr Biochem* 2016 ; 27:16-26
- [109] Jaya Benjamin, Govind Makharia, Vineet Ahuja ,K. D. Anand Rajan, Mani Kalaivani, Siddhartha Datta Gupta , Yogendra Kumar Joshi « Glutamine and Whey Protein Improve Intestinal Permeability and Morphology in Patients with Crohn's Disease : A Randomized Controlled Trial » *Dig Dis Sci* (2012) 57:1000–1012
- [110] Elly Den Hond PhD Martin Hiele MD, PhD « Effect of Long- Term Oral Glutamine Supplements on Small Intestinal Permeability in Patients With Crohn's Disease » *journal of parenteral and enteral nutrition*. Vol 23 issue 1 ; January 1999 : page 7-11.
- [111] Akobeng, Anthony K.; Miller, Victor; « Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease » *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: January 2000 - Volume 30 - Issue 1 - p 78-84
- [112] Akobeng AK, Elawad M, Gordon M « glutamine for induction of remission in crohn's disease » *Cochrane database of systematic reviews* 2016, Issue 2. Art no : CD007348.
- [113] Artemis P. Simopoulos MD, FACN (2002) Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Autoimmune Diseases, *Journal of the American College of Nutrition*, 21:6, 495-505, DOI: 10.1080/07315724.2002.10719248.
- [114] Belluzi et al « effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 334 :1557-1560,1996.
- [115] Lev-Tzion R, Griffiths AM, Ledder O, Turner D « omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in crohn's disease » *cochrane data base of systematic review* 2014, Issue 2. Art : No : CD006320.
- [116] Vidal en ligne disponible via : <https://evidal.vidal.fr> [consulté le : 05/03/2019]
- [117] Beylot-Barry M., Le Maitre M. Méthotrexate. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* . 2011; 138 : 833-835.
- [118] Lebrun-Vignes B., Bachelez H., Chosidow O. Le méthotrexate en dermatologie: pharmacologie, indications, utilisation et précautions d'emploi. *Rev. Med. Interne*. Elsevier, 1999; 20 suppl.3 : 384-92
- [119] Vered Abitbol «Méthotrexate dans les MICI : bilan initial et suivi » 2014 disponible via : <https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/cp-methotrexate-dans-les-mici-2014.pdf> [Consulté le : 05/03/2019]
- [120] De Belder M. Médication et nutrition chez le coronarien. *Can. Fam. Physician*. 1979; 25

: 1203-1206

[121] Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé « Recommandation de bonne pratique : TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE L'OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE » février 2003.

[122] HAS « bon usage du médicament : les médicaments de l'ostéoporose » Juin 2014

[123] HAS : Haute Autorité de Santé. La prise en charge de votre maladie de Crohn : Vivre avec une maladie De Crohn. [En Ligne]

<https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008>

[124] CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépto-gastroentérologie : l'alimentation. [En ligne] <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2012/06/documents-540-00001-alimentation-et-mici.pdf>

[125] AFA : Association françois aupetit : adapter son alimentation en cas de gaz et de ballonnements. [En ligne]

<https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/05/75e0deb1f2b975dff7c72790447691356d1ef459.pdf>

[126] AFA : Association françois aupetit : adapter son alimentation en période de diarrhées. [En ligne]

<https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/05/34509c27b81801179ac5ec53735ca67b36cb19f8.pdf>

[127] AFA : Association françois aupetit : adapte son alimentation lors d'une perte d'appétit. [En ligne]

<https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/06/eeb79249eb09410742894db40b8bc8b6f03c5c9c.pdf>

[128] AFA : Association françois aupetit : adapter son alimentation en présence d'une sténose [En ligne]

<https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/06/8e8b3515fc687dfab83363166f2cc46646f394c3.pdf>

[129] AFA : Association françois aupetit : manger avec une MICI : en poussée et en rémission. [En ligne]

<https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/05/d881f5000c33edf65873b6e7e2aaeabb895c175c.pdf>

[130] CHU RENNES : informations médicales avant réalisation d'une coloscopie. Pole abdomen. Processus 3.1.1 date d'application 01/05/2017

[131] AFA : association françois aupetit : adapter son alimentation avant une coloscopie. [En ligne]

<https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/08/73fb7f4a9d9ec0c442e01137094b52b508585061.pdf>

[132] LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires : TITRE II : ACCES DE TOUS A DES SOINS DE QUALITE [En ligne] https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2009/7/21/2009-879/jo/article_38

[133] Assurance maladie : accompagnement des patients chroniques [En ligne] <https://www.ameli.fr/Ille-et-vilaine/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-patients-chroniques> 11 juillet 2018

[134] Assurance maladie : accompagnements pharmaciens : supports et guides d'accompagnements – avril 2018, téléchargeable via : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/377128/document/accompagnement_pharmaceutique.zip

[135] Assurance maladie : substituts nicotiques 11 février 2019 [En ligne] <https://www.ameli.fr/Ille-et-vilaine/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation-prise-charge/delivrance-substituts-nicotiques/substituts-nicotiques>

[136] Cespharm : prise en charge de l'arrêt du tabac : conseiller et accompagner- rôle du pharmacien- brochure [disponible] via : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Prise-en-charge-de-l-arret-du-tabac-conseiller-et-accompagner-role-du-pharmacien-brochure>

[137] Association français aupetit : vaincre la maladie de crohn et la rectocolite hémorragique [site internet] <https://www.afa.asso.fr/>

[138] Assurance maladie : Dossier médical partagé, tout ce que les professionnels de santé doivent savoir [En ligne] <https://www.ameli.fr/Ille-et-vilaine/medecin/sante-prevention/dossier-medical-partage/dmp-tout-ce-que-professionnels-de-sante-doivent-savoir>

[139] Vidal : probiotiques [En ligne] <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html>

[140] Géraldine Favre. Prébiotiques et probiotiques, ont-ils un réel intérêt pour la santé? Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2004.

[141] AFSSA : agence française de sécurité sanitaire des aliments : effects of probiotics and prebiotics on flora and immunity in adults [En ligne] <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf>

[142] ROFES Camille « INTERETS DU MICROBIOTE INTESTINAL ET PROBIOTIQUES » thèse : 28 Mars 2014 page 51-52 [disponible] via <http://thesesante.ups-tlse.fr/414/1/2014TOU32018.pdf>

[143] June L. Round and Sarkis K. Mazmanian The gut microbiome shapes intestinal immune responses during health and disease Nat Rev Immunol. 2009 May; 9(5): 313–323.

[144] Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH. Experimental models of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1995 Oct;109(4):1344-67

[145] Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L, Lay C, Lepage P, Podglajen I, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Feb;12(2):106-11.

[146] Sokol H, Lay C, Seksik P, Tannock GW. Analysis of bacterial bowel communities of IBD patients: what has it revealed? *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Jun;14(6):858-67

[147] Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):412-21.

[148] B. Flourié and S. Nancey, "Propriétés fonctionnelles des probiotiques," *Cah. Nutr. Diet.*, vol. 42, pp. 38–44, 2007.

[149] Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462-1464 [PMID: 10961730]

[150] Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, Goldin B, Hartigan L, Kugathasan S, Levy J, Murray KF, Oliva-Hemker M, Rosh JR, Tolia V, Zholudev A, Vanderhoof JA, Hibberd PL. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:833-839 [PMID: 16116318]

[151] Rolfe VE, Fortun PJ, « probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease » *Cochrane library reviews* 2006, Issue 4. Art.No :CD004826

[152] P. Seksik, "Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques intestinales," *Cah. Nutr. Diet.*, vol. 42, pp. 51–59, 2007

[153] S. Coudeyras and C. Forestier, "Microbiote et probiotiques: impact en santé humaine," *Can. J. Microbiol.*, vol. 56, no. 8, pp. 611–650, 2010

[154] Franziska Durchschein, Wolfgang Petritsch, Heinz F Hammer Diet therapy for inflammatory bowel diseases: the established and the new. *World J Gastroenterol* 2016 February 21; 22(7): 2179-2194.

[155] Guide pratique dénutrition « compléments nutritionnels oraux quel nouveau cadre de prescription ? » 2012. Disponible via : http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/enc_brochure_guide_denuitrition_medgen_vdiff_0113.pdf [Consulté le : 07/04/2019].

[156] Dénutrition chez la personne âgée (> 70 ans) et aide à la prescription des Compléments Nutritionnels Oraux (CNO) Améli. Mars 2015. Disponible via : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5060/document/denuitrition-aide-prescription-cno_assurance-maladie.pdf [Consulté le : 08/04/2019]

[157] Dr Philippe FAYEMENDY, Unité de Nutrition, CHU Limoges Marie Andrée LAREYNIE, Service Diététique, CHU Limoges « diaporama : les CNOs- utilisation pratiques- nouvelles présentation » 10 ème journée inter-clans du limousin. 2014. Disponible via : <http://m.linut.fr/sites/default/files/files/Diaporamas/2014/10e%20j%20InterCLAN%202014/CN>

O%20Dr%20FAYEMENDY%20-%20Mme%20LAREYNIE%20interclan%202014.pdf
[Consulté le : 08/04/2019].

[158] E-vidal « Dénutrition de la personne âgée ». Mise à jour : Mars 2019. Disponible via : https://evidal.vidal.fr/recos/details/3382/denuitrition_de_la_personne_agee/prise_en_charge
[Consulté le : 13/04/2019].

[159] C. Bergoin*, C. Chambrier*, G. Boschetti**, X. Roblin***, B. Flourié**, S. Nancey**, P. Faure*** CREGG « Prise en charge nutritionnelle et diététique dans les MICI » Révision 2017. Disponible via : <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2017/02/site-images-commission-mici-mici-memo-mici-nutrition.pdf>

[160] SOKOL H., SEKSIK P., FURET J.P., et al. (2009) Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm. Bowel Dis.* 15(8), 1183-1189

[161] Flint et al . 2007. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ. Microbiol.*9, 1101–1111

[162] Van Immerseel , K. Verbeke, P. Rutgeerts, B. Sas, P. Louis and H.J. Flint. 2010. Butyric acid-producing anaerobic bacteria as a novel probiotic treatment approach for inflammatory bowel disease. *J. Microbiol.* 59, 141–143

[163] Roy C.C., C.L. Kien, L. Bouthillier and E. Levy. 2006. « Short-chain fatty acids: ready for prime time? » *Nutr. Clin. Pract.* 21, 351–366.

[164] Sokol 2018. « Transplantation fécale » Post'u. Disponible via : https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/019_024_Sokol.pdf [Consulté le : 14/04/2019].

[165] Association François auppetit « la transplantation du microbiote fécal » Article. Disponible via : <https://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/traitements-non-medicamenteux/traitement-mici-transplantation-du-microbiote-fecal.html> [Consulté le : 14/04/2019].

X. Annexes

Annexe 1 : Prise en charge de la maladie de Crohn (e-vidal)

Annexe 2 : Mini nutritional assessment

Annexe 3 : Subjective global assessment

Annexe 4 : Autoquestionnaire à risque de dénutrition

Annexe 5 : Inca 3 (Juin 2017)

Annexe 6 : Tableau de réintroduction des aliments

Annexe 7 : Questionnaire de girerd (Améli)

Annexe 8 : Test de Fagerstrom

Annexe 9 : Fiche d'utilisation du stylo pour HUMIRA®

Annexe 10 : Ordonnance type « compléments nutritionnels oraux »

A. Annexe 1 : Prise en charge de la maladie de Crohn (e-vidal)

Prise en charge



B. Annexe 2 : Mini nutritional assessment

Mini Nutritional Assessment

MNA[®]

Nestlé
Nutrition Institute

Nom :		Prénom :			
Sexe :	Age :	Poids, kg :	Taille, cm :	Date :	

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage		J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ?		
A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ? 0 = baisse sévère des prises alimentaires 1 = légère baisse des prises alimentaires 2 = pas de baisse des prises alimentaires	<input type="checkbox"/>	0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas	<input type="checkbox"/>	
B Perte récente de poids (<3 mois) 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	<input type="checkbox"/>	K Consomme-t-il ? • Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> • Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> • Chaque jour de la viande, du poisson ou de volaille . oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 0,0 = si 0 ou 1 oui 0,5 = si 2 oui 1,0 = si 3 oui	<input type="checkbox"/>	
C Motricité 0 = au lit ou au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	<input type="checkbox"/>	L Consomme-t-il au moins deux fois par jour des fruits ou des légumes ? 0 = non 1 = oui	<input type="checkbox"/>	
D Maladie aiguë ou stress psychologique au cours des 3 derniers mois? 0 = oui 2 = non	<input type="checkbox"/>	M Quelle quantité de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait...) 0,0 = moins de 3 verres 0,5 = de 3 à 5 verres 1,0 = plus de 5 verres	<input type="checkbox"/>	
E Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence légère 2 = pas de problème psychologique	<input type="checkbox"/>	N Manière de se nourrir 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté	<input type="checkbox"/>	
F Indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg / (taille en m)² 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>	O Le patient se considère-t-il bien nourri ? 0 = se considère comme dénutri 1 = n'est pas certain de son état nutritionnel 2 = se considère comme n'ayant pas de problème de nutrition	<input type="checkbox"/>	
Score de dépistage (sous-total max. 14 points) 12-14 points: état nutritionnel normal 8-11 points: à risque de dénutrition 0-7 points: dénutrition avérée Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R	<input type="checkbox"/>	P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ? 0,0 = moins bonne 0,5 = ne sait pas 1,0 = aussi bonne 2,0 = meilleure	<input type="checkbox"/>	
G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ? 1 = oui 0 = non	<input type="checkbox"/>	Q Circonférence brachiale (CB en cm) 0,0 = CB < 21 0,5 = CB ≤ 21 ≤ 22 1,0 = CB > 22	<input type="checkbox"/>	
H Prend plus de 3 médicaments par jour ? 0 = oui 1 = non	<input type="checkbox"/>	R Circonférence du mollet (CM en cm) 0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31	<input type="checkbox"/>	
I Escarres ou plaies cutanées ? 0 = oui 1 = non	<input type="checkbox"/>	Évaluation globale (max. 16 points) <input type="checkbox"/>		
Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. <i>Overview of the MNA® - Its History and Challenges.</i> J Nut Health Aging 2006;10:466-466. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. <i>Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF).</i> J. Geront 2001;56A: M366-377. Guigoz Y. <i>The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us?</i> J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487. © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/09 10M Pour plus d'informations : www.mna-eldaily.com	Score de dépistage <input type="checkbox"/>		Score total (max. 30 points) <input type="checkbox"/>	
		Appréciation de l'état nutritionnel		
		de 24 à 30 points <input type="checkbox"/>	état nutritionnel normal	
		de 17 à 23,5 points <input type="checkbox"/>	risque de malnutrition	
		moins de 17 points <input type="checkbox"/>	mauvais état nutritionnel	

C. Annexe 3 : Subjective global assessment

Subjective Global Assessment Form

MEDICAL HISTORY

Patient name: _____

Date: ____/____/____

NUTRIENT INTAKE

1. No change; adequate
2. Inadequate; duration of inadequate intake _____
 Suboptimal solid diet Full fluids or only oral nutrition supplements Minimal intake, clear fluids or starvation
3. Nutrient intake in past 2 weeks*
 Adequate _____ Improved but not adequate _____ No improvement or inadequate _____

WEIGHT

Usual weight _____ Current weight _____

1. Non fluid weight change past 6 months Weight loss (kg) _____
 <5% loss or weight stability 5-10% loss without stabilization or increase >10% loss and ongoing
 If above not known, has there been a subjective loss of weight during the past six months?
 None or mild Moderate Severe
2. Weight change past 2 weeks* Amount (if known) _____
 Increased No change Decreased

SYMPTOMS (Experiencing symptoms affecting oral intake)

1. Pain on eating Anorexia Vomiting Nausea Dysphagia Diarrhea
 Dental problems Feels full quickly Constipation
2. None Intermittent/mild/few Constant/severe/multiple
3. Symptoms in the past 2 weeks*
 Resolution of symptoms Improving No change or worsened

FUNCTIONAL CAPACITY (Fatigue and progressive loss of function)

1. No dysfunction
2. Reduced capacity; duration of change _____
 Difficulty with ambulation/normal activities Bed/chairridden
3. Functional Capacity in the past 2 weeks*
 Improved No change Decrease

METABOLIC REQUIREMENT

High metabolic requirement No Yes

PHYSICAL EXAMINATION

Loss of body fat	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Mild/Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Loss of muscle mass	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Mild/Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Presence of edema/ascites	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Mild/Moderate	<input type="checkbox"/> Severe

SGA RATING

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> A Well-nourished
Normal | <input type="checkbox"/> B Mildly/moderately malnourished
Some progressive nutritional loss | <input type="checkbox"/> C Severely malnourished
Evidence of wasting and progressive symptoms |
|---|--|--|

CONTRIBUTING FACTOR

-
- CACHEXIA - (fat and muscle wasting due to disease and inflammation)
-
- SARCOOPENIA - (reduced muscle mass and strength)

*See page 2 SGA Rating for more description.

Subjective Global Assessment Guidance For Body Composition

SUBCUTANEOUS FAT

Physical examination	Normal	Mild/Moderate	Severe
Under the eyes	Slightly bulging area	Somewhat hollow look; Slightly dark circles	Hollowed look, depression, dark circles
Triceps	Large space between fingers	Some depth to fat tissue, but not ample. Loose fitting skin.	Very little space between fingers, or fingers touch
Ribs, lower back, sides of trunk	Chest is full; ribs do not show. Slight to no protrusion of the iliac crest	Ribs obvious, but indentations are not marked. Iliac Crest somewhat prominent	Indentation between ribs very obvious. Iliac crest very prominent

MUSCLE WASTING

Physical examination	Normal	Mild/Moderate	Severe
Temple	Well-defined muscle	Slight depression	Hollowing, depression
Clavicle	Not visible in males; may be visible but not prominent in females	Some protrusion; may not be all the way along	Protruding/prominent bone
Shoulder	Rounded	No square look; acromion process may protrude slightly	Square look; bones prominent
Scapula/ribs	Bones not prominent; no significant depressions	Mild depressions or bone may show slightly, not all areas	Bones prominent; significant depressions
Quadriceps	Well defined	Depression/atrophy medially	Prominent knee, Severe depression medially
Interosseous muscle between thumb and forefinger (back of hand)**	Muscle protrudes; could be flat in females	Slightly depressed	Flat or depressed area

FLUID RETENTION

Physical examination	Normal	Mild/Moderate	Severe
Edema	None	Pitting edema of extremities / pitting to knees, possible sacral edema if bedridden	Pitting beyond knees, sacral edema if bedridden, may also have generalized edema
Ascites	Absent	Present (may only be present on imaging)	

A - Well-nourished no decrease in food/nutrient intake; <5% weight loss; no/minimal symptoms affecting food intake; no deficit in function; no deficit in fat or muscle mass. OR *an individual with criteria for SGA B or C but with recent adequate food intake; non-fluid weight gain; significant recent improvement in symptoms allowing adequate oral intake; significant recent improvement in function; and chronic deficit in fat and muscle mass but with recent clinical improvement in function.

B - Mildly/moderately malnourished definite decrease in food/nutrient intake; 5% - 10% weight loss without stabilization or gain; mild/some symptoms affecting food intake; moderate functional deficit or recent deterioration; mild/moderate loss of fat and/or muscle mass. OR *an individual meeting criteria for SGA C but with improvement (but not adequate) of oral intake, recent stabilization of weight, decrease in symptoms affecting oral intake, and stabilization of functional status.

C - Severely malnourished severe deficit in food/nutrient intake; > 10% weight loss which is ongoing; significant symptoms affecting food/nutrient intake; severe functional deficit. OR *recent significant deterioration obvious signs of fat and/or muscle loss.

Cachexia – If there is an underlying predisposing disorder (e.g. malignancy) and there is evidence of reduced muscle and fat and no or limited improvement with optimal nutrient intake, this is consistent with cachexia.

Sarcopenia – If there is an underlying disorder (e.g. aging) and there is evidence of reduced muscle and strength and no or limited improvement with optimal nutrient intake.

**In the elderly prominent tendons and hollowing is the result of aging and may not reflect malnutrition.



D. Annexe 4 :Autoquestionnaire à risque de dénutrition

Tableau 14. Autoquestionnaire de risque de dénutrition, d'après Brocker et al., 2003 (136)		
	Oui	Non
- Vous sentez-vous capable de faire les courses, de faire la cuisine ou de vous mettre à table ?	0	1
- Mangez-vous tous les jours ; des fruits, des légumes verts et des laitages ?	0	1
- Avez-vous maigri de 2 kg ou plus dans le dernier mois ou de 4 kg et plus dans les 6 derniers mois ?	1	0
- Avez-vous une maladie ou un handicap qui vous gêne pour vous alimenter ?	1	0
- Avez-vous subi une intervention chirurgicale ou avez-vous eu une affection médicale aiguë durant le dernier mois ?	1	0
- Avez-vous une impression de dégoût, de manque d'appétit ou l'impression de ne jamais avoir faim au moment des repas ?	1	0
- Mangez-vous souvent seul(e) ?	1	0
- Buvez-vous plus de 3 verres de vin, de bière ou plusieurs alcools par jour ?	1	0
- Faites-vous 3 repas par jour ?	0	1
- Prenez-vous 3 médicaments ou plus par jour ?	1	0

TOTAL : un score ≥ 3 constitue un risque de malnutrition. © 2003 SERDI

Tableau 2 : Contribution moyennes des groupes d'aliments aux apports en vitamines chez les adultes de 18 à 79 ans (n=2 121)

Contributions moyennes des groupes d'aliments aux apports en vitamines, chez les adultes de 18 à 79 ans (n=2*121)

	Rétinol	Béta-carotène	Vitamine B1	Vitamine B2	Vitamine B3	Vitamine B5	Vitamine B6	Vitamine B9	Vitamine B12	Vitamine C	Vitamine D	Vitamine E	Vitamine K2
	µg/l	%	µg/l	%	µg/l	%	µg/l	%	µg/l	%	µg/l	%	µg/l
Pain et panification sèche raffinés	0,8	0,2	6,7	0,2	0,1	8,6	0,1	3,0	0,1	1,3	6,3	0,3	0,0
Pain et panification sèche complets ou semi-complets	0,0	0,0	0,7	0,0	0,0	0,9	0,0	0,4	0,1	0,6	0,0	0,0	0,0
Céréales pour petit déjeuner et barres céréalières	5,7	1,2	0,0	0,0	3,3	0,0	2,6	0,5	2,6	0,2	3,6	0,1	3,2
Pâtes, riz, blé et autres céréales raffinées	0,1	0,0	1,8	0,1	1,6	0,0	0,3	0,2	1,1	0,2	2,9	0,0	0,0
Pâtes, riz, blé et autres céréales complètes et semi-complètes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Venisonnées, pâtisseries, gâteaux et biscuits sucrés	36,5	7,8	35,4	1,3	5,2	0,1	4,1	0,4	2,0	0,4	4,3	0,9	0,0
Lait	12,4	2,6	7,0	0,3	3,6	0,1	7,2	0,1	0,3	0,3	5,5	0,0	0,0
Yaourts et fromages blancs	17,2	3,6	16,9	0,6	4,2	0,2	9,9	0,1	0,6	0,4	6,6	0,0	0,0
Fromages	66,8	14,2	24,4	0,9	0,0	0,9	1,1	7,5	0,2	1,0	1,2	2,6	2,14
Entraînés et crèmes desserts	8,0	1,7	3,4	0,1	0,0	0,5	0,0	1,5	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0
Glaçons, desserts glacés et sorbets	3,2	0,7	3,4	0,1	0,0	0,2	0,0	0,7	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0
Matières grasses animales	40,7	8,7	16,4	0,6	0,0	0,1	0,0	0,3	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
Matières grasses végétales	0,7	0,2	9,3	0,3	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Œufs et plats à base d'œufs	16,2	3,4	13,8	0,5	0,0	0,7	0,1	2,8	0,0	0,2	2,8	0,0	0,0
Viandes (hors volailles)	3,2	0,7	7,6	0,3	0,1	9,3	0,1	5,3	2,7	13,0	0,3	5,7	5,1
Volailles	3,4	0,7	2,5	0,1	0,0	2,8	0,1	2,9	2,3	11,1	0,3	5,8	7,1
Charotière	91,4	19,4	10,7	0,4	0,1	8,6	0,1	4,6	1,4	6,7	0,2	3,6	4,2
Poissons	3,5	0,7	0,4	0,0	1,9	0,0	1,3	1,1	5,2	0,1	2,0	0,1	4,0
Crustacés et mollusques	2,2	0,5	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,9	0,1	0,3	0,0	0,4	0,0
Œufs	85,2	18,1	0,7	0,0	0,0	0,4	0,0	1,7	0,2	1,0	0,1	1,2	0,0
Légumes	2,4	0,5	1283,0	47,7	0,1	4,6	0,1	3,5	0,7	3,3	0,3	4,6	0,1
Légumineuses	0,0	0,0	1,8	0,1	0,0	0,7	0,0	0,3	0,0	0,2	0,0	0,4	0,0
Pommes de terre et autres tubercules	0,4	0,1	11,4	0,4	0,0	3,3	0,0	0,8	0,7	3,3	0,2	3,6	0,1
Fruits frais et seés	0,1	0,0	240,6	8,9	0,1	5,0	0,0	2,3	0,5	2,3	0,2	3,9	0,1
Compotes et fruits au sirop	0,5	0,1	19,6	0,7	0,0	0,4	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,2	0,0
Noix, graines et fruits oléagineux	0,0	0,0	2,0	0,1	0,0	0,5	0,0	0,3	0,2	0,9	0,0	0,3	0,0
Confiserie et chocolat	2,8	0,6	1,1	0,0	0,0	0,6	0,0	1,0	0,1	0,3	0,0	0,4	0,0
Sucre et matières sucrées	0,5	0,1	4,1	0,2	0,0	2,2	0,0	0,5	0,0	0,1	0,0	0,3	0,0
Eaux conditionnées	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Eau du robinet	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BRSA	1,2	0,3	3,2	0,1	0,0	0,4	0,0	0,4	0,1	0,3	0,0	0,4	0,0
Jus de fruits et de légumes	0,0	0,0	63,1	2,3	0,0	4,0	0,0	1,5	0,3	1,2	0,1	2,5	0,0
Boissons alcoolisées	0,0	0,0	2,2	0,1	0,0	1,0	0,1	3,7	0,4	1,8	0,2	3,6	0,0
Boissons chaudes	8,6	1,8	3,5	0,1	0,1	5,3	0,3	16,6	3,7	17,8	0,5	8,6	0,0
Soupes et bouillons	10,2	2,2	473,6	17,6	0,0	3,7	0,0	2,0	0,5	2,4	0,2	2,9	0,1
Plats à base de mandes	2,2	0,5	39,5	1,5	0,0	1,2	0,0	1,1	0,4	2,2	0,1	1,7	0,0
Plats à base de poissons	1,7	0,4	18,5	0,7	0,0	0,4	0,0	0,5	0,2	1,0	0,0	0,4	0,0
Plats à base de légumes	3,9	0,8	186,7	6,9	0,0	1,6	0,0	1,1	0,2	0,9	0,1	1,2	0,0
Plats à base de PDI, de céréales ou légumineuses	9,5	2,0	45,3	1,7	0,0	2,8	0,0	2,3	0,5	2,6	0,1	2,6	0,1
Sandwich, pizzas, tartes, pâtisseries et biscuits salés	26,8	5,7	76,4	2,8	0,1	7,3	0,1	4,1	1,2	5,9	0,3	4,6	0,1
Condiments, herbes, épices et sauces	2,3	0,5	53,4	2,0	0,0	1,6	0,0	0,8	0,2	0,8	0,0	0,8	0,0
Substrats* de produits animaux à base de soja et autres végétaux	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
Plats préparés et desserts infantiles	0,0	0,0	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lait et boissons infantiles	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
TOTAL	470,7	100	2690,5	100	1,8	100	1,3	100	20,5	100	5,7	100	1,7

Les cases grisées correspondent aux groupes d'aliments contribuant à au moins 5% des apports et la case grisée en gras au premier groupe d'aliments vecteur pour le nutriment.
Source : Etude INCA3 (2014-2015) traitement Arses

Tableau 3 : Contribution moyennes des groupes d'aliments aux apports en minéraux chez les adultes de 18 à 79 ans (n=2 121)

Contributions moyennes des groupes d'aliments aux apports en minéraux, chez les adultes de 18 à 79 ans (n=2*121)

	Sodium		Sel ¹		Calcium		Magnésium		Phosphore		Potassium		Manganèse		Fer		Cuivre		Zinc		Sélénium		Iode	
	mg/l	%	g/l	%	mg/l	%	mg/l	%	mg/l	%	mg/l	%	mg/l	%	mg/l	%	mg/l	%	mg/l	%	µg/l	%	µg/l	%
Pain et panification sèche raffinés	7448	23.4	1.8	22.5	294	3.2	28.0	8.2	118.1	9.5	168.8	5.4	0.7	23.3	1.4	13.2	0.3	19.5	0.5	5.8	3.9	3.1	9.5	6.4
Pain et panification sèche complets ou semi-complets	262	0.8	0.1	0.8	3.2	0.3	3.7	1.1	12.0	1.0	18.8	0.6	0.1	2.9	0.1	1.2	0.0	0.9	0.1	0.8	0.3	0.2	0.2	0.1
Céréales pour petit déjeuner et barres céréaliées	162	0.5	0.0	0.5	9.8	1.1	2.9	0.9	9.7	0.8	18.6	0.6	0.1	2.0	0.3	3.1	0.1	1.1	0.1	0.7	0.3	0.3	1.5	1.0
Pâtes, riz, blé et autres céréales raffinées	51	0.2	0.0	0.2	10.2	1.1	9.2	2.7	33.8	2.7	22.5	0.7	0.2	5.7	0.2	2.1	0.1	4.2	0.3	2.8	6.2	5.0	6.2	4.2
Pâtes, riz, blé et autres céréales complètes et semi-complètes	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.7	0.2	1.9	0.2	1.1	0.0	0.5	0.0	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
Ménoisseries, pâtisseries, gâteaux et biscuits sucrés	1458	4.6	0.4	4.6	32.1	3.5	12.0	3.5	59.0	4.8	87.5	2.8	0.2	6.2	0.8	7.3	0.1	5.6	0.3	3.3	4.2	3.3	6.7	4.5
Lait	31.4	1.0	0.1	1.0	83.7	9.0	8.5	2.5	66.2	5.3	118.0	3.8	0.0	0.1	0.0	0.3	0.0	0.4	0.3	2.9	3.6	2.9	9.9	6.7
Yaourts et fromages blancs	372	1.2	0.1	1.2	94.5	10.2	9.0	2.6	72.5	5.8	120.0	3.9	0.0	0.8	0.1	1.4	0.0	1.0	0.3	3.3	2.3	1.8	11.2	7.6
Fromages	1772	5.6	0.4	5.6	170.2	18.3	8.2	2.4	130.4	10.5	37.5	1.2	0.0	0.3	0.1	0.8	0.0	2.2	0.9	9.1	2.1	1.7	8.1	5.5
Entremets et crèmes desserts	92	0.3	0.0	0.3	18.3	2.0	4.1	1.2	15.5	1.3	94.8	1.1	0.0	0.6	0.2	2.0	0.0	1.0	0.1	0.9	0.9	0.7	1.7	1.1
Dolces, desserts glacés et sorbets	3.4	0.1	0.0	0.1	4.9	0.5	1.0	0.3	4.6	0.4	8.0	0.3	0.0	0.2	0.1	0.7	0.0	0.2	0.0	0.2	0.2	0.2	0.7	0.5
Matières grasses animales	144	0.5	0.0	0.5	2.8	0.3	0.4	0.1	3.0	0.2	4.4	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0	0.2	0.3	0.3	0.4	0.3
Matières grasses végétales	59	0.2	0.0	0.2	0.4	0.0	0.2	0.0	0.6	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0	0.1	0.0	0.6	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
Œufs et plats à base d'œufs	257	0.8	0.1	0.8	8.2	0.9	1.7	0.5	21.4	1.7	18.7	0.6	0.0	0.2	0.2	2.3	0.0	0.5	0.1	1.5	1.6	1.3	5.9	4.0
Viandes (hors volailles)	349	1.1	0.1	1.3	5.9	0.6	13.0	3.8	94.9	7.7	162.8	5.2	0.0	0.4	1.0	9.2	0.0	2.4	2.0	21.2	4.2	3.4	2.4	1.6
Volailles	474	1.5	0.1	0.9	3.0	0.3	7.4	2.2	61.9	5.0	88.1	2.7	0.0	0.2	0.3	3.3	0.1	1.5	0.4	4.5	4.2	3.3	1.1	0.7
Charcuterie	248.1	7.8	0.6	7.8	43	0.5	6.6	1.7	61.1	4.1	98.0	3.1	0.0	0.6	0.6	6.7	0.1	3.1	0.6	8.6	2.9	2.3	2.7	1.8
Poissons	652	1.7	0.1	1.7	5.7	0.6	6.9	2.0	48.8	3.9	76.0	2.4	0.0	0.3	0.1	1.2	0.0	0.7	0.1	1.3	8.4	6.8	13.7	9.2
Crustacés et mollusques	17.9	0.6	0.0	0.6	4.9	0.5	2.6	0.8	6.0	0.6	11.2	0.4	0.0	0.1	1.1	0.1	1.3	0.1	5.3	0.2	1.5	1.2	2.5	1.7
Œufs	8.0	0.3	0.0	0.3	0.3	0.0	0.4	0.1	6.8	0.6	6.1	0.2	0.0	0.1	1.1	0.1	1.3	0.1	5.3	0.3	2.6	4.5	3.6	3.2
Œufs	105.9	3.3	0.3	3.7	38.8	4.0	20.4	6.0	46.2	3.8	307.9	9.9	0.2	6.8	0.6	6.2	0.1	5.3	0.3	2.9	4.5	3.6	3.2	2.2
Œufs	88	0.3	0.0	0.3	3.3	0.4	2.9	0.8	9.5	0.8	20.4	0.7	0.0	1.0	0.1	1.2	0.0	0.9	0.1	0.9	0.3	0.3	0.3	0.2
Légumineuses	152	0.5	0.0	0.5	5.9	0.6	9.4	2.8	29.3	2.4	233.9	7.5	0.1	1.9	0.3	2.6	0.0	2.5	0.1	1.3	2.3	1.8	2.4	1.7
Pommes de terre et autres tubercules	2.9	0.1	0.0	0.1	18.9	2.0	16.7	4.9	25.0	2.0	246.7	7.9	0.2	6.4	0.2	2.3	0.0	4.6	0.1	1.2	4.0	3.2	1.0	0.7
Fruits frais et secs	0.5	0.0	0.0	0.0	1.3	0.1	0.8	0.2	1.4	0.1	16.6	0.5	0.0	0.3	0.0	0.2	0.0	0.4	0.0	0.0	1.6	1.3	0.8	0.5
Composites et fruits au sirop	123	0.4	0.0	0.4	2.8	0.3	4.4	1.3	9.2	0.7	15.1	0.5	0.0	1.4	0.1	0.8	0.0	1.5	0.1	0.8	0.3	0.2	0.2	0.1
Noix, graines et fruits oléagineux	6.6	0.2	0.0	0.2	18.3	2.0	6.4	1.9	15.3	1.2	32.1	1.0	0.1	1.9	0.2	2.2	0.0	2.3	0.1	1.1	0.5	0.4	1.0	0.7
Confiserie et chocolat	2.5	0.1	0.0	0.1	5.5	0.6	1.6	0.5	4.2	0.3	19.1	0.6	0.0	0.7	0.0	0.4	0.0	0.4	0.0	0.3	1.6	1.3	1.2	0.8
Sucre et matières sucrantes	162	0.5	0.0	0.6	7.7	0.8	12.7	3.7	3.3	0.1	3.3	0.1	0.0	0.6	0.0	0.5	0.0	1.1	0.0	0.4	18.5	13.2	0.0	0.0
Eau du robinet	11.4	0.4	0.0	0.5	34.0	3.7	4.7	1.4	0.0	0.0	3.6	0.1	0.0	0.1	0.1	1.4	0.1	4.8	0.1	0.6	2.4	1.9	0.0	0.0
BRSA	124	0.4	0.0	0.4	5.9	0.6	2.8	0.8	6.6	0.4	10.4	0.3	0.0	0.4	0.1	0.6	0.0	0.5	0.0	0.2	1.5	1.2	0.8	0.5
Jus de fruits et de légumes	4.3	0.1	0.0	0.1	5.0	0.5	7.0	2.1	11.6	0.9	128.5	4.1	0.1	1.8	0.1	0.7	0.0	1.2	0.0	0.3	1.3	1.1	1.5	1.0
Boissons alcoolisées	4.9	0.2	0.0	0.2	9.0	1.0	8.3	2.4	16.1	1.3	88.9	2.8	0.1	2.4	0.4	4.3	0.0	1.1	0.1	0.9	2.4	1.9	2.4	1.6
Boissons chaudes	37.5	1.2	0.1	1.2	68.5	7.2	73.4	21.5	47.0	3.8	487.9	13.8	0.4	14.1	0.4	4.1	0.1	7.9	0.3	3.8	13.6	10.9	11.4	7.7
Soupes et bouillons	292.7	9.4	0.8	9.6	17.8	1.9	6.5	1.9	17.4	1.4	78.0	2.4	0.1	1.9	0.2	2.2	0.0	2.3	0.1	1.5	8.9	7.1	10.2	6.9
Plats à base de viandes	67.2	1.8	0.1	1.8	4.8	0.5	2.8	0.8	21.5	1.7	33.6	1.1	0.0	0.5	0.2	1.0	0.0	0.8	0.0	3.0	0.8	0.7	0.9	0.6
Plats à base de poissons	33.7	1.1	0.1	1.1	3.4	0.4	1.6	0.5	8.2	0.7	18.0	0.6	0.0	0.5	0.1	0.6	0.0	0.8	0.0	0.5	1.9	1.5	2.7	1.8
Plats à base de légumes	67.9	1.8	0.2	2.3	14.0	1.5	4.0	1.2	17.7	1.4	62.6	1.7	0.0	1.1	0.2	1.4	0.0	1.2	0.1	1.6	0.7	0.6	1.3	0.9
Plats à base de PDT, de céréales ou légumineuses	127.5	4.0	0.3	4.1	19.9	2.1	8.3	2.4	35.6	2.9	91.8	3.0	0.1	2.4	0.3	2.4	0.0	2.5	0.3	2.8	3.7	2.9	4.3	2.9
Sandwichs, pizzas, tortes, pâtisseries et biscuits salés	382.9	10.2	0.8	10.1	73.0	7.9	14.4	4.2	90.9	7.3	133.1	4.3	0.2	5.4	0.6	5.4	0.1	4.1	0.7	7.1	5.1	4.0	7.1	4.8
Condiments, herbes, épices et sauces	382.9	12.0	1.0	12.2	9.8	1.1	6.3	1.8	9.0	0.7	54.5	1.8	0.1	2.8	0.3	2.4	0.0	1.2	0.1	0.9	2.2	1.8	10.0	6.8
Substituts de produits animaux à base de soja et autres végétaux	3.4	0.1	0.0	0.1	3.1	0.3	1.1	0.3	2.9	0.2	4.6	0.1	0.0	0.4	0.0	0.3	0.0	0.3	0.0	0.1	0.7	0.6	0.3	0.2
Plats préparés et desserts infantiles	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Lait et boissons infantiles	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
TOTAL	31802.7	100.0	8.0	100.0	923.0	10.0	344.1	10.0	1239.8	10.0	3706.2	10.0	3.1	10.0	10.5	10.0	1.7	10.0	9.5	10.0	125.1	10.0	148.0	10.0

1. Les casses gras correspondent aux groupes d'aliments contribuant à au moins 5% des apports et la casse grisee en gras au premier groupe d'aliments vecteur pour le nutriment.
 * Le sel ajouté à table est contenu dans le groupe « condiments, herbes, épices et sauces »
 Source : Etude INCA3 (2014-2015), traitement Anses

Anses • rapport d'expertise collective

Saisine 2014-SA-0234 « Etude INCA3 »

F. Annexe 6 : Tableau de réintroduction des aliments

Tableau de réintroduction des aliments

Alimentation restreinte / Période de symptômes digestifs intenses	Alimentation élargie / Période d'amélioration des symptômes digestifs	Alimentation diversifiée / Période de symptômes digestifs réduits voire absents
LES FRUITS		
<ul style="list-style-type: none"> gelée de fruits cuits, mixés et épéchés : pomme, poire, banane, coing 	<ul style="list-style-type: none"> confiture de fruits cuits et épéchés : idem poussée <ul style="list-style-type: none"> pêche, abricot compotes de tous les fruits fruits au sirop banane crue écrasée 	<ul style="list-style-type: none"> crus et épéchés : pomme, poire, banane, abricot, pêche tous les fruits cuits en morceaux <p>Selon la tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> tous les fruits crus enlever la peau et les pépins la première fois
LES LÉGUMES		
<ul style="list-style-type: none"> bouillons cuits, mixés et épéchés courgette sans peau ni pépins, haricots verts extras fins, potiron, carotte, coulis et sauce à base de tomates sans peau ni pépins herbes aromatiques fraîches dans un sachet à thé 	<ul style="list-style-type: none"> cuits et épéchés : idem poussée <ul style="list-style-type: none"> pointes d'asperges, aubergine, tomate sans peau ni pépins, bettarave, fond d'artichaut, endive, blanc de poireau veloute et purée de tous les légumes herbes aromatiques lyophilisées* ou fraîches dans un filtre à thé épices douces* 	<ul style="list-style-type: none"> cœur de laitue et avocat herbes aromatiques fraîches* épices, poivre et moutarde <p>Selon la tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> tous les légumes crus enlever la peau et les pépins la première fois
LES PRODUITS LAITIERS		
<ul style="list-style-type: none"> lait sans ou pauvre en lactose fromages à pâte dure, Gruyère, Hollande, Comté, Cantal, Saint Paulin, Emmental, Port Salut, Bonbel, Mimolette, crème de Gruyère crème dessert 	<ul style="list-style-type: none"> yaourt, fromage blanc, petits suisses naturels ou aromatisés ou aux fruits mixés fromage frais fromage fondu 	<ul style="list-style-type: none"> tous types de fromage yaourt, fromage blanc avec des fruits en morceaux <p>Selon la tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> lait
LES FÉCULENTS		
<ul style="list-style-type: none"> pâtes, riz, semoule et produits céréaliers raffinés* farine blanche et maizéna biscuits, pain de mie blanc et grillé pain de la veille poterne de terre, patate douce 	<ul style="list-style-type: none"> pain de mie blanc pain blanc céréales du petit déjeuner non complètes pâtes à tarte (brisée, sablée, feuilletée) feuilles de brick et pâte phyllo 	<p>Selon la tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> légumineuses* pain complet pain aux céréales muesli
LA VIANDE, LE POISSON ET LES OÙPS		
<ul style="list-style-type: none"> viande maigre* poisson maigre* œufs cuits-durs jambon blanc dégraissé 	<ul style="list-style-type: none"> viande rôtie, grillée, mijotée ou sautée* avec un peu de matière grasse tous les poissons et crustacés* 	<ul style="list-style-type: none"> charcuterie vianades et poissons fumés ou séchés
LES MATIÈRES GRASSES		
<ul style="list-style-type: none"> crues : beurre, margarine, huile 	<ul style="list-style-type: none"> fondues crème fraîche 	<ul style="list-style-type: none"> fritures* sauces
LES PRODUITS SUCRÉS		
<ul style="list-style-type: none"> sucré, miel, sirop biscuits secs, madeleine, cake caramel, vanille liquide, extrait de café, sucre vanillé pâte à tartiner, cacao, chocolat au lait et noir 	<ul style="list-style-type: none"> chocolats aromatisés cakes aux fruits confits, crêpes, gaufres, biscuits et gâteaux maison 	<ul style="list-style-type: none"> tout le reste
LES BOISSONS		
<ul style="list-style-type: none"> eau du robinet, plate jus végétaux jus de fruits et légumes centrifugés tisanes et infusions 	<ul style="list-style-type: none"> jus de fruits maison et de commerce sans pulpe nectars* de fruits thé et café 	<ul style="list-style-type: none"> tout le reste

* Les fruits agrioles aux jus* sont définis dans le glossaire à la fin de cette fiche

G. Annexe 7 :Questionnaire de girerd (Améli)

ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Girerd X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42

Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- **Si votre patient répond non à toutes les questions,**
il est considéré comme un bon observant.
- **Si votre patient répond oui une ou deux fois,**
il est considéré comme non observant mineur.
- **Si votre patient répond oui trois fois ou plus,**
il est considéré comme non observant.

Ce questionnaire est également disponible sur www.ameli.fr
espace Professionnels de santé>Médecins, rubrique Exercer au
quotidien>Prescriptions>La prescription de médicaments.



H. Annexe 8 : Test de Fagerstrom



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

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

DE FAÇON GÉNÉRALE, VOICI COMMENT INTERPRÉTER LE SCORE OBTENU PAR VOTRE PATIENT :**SCORE DE 0 À 2 :**

Le sujet n'est pas dépendant à la nicotine. Il peut arrêter de fumer sans avoir recours à des substituts nicotinique. Si toute fois le sujet redoute l'arrêt, vous pouvez lui apporter des conseils utiles de type comportementaux (jeter les cendriers, boire un verre d'eau...). Vous pouvez également lui conseiller d'appeler Tabac Info Service au 39 89.

SCORE DE 3 À 4 :

Le sujet est faiblement dépendant à la nicotine. Il peut arrêter de fumer sans avoir recours à un substitut nicotinique. En cas de manque ou de difficultés passagères (irritabilité, manque, envie très forte...) vous pouvez éventuellement lui conseiller de prendre un substitut nicotinique par voie orale (comprimé à sucer, gomme à mâcher, comprimé sublingual...). Si le sujet redoute l'arrêt, vous pouvez lui conseiller d'appeler Tabac Info Service au 39 89 pour recevoir des conseils et du soutien.

SCORE DE 5 À 6 :

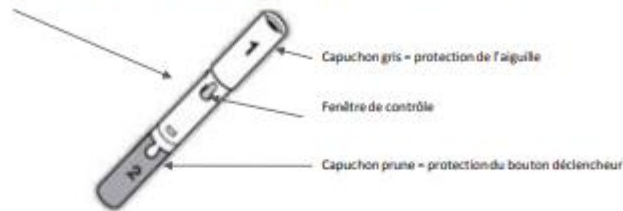
Le sujet est moyennement dépendant. L'utilisation des traitements pharmacologiques de substitution nicotinique va augmenter ses chances de réussite. Vos conseils seront utiles pour l'aider à choisir la galénique la plus adaptée à son cas.

SCORE DE 7 À 10 :

Le sujet est fortement ou très fortement dépendant à la nicotine. L'utilisation de traitements pharmacologiques est recommandée (traitement nicotinique de substitution ou bupropion LP ou varenicline). Ce traitement doit être utilisé à dose suffisante et adaptée. En cas de difficulté, orienter le patient vers une consultation spécialisée.

I. Annexe 9 : Fiche d'utilisation du stylo pour HUMIRA®**Fiche d'utilisation du stylo pour HUMIRA®****Etape 1 : Préparation du matériel**

- **Le stylo pré-rempli** (Tenez toujours le stylo avec capuchon gris dirigé vers le haut).



- Sortez le stylo de votre réfrigérateur 15-30 minutes avant l'injection (L'injection est moins douloureuse si le produit est à température ambiante)
- Ne tentez pas de le réchauffer de quelques façons que ce soit

- Compresse imprégnée d'antiseptique



- Compresses stériles



- Collecteur à déchets sanguins

**Etape 2 : Contrôle**

Vérifiez la date de péremption sur le stylo

Vérifiez l'aspect du produit par la fenêtre de contrôle

- **Limpide** (pas de particules visibles)
- **Incolore**

En cas de doute, contactez votre pharmacien

Etape 3 : Injection

Pensez à changer de site d'injection à chaque administration



1) **Nettoyez** la peau de la **zone d'injection** à l'aide de la compresse imprégnée d'antiseptique.

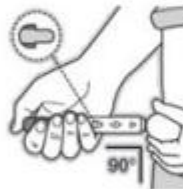
2) **Tenez** le stylo d'une main par sa **partie centrale, capuchon gris vers le haut** sans toucher les deux capuchons.

3) **Retirez d'un coup le capuchon gris** et jetez le dans le collecteur à déchets.

L'aiguille et le manchon blanc qui l'entoure sont alors apparents. Ne les touchez pas.

4) **Retirez d'un coup le capuchon prune** et jetez le dans le collecteur à déchets.

Le bouton déclencheur de couleur prune est alors découvert. Le stylo est prêt à l'emploi.



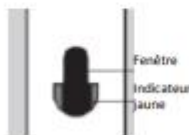
5) **Pincez** légèrement un large **morceau de peau** au niveau de la zone d'injection.

6) Appuyez fermement le stylo sur la peau en plaçant l'**embout blanc perpendiculaire** à la peau.

Vous devez **voir la fenêtre de contrôle**.

7) En maintenant fermement le stylo en position, **appuyez** sur le **bouton déclencheur** avec l'index ou le pouce.

Vous devez entendre un **click** et sentir la **piqûre** de l'aiguille.



8) Ne relâchez pas le bouton **et maintenez** le stylo pendant une **dizaine de seconde**.

Regardez l'**indicateur jaune** se déplacer pendant l'injection, lorsqu'il ne **bouge plus** l'injection est **terminée**.



9) **Retirez d'un coup le stylo**, le manchon blanc recouvre et protège l'aiguille.

10) Comprimez le site d'injection avec une compresse pendant une dizaine de secondes.

11) Jetez le stylo dans le collecteur à déchets.

J. Annexe 10 : Ordonnance type « compléments nutritionnels oraux »

<u>Identification du prescripteur</u>	<u>Identification du patient</u>
	NOM Prénom Né le __/__/__ Poids : _ kg Taille : __ cm
<p>Le __/__/__</p> <p>- Complément Nutritionnel Oral Boisson lactée HP/HC type :</p> <ul style="list-style-type: none"> • FRESUBIN 2kcla/ml (200mL, 400 kcla, 20 g de protéine) • ou FORTIMEL PROTEIN (200 mL, 480 kcal, 29g de protéine) • ou CLINUTREN ENERGY (200 ml, 400 kcal, 18 g de protéine) • ou DELICAL EFFIMAX 2.0 (200mL, 400 kcla, 20 g de protéine) <p style="text-align: right;">2 unités par jour</p> <p><i>A consommer en dehors des repas, en collation, en fractionné (ex : 10h, 16h, 21h)</i></p> <p><i>Gout à adapter aux préférences du patient.</i></p> <p style="text-align: center;">-Traitement de 1 mois (1^{ère} ordonnance)</p> <p style="text-align: center;">-Traitement de 1 jours à renouveler 2 fois maximum (ordonnances suivantes)</p> <p style="text-align: right;">Signature du prescripteur</p>	

U.F.R. DE PHARMACIE DE RENNES

N°

CARVALHO-YGE Dylan- La dénutrition dans la maladie de Crohn : quels conseils à l'officine ?

131 feuilles, illustrations, tableau, 30 cm.-
Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2019 ; N° .

Résumé français

La maladie de crohn est une maladie en constante augmentation dans les pays industrialisés. L'origine n'est pas connue mais implique différents facteurs. La dénutrition est un problème récurrent chez les patients atteint de la maladie et les conséquences nutritionnelles sont nombreuses. La prise de certains médicaments, la malabsorption, et la dénutrition en elle-même influent sur le statut en micronutriments. Pour certains micronutriments une supplémentation pourrait être bénéfique cependant seul le fer, la vitamine B12, le calcium et la vitamine D font l'objet de recommandations spécifiques. Enfin, le rôle du pharmacien tant par son devoir de conseil que d'écoute font de lui un acteur incontournable dans la prise en charge et l'accompagnement du patient dénutri.

Rubrique de classement : NUTRITION

Mots-clés : Crohn, micronutriments, dénutrition, officine, probiotiques

Mots-clés MeSH : Malnutrition, probiotics, Crohn disease, inflammatory bowel diseases, Malnutrition.

Président : Madame GOUGEON Anne

Assesseurs : Madame BEGRICHE Karima

Monsieur BOURGUIGNON Guillaume

JURY : Monsieur COSSON Guillaume