Maladie de Crohn et corticothérapie : prise en charge à l'officine

Audrey Ballarin

▶ **To cite this version:**

Audrey Ballarin. Maladie de Crohn et corticothérapie : prise en charge à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02893769

HAL Id: dumas-02893769

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02893769

Submitted on 8 Jul 2020

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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019 N°

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 27 / 11 / 2019

par

Audrey BALLARIN

MALADIE DE CROHN ET CORTICOTHERAPIE : PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE

Directeur de Thèse : Mme Anne BOYER

Jury

Président :	**Mme Brigitte VENNAT**	Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres :		
	Mme Anne BOYER	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mme Marie-Ange CIVIALE	Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	M. Jean-François LAURENT	Pharmacien, Pharmacie des Perches, CEBAZAT
	Mme Anthony BUISSON	Maître de conférences, UFR Médecine de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019 N°

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 27 / 11 / 2019

par

Audrey BALLARIN

MALADIE DE CROHN ET CORTICOTHERAPIE : PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE

Directeur de Thèse : Mme Anne BOYER

Jury

Président :	**Mme Brigitte VENNAT**	Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres :		
	Mme. Anne BOYER	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	M. Jean-François LAURENT	Pharmacien, Pharmacie des Perches, CEBAZAT
	Mme Marie-Ange COUDORE	Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mme Anthony BUISSON	Maître de conférences, UFR Médecine de Clermont-Ferrand

REMERCIEMENTS

A mon jury,

Je tiens tout d'abord à remercier **Madame Vennat** pour avoir accepté d'être présidente du jury ainsi que pour votre implication et votre dévouement tout au long de notre parcours universitaire. Vous avez su nous transmettre les belles valeurs de la pharmacie.

J'adresse des remerciements tous particuliers pour **Madame Boyer**, merci de votre implication dans l'élaboration de cette thèse, pour vos corrections si rapides, et vos remarques toujours justes. Merci pour cette aide si précieuse.

Monsieur Laurent, merci de m'avoir accepté en stage dans votre officine, de m'avoir permis de m'intégrer dans votre équipe et de m'avoir fait passer d'étudiante en pharmacie à Pharmacien. Je suis heureuse de vous compter dans mon jury. J'adresse une pensée particulière à toute l'équipe de la pharmacie, Laurence, Annie, Emmanuelle, Thibaut et Stéphanie, merci de m'avoir si bien accueillie.

A **Madame Coudoré**, merci d'avoir accepté avec spontanéité de faire partie de mon jury.

A **Monsieur Buisson**, merci d'avoir pris le temps d'accepter de faire partie de mon jury.

A ma famille,

Merci **maman**, merci **papa** pour votre soutien sans faille depuis toujours, pour m'avoir toujours poussé à aller chercher ce que je voulais et pour m'avoir fait comprendre que les seules limites dans la vie sont celles qu'on s'impose. Merci pour votre amour qui me porte au-delà de ce que vous pensez.

A toi, **Paul**, mon amour, merci de m'avoir supportée pendant ces cinq dernières années, de m'encourager à toujours être la meilleure version de moi-même, merci pour la grande patience dont tu fais preuve avec moi, merci pour toutes ces heures passées à me faire réciter mes cours, sans toi pour m'épauler dans toutes ces épreuves je n'y serai sûrement jamais arrivé.

A **Maude**, ma sœur, merci pour ton soutien tout au long de mes études, et pour ton humour, ta générosité et ta joie de vivre.

Merci à tous les autres membres de ma **famille** et **belle famille** qui sont bien trop nombreux pour tous les citer pour tout ce que vous avez pu m'apporter ces dernières années. Sans oublier mes deux étoiles, qui brillent par leur absence, mon Papy, mon Jean-Michel.

***A mes amis**,*

Aux copains de la Bande de Marci, Clémentine, Charlotte, Céline, Maxime, Florian, Clément, Alexis, Juliette, Fanny, Jonathan, Angéline, merci d'avoir été mes repères et mes piliers et pour avoir su me changer les idées dès que c'était nécessaire.

Merci à mes mousquetaires **Océane** et **Orlane** d'avoir égayé ces longues années d'études, de les avoir rendues plus douces. Merci pour tous ces moments passés ensemble, soirées, vacances, café, galette des rois… Belle et longue carrière à toi Océ ma sœur de cœur ! Orlane, tu tiens le bon bout, courage !!

Merci à **Noéline, Emeline et Laura**, pour m'avoir poussée à venir avec vous au sport ! Je ne pourrai jamais oublier ce stage en pharmacovigilance avec mes rois mages !! A bientôt pour aller siffler sur la colline, zaï zaï zaï zaï !!!

Merci à toutes les belles personnes que j'ai pu croiser aux cours de mes études et qui m'ont permis de passer les plus belles années de ma vie.

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES 1
LISTE DES ABREVIATIONS 2
INTRODUCTION 3
1. La maladie de Crohn 4
1.1. Le tube digestif 4
1.1.1. La bouche 5
1.1.2. L'œsophage 5
1.1.3. L'estomac 5
1.1.4. L'intestin grêle 6
1.1.5. Le gros intestin 8
1.1.6. Le rectum 8
1.2. Epidémiologie 9
1.2.1. Monde (1) 9
1.2.2. Europe 10
1.2.3. France 11
1.3. Etiologie 12
1.3.1. Facteurs de prédisposition génétiques 13
1.3.2. Facteurs de prédisposition environnementaux 15
1.3.3. Rôle du microbiote 18
1.4. Symptomatologie 20
1.4.1. Manifestations digestives 20
1.4.2. Manifestations extradigestives 23
1.5. Diagnostic 26
1.5.1. Diagnostic clinique 26
1.5.2. Diagnostic biologique 27
1.5.3. Diagnostic endoscopique 28
1.6. Classification 29
1.6.1. Classifications 29
1.6.2. Score CDAI 31
1.7. Complications 32
2. Les traitements de la maladie de Crohn 34
2.1. Les corticoïdes 35
2.1.1. Place de la corticothérapie dans la maladie de Crohn 35
2.1.2. Corticorésistance et alternatives thérapeutiques 53
2.2. Les autres médicaments(30) 54

2.2.1. Les dérivés 5-aminosalicylés 54
2.2.2. Thiopurines 55
2.2.3. Méthotrexate 56
2.2.4. Biothérapies : anti-TNF α, anti-intégrines, antagonistes des IL 57
2.2.5. Discussion sur la place des probiotiques et compléments alimentaires ..60
2.3. La chirurgie 63
2.4. Stratégies thérapeutiques de la maladie de Crohn : recommandations 64
3. Les conseils à l'officine 67
3.1. Les traitements par corticoïdes : conseils à l'officine 67
3.1.1. Prévention des effets indésirables infectieux 68
3.1.2. Prévention des effets indésirables musculaires 68
3.1.3. Prévention de l'ostéoporose cortisonique 69
3.1.4. Prévention des effets indésirables cardiovasculaires 69
3.1.5. Prévention des effets indésirables ophtalmiques 70
3.1.6. Prévention des effets indésirables psychiatriques 70
3.1.7. Prévention des troubles endocriniens et métaboliques 71
3.1.8. Prévention des effets indésirables digestifs 71
3.1.9. Prévention des effets indésirables cutanés 72
3.1.10. Suivi médical et biologique lors de la corticothérapie 72
3.2. Autres traitements 75
3.2.1. Prévention des cancers de la peau lors de traitements immunosuppresseurs 75
3.2.2. Prévention des effets indésirables liés à la prise du méthotrexate 75
3.3. Conseils généraux 76
3.3.1. Conseils en cas de stomie 76
3.3.2. Conseils nutritionnels (18) 77
3.4. Automédication 79
3.4.1. Médicaments allopathiques 79
3.4.2. Phytothérapie 79
3.5. Soutien psychologique – Association de patients 80
3.6. Analyse d'ordonnance 81
3.6.1. Ordonnance n°1 82
3.6.2. Ordonnance n°2 84
CONCLUSION 87
BIBLIOGRAPHIE 89
ANNEXES 98

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : le système digestif simplifié 4
Figure 2 : incidence mondiale des MICI(9) 9
Figure 3 : risque relatif en France d'avoir une maladie de Crohn 11
Figure 4 : les facteurs de prédisposition des MICI(11) 13
Figure 5 : Le gène CARD15 et la protéine CARD15(11) 13
Figure 6 : localisation des lésions de la RCH 21
Figure 7 : principales localisations digestives de la maladie de Crohn 21
Figure 8 : Calcul du CDAI (38,39) 31
Figure 9: arbre décisionnel corticoïdes et maladie de Crohn 38
Figure 10 : mécanisme d'action des corticoïdes(48) 39
Figure 11 : effets indésirables des corticoïdes(53) 43
Figure 12 : localisation et symptômes du syndrome de Cushing(61) 48
Figure 13 : recommandations de traitement de la maladie de Crohn(79) 66
Figure 14 : Traitement par corticoïdes ce que je dois savoir 74
Figure 15 : ordonnance n°1 82
Figure 16 : ordonnance n°2 84

Tableau 1 : Facteurs de risque de développer la maladie de Crohn 19
Tableau 2 : les symptômes de la MC 26
Tableau 3 : Classifications de Montreal et de Paris pour la MC (36) 30
Tableau 4 : utilisation des différents corticoïdes pour le traitement de la maladie de Crohn 35
Tableau 5: corticoïdes et maladie de Crohn : indications, posologies 42
Tableau 6 : effets indésirables biologiques des glucocorticoïdes 49
Tableau 7 : principales caractéristiques des biothérapies utilisées dans le traitement de la maladie de Crohn(30,72) 59
Tableau 8 : principales caractéristiques des classes médicamenteuses utilisées dans le traitement de la maladie de Crohn 62

LISTE DES ABREVIATIONS

5-ASA : 5-amino-salicylés

AcM : anticorps monoclonaux

AFA : association François Aupetit

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANCA : anticorps périnucléaires anticytoplasmiques

ASCA : anticorps antisaccharomyces cerevisiae

AVC : accident vacsulaire cérébral

AVK : antivitamine K

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CARD15 : caspase Recruitment Domain 15

CDAI : Crohn's Disease Activity Index

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNO : compléments nutritionnels oraux

COX : cyclooxygénase

CRP : protéine C réactive

EBV : epstein Barr Virus

ECBU : examen cytobactériologique des urines

GETAID : groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : hypertension artérielle

IFN : interferon

IL : interleukines

INR : Indice normalized ratio

INSERM : institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

InVS : Institut National de Veille Sanitaire

IRM : imagerie par résonnance magnétique

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique des Intestins

NOD2 : Nucleotide Oligemrisation Domain 2

ORL : oto-rhino-larynx

PgP : glycoprotéine P

RCH : Rectocolite Hémorragique

RCIU : retard de croissance in utero

ROR : rougeole oreillons rubéole

RTU : recommandations temporaires d'utilisation

TNF : Tumor Necrosis Factor

TNF : Tumor necrosis factor

UV : ultraviolet

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique des intestins (MICI) au même titre que la rectocolite hémorragique (RCH), elle touche environ 120 000 personnes en France, son incidence est comprise entre 4 et 5 pour 100 000 habitants, affecte les deux sexes et est plus fréquente dans les pays du Nord que du Sud, bien qu'en développement dans les pays émergents. Souvent découverte au début de l'âge adulte, elle peut cependant être diagnostiquée dès le plus jeune âge ou chez une personne plus âgée.

Des facteurs de risques environnementaux comme l'alimentation, le tabac, l'hygiène, ainsi qu'une prédisposition génétique seraient à l'origine de la maladie de Crohn. L'étiologie de cette pathologie et ses mécanismes n'étant pas totalement élucidés, l'objectif principal des traitements est d'atteindre une rémission sans corticothérapie la plus longue possible.

C'est une maladie chronique, qui évolue par des phases dites de « poussées » et de « rémissions ». La phase de poussée ou de crise, correspond à une maladie active avec retentissement physique sur le patient (symptômes digestifs, perte de poids, fièvre et fatigue intense…). Elle se traduit par l'utilisation en première intention de la corticothérapie.

Ce travail, illustré par l'analyse de quelques ordonnances, consiste à préciser quelle est la place de la corticothérapie dans la prise en charge de la maladie de Crohn, comment appréhender à l'officine la corticothérapie, et les conseils à donner aux patients grâce à la création de fiches conseils.

Le pharmacien d'officine est le seul professionnel de santé au courant des antécédents du patient et de tous les médicaments reçus grâce au Dossier Pharmaceutique. Il est aussi le professionnel de santé de premier recours, celui vers qui les patients se tournent en premier avant une consultation médicale. A travers ses connaissances, il a donc toutes les cartes en main pour guider au mieux le patient et pour lui offrir des conseils de qualité, que ce soit lors de la délivrance des corticoïdes, ou des autres traitements, lors de demande de compléments alimentaires, de conseils nutritionnels, d'automédication…

1. La maladie de Crohn

1.1. Le tube digestif

La maladie de Crohn fait partie des maladies chroniques inflammatoires du tube digestif avec les rectocolites hémorragiques (MICI) qui touchent le **tube digestif**, elle correspond à un **dysfonctionnement chronique inflammatoire** d'une partie du tube digestif modifiant le transport du bol alimentaire(1). Il convient de décrire rapidement les organes qui composent le tube digestif. Cette description succincte suivra l'ordre d'avancée du bol alimentaire lors de la digestion, nous commencerons par la bouche, puis l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin, enfin pour terminer nous dirons quelques mots à propos du rectum (figure 1). La digestion permet la diminution de la taille des matières nutritives pour améliorer leur absorption au niveau sanguin et lymphatique.

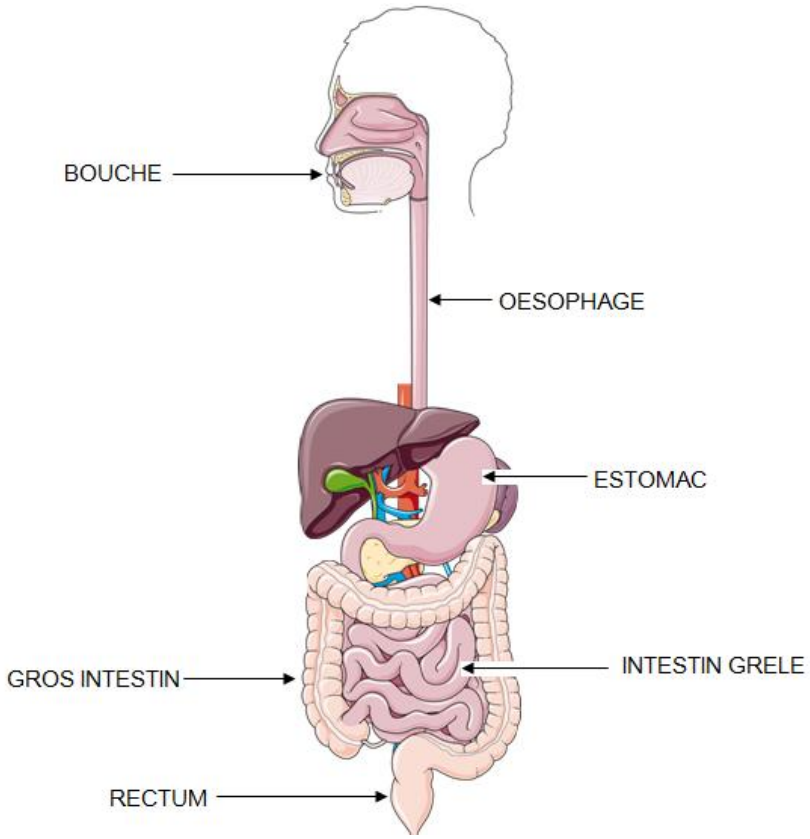


Figure 1 : le système digestif simplifié

1.1.1. La bouche

La bouche est une cavité qui se compose de 32 dents qui permettent par la mastication le **broyage** du bol alimentaire.

La **salive** produite par les glandes salivaires, et arrivant dans la bouche, permet **l'imprégnation d'enzymes** liées à la digestion dans le bol alimentaire. Ces enzymes sont des amylases, des lipases et des lysozymes, elles permettent la **prédigestion** de l'amidon, la **lubrification** et la **destruction** de certains germes présents dans les aliments. L'action de ces enzymes se poursuit lors du passage du bol alimentaire dans l'estomac.(2)

1.1.2. L'œsophage

L'œsophage est un organe de **transit** entre la bouche et l'estomac, il permet le passage entre ces deux organes du bol alimentaire. L'avancée est améliorée par la lubrification liée aux lipases et à la gravité. Aucune transformation des aliments n'est réalisée dans l'œsophage. (3)

1.1.3. L'estomac

L'estomac est une **poche acide** qui contient de nombreuses enzymes.

L'acidité de l'estomac est garantie grâce à la **pompe à proton** qui permet l'entrée d'acide chlorhydrique dans l'estomac. Cette acidité permet une meilleure activité des enzymes de l'estomac, en effet leur activité est optimisée lorsque le pH est égal à 2. De plus, l'acidité attaque les aliments qui vont alors pouvoir se dégrader, et diminuer leur taille. Et le pH acide contribue également à la destruction de germes non détruit par les enzymes buccales, on peut parler de stérilisation des aliments. (2)

Les **contractions stomacales** permettent le mélange des aliments avec le suc gastrique naturellement présents dans l'estomac, on ne parlera alors plus d'aliments mais de **chyme**.(2)

Ainsi, les enzymes, l'acidité et les contractions de l'estomac permettent le début de la digestion protéique et de l'hydrolyse des graisses.

L'estomac est aussi le lieu de synthèse du **facteur intrinsèque**, c'est plus précisément au niveau des cellules pariétales de la muqueuse gastrique que la synthèse est effectuée. Il permet la fixation de la **vitamine B12**, ce complexe sera absorbé dans la partie terminale de l'iléon.(3)

Lorsque cette première digestion est faite, l'estomac sert alors de zone de stockage en attendant que la **vidange gastrique** se fasse. Elle sera possible uniquement si la digestion dans les étages inférieurs est assez avancée, dans ce cas-là, le chyme passera dans la première partie de l'intestin grêle : le duodénum.(2)

1.1.4. L'intestin grêle

Il est constitué de trois parties, le **duodénum**, le **jéjunum** et **l'iléon**. Il mesure entre 5 et 7 mètres.

A la sortie de l'intestin grêle, le chyme est devenu le **chyle**, un liquide clair, contenant des fibres, des glucides complexes, des molécules et des nutriments.(2)

- Le duodénum

Le **duodénum** fait suite à l'estomac, il mesure environ 25 centimètres (selon l'étymologie, duodénum signifie douze travers de doigt), pour un diamètre de 3 cm. Il forme la partie fixe de l'intestin grêle.(4)

Le duodénum reçoit des sécrétions pancréatiques composées d'enzymes protéolytiques qui vont **digérer les protéines, les petits peptides et les acides aminés** qui seront plus tard portés vers le foie, une amylase pour la **digestion des saccharides** (eux aussi emmenés vers le foie ultérieurement) et une lipase pour celle des **triglycérides**.(2)

De plus, les voies biliaires envoient au duodénum des **sels biliaires** afin d'attaquer les triglycérides et de les fractionner, facilitant ainsi le travail des lipases. (2)

- Jéjunum et iléon

Le **jéjunum** est la deuxième partie de l'intestin grêle, il fait suite au duodénum et est suivi par **l'iléon**, il mesure environ 2 mètres et demi. Avec l'iléon, le jéjunum forme la plus grande partie de l'intestin grêle, la **partie mobile**. L'iléon mesure lui environ 3 mètres.(5)

Au niveau du jéjunum et de l'iléon, il y a sécrétion d'un **suc intestinal** non enzymatique, celui-ci permet une protection de la muqueuse ainsi qu'une meilleure hydrolyse. (2)

L'intestin grêle est formé de **nombreuses villosités**, ce qui permet d'augmenter la surface d'absorption. C'est au niveau de ces villosités que les enzymes spécifiques des entérocytes vont entrer en action pour permettre **l'absorption** puis l'utilisation par l'organisme.(6)

Dans le jéjunum, c'est les nutriments qui vont surtout être absorbés alors que dans l'iléon ce sont plutôt les vitamines sont seront absorbées, notamment la vitamine B12 dans sa partie terminale.(2)

Le jéjunum et l'iléon sont le siège de mouvements de **propulsion** permettant l'avancée dans le tube digestif du chyme. Ces mouvements sont régulés par l'avancée de la digestion dans les autres segments du tube digestif.

On observe également à ce niveau, **l'absorption passive de l'eau avec le sodium**.(3)

A la suite de l'iléon, le chyme devenu chyle passe dans le gros intestin (ou côlon) à travers le **caecum**, celui-ci permet d'éviter qu'il n'y ait un reflux de matière du gros intestin dans l'intestin grêle mais il possède également un rôle de protection de l'intestin grêle vis-à-vis de la flore bactérienne contenue dans le côlon.(2)

1.1.5. Le gros intestin

Le gros intestin ou **côlon** possède un diamètre plus large que l'intestin grêle, il est cependant plus court, avec une taille de 1,50 mètres environ, il suit un trajet dit « en cadre » (figure 1) en commençant par le côlon ascendant, suivi du côlon transverse puis descendant et enfin juste avant le rectum, se trouve le côlon sigmoïde.(7)

Le **microbiote** digestif est composé de micro-organismes commensaux vivant en symbiose avec le corps humain. Cette flore commensale du gros intestin permet la **digestion de la cellulose** mais elle empêche aussi le développement de pathogène au niveau du tube digestif en bloquant leur adhésion cela permet donc de limiter le risque infectieux, de plus, elle permet de **stimuler le système immunitaire**.(8)

Des **contractions** régulières permettent un large brassage ainsi que l'avancée et le stockage des selles.

C'est ici qu'à lieu la fin de la digestion, en effet le côlon est le siège déshydratation du chyle (résorption d'eau accompagnée d'électrolytes), ne laissant qu'environ 150g de selles pour 500ml de chyle.(2)

1.1.6. Le rectum

Le rectum est la partie terminale du tube digestif, il permet le stockage des selles avant **l'exonération**. Le stockage des selles se fait dans l'ampoule rectale, lorsque celle-ci se remplit, cela provoque une sensation de besoin. Alors, le sphincter anal interne se relâche et le sphincter anal externe se contracte. Lors de l'exonération, le sphincter externe se relâche et les selles entrent en contact avec l'extérieur.(3)

1.2. Epidémiologie

La cause de la maladie de Crohn n'étant pas totalement élucidée, l'étude de l'épidémiologie permet d'obtenir des informations supplémentaires sur les étiologies possibles.

La figure 2 cartographie l'incidence mondiale des MICI.

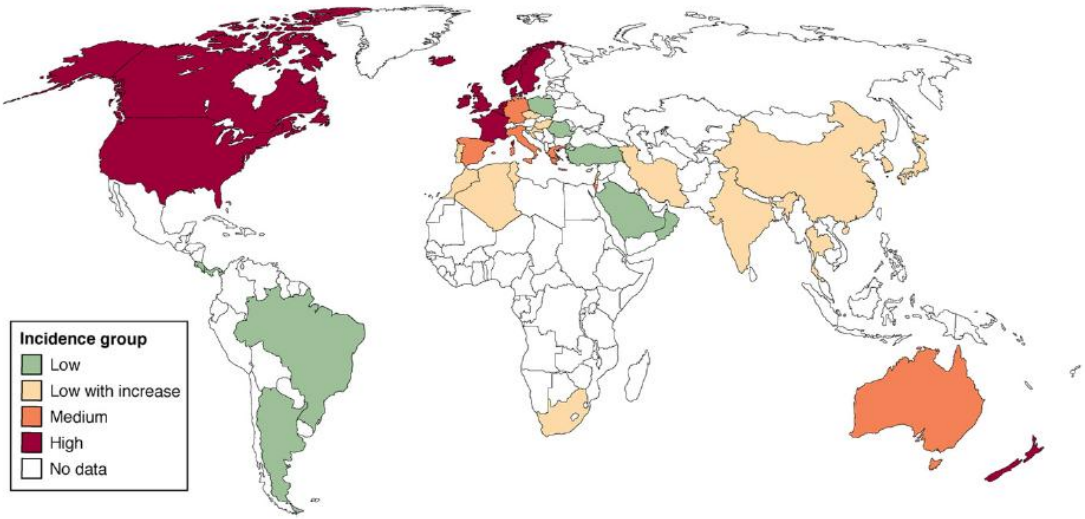


Figure 2 : incidence mondiale des MICI(9)

1.2.1. Monde (1)

A l'échelle du monde, la fréquence de la maladie de Crohn est supérieure dans les **pays du Nord et les pays industrialisés** que dans les pays du Sud. On note cependant une augmentation de la fréquence dans les pays émergent, c'est-à-dire les pays profitant de l'industrialisation et de l'occidentalisation pour changer de mode de vie et d'environnement. (9)

En Amérique du Nord, après une forte augmentation la fréquence tendrait plutôt à être stable. On compte ainsi 600 000 personnes atteintes. L'incidence (nombre de nouveaux cas rapporté à la population totale) est de 3,5 à 15,6, et la prévalence (nombre de cas au sein d'une population) est de 44 à 198 pour 100 000 habitants.

En Asie et Océanie, on note une émergence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. L'incidence et la prévalence restent inférieures aux pays du Nord et de

l'occident mais l'augmentation des cas est plus rapide d'un facteur 2,7. L'occidentalisation du style de vie comme la modification du régime alimentaire, la consommation de tabac et l'industrialisation, la pollution seraient autant de facteurs qui permettraient d'expliquer l'augmentation du nombre de cas au niveau mondial.(1) C'est notamment le cas dans le sud de l'Inde, où la maladie de Crohn n'était pas connue avant la mondialisation. Il faut cependant nuancer ces propos, cela peut s'expliquer aussi avec **l'amélioration des conditions sanitaires et du système de santé,** en effet le nombre de cas découvert a augmenté car la population a davantage accès à un système de soins efficace et de qualité, on peut donc aussi penser qu'avant la maladie de Crohn était sous-diagnostiquée. Au Japon et en Corée, le système de santé est plus ou moins similaire à celui retrouvé en Europe et en Amérique du Nord, le nombre de cas a été multiplié par 3 depuis 1990.

L'incidence de la maladie de Crohn reste faible en Australie et en Nouvelle-Zélande.

En Afrique, devant le nombre de pathologies intestinales (colites, tuberculoses intestinales…) et un système de soins médiocre, les données ne sont pas exploitables.

En Amérique du Sud, les chiffres du Panama et de l'Argentine montrent que la maladie de Crohn est presque inexistante.

On note donc une **incidence hétérogène à travers le monde** qui semble surtout augmenter dans les pays émergents, ouvert à l'occidentalisation et la mondialisation, ceci en parallèle de l'amélioration des conditions de vie de la population et d'un meilleur accès aux soins. Dans les pays du Nord, après une longue période d'augmentation de l'incidence, on note une stabilisation du nombre de nouveaux cas par an.

1.2.2. Europe

En Europe, le nombre de nouveaux cas par an est compris entre 2800 et 42 800. On compte environ 850 000 personnes atteintes.(1)

En Europe aussi un **gradient Nord / Sud** a été observé, en effet d'après une étude de 1996, les incidences les plus fortes ont été retrouvées en France et aux Pays-Bas

et la plus basse incidence a été retrouvée en Grèce. Il existe 80% de cas de maladie de Crohn en Europe du Nord qu'en Europe du Sud.(1)

L'évolution a été très spectaculaire passant d'un facteur 1 à un facteur 10 entre les années 1950 et 1980, cependant, aujourd'hui on note plutôt une **stabilisation** des chiffres, en corrélation avec les facteurs de l'environnement.(1)

1.2.3. France

En France les premières données collectées remontent à 1980, par une étude menée par l'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) et l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) dans le Nord Ouest de la France, a permis l'enregistrement de 20 ans de données montrant alors une incidence plus élevée en France que dans les autres pays d'Europe.(1)

Il est à noter l'existence sur le territoire français d'un **gradient Nord Sud**, l'incidence est plus importante dans le Nord que dans le Sud de la France.

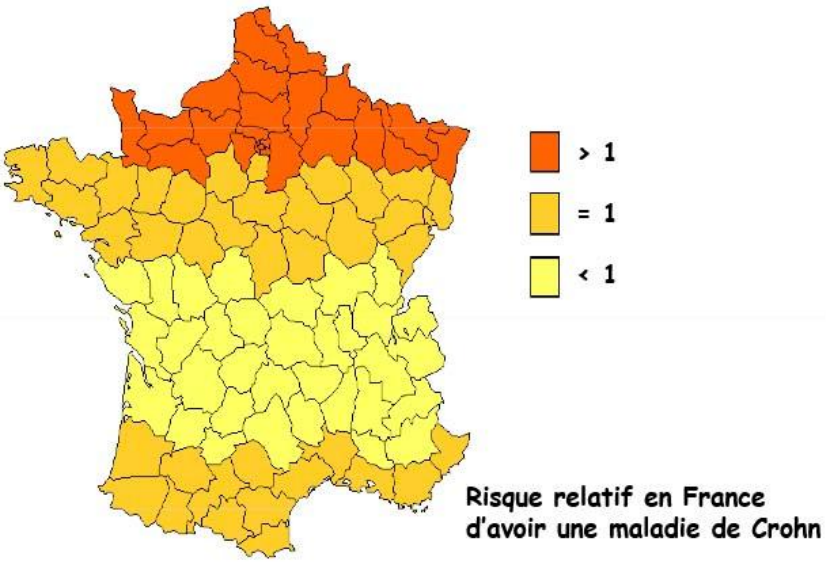


Figure 3 : risque relatif en France d'avoir une maladie de Crohn

Ainsi, selon cette étude, l'incidence est passée de 3,5 en 1990 à 5,2 en 2005. En 2005, le nombre de personnes atteintes était estimé à 60 000 personnes, il est aujourd'hui à 100 000 personnes.

Aujourd'hui, c'est 6 à 8 nouveaux cas découverts par jour et une prévalence d'environ 1 cas pour 1 000 habitants(1). L'augmentation puis la stabilisation serait expliquée par la présence continue de facteurs favorisant le développement de la maladie de Crohn

Il semblerait qu'en France, il existe un **sex ratio** pour les femmes de 1,2 et le pic de diagnostic serait entre 20 et 30ans.(10)

1.3. Etiologie

Bien que l'étiologie exacte de la maladie de Crohn ne soit pas totalement découverte, il existe aujourd'hui de nombreuses pistes mises en avant par de nombreuses recherches.

Elle est due à une multitude de **facteurs** qui mis au contact d'un certain **terrain** aboutit au développement de la maladie de Crohn. En effet lorsque les facteurs de prédisposition mis en cause sont pris individuellement, ils ne jouent aucun rôle dans le mécanisme de développement de la maladie de Crohn. C'est la combinaison de plusieurs facteurs qui mène au développement de la maladie. Ainsi, ces facteurs peuvent être utiles lors du diagnostic.

Ces facteurs de prédisposition mis en cause sont surtout des **facteurs génétiques** et **environnementaux** tels que l'alimentation, le tabagisme… L'hygiène et la **modification du microbiote** sont aussi des facteurs amenant à la maladie de Crohn.(11)

La figure 4 résume les différents facteurs impliqués dans la physiopathologie des MICI.

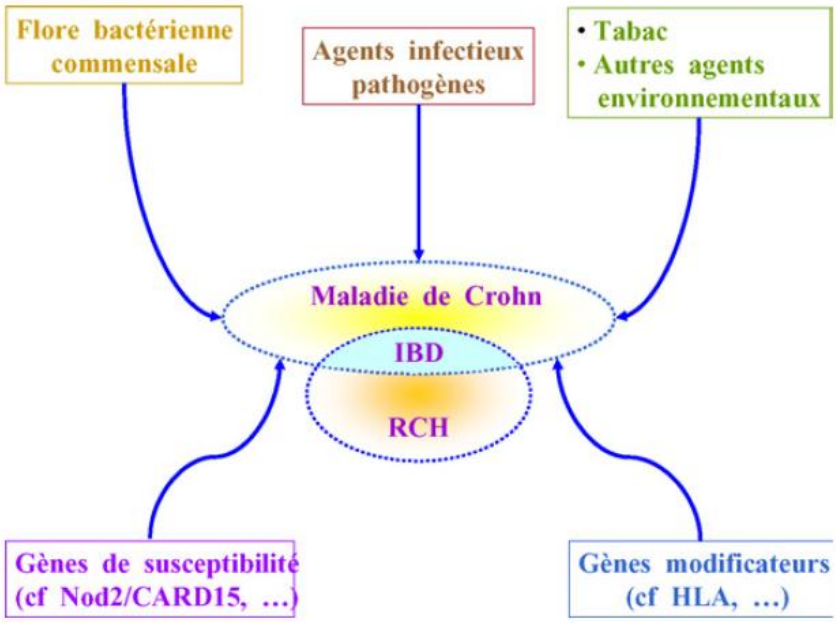


Figure 4 : les facteurs de prédisposition des MICI(11)

1.3.1. Facteurs de prédisposition génétiques

C'est en 2001 que des chercheurs Français et Américains ont identifié le gène **NOD2 / CARD15** comme étant un gène de susceptibilité de la maladie de Crohn. D'abord appelé NOD2 ce gène a ensuite était renommé CARD15(12), NOD2 pour Nucleotide Oligomerisation Domain 2 et CARD15 pour caspase recruitment Domain 15.

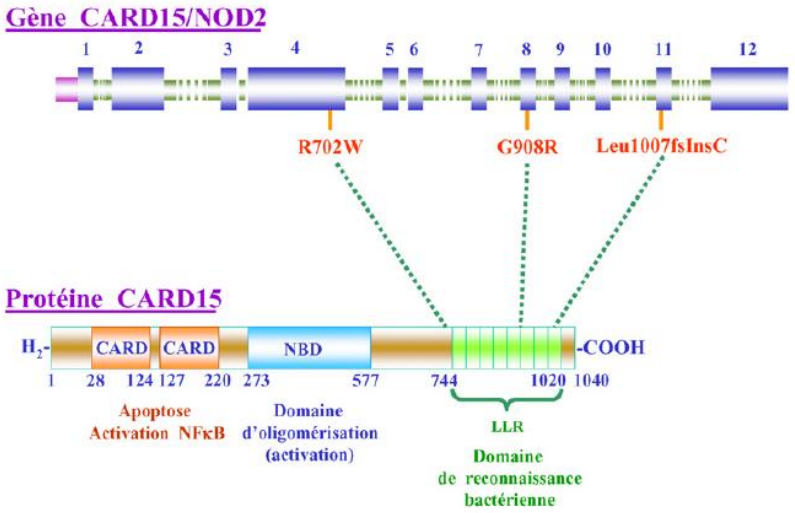


Figure 5 : Le gène CARD15 et la protéine CARD15(11)

Ce gène, situé sur le chromosome 6q12, est impliqué dans **l'immunité innée**. En effet, la protéine issue du gène permet la reconnaissance des bactéries par l'hôte et ainsi la réponse immune aux stimuli de la flore. La protéine est exprimée au niveau de cellules de l'immunité telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules épithéliales de l'intestin. Lorsqu'elle est activée, la protéine permet la sécrétion d'enzymes bactéricides comme l'α-défensine. Lors de la mutation du gène NOD2 / CARD15, il y a une perte de fonction de la protéine, il se produit donc une **exacerbation de la réponse immunitaire aux stimuli des bactéries de la flore intestinale.** (1,11)

Le gène NOD2 / CARD15 est impliqué dans **50%** des cas de maladie de Crohn alors qu'il est muté pour seulement 20% des sujets sains.(10)

La mutation du gène NOD2 / CARD15 pourrait avoir un rôle dans le développement des formes iléales, mais également dans les formes précoces et plus sténosantes, alors que dans les formes coliques, le génome tend à être identique à celui de la population saine.(1)

Cependant, il semblerait que d'autres facteurs interviennent dans le développement de la maladie de Crohn car les jumeaux monozygotes NOD2 / CARD15 muté ne sont pas atteints dans 20 à 62% des cas. De plus, il existe 8 à 10% de formes familiales, lorsqu'un parent est atteint, il y a 5,6% de risque pour les apparentés au premier degré (enfant, frère et sœur) d'être atteint, et si deux parents sont atteints, le risque monte à 36%.(1,10)

C'est pour cela que l'on parle de **gène de susceptibilité**, car la présence du gène n'est pas synonyme de développement de la maladie mais plutôt une **prédisposition** génétique, c'est-à-dire un risque de développer la maladie si le sujet est dans un environnement particulier, avec une flore intestinale particulière. Il s'agit donc d'une **interaction entre des prédispositions génétiques et un environnement particulier**.(1,10,11)

Depuis 2001, malgré la publication de nombreuses recherches (plus de 250), le rôle de la génétique est encore non totalement compris. Les recherches s'orientent maintenant davantage sur la **pharmacogénétique**, c'est-à-dire prévoir en fonction du génotype du malade la réponse et la tolérance à un traitement.(1,11)

La découverte de ce gène aura également permis de prendre conscience du rôle du microbiote intestinal dans la maladie de Crohn, les études ont fait apprécier l'importance des bactéries de la flore intestinale dans la physiopathologie de la maladie de Crohn.(12)

1.3.2. Facteurs de prédisposition environnementaux

Après les facteurs génétiques, abordons les facteurs de prédisposition environnementaux. Comme évoqué dans la partie consacrée à l'épidémiologie, l'incidence de la maladie est liée au **mode de vie** de la population étudiée.

C'est Monsieur Crohn et son équipe qui, au XXème siècle, ont décrit pour la première fois l'augmentation de la fréquence de la maladie de Crohn dans les pays industrialisés. Par la suite, de nombreuses recherches ont montré le rôle de facteurs environnementaux comme **l'alimentation**, les **pathologies intestinales**, la **contraception**, le **tabagisme**, **l'hygiène**.

- L'alimentation

Les aliments issus de notre régime alimentaire sont porteurs de nombreux **antigènes**, qui vont être captés par les bactéries de la flore intestinale et mis au contact du tube digestif créant ainsi des **réactions inflammatoires**. De nombreuses études ont pu montrer que la consommation de certains aliments augmente le risque de développer la maladie de Crohn. Dans toutes les études, la consommation de **saccharose** présent dans le sucre, les confiseries, les pâtisseries ou le soda a été décriée, en effet la probabilité que les sujets exposés au saccharose aient la maladie est multipliée par deux par rapport aux sujets n'étant pas exposés. La consommation de **fibres** et l'augmentation de la consommation de **graisses** a également été étudié, ce sont aussi des facteurs incriminés dans la physiopathologie de la maladie. A contrario, **l'eau** du robinet possède une relation inverse et diminue le risque de développer la maladie.(1)

- L'allaitement

L'allaitement est autant un **facteur protecteur** qu'un **facteur déclenchant** de la maladie de Crohn, en effet il possède un rôle bénéfique car l'enfant allaité profite de la **protection immunitaire** de sa mère par passage dans le lait maternel des molécules de l'immunité. Mais les **agents infectieux**, les **microparticules de pollution** industrielle passent également dans le lait maternel et confère au lait maternel un effet délétère autant que bénéfique.(13)

- Pathologies diverses

Concernant les **maladies intestinales**, il a été montré que l'appendicite pouvait être un signe d'entrée dans la maladie, certaines études décrivent même une augmentation du nombre de maladie de Crohn après appendicectomie, mais le mécanisme est encore très mal connu.

Les **infections néonatales** et celles de la petite enfance ont également un rôle, en effet les enfants ayant développé une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ont eu **quatre fois plus de maladies périnatales** notamment des gastro-entérites ou des diarrhées infectieuses. De plus, la prise d'antibiotique pour le traitement de ces infections a contribué à **modifier la flore commensale** intestinale qui joue également un rôle dans le développement de la maladie.(1,11,13)

- L'hygiène

L'amélioration de l'hygiène et la diminution de l'exposition aux agents microbiens pendant l'enfance concourent également au développement de MICI, ceci toujours dû à **l'appauvrissement du système immunitaire**. En effet, il semble que si la stimulation du système immunitaire chez l'enfant n'est pas assez forte, le système immunitaire peut dysfonctionner. Ceci est en corrélation avec l'augmentation du nombre des MICI au vingtième siècle, période où l'hygiène s'est considérablement améliorée avec l'eau potable filtrée, l'eau chaude, l'amélioration de l'hygiène domestique et des conditions sanitaires alimentaires.(1,11,13)

- Le tabac

Le rôle du tabac a été étudié dans de nombreuses études. Il en découle que le tabac **multiplie par 2 le risque de développer la maladie de Crohn** (10) par rapport à des non fumeurs, ce risque reste plus élevé jusqu'à 4 ans après l'arrêt du tabac (1). Lorsque la maladie de Crohn est liée au tabac, l'évolution est plus sévère et nécessite de recourir à la corticothérapie, aux immunomodulateurs, à la chirurgie.(14)

Même si le risque reste élevé pendant 4ans, des effets positifs à l'arrêt du tabac ont été retrouvés après seulement **une année de sevrage tabagique**. Il est à noter que **l'effet est indépendant du nombre de cigarettes fumées**, il est donc important de faire comprendre au patient l'importance de l'arrêt du tabac lors du diagnostic de la maladie de Crohn pour limiter les effets néfastes du tabac et augmenter les bénéfices attendus liés à l'abstinence.

- Contraception orale

Sur 10 études portant sur le rôle de la contraception orale dans le développement de la maladie de Crohn, 4 étaient positives. Le risque est augmenté de 1,46 point et dépend de la durée d'exposition et du dosage. De plus, la contraception joue un rôle dans l'évolution des lésions car elle favorise les lésions thrombotiques vasculaires gastro-intestinales.(1,15–17)

- Autres facteurs

D'autres facteurs de l'environnement pourraient être mis en cause dans la physiopathologie de la maladie de Crohn mais sont soumis à controverse, il s'agit notamment **d'agents pathogènes** comme *Mycobacterium paratuberculosis*.

Un débat existe aussi au sein de la communauté scientifique à propos du rôle du **stress** dans la maladie de Crohn, en effet il pourrait jouer un rôle dans le déclenchement et l'entretien de l'inflammation en **modifiant la perméabilité du tube digestif**.(1,18)

Il n'a pas été établi de lien entre la maladie de Crohn et la vaccination contre la rougeole ni avec la vaccination contre le BCG.

1.3.3. Rôle du microbiote

A la naissance, le nouveau né est dépourvu de bactéries, son enrichissement commence dès l'accouchement (lorsqu'il s'agit un accouchement par voie naturelle) et continue jusqu'à sa stabilisation vers l'âge de 2 ans.

Parmi les bactéries, on retrouve plus fréquemment des **firmicutes**, des espèces ***bacteroides actinobacteria***, et plus rarement des **entérobactéries** et **lactobacilles**.

Le microbiote d'un adulte sain est constitué de 10^{14}, il possède 4 propriétés majeures :

- La **régulation du métabolisme de l'hôte** en dégradant les substrats glucidiques pour les transformer en énergie.
- La flore intestinale possède un **rôle de barrière** en protégeant le tube digestif des bactéries pathogènes : formation d'un **film** à la surface de la paroi du tube digestif et **modification du pH** localement provoquant la mort des pathogènes.
- Le microbiote va également avoir des effets sur le **système immunitaire** et sa maturation, par sa réponse aux virus, bactéries, parasites, et également aux aliments.
- Via ses métabolites, le microbiote va pouvoir **communiquer avec l'hôte et intervenir dans l'activation de l'inflammation** et dans la croissance cellulaire.

Les arguments génétiques impliquant le microbiote dans le développement des MICI ont été expliqués précédemment. Le gène NOD2 provoque, lorsqu'il est muté, une **réponse immunitaire inadaptée** au contact du microbiote intestinal ; réponse non observée pour un individu porteur d'un microbiote identique.(1,11)

Des **arguments cliniques** viennent appuyer ces **arguments génétiques**, en effet, le principal siège de la maladie de Crohn est la région distale de l'iléon et le colon, et

c’est aussi la zone où la densité de bactéries est la plus élevée et de nombreuses études montrent le rôle du microbiote dans le processus de l’inflammation. (1)

Le microbiote joue un rôle dans la physiopathologie de la maladie de Crohn, les scientifiques ont alors étudié la composition de ce microbiote par méthode moléculaire car 70% des bactéries vivants dans l’iléon terminal et le colon ne sont pas cultivables. Les résultats montrent que 30% des bactéries retrouvées dans le microbiote d’un sujet atteint ne sont pas retrouvées chez un sujet sain, on note une diminution du nombre d’espèce notamment celles bénéfiques pour l’Homme. Ces études réalisées lors de phase de poussée et de rémission ont prouvé l’instabilité du microbiote des personnes atteintes de la MC. (1)

Une équipe de scientifique de l’Université de Cornell a mis en évidence un nouveau groupe de la bactérie Escherichia Coli (E. Coli) associé à la maladie de Crohn, un taux élevé de ces bactéries serait retrouvé dans les zones inflammatoires à la place des bactéries commensales.(19)

Facteurs de risque de la maladie de Crohn	**Génétiques**	Gène NOD2 / CARD15 muté
	Environnementaux	Alimentation riche en saccharose, graisse et fibres
		Pathologies intestinales durant l’enfance
		Amélioration des conditions d’hygiène
		Tabac
		Contraception orale
		Autres agents pathogènes
		Stress
	Microbiote	Dysbiose intestinale

Tableau 1 : Facteurs de risque de développer la maladie de Crohn

1.4. Symptomatologie

La maladie de Crohn apparaît généralement **entre 25 et 30 ans**, bien qu'il existe des formes pédiatriques et gériatriques. Ce n'est pas une maladie qui engage le pronostic vital mais elle altère la qualité de vie du malade. Elle évolue tout au long de la vie par périodes de poussées entrecoupées de périodes de rémission. L'entrée en période de poussées est marquée par l'apparition d'un **syndrome dysentérique** c'est-à-dire l'émission de selles liquides fréquente mais peu abondante, une fièvre, des douleurs abdominales, une asthénie, un amaigrissement mais on note également des manifestations extra-digestives.(1,18)

A long terme, on note généralement une **diminution de la fréquence des poussées après 15 années d'évolution**, la maladie ralentit dans le temps, les périodes de rémission sont plus longues et les périodes de poussées moins fréquentes. 25 ans après le diagnostic, le risque de passer en période de poussées est de 50%, ce risque persiste indéfiniment, c'est la raison pour laquelle on ne parle pas de guérison mais de rémission.(1)

Les traitements actuels permettent de **contrôler les poussées inflammatoires** et **d'éviter ainsi la chirurgie** à l'origine de nombreuses complications. La mortalité imputée à la maladie de Crohn est due aux formes étendues du grêle, à la dénutrition induite par défaut d'absorption, aux complications infectieuses post-chirurgicales et indirectement au cancer. Cependant, l'espérance de vie d'un patient atteint de la MC est très proche de celle d'une personne du même âge et du même sexe.(10,18)

1.4.1. Manifestations digestives

Dans les MICI, les manifestations digestives sont diverses en raison du grand nombre de partie du tube digestif pouvant être atteintes. En effet, la maladie de Crohn pouvant s'étendre de la bouche à l'anus, le nombre de régions touchées peut être important.(10)

A contrario dans la rectocolite hémorragique, seuls le rectum et le colon peuvent être atteints.

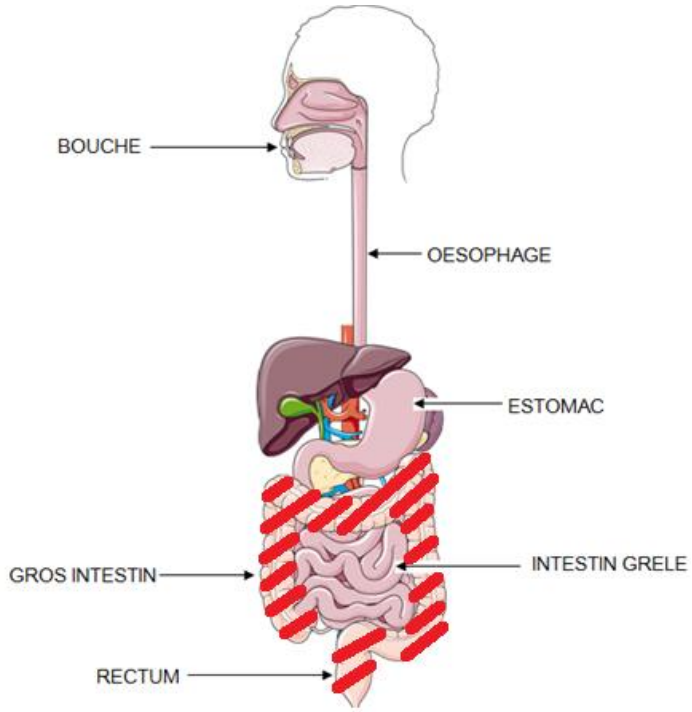


Figure 6 : localisation des lésions de la RCH

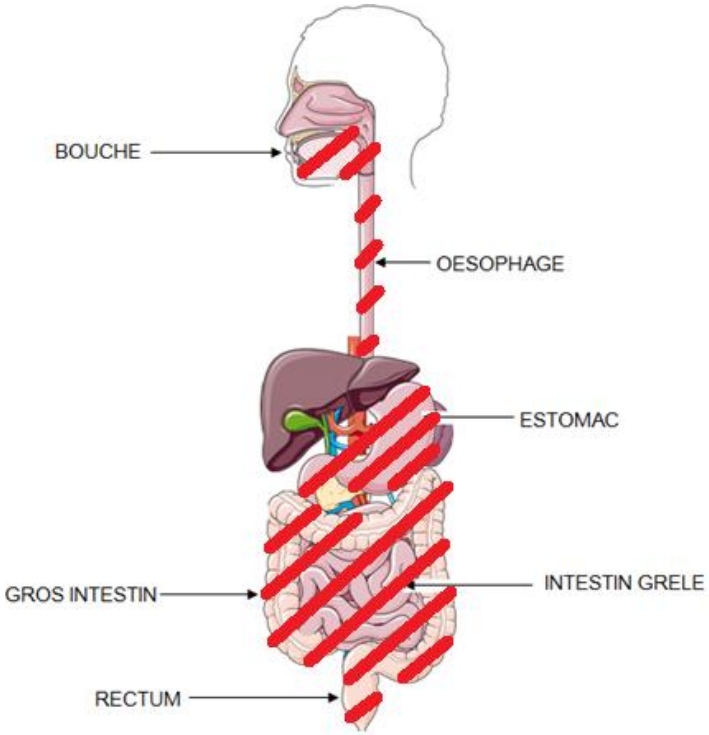


Figure 7 : principales localisations digestives de la maladie de Crohn

On retrouve majoritairement des **formes iléales pures** (environ 25%)(1) avec développement de **sténoses** et/ou de **fistules**, mais aussi des **formes coliques**

pures (35%) avec notamment des **lésions péri-anales** ou encore des formes iléo-coliques (20%) où à la fois le colon mais aussi l'iléon sont touchés provoquant de nombreux symptômes impactant la qualité de vie du patient, ces **formes mixtes** sont les plus handicapantes pour le malade. (1,10)

Les manifestations digestives hautes, quant à elle, modifient l'absorption des nutriments et sont donc à l'origine **d'altération de l'état nutritionnel**. Un mauvais état nutritionnel est responsable de carences menant à de possibles complications comme une asthénie, un amaigrissement, une anémie…

Lors de période de poussées, des molécules de l'inflammation sont recrutées par le tube digestif induisant des **lésions de la paroi intestinale**, dans un premier temps, il s'agit d'une simple érosion du tube digestif, si l'état persiste, la lésion gagne en profondeur conduisant à une ulcération puis à l'ulcère. Ce processus est à l'origine des **douleurs abdominales**. (1) La cicatrisation des tissus provoque une sténose de la partie concernée, le tissu devient alors fibrotique, il ne rempli plus le rôle qu'il devait tenir et le diamètre intestinal est largement diminué, ce qui donne lieu également aux **douleurs abdominales.** Lorsque le bol alimentaire traverse la zone cicatricielle, des **sensations de trop plein et un gonflement abdominal** sont ressentis par le patient.

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont les **diarrhées** et **douleurs abdominales,** la localisation de la douleur et son intensité dépendent de la localisation des lésions intestinales. Lorsque les lésions se situent au niveau de l'estomac et du duodénum, les douleurs sont centrées sur l'estomac et des vomissements sont possibles. Si c'est l'intestin grêle qui est touché alors le malade ressentira des douleurs post prandiales (après les repas) ainsi que des diarrhées. Concernant les atteintes du colon, elles provoquent de nombreuses diarrhées, parfois hémorragiques, mais également des douleurs. L'anus peut également être touché par les lésions inflammatoires, on retrouvera alors des **fissures**, des **fistules** ou encore des **abcès**.(18)

L'inflammation peut également causer des **fissures**, ces fissures correspondent à de petites plaies anales, elles sont douloureuses surtout au moment de l'exonération, et provoquent des saignements plus ou moins important.(18)

Des **fistules** peuvent également se former, ce sont des ouvertures dans la paroi du tube digestif permettant la communication entre le tube digestif et un autre organe. Ces fistules sont des complications et doivent être refermées par chirurgie(20) car il se produit un écoulement du liquide intestinal vers l'organe abouché. Le plus souvent la fistule se forme entre l'anus et l'extérieur laissant un liquide clair s'écouler sur les sous-vêtements.(18)

Des **abcès**, poches de pus reliées à l'anus ou à la partie interne de l'anus, peuvent également se former. S'ils ne se résorbent pas seuls ou à l'aide d'une antibiothérapie, il faudra recourir à une intervention chirurgicale pour éviter les douleurs, les gonflements ou encore la fièvre liés à leur présence.(18)

Un patient sur deux ne développera jamais de lésions anales, ou alors par épisodes passagers.

1.4.2. Manifestations extradigestives

Il existe des symptômes extradigestifs, c'est-à-dire qui n'ont pas de résonnance au niveau digestif, ce sont des signes généraux comme de la **fièvre**, une **asthénie**, ils peuvent atteindre différents organes, principalement les **articulations**, la **peau**, les **yeux** ou encore les **canaux biliaires**.

- Manifestations générales

Lors des poussées intenses, les molécules de l'inflammation, les douleurs et les défauts d'absorption induisent une **fatigue générale**. Le malade a de grands besoins de réserves de sommeil, la fatigabilité est importante au quotidien. Le temps de sommeil est augmenté la nuit et les envies de siestes sont fréquentes. Lorsque cet état s'installe, on parle de **fatigue chronique**, c'est souvent le cas lorsque l'activité inflammatoire persiste, il faut alors rechercher un dysfonctionnement des glandes surrénales, s'assurer qu'il n'y ait pas de tendance dépressive et veiller à ce que la fatigue ne soit pas due à un effet indésirable du traitement.(10)

- Manifestations articulaires

Au niveau **articulaire**, on retrouve souvent des douleurs situées aux **poignets**, **genoux, coudes, épaules** ou encore la **cheville**. L'articulation entre le sacrum et le bassin peut aussi être touchée, on parle de **sacro-iliite**. (18,21) Le développement de la MC peut engendrer une **spondylarthrite ankylosante**. Ces douleurs sont surtout effectives en période de poussées. Les traitements reposent sur la prise d'anti-inflammatoires tels que des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des COX-2 ou encore des anti-TNFα.(1) Cependant, l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas conseillé lorsque l'on est atteint de la MC en raison du risque ulcérogène des AINS.

- Manifestations cutanées

L'érythème noueux est la principale manifestation cutanée de la MC, il correspond à une inflammation du tissu adipeux sous-cutané et se caractérise par des nodules douloureux sous-cutanés de couleur rouge / violet (1,18,22,23). Des **aphtes** peuvent également se développer dans la cavité buccale des malades.

- Manifestations ophtalmologiques

On retrouve également des symptômes oculaires comme des **uvéites**, inflammation totale ou partielle de l'uvée, la cause de ces uvéites reste inconnue. Le diagnostic est réalisé par un ophtalmologiste en raison d'une possible baisse de l'acuité visuelle.(1,23,24)

- Manifestations biliaires

Des affections biliaires peuvent également survenir, des **cholangites** et **péricholangites**, c'est-à-dire une inflammation des voies biliaires pouvant en diminuer le diamètre et ainsi entraver la circulation de la bile du foie vers l'intestin. Les symptômes de la cholangite sont une jaunisse, des démangeaisons et une grande fatigue. L'acide ursodesoxycholique est le traitement principal de la cholangite.(1,18,25)

- Manifestations cardiovasculaires

Lors des poussées, on observe une **augmentation du risque thromboembolique**. En effet, les macrophages libèrent des composants de la coagulation perturbant ainsi la coagulation, les cytokines pro-inflammatoires sont capables d'activer la coagulation, responsable de thrombose veineuse profonde, d'embolies pulmonaires, de maladies ischémiques ou encore d'AVC.(1,10,26)

- Manifestations osseuses

En raison des troubles de l'absorption entraînant des carences nutritionnelles, de l'inflammation et de la prise de corticoïdes, des maladies métaboliques de l'os peuvent survenir, c'est le cas de **l'ostéopénie**. (1,10) C'est une étude menée sur 62 patients entre 2015 et 2016 au Brésil, sur des sujets qui avaient entre 20 et 40 ans qui a montré que les patients atteints de la maladie de Crohn avaient une prédisposition aux carences vitaminiques et minérales(27). Il faut alors éviter la prise de corticoïdes au long cours, et supplémenter le malade en calcium et vitamine D, l'usage des bisphosphonates est parfois nécessaire.

L'ensemble des symptômes est résumé dans le tableau 2.

Atteintes	Symptômes
Digestive	Douleurs abdominales Diarrhées, nausées, vomissements Sensation de trop plein, ballonnement Fissures, fistules, abcès
Générale	Fatigue Fièvre
Articulaire	Sacro-iliite Spondylarthrite ankylosante Douleurs articulaires
Cutanée	Erythème noueux Aphtose
Ophtalmologique	Uvéite
Biliaire	Cholangite Péricholangite
Cardiovasculaire	Risque thromboembolique
Osseuse	Ostéopénie

Tableau 2 : les symptômes de la MC

1.5. Diagnostic

L'annexe 1 comprend les recommandations de la société nationale française de gastro-entérologie au diagnostic de la MC.(28)

1.5.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic de la maladie de Crohn est évoqué lorsque le patient se plaint de **diarrhées plus de deux fois par jour pendant plus d'une semaine** et sans agent infectieux retrouvés, ces diarrhées peuvent être hémorragiques. Lorsque des **douleurs abdominales chroniques** surviennent, c'est-à-dire qu'elles perdurent pendant plus d'un mois, la MC peut également être évoquée.

Quand la maladie de Crohn s'active chez l'enfant, le médecin pourra noter une **cassure dans la courbe de croissance** de son patient. Ceci est causé par la mauvaise absorption des aliments qui provoque une mauvaise croissance à l'adolescence. Les patients atteints de la maladie de Crohn étant jeune auront donc une taille adulte plus petite que la moyenne sans que les parents soient petits.

1.5.2. Diagnostic biologique

Si le patient perçoit ses symptômes alors le médecin traitant doit mener une investigation approfondie. Dans un premier temps en faisant réaliser à son patient une prise de sang. Il faut alors mesurer le taux de **CRP** (protéine C réactive), protéine synthétisée par le foie pendant un épisode l'inflammation, elle est responsable du recrutement des cellules du système immunitaire comme les leucocytes pour la défense de l'organisme contre les pathogènes. Lors d'une période de crise de la maladie de Crohn, le taux de CRP va alors être augmenté.(18,29,30)

On observera également une **anémie** par carence en fer, en effet, l'absorption du fer est corrélée à l'absorption de la vitamine B12 au niveau de l'anse terminale de l'iléon. Et lorsque cette partie du tube digestif est atteinte par l'inflammation, la **vitamine B12** est moins absorbée voire plus du tout, il en est de même pour le fer. C'est ce qui explique que les patients ressentent une fatigue, une perte d'appétit et une perte de poids sans pour autant pouvoir l'expliquer.(18)

Le gastroentérologue devra également demander une **coproculture** et un **examen parasitologique des selles**, à la recherche d'un diagnostic différentiel. Il est donc conseillé de rechercher les toxines de ***Clostridium difficile***, des traces du cytomégalovirus, de *Shigella* ou encore de *Yersinia*. La maladie de Crohn ne devra également pas être confondue avec une ulcération intestinale dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ni avec une tuberculose intestinale et encore moins avec une amibiase.(10,31)

Un dosage de la **calprotectine fécale**, mesure de l'infiltration muqueuse digestive par les polynucléaires neutrophiles, doit être réalisé. La calprotectine est une protéine à action antimicrobienne présente dans les granules des polynucléaires neutrophiles, en cas de troubles de la perméabilité, les granulocytes vont relarguer

leur contenu dans la lumière intestinale et les protéines vont donc se mélanger au contenu intestinal. Ce marqueur est donc directement corrélé à l'activité de la maladie, il est notamment utilisé pour mesurer la réponse au traitement. En plus, cet examen possède l'avantage de ne pas être invasif, il s'agit simplement de la mesure de la calprotectine dans les selles du patient. (21,32) Les valeurs de la calprotectine fécale sont considérées comme normales lorsqu'elles sont inférieures à 50µg/g de selles, au-delà des investigations supplémentaires doivent être menées.(33,34)

A ce jour, de nouveaux marqueurs permettent de diagnostiquer la maladie de Crohn, ce sont des **marqueurs sérologiques**, ils sont utilisés en clinique pour prédire le développement de la maladie et la prévenir. Ils sont également utiles en pédiatrie car ils sont peu invasifs, il suffit de faire une prise de sang. On recherche notamment les anticorps anti-*saccharomyces cerevisiae* (**ASCA**) présents pour environ 70% des MC et les anticorps périnucléaires anticytoplasme (**ANCA**) qui permettent le diagnostic différentiel entre MC et RCH. (1,28,32)

1.5.3. Diagnostic endoscopique

Avec ces éléments en main, le médecin doit orienter son patient vers un **gastroentérologue** qui pourra mener des **examens endoscopiques** à la recherche du bon diagnostic. Le diagnostic ne pourra être posé qu'après confrontation de tous les éléments cliniques, biologiques et radiologiques.

Les éléments radiologiques sont souvent découverts lors d'un **scanner** ou d'un **entéro-IRM**. C'est un outil de qualité qui permet de faire un bilan d'extension de la maladie à la recherche de l'atteinte du grêle, il permet la localisation de l'inflammation et des lésions, de vérifier l'absence de complications, il est également très important pour le suivi des patients.(10)

Pour étayer le diagnostic, le gastroentérologue doit également réaliser **une coloscopie**, c'est un examen endoscopique qui permet la visualisation des parois du colon par l'intermédiaire d'une sonde insérée dans l'anus que l'on fait remonter dans le tube digestif. La coloscopie permet de **confirmer le diagnostic** et de réaliser des **biopsies** dans les zones saines et dans les zones atteintes. Elle permet également

de détecter avec précisions des ulcérations, sténoses et fistules qui pourraient s'être développées. Des pseudo-polypes peuvent être visualisés, ils sont les témoins d'une maladie ancienne. Une atteinte haute du tube digestif est possible, elle est évoquée lors d'ulcérations œsophagiennes, gastriques ou duodénales, le gastroentérologue réalise donc une **endoscopie oeso-gastro-duodénale**.(10,28,30)

C'est donc à la **confrontation des résultats** de tous ces examens que le diagnostic de la maladie de Crohn va être posé.(18) On comprend donc facilement le retard au diagnostic, le temps entre les premiers symptômes, la consultation du médecin traitant, puis du gastro-entérologue, la réalisation des examens et le diagnostic peut être très long. Le **retard au diagnostic** conditionne la prise en charge de la maladie de Crohn, plus la maladie est diagnostiquée tôt plus le risque de recourir à la chirurgie est faible.

1.6. Classification

Les éléments de diagnostic décrit précédemment ont permis de créer une classification de la maladie. Cette classification permet d'homogénéiser le langage médical et scientifique.

1.6.1. Classifications

C'est la **classification de Montreal** qui a été principalement retenue, elle prend en compte **l'âge au diagnostic, la localisation et le type de lésions entraînées**. Pour l'âge, trois tranches ont été créées séparant ainsi les formes pédiatriques apparaissant avant 17 ans, les formes de l'adulte jeune entre 17 et 40 ans et les formes plus rares de la personne âgée après 40 ans. Ce critère est essentiel car la clinique et l'évolution de la maladie diffèrent en fonction de l'âge au diagnostic, les formes pédiatriques ont généralement une localisation plus vaste alors que les personnes plus âgées souffrent davantage de coliques, avec des formes qui

évoluent moins et sont moins handicapantes. Trois principales zones du tube digestif ont été mises en avant pour la classification, une localisation iléale pure, une colique pure et une zone iléo-colique, il existe également une catégorie pour les formes digestives hautes. Quant aux lésions laissées par la maladie, on retiendra : pas de lésions remarquables, les sténoses, les fistules et les lésions péri-anales.(1,35,36)

Il existe également d'autres classifications, comme la classification de Paris qui est plus détaillée et qui inclut le critère de la croissance des malades. D'autres classifications prennent en compte les manifestations extra-digestives.

Le tableau 3 résume les critères des classifications de Montreal et de Paris.

	Montréal	Paris
Âge au diagnostic	A1 : < 17 ans	A1a : < 10 ans
	A2 : 17-40 ans	A1b : 10-17 ans
	A3 : > 40 ans	A2 : 17-40 ans
		A3 : > 40 ans
Localisation	L1 : iléon +/– cœcum	L1 : 1/3 distal de l'iléon +/– cœcum
	L2 : côlon seul	L2 : côlon seul
	L3 : iléon et côlon	L3 : iléon et côlon
	L4 : tube digestif haut*	L4a : tube digestif au-dessus du Treitz*
		L4b : jéjunum et/ou 2/3 proximal de l'iléon*
Évolution	B1 : inflammatoire	B1 : inflammatoire
	B2 : sténosante	B2 : sténosante
	B3 : fistulisante	B3 : fistulisante
	P : maladie périnéale	B2B3 : sténosante ET fistulisant, en un ou plusiuers sites et au cours de la maladie
		P : maladie périnéale
Croissance	–	G0 : pas de retard de croissance
		G1 : retard de croissance

* Les classifications L4 peuvent coexister avec les classifications L1, L2 ou L3

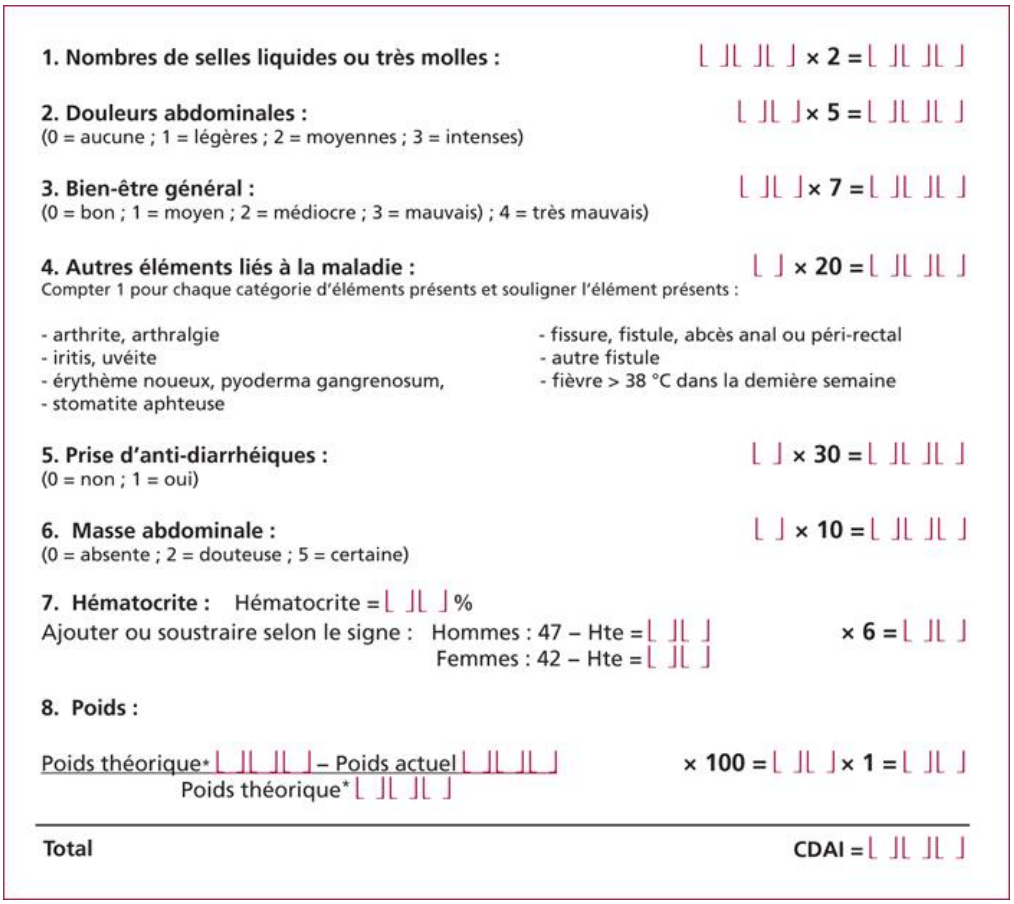
Tableau 3 : Classifications de Montreal et de Paris pour la MC (36)

1.6.2. Score CDAI

Le calcul du **CDAI, Crohn's Disease Activity Index**, permet de mesurer **l'activité** et **l'évolutivité** de la maladie. En fonction des critères comme le poids, le poids idéal, le sexe, le nombre de selles non moulées par semaine, les douleurs abdominales ressenties, le bien-être général, l'utilisation de médicament anti-diarrhéique, l'hématocrite et les symptômes extra-digestifs, un score va être établi.

- Score CDAI inférieur à 150 : le sujet est considéré en rémission,
- Score CDAI compris entre 150 et 200 : période de poussée légère,
- Score CDAI entre 220 et 450 : poussée modérée,
- Score CDAI supérieur à 450. : poussée sévère

De plus, le CDAI permet **d'évaluer la réponse à un traitement**, en effet, en le calculant avant d'instaurer un nouveau traitement et après l'instauration, on considèrera que le malade répond au traitement s'il y a une différence d'au moins 150 points entre les deux calculs. La figure 8 représente le calcul du CDAI.(37)



1. Nombres de selles liquides ou très molles : ⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋ × 2 = ⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋

2. Douleurs abdominales : ⌊ ⌋⌊ ⌋ × 5 = ⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋
(0 = aucune ; 1 = légères ; 2 = moyennes ; 3 = intenses)

3. Bien-être général : ⌊ ⌋⌊ ⌋ × 7 = ⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋
(0 = bon ; 1 = moyen ; 2 = médiocre ; 3 = mauvais) ; 4 = très mauvais)

4. Autres éléments liés à la maladie : ⌊ ⌋ × 20 = ⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋
Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présents :

- arthrite, arthralgie
- iritis, uvéite
- érythème noueux, pyoderma gangrenosum,
- stomatite aphteuse
- fissure, fistule, abcès anal ou péri-rectal
- autre fistule
- fièvre > 38 °C dans la demière semaine

5. Prise d'anti-diarrhéiques : ⌊ ⌋ × 30 = ⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋
(0 = non ; 1 = oui)

6. Masse abdominale : ⌊ ⌋ × 10 = ⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋
(0 = absente ; 2 = douteuse ; 5 = certaine)

7. Hématocrite : Hématocrite = ⌊ ⌋⌊ ⌋ %
Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : 47 – Hte = ⌊ ⌋⌊ ⌋ × 6 = ⌊ ⌋⌊ ⌋
Femmes : 42 – Hte = ⌊ ⌋⌊ ⌋

8. Poids :

$$\frac{\text{Poids théorique}^* \lfloor \rfloor\lfloor \rfloor\lfloor \rfloor - \text{Poids actuel} \lfloor \rfloor\lfloor \rfloor\lfloor \rfloor}{\text{Poids théorique}^* \lfloor \rfloor\lfloor \rfloor\lfloor \rfloor} \times 100 = \lfloor \rfloor\lfloor \rfloor \times 1 = \lfloor \rfloor\lfloor \rfloor$$

Total CDAI = ⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋

Figure 8 : Calcul du CDAI (38,39)

1.7. Complications

Les **sténoses** et **fistules** que nous avons décrites précédemment sont les premières complications dues à la maladie de Crohn. Elles doivent être évitées et prises en charge car elles sont à l'origine d'autres complications, dont certaines dues aux conséquences de la chirurgie, d'autres aux conséquences de leur présence.

- Dues à la chirurgie

Les principales complications de la maladie de Crohn sont des conséquences de la **chirurgie réparatrice des sténoses et fistules**. Une chirurgie digestive est entreprise dès lors qu'une sténose ou qu'une fistule est symptomatique, la partie touchée de l'intestin est alors retirée. Ce qui peut entraîner un syndrome du grêle court (diarrhées, malabsorption, dilatation intestinale, diminution de la motilité intestinale), une diarrhée hydroélectrolytique, une diarrhée avec malabsorption, ou encore des troubles biliaires avec formation de lithiase par diminution des sels biliaires.(18,40)

- Dues aux symptômes digestifs

Une **perforation du tube digestif** peut également survenir chez certains patients, en effet les parois du tube digestif étant fragilisées, elles peuvent se fissurer ou bien se rompre. Ce risque est encore plus augmenté lorsque l'intestin du malade comporte des zones de sténoses qui peuvent provoquer des occlusions. Ces ruptures du tube digestif sont très graves et peuvent conduire à des infections telles que péritonite ou abcès.(41) La **péritonite** est une inflammation du péritoine, elle peut engager le pronostic vital à cause du **risque de septicémie**, c'est pour cela qu'elle doit être prise en charge en urgence. Le traitement de la péritonite dans le cadre de la maladie de Crohn repose sur une hospitalisation avec antibiothérapie et une intervention chirurgicale pour retirer le foyer infectieux.(42) Si un abcès se forme au niveau de la paroi intestinale, il faut alors hospitaliser le patient et le traiter par antibiothérapie par voie intraveineuse associée à un drainage du pus accumulé.(43)

- Dues aux lésions dysplasiques

Il existe également un autre risque découlant du développement de la maladie de Crohn, c'est l'augmentation du **risque de cancer de l'intestin**. La formation du processus cancéreux se fait en plusieurs étapes, d'abord avec l'inflammation du tube digestif qui va procurer un terrain favorable au développement de dysplasies et permettre l'enchaînement redouté : **inflammation / dysplasie / cancer.**(10)

Le risque cumulatif de développer un adénocarcinome de l'intestin grêle est augmenté de 2,2% après dix années d'évolution, il peut augmenter encore si plus de 50% de la surface est touchée et s'il existe des antécédents dans la famille.(1,18) Il touche souvent les **adultes jeunes**, se localise au niveau de **l'iléon** et son **diagnostic est difficile** et il est souvent découvert à un stade avancé. Le cancer du colorectal est également à craindre lorsque la personne atteinte souffre d'une forme colique, il est donc très important de **surveiller les sténoses** coliques qui peuvent être à la fois des complications de la maladie de Crohn mais aussi un signe de cancer colorectal, de même pour les sténoses anales.(1)

Les MICI peuvent ainsi engendrer **0,4% des cancers intestinaux** (ce qui reste une faible proportion). C'est pour ces raisons aussi qu'une **surveillance endoscopique** des lésions dues à la maladie de Crohn doit se faire régulièrement. Après huit années d'évolution, une coloscopie avec chromo-endoscopie et biopsies étagées est conseillée afin de diagnostiquer d'éventuelles dysplasies. A ce jour, le risque d'être atteint de Crohn et de développer un cancer est en diminution grâce à un meilleur contrôle de l'inflammation et à une meilleure surveillance.(10,18)

2. Les traitements de la maladie de Crohn

Les traitements de la maladie de Crohn sont divers et variés, ils sont différents en fonction de leur utilisation, **traitement de fond** et **traitement de la crise**. Le traitement de fond est un traitement de longue durée, il est continué, s'il est bien supporté par le patient, tout le temps de la rémission du patient. Si une crise survient, il faudra alors soit modifier la posologie, soit débuter un traitement de la crise et procéder à un changement pour le traitement de fond. Lorsque le traitement n'est plus toléré par le patient, des effets indésirables apparaissent, symptomatiques ou non, il faut alors le changer.(44)

L'objectif des traitements des MICI est double, il faut à court terme **mettre fin à la crise,** c'est le rôle des traitements d'attaque, et à long terme **obtenir une rémission profonde et durable** avec une absence de symptômes, c'est le rôle des traitements de fond. Plus la rémission va durer longtemps, plus le taux d'inflammation sera bas et plus les lésions auront le temps de cicatriser complètement, ce qui permet au patient d'avoir une **qualité de vie** comparable à des personnes non malades. Les traitements médicamenteux permettent également de **diminuer les recours à la chirurgie** qui ne doit être utilisée qu'en ultime recours en raison des risques encourus, nous y reviendrons plus tard. Les traitements devront donc être débutés le plus tôt possible lors d'une crise afin de limiter les lésions de la muqueuse intestinale, d'éviter les complications évoquées précédemment comme des sténoses ou des fistules, mais aussi pour ne pas altérer la qualité de vie du patient.

2.1. Les corticoïdes

2.1.1. Place de la corticothérapie dans la maladie de Crohn

Les corticoïdes sont des **anti-inflammatoires stéroïdiens**, ils sont utilisés pour enrayer les crises inflammatoires de la maladie de Crohn, ce sont donc des **traitements d'attaque**. Tous les patients atteints de la maladie de Crohn auront au moins une prescription de corticoïdes durant leur vie avec la maladie.

L'annexe 2 liste les recommandations du GETAID (Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif) d'indication et de suivi des corticoïdes. (45)

a. Les molécules utilisées

Les corticoïdes sont synthétisés de manière naturelle dans le corps humain par les **glandes surrénales**, il en existe deux types : les glucocorticoïdes dont le chef de fil est le **cortisol**, ils ont une activité anti-inflammatoire et les minéralocorticoïdes représentés principalement par l'aldostérone avec un rôle dans le métabolisme hydrosodé et dans la régulation du système rénine-angiotensine permettant la régulation de la tension artérielle. Nous ne parlerons ici que des **glucocorticoïdes**, même si par abus de langage le terme « corticoïdes » est souvent utilisé.

Le tableau 4 reprend les corticoïdes utilisés en fonction de la localisation de l'atteinte et de son intensité. (30,44)

Atteinte	Intensité	Type de corticoïde utilisé
Etendue du grêle	Modérée à sévère	Action systémique per os
Iléocaecale	Légère	Action locale per os
	Modérée	Action locale per os ou action systémique per os
	Sévère	Action systémique per os
Colique	Toute intensité	Action systémique per os
Rectale	Toute intensité	Action locale voie rectale

Tableau 4 : utilisation des différents corticoïdes pour le traitement de la maladie de Crohn

i. Corticoïdes d'action systémique

Les molécules les plus utilisées par les gastro-entérologues sont **l'hydrocortisone**, la **prednisone**, la **prednisolone**, ce sont des corticoïdes d'action systémique, elles sont utilisées par voie orale lors de crises modérées à sévères (tableau 4). La méthylprednisolone par voie intraveineuse n'est pas indiquée dans la maladie de Crohn.(40,46)

On instaurera donc le corticoïde à une **forte posologie à 1mg/kg** de poids corporel qu'on appelle dose d'attaque puis il faudra diminuer régulièrement la posologie lorsque l'inflammation semblera maîtrisée. On appréciera l'inflammation en dosant régulièrement la **CRP** (protéine C réactive, principale protéine marqueur de l'inflammation).(46)

ii. Corticoïdes d'action locale

- Per os

Il existe des corticoïdes d'action locale **par voie orale**, comme le **budésonide**, après absorption au niveau de l'iléon et du colon ascendant, sa **faible biodisponibilité** (quantité disponible au site d'action) fait que seulement 2% de la quantité de budésonide absorbé sera actif au niveau systémique. Le budésonide ne sera donc utilisé que pour des **formes iléocoliques droites légères à modérées** car il aura une **action locale efficace** (cf Tableau 4)(10,45).

Le budésonide est disponible dans des gélules de 3mg (ENTOCORT® MIKICORT®), la posologie recommandée en cas de crise est de **3 gélules (soit 9 mg) le matin pendant 2 à 4 semaines**, on effectuera par la suite une diminution progressive de la dose pour avoir un maintien d'efficacité et non pas un effet rebond.(45)

- Voie rectale

Il existe également des corticoïdes d'action locale administrés par **voie rectale**, **bétaméthasone** (BETNESOL®) et **hydrocortisone** (COLOFOAM®), elles sont

utilisés par voie rectale pour les **atteintes coliques gauche et/ou rectales** de la maladie de Crohn.(30) Ces présentations sont présentées sous forme de lavement à réaliser **une fois par jour le soir** au moment du coucher pendant une période de 2 à 3 semaines.(47)

L'arbre décisionnel résume l'utilisation des corticoïdes et la maladie de Crohn (figure 9).

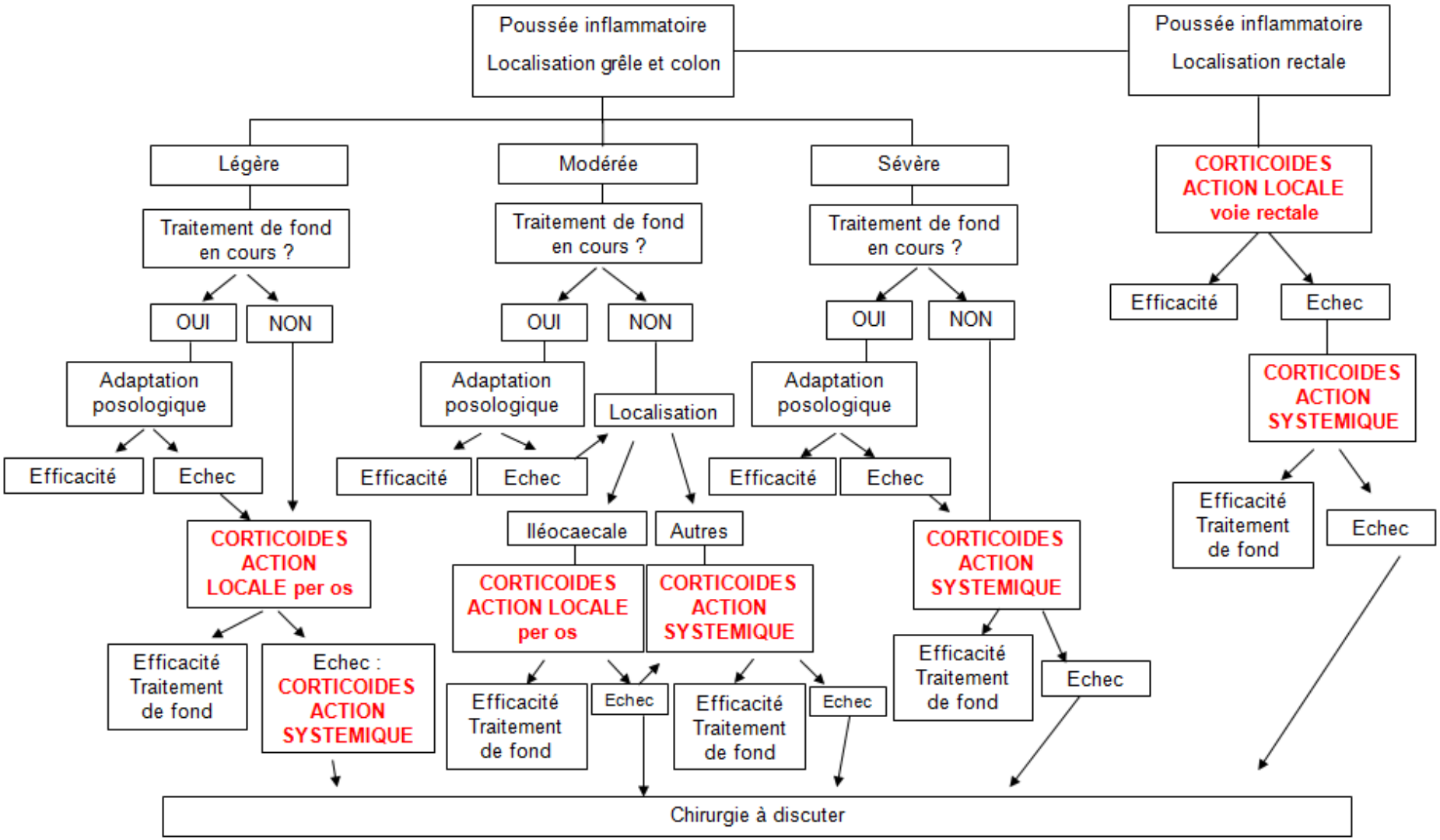


Figure 9: arbre décisionnel corticoïdes et maladie de Crohn

b. Mode d'action, instauration, décroissance

iii. Mécanisme d'action

C'est la **forme libre circulante** des corticoïdes qui va conférer à la molécule son **activité anti-inflammatoire** et **immunomodulatrice**. Les corticoïdes vont inhiber la transcription de nombreuses cytokines médiatrices de l'inflammation telles que **l'interleukine (IL) 1, 3, 4, 5, 6 et 8,** mais également le **TNFα**, et **l'interferon γ (IFNγ),** ces cytokines n'exerceront alors plus leur rôle de le processus et le maintien de l'inflammation. La synthèse de la lipocortine au niveau des leucocytes va provoquer une diminution de la synthèse d'acide arachidonique (molécule dont dérivent de nombreux facteurs inflammatoires), on aura alors une **inhibition de la synthèse de prostaglandines, de leucotriènes** et également de facteurs activateur des plaquettes. Par leur action à tous ces niveaux, les corticoïdes vont empêcher la migration des leucocytes, modifier les fonctions des polynucléaires, des mastocytes, des lymphocytes T et B et des macrophages, ils suppriment également les facteurs de la réponse inflammatoire.(46)

La figure 10 synthétise les différents mécanismes d'action des corticoïdes.

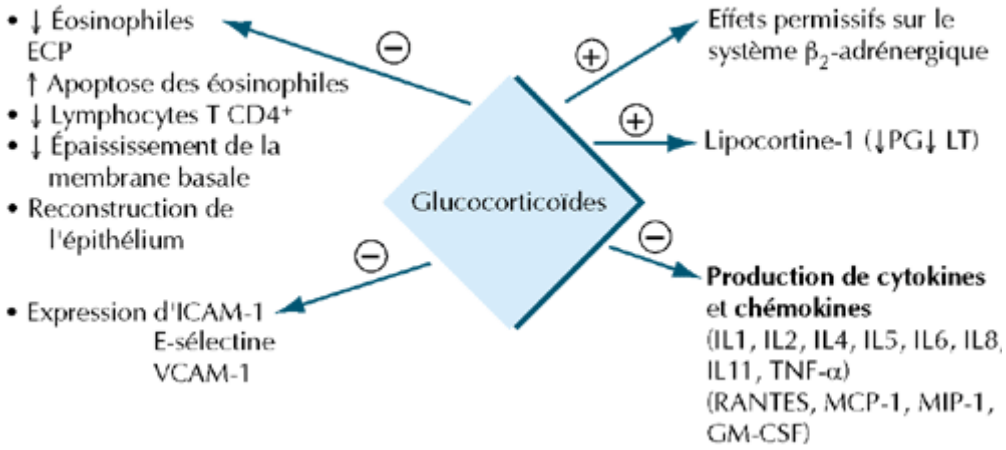


Figure 10 : mécanisme d'action des corticoïdes(48)

Les propriétés suivantes des corticoïdes sont sources d'effets indésirables.

La **baisse de la production de cortisol endogène** (due à la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) pourra provoquer un amaigrissement avec fatigue générale et fatigabilité (la fatigabilité se traduit par une fatigue excessive du à un effort, une activité qui d'ordinaire ne n'en cause pas autant), des douleurs musculaires et articulaires, une hypotension, des troubles digestifs, une hypoglycémie, hyponatrémie, hyperkaliémie, une anémie, ou encore une hypercalcémie. Ces effets sont d'autant plus marqués si le corticoïde est utilisé à **forte dose pendant une longue période**. Cet état **d'insuffisance surrénalienne corticotrope** est permanent et le patient devra être traité par hydrocortisone pour le reste de sa vie. (49)

La cortisone va causer des **modifications au niveau hépatique** conduisant à une **hyperglycémie** (50), elle est également responsable de la **modification de la répartition des graisses.** La cortisone va également avoir un effet minéralocorticoïde en augmentant la réabsorption de sodium et l'excrétion de potassium, à l'origine d'un phénomène de **rétention hydrosodée**, on observera également une **diminution des réserves de calcium**, une consommation plus importante des protéines absorbées et des effets sur le système nerveux central pouvant causer des **troubles du comportement**. Nous verrons toutes les conséquences de ces propriétés dans le chapitre des effets indésirables.(46)

La **posologie** utilisée doit être **soigneusement déterminée**, elle ne doit pas être sous-évaluée au risque d'être inefficace, ni surévaluée au risque de causer de nombreux effets indésirables et donner lieu à une dépendance. Une dose est considérée comme forte lorsqu'elle est de 1mg/kg/jour, moyenne pour 0,5mg/kg/j et faible pour 0,1mg/kg/jour. (46)

iv. Instauration

En pratique, on commence par instaurer une **dose d'attaque forte** jusqu'à l'obtention d'une maîtrise de l'inflammation puis **on diminue par palier** régulièrement. La dose sera établie en appréciant la **balance bénéfice / risque**, pour atteindre une efficacité maximale en ayant un minimum d'effets indésirables,

d'abord en 1 à 2 prises par jour pendant quelques jours voire semaines puis en 1 prise matinale.(46,51)

Lors de la première prescription, il faut instaurer un **suivi régulier** du patient pour vérifier l'absence d'apparition d'effets indésirables, pour éviter toute rupture thérapeutique la prescription doit être rédigée pour plusieurs mois, la décroissance devra être planifiée, l'absence de contre-indications et d'interactions médicamenteuses doit être également vérifiée.(51)

v. Décroissance

La décroissance des doses a lieu **après le traitement d'attaque** lorsque la **pathologie et l'inflammation sont maîtrisées** et lorsque le patient ne prend plus qu'une dose matinale. Pendant cette décroissance, une grande surveillance du patient pour éviter un effet rebond ou un syndrome de sevrage est alors nécessaire.

- Effet rebond

L'effet rebond est un phénomène qui se produit lors de **l'arrêt trop brutal** de traitement comme les corticoïdes, il en résulte un **rebond de l'inflammation** (d'où son nom), les symptômes vont donc réapparaître mais avec une intensité supérieure, de plus un arrêt trop brutal pourrait mener à une insuffisance surrénalienne. (40,49)

En effet, lors de la prise de cortisone, les surrénales n'ont plus besoin de produire de cortisone endogène, et se mettent donc au repos. La reprise de leur activité se fait progressivement lors de l'arrêt de l'apport exogène en cortisone, un arrêt brutal de la corticothérapie ne permettrait pas cette reprise en douceur et viendrait créer un « manque » de cortisone. Cette insuffisance corticotrope se traduit par une fatigue excessive, une anorexie avec perte de poids… Si un tel événement devait se produire, alors le patient serait placé sous hydrocortisone de façon quotidienne et ininterrompue.(30,49)

Pour éviter cet effet rebond, **on diminue la dose de 10% tous les 5 à 15 jours** en fonction du patient, si une rechute a lieu, il faut reprendre la corticothérapie à forte dose. (40,46)

- Syndrome de sevrage et corticodépendance

Le **syndrome de sevrage** est caractérisé par une fatigue musculaire, des arthralgies, une anorexie avec nausées, une desquamation digitale, de l'hypotension orthostatique, une fièvre avec des troubles pulmonaire de type dyspnée, une hypoglycémie, un état anxio-dépressif, une agitation. De la même façon, pour le prévenir, on **diminue progressivement les doses**. Cette décroissance est également nécessaire afin de limiter la **corticodépendance** (30), c'est un état où il est impossible de réduire la dose de corticoïdes sans avoir une reprise des symptômes. Deux solutions sont alors possibles : poursuite de la corticothérapie à dose la plus faible possible si le traitement est bien toléré, ou instauration d'un traitement immunosuppresseur.(52)

Les principales indications et posologies des corticoïdes sont présentées dans le tableau 5

	INDICATIONS	POSOLOGIES	COMMENTAIRES
CORTICOÏDES D'ACTION SYSTEMIQUE	Atteinte étendue du **grêle modérée à sévère** Atteinte **iléocaecale modérée à sévère** Atteinte **colique**	**1mg/kg** puis diminution progressive	Risque **pharmaco-dépendance** Effet **rebond**
CORTICOÏDES ACTION LOCALE VOIE ORALE	Atteinte **iléocaecale** droite **minime à modérée**	**9mg/ jour** puis diminution	Faible biodisponibilité, effet local uniquement
CORTICOÏDES ACTION LOCALE VOIE RECTALE	Atteintes **coliques gauches** et **rectales**	**1 lavement par jour**	Le soir pour augmenter le temps de contact

Tableau 5: corticoïdes et maladie de Crohn : indications, posologies

c. Bénéfices attendus

L'action des corticoïdes permet un **abaissement très significatif de l'inflammation** en seulement quelques jours. La corticothérapie peut être utilisée en **cure brève** (moins de 15 jours), ou en **cure prolongée**, la décision concernant la durée repose sur la balance bénéfices / risques : efficacité des corticoïdes versus effets indésirables des corticoïdes. Cette décision doit être prise d'un commun accord avec

le patient, après explication des risques du traitement, afin d'avoir la meilleure observance possible.(46,51)

En période de rémission, la corticothérapie n'a pas d'indication, les corticoïdes, même à faibles doses n'empêchent pas la survenue d'une rechute.(52)

En limitant l'inflammation, la corticothérapie va permettre d'enrayer le syndrome inflammatoire, la muqueuse intestinale va alors pouvoir cicatriser, une fois la crise estompée, un traitement d'entretien au long court sera mis en place afin de permettre un maintien de la cicatrisation et de la rémission. On attend donc de la corticothérapie une **induction de la rémission** avant un passage à un autre type de traitement : le traitement d'entretien.(10)

d. Effets indésirables (46)

La figure 11 résume les différents effets indésirables des corticoïdes d'un point de vue clinique

Sur le plan biologique, les effets indésirables principaux sont présentés tableau 6.

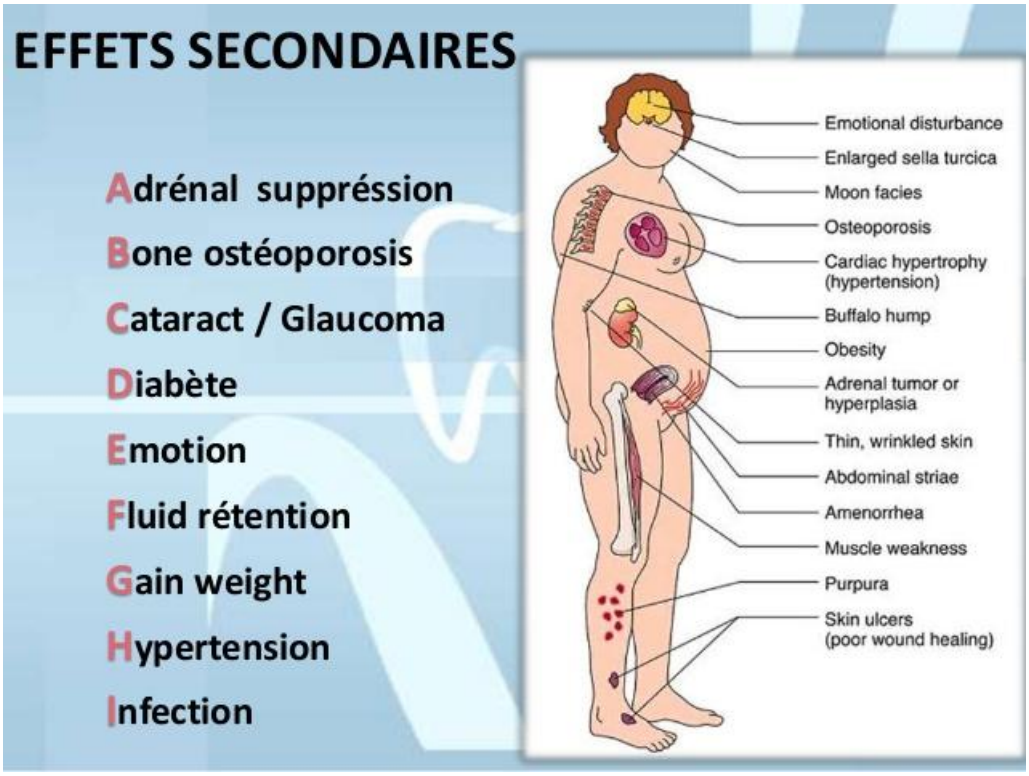


Figure 11 : effets indésirables des corticoïdes(53)

i. Risques infectieux

Comme précédemment expliqué, les corticoïdes vont **moduler la réponse immunitaire** par diminution de la migration des leucocytes, de la phagocytose et des fonctions des lymphocytes T(54). Toute fièvre prolongée doit faire suspecter une infection **bactérienne** (staphylocoque par exemple), **virale** (herpès, virus varicelle/zona, cytomégalovirus), **parasitaire** (notamment la toxoplasmose), ou encore **fongique** avec la tuberculose dont les signes peuvent être masqués par la prise de corticoïdes.

ii. Digestifs

De plus, en diminuant la synthèse des prostaglandines dont les prostaglandines cytoprotectrices de la muqueuse intestinale, le risque de développer un **ulcère gastro-duodénal** va être augmenté.(51)

iii. Cutanés

Des **manifestations trophiques** peuvent survenir également, une folliculite bactérienne, un acné ou encore des vergetures violettes peuvent apparaître.

iv. Musculaires

L'hypercatabolisme protéique va provoquer une **atrophie** des fibres de contraction rapide et des fibres de gros calibres, ce phénomène est réversible à l'arrêt du traitement et à l'entraînement, c'est pourquoi il sera important de garder une **activité physique** pendant toute la durée de la corticothérapie. Si la corticothérapie est réalisée en injection locale, il existe un risque **au niveau tendineux**, en effet le tendon d'Achille ou le biceps peuvent se rompre spontanément ou au cours d'un effort intense.

v. Métaboliques

Au niveau du tissu adipeux, des amas de graisse peuvent se former, il s'agit de **lipomes**. Ils forment des tumeurs bénignes, localisées sur le visage, la face antérieure du thorax et entre les épaules. Assez banal, mais surtout gênant au niveau esthétique, le lipome devient rarement malin, toutefois si sa forme venait à changer, une biopsie sera réalisée. Le traitement est simple et se résume en un geste chirurgical **d'exérèse**, soit par liposuccion soit par incision chirurgicale.(55)

vi. Ostéoporose cortisonique

L'un des effets indésirables les plus négligés mais pourtant assez fréquent (11 à 42% dans les 6 à 12 premiers mois de traitement) est **l'ostéoporose cortisonique**. Cette manifestation provient par deux mécanismes, l'un direct par **dépression des ostéoblastes** (cellules permettant le renouvellement de la matrice osseuse lors de l'ossification), l'autre indirect par **activation de la résorption osseuse**. (56)

De plus, la physiopathologie de la maladie va induire une moindre absorption de calcium, ce qui va provoquer une **hypocalcémie** responsable d'un **hyperparathyroïdisme** qui va engendrer une **activation excessive des ostéoclastes** (cellules permettant la destruction de la matrice osseuse dans le processus de renouvellement)(57).

Ce risque est augmenté lorsque la corticothérapie est à forte dose et dure longtemps. La perte d'os sera précoce et rapide, ce qui risque de provoquer des **fractures**, des **déformations**, ou encore une **arthropathie**.

Une étude sur la densité minérale osseuse des patients atteints de la maladie de Crohn menée entre 2002 et 2003 sur 56 patients montre que 35,7% des sujets était atteint d'ostéoporose et 23,2% d'ostéopénie. Ces résultats s'expliquent par un IMC inférieur à 18kg/m² (état de maigreur et de dénutrition)(58). Le patient atteint de la MC peut donc développer de l'ostéoporose sans avoir recours aux corticoïdes, c'est pour cela qu'il faut adopter une surveillance plus particulière de cette population lors de l'instauration d'une corticothérapie.

vii. Cardiovasculaires

Comme évoquée précédemment la résorption du sodium va être perturbée, on va assister à une **rétention hydrosodée**, avec des **œdèmes des membres inférieurs et une élévation de la tension artérielle**.

viii. Oculaires

Au niveau ophtalmologique, il s'agit de la **cataracte cortisonique**, celle-ci est surtout retrouvée **si le traitement dure plus d'un an** et si le patient possède des facteurs de risque comme un diabète. La physiopathologie de cet effet n'est pas parfaitement connue, mais elle serait due à un comportement cellulaire anormal. Elle peut soit être bilatérale, soit asymétrique, à l'arrêt de la corticothérapie, il peut y avoir une stabilisation de la cataracte ou une aggravation, le traitement repose sur la pose d'un **implant intra-vitréen**.(59)

Un **glaucome cortisonique** peut également survenir, en effet une diminution de la résorption aqueuse et une hypertonie oculaire vont provoquer une **augmentation de la pression intraoculaire** jusqu'à parfois 50mmHg (sachant que la pression intraoculaire normale est de 14 à 20mmHg). (60)

ix. Psychiatriques

Des **troubles psychiques** peuvent également être induits par la prise de corticoïdes, même si le patient n'a aucun antécédent psychiatrique, une prise en charge spécialisée est alors possible. Certains effets sont **sans gravité**, il s'agit d'une subexcitation, d'une euphorie plus marquée que la normale, d'une logorrhée, d'une sensation de facilitation intellectuelle, ces effets peuvent aller jusqu'à provoquer l'insomnie du patient.(57)

Cependant, certains signes doivent être pris au sérieux comme l'anxiété, la dépression, les idées noires et pensées suicidaires, une aggravation du mode maniaque, des symptômes confusionnels, ils sont l'alarme de **complications graves**

et doivent conduire à l'arrêt du traitement. La **psychose cortisonique** reste rare (5%) elle apparaît après la prise d'un corticoïde pendant quelques jours à forte dose.(46)

x. Endocriniens

Si ces troubles sont encore mal connus aujourd'hui du grand public, il en est un qui est assez populaire, ce sont les **troubles endocriniens**. Certains patients vont développer des **syndromes de Cushing** iatrogéniques (dus aux corticoïdes), une obésité de la face et du tronc va alors apparaître. Une augmentation de la sensation de faim va provoquer une boulimie qui conduira elle aussi a une **prise de poids**.

- Les glucides

Le métabolisme des glucides, lui aussi va être impacté, avec une augmentation de la néoglucogenèse, une diminution de l'utilisation périphérique de glucose et une augmentation de la néoglucogenèse. On va donc souvent pouvoir observer des **hyperglycémies**, qui pourront donner lieu jusqu'à 50% de diabète non insulino-dépendant réversible à l'arrêt du traitement chez le non-diabétique. (50)

- Hormones sexuelles

La fonction gonadique des hommes et des femmes va également être altérée, chez la femme une inertie de la sécrétion hypophysaire va venir troubler les cycles menstruels notamment en provoquant une aménorrhée ; chez les hommes on observera une **diminution de la libido**, des troubles de l'érection ainsi qu'une diminution du taux de testostérone (en lien avec le blocage de l'acide arachidonique, acide gras participant aux cascades de réaction de formation de la testostérone). (46)

- Syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing (figure 12) évoqué précédemment correspond à une **imprégnation excessive de cortisol** dans l'organisme. Il est caractérisé le plus souvent par une anomalie de la répartition des graisses, le visage devient bouffi, arrondi, rouge (on parle de faciès lunaire), il peut apparaître une bosse au niveau du haut du dos que l'on appellera « bosse de bison », un amincissement de la peau est également rapporté associé parfois une fragilité capillaire, mais aussi une fatigabilité musculaire, de l'ostéoporose, une tendance aux infections, un diabète, de l'hypertension artérielle, des troubles du système nerveux… tous ces effets sont retrouvés sur la figure 11.

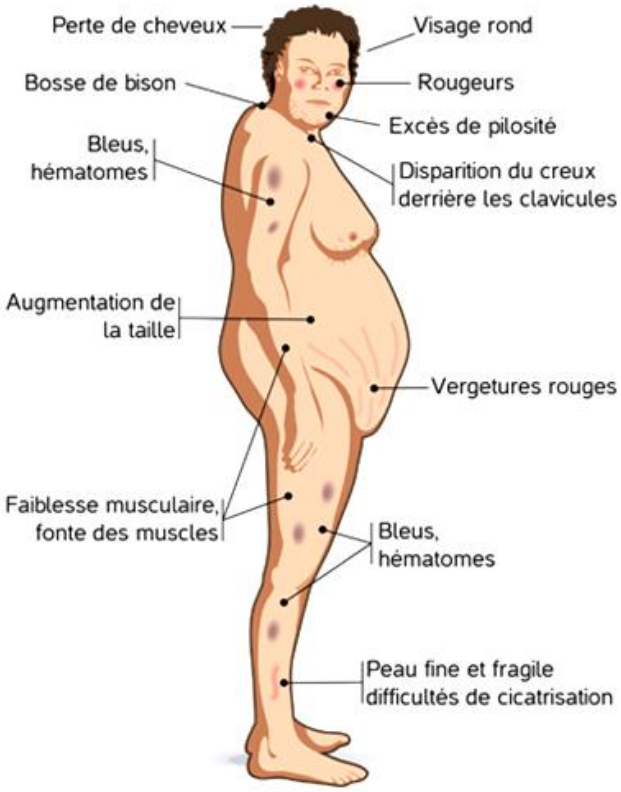


Figure 12 : localisation et symptômes du syndrome de Cushing(61)

Le développement du syndrome de Cushing iatrogène reste rare et ne concerne que 1% des patients traités. Les symptômes s'expliquent par le rôle du cortisol endogène, sur le métabolisme des protéines, des graisses, des glucides, sur la coagulation…(61)

xi. Effets indésirables biologiques

Les effets indésirables biologiques sont répertoriés dans le tableau 6

Eléments impactés	Effet biologique
Potassium (K)	Hypokaliémie
Sodium (Na)	Hypernatrémie
Calcium (Ca)	Hyoocalcémie
Glycémie	Hyperglycémie

Tableau 6 : effets indésirables biologiques des glucocorticoïdes

e. Interactions médicamenteuses, contre-indications, précautions

- Interactions médicamenteuses(62)

Les corticoïdes pouvant induire une **modification du ionogramme**, en particulier de la **kaliémie**, ils sont contre-indiqués avec les **médicaments pouvant induire des torsades de pointes** ou pouvant aussi modifier la kaliémie (hypo ou hyperkaliémiant). Ce sont en particulier : l'amiodarone, la vincamine, certains antidépresseurs, les digitaliques, les laxatifs stimulants, les diurétiques hypokaliémiants qui pourraient engendrer des effets indésirables au niveau cardiaque.

- Anticoagulants

Les patients traités à la fois par des corticoïdes et des **anticoagulants** devront être surveillé sur le plan digestif afin de minimiser les **risques d'ulcération** et **d'hémorragies digestives**. Lorsque l'anticoagulant est un anti-vitamine K (AVK), l'INR sera surveillé et la posologie adaptée si besoin.

- Les anti- inflammatoires non stéroïdiens

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** augmentent le risque de **troubles digestifs,** ils seront déconseillés lors d'un traitement de la crise de la maladie de Crohn, toutefois un traitement antiulcéreux peut être associé afin de prévenir ce risque. Ils pourront toutefois n'être utilisés qu'en cas d'ultime nécessité. Leur prise (en monothérapie ou en association avec un antiulcéreux) sera également déconseillée en période de rémission afin de limiter le risque de lésions digestives.

- Les antiépileptiques

Les **antiépileptiques inducteurs enzymatiques** comme la phénytoïne et la carbamazépine, vont diminuer la concentration des glucocorticoïdes, induisant ainsi une baisse de leur efficacité, il convient donc d'adapter la posologie du corticoïde lors d'un traitement inducteur enzymatique concomitant.

- La ciclosporine

Lors de l'association de corticoïdes avec la **ciclosporine**, on observe une augmentation du taux de ciclosporine, la posologie est alors adaptée en fonction du taux de ciclosporine sanguin(46). De plus, les effets des corticoïdes seraient augmentés du fait de la moindre élimination du corticoïde. Un aspect cushingoïde aurait été retrouvé ainsi qu'une diminution de la tolérance aux glucides.(62)

- <u>Contre-indications</u>(63)

Les contre-indications aux corticoïdes découlent des effets indésirables inhérents à leur prise.

La prise de corticoïdes pouvant induire des dommages au niveau oculaire, en cas de **glaucome chronique**, on ne prescrira pas de glucocorticoïdes.(60)

La prise de corticoïdes chez une personne ayant des **troubles psychiques** pourrait induire donc un déséquilibre, c'est pour cela que cet état pathologique contre indique la prise de corticoïdes.

Les corticoïdes augmentant le risque infectieux, ils ne doivent donc pas être instaurés lorsque le patient souffre d'une **infection sévère aigue**, l'instauration sera repoussée au moment où l'infection sera maîtrisée voire éradiquée.

Les corticoïdes ayant des propriétés immunosuppressives, la **vaccination** est une contre-indication absolue pendant toute la durée du traitement.(46)

- Précautions d'emploi(46)

Plusieurs situations méritent de respecter quelques précautions avant l'instauration d'un traitement par corticoïdes.

  - Chez l'enfant

Chez l'enfant, les corticoïdes ne sont indiqués qu'en cas de **stricte nécessité** s'il souffre d'infection de la sphère ORL (otite, laryngite, sinusite), mais également lors de méningites, purpura fulminante, hypertension intracrânienne, lupus, et ce qui nous intéresse lorsque l'enfant est atteint de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique. En effet, les corticoïdes pouvant masquer les signes infectieux chez l'enfant et donc conduire à un **état infectieux aggravé**. De plus, ils ont surtout un effet symptomatique qui peut induire une **cortico-dépendance**. Et les effets indésirables de nature métaboliques vont provoquer chez l'enfant **des modifications de sa morphologie** plus ou moins réversibles. Pour toutes ces raisons, la balance / bénéfice risque du traitement est évaluée au cas par cas.

Les corticoïdes vont **ralentir la croissance** de l'enfant, la prescription peut alors être réalisée en adaptant la posologie à 1 jour sur 2 par exemple (stratégie pas vraiment validée dans le cadre de la maladie de Crohn). Il ne faut pas oublier que la maladie elle-même peut provoquer un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent.

Eventuellement, une nutrition artificielle peut être mise en place pour mettre le système digestif au repos.

- Chez la femme enceinte et allaitante

Pour la femme enceinte, il a été montré que les glucocorticoïdes sont **tératogènes chez l'animal**, des malformations des **fentes palatines** et du **système cardiovasculaire** ont été retrouvés. Cependant, cette tératogénécité n'a jamais été prouvée chez l'homme bien qu'à une posologie de 8 à 10mg par jour **un retard de croissance in utero** (RCIU) a été rapporté. Les glucocorticoïdes peuvent induire un risque accru de rupture des membranes, l'augmentation du risque de diabète gestationnel, une hypertension artérielle ou encore une ostéoporose. Tout comme chez l'enfant, la corticothérapie sera prescrite **uniquement en cas de nécessité**.

Pour ce qui est de l'allaitement, le passage du sang maternel au lait maternel est inférieur à 10%, une dose inférieure à 30mg par jour paraît être convenable.

- Chez le diabétique

Chez le diabétique, les corticoïdes provoquent une **insulino-résistance** et donc une aggravation du diabète de la personne traitée par corticoïdes. Le diabète n'est pas une contre-indication à la corticothérapie, il suffit simplement d'adopter une **surveillance plus rigoureuse** du diabète du patient et au besoin une modification momentanée du traitement hypoglycémiant. Le diabétique traité par insuline aura plus de besoins en insuline, en réalisant ses autocontrôles glycémiques il peut **adapter ses doses d'insuline** et donc maintenir son équilibre glycémique. Lorsque le traitement hyperglycémiant repose sur les sulfamides hypoglycémiants, il vaut mieux instaurer une insulinothérapie, afin d'éviter l'acidocétose qui peut conduire à une hospitalisation en diabétologie.

- Chez le sujet âgé

Le sujet âgé est par définition fragile avec des **propriétés physiologiques particulières**. En effet, il est plus sensible au diabète ou encore à l'ostéoporose, on

apportera alors une surveillance particulière lors de l'instauration d'une corticothérapie chez un sujet âgé. Au niveau cardiaque, les personnes âgées sont également plus fragiles, la rétention hydrosodée induite par les corticoïdes peut mener d'une hypertension artérielle jusqu'à une décompensation cardiaque. Comme chez l'enfant, les signes infectieux vont être masqués donnant lieu à des infections pouvant être gravissimes chez ces sujets fragiles.

2.1.2. Corticorésistance et alternatives thérapeutiques

La **corticorésistance** se définit par la non réponse ou la réponse partielle à un traitement par corticoïdes, (30) une rechute moins de 3 mois après l'arrêt de la corticothérapie est également considérée comme de la corticorésistance. On estime entre **20 et 30% la proportion** des patients atteints de la maladie de Crohn présentant une résistance aux glucocorticoïdes.(64)

A l'état physiologique, la molécule de corticoïde se fixe à un récepteur cytoplasmique et induit une stimulation ou une inhibition de la transcription du gène de la réponse inflammatoire. Lorsque le patient est dit corticorésistant, il y a une surexpression du gène ABCB1 et donc de la glycoprotéine-P (PgP), on observe alors une augmentation de l'efflux du corticoïde et un récepteur aux corticoïdes non fonctionnel.(1)

Lorsque les corticoïdes ne font pas ou plus effet, le recours à d'autres médicaments est nécessaire. Les immunosuppresseurs, comme l'azathioprine, sont utilisés en deuxième intention après les corticoïdes, ils font partie des traitements de fond et sont utilisés sur le long terme sauf problème d'intolérance notamment perturbation de la formule sanguine contre indiquant à vie ce médicament.

2.2. Les autres médicaments(30)

Lorsque la crise est enrayée et que le patient est en phase de rémission, un **traitement de fond** est instauré afin de maintenir la rémission le plus longtemps possible. Les dérivés 5-amino-salicylés (5-ASA), les immunosuppresseurs comme l'azathioprine ou encore le méthotrexate, et les immunomodulateurs comme les biothérapies (anti-TNF α, antagonistes des interleukines…) sont dans ce cas utilisés.

2.2.1. Les dérivés 5-aminosalicylés

Autrefois largement utilisés, le rôle des dérivés 5-aminosalicylés dans le traitement de la maladie de Crohn est aujourd'hui discuté en raison de leur faible efficacité en cas de crise. Ils peuvent cependant être prescrits uniquement en cas de **crises légères** selon les recommandations de mai 2018 de la HAS (30), ils présentent également un effet discret sur la **prévention des rechutes**. Ils ont un effet local au niveau du colon et de l'intestin grêle et possèdent une très grande tolérance.

Bien que leur nom les associe aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, ils n'ont aucun lien pharmacologique avec ceux-ci.(65)

Ces médicaments sont représentés par le **PENTASA® (mésalazine), la SALAZOPYRINE® (sulfapyridine).** La salazopyrine est désormais déremboursée dans le traitement de la maladie de Crohn, le service médical rendu est estimé insuffisant par la Haute Autorité de Santé (HAS), l'efficacité de la molécule versus placebo n'étant pas démontrée.(66)

Certaines **précautions** sont tout de même à suivre. Ces molécules ayant un potentiel allergique, tous les 6 mois une **surveillance** avec dosage de la créatinine et de la clairance doit être réalisée en raison de rares effets délétères sur le foie et les reins (fréquence 1/500). Une **diminution de la fertilité** chez les hommes a également pu être remarquée. Chez la femme enceinte ou en désir de grossesse, on s'applique à diminuer les doses (18) même si aucun effet malformatif n'ait été prouvé, la posologie maximale est de 2g par jour.

2.2.2. Thiopurines

La classe des thiopurines regroupe **l'azathioprine IMUREL®,** et la **6-mercaptopurine PURINETHOL®,** ce sont des immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de fond de la maladie de Crohn, à des doses respectives de 2 à 2,5mg/kg/j et de 1 à 1,5mg/kg/j(10). Ces immunosuppresseurs sont capables de contrôler l'activité de près de deux tiers des maladies de Crohn, ils maintiennent la **rémission** des patients (23), leur action pouvant mettre jusqu'à 3 mois pour se mettre en place ils ne sont pas utilisés en urgence.

Cependant ces principes actifs sont à prendre avec précautions, en effet de nombreux effets indésirables ont été mis en évidence comme une **toxicité hématopoïétique** avec notamment une chute de la lignée blanche causant l'installation d'infections opportunistes, mais également des effets sur le **système digestif** (type nausées), **hépatique**, pouvant aller jusqu'à induire des **pancréatites**. Comme avec tout traitement immunosuppresseur, il existe un risque de **syndrome lymphoprolifératif** lié au taux d'immunosuppression et à la durée d'exposition aux immunosuppresseurs, ainsi il peut être observé des cancers de la peau, du col de l'utérus ou encore des sarcomes. Du fait de la **génotoxicité** du principe actif, une contraception efficace est proposée aux personnes traitées par les thiopurines et elle doit être maintenue jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. En cas de désir de grossesse, le projet doit être discuté de façon anticipée avec le médecin.(67)

Afin de maintenir une rémission avec un minimum de désagréments pour le patient, il est nécessaire de maîtriser ces effets indésirables. Une **surveillance régulière** du patient est mise en place, des **numérations de formule sanguine** sont réalisées afin d'éviter une chute trop importante des polynucléaires neutrophiles, les fonctions hépatiques sont également surveillées avec un dosage régulier des **transaminases**.

Afin d'éviter les infections chez les immunodéprimés, l'injection de **vaccins vivants** tels que le vaccin pour la Rubéole, les oreillons et la rougeole (appelé ROR), mais également le vaccin contre la fièvre jaune ou encore le vaccin contre la tuberculose : le BCG sont interdites pendant tout le temps du traitement et les 6 mois suivants.(18)

Parmi les **interactions** on note (en plus des vaccins vivants), une contre-indication en association avec les inhibiteurs de la xanthine oxydase (**allopurinol** et

febuxostat), ces derniers pourraient entraîner une insuffisance médullaire réversible mais potentiellement grave. La **phénytoïne** et la **fosphénytoïne** sont elles déconseillées, en effet l'immunosuppresseur va diminuer l'absorption des anti-convulsivants pouvant causer des convulsions et l'anti-convulsivant va majorer le risque d'effets indésirables en augmentant son métabolisme hépatique.(67)

Les purines peuvent être associées aux biothérapies pour en augmenter l'efficacité dénommée **combothérapie.**

2.2.3. Méthotrexate

Le méthotrexate est un **anti-métabolite** utilisé en **2ème intention** dans le traitement de fond de la maladie de Crohn. Il a l'AMM en monothérapie ou en association aux corticoïdes dans les formes légères ou modérées lorsque les purines citées précédemment sont contre-indiquées, inefficaces ou encore mal tolérées. Il permet un **maintien de la rémission** et peut également permettre un sevrage vis-à-vis des corticoïdes. Le méthotrexate est utilisé en gastroentérologie à une posologie très inférieure à celle utilisée en oncologie, **15 à 25 mg par semaine** en une prise, par voie injectable ou orale (la voie injectable semble être la plus efficace du fait de la mauvaise absorption orale du méthotrexate lors d'une atteinte inflammatoire du tube digestif). S'il est bien toléré et efficace, il peut être maintenu plusieurs années. Le méthotrexate va venir inhiber la voie des folates par inhibition de la dihydrofolate réductase.(44,68)

Ses effets indésirables sont nombreux : **nausées et fatigue** quelques heures après la prise du méthotrexate, des **allergies**, une **diminution des défenses immunitaires**, **anomalies hépatiques**. Si l'un de ces effets indésirables apparaît, une adaptation posologique est entreprise dans un premier temps, puis si les troubles persistent, un changement de traitement est effectué.(44)

De plus, le méthotrexate va entraîner des **malformations fœtales**, il est donc formellement contre-indiqué pendant la grossesse et une contraception efficace devra être mise en place, chez l'homme la contraception doit être poursuivie les 3 mois suivant l'arrêt du traitement. Si une grossesse est déclarée dans un couple où

l'un des deux partenaires est traité par méthotrexate, une interruption médicale de grossesse peut être conseillée et proposée au couple.(69)

Tout comme pour les purines, un **suivi** rigoureux est observé, avec **numération de formule sanguine** toutes les deux semaines le premier mois puis au minimum une fois par trimestre, le **dosage des transaminases** est également important pour suivre l'évolution des fonctions hépatiques.(70)

Le méthotrexate étant lui-aussi un immunomodulateur, l'administration de **vaccins vivants est contre-indiquée** le temps du traitement. Le **probénécide**, le **trimétoprime**, **l'acide acétylsalicylique** et la **phénylbutazone** sont des principes actifs contre-indiqués avec le méthotrexate car ils entrainent une modification de l'élimination rénale du toxique et **majorent la toxicité** en particulier hématologique du méthotrexate.(71)

2.2.4. Biothérapies : anti-TNF α, anti-intégrines, antagonistes des IL

Les biothérapies (tableau 7) représentent la **dernière génération de médicaments** arrivée sur le marché, ce sont des **anticorps monoclonaux de synthèse**, les premiers comme **l'infliximab REMICADE®** sont d'origine chimérique, les derniers sont humanisés comme **l'ustekinumab STELARA®.** Ils sont introduits chez des patients en perte de réponse ou en situation d'échec thérapeutique, ils permettent une réponse clinique et anatomique rapide et complète même sur les fistules. On retrouve différents mécanismes d'action : des anti-TNFα, des antagonistes des interleukines, des anti-intégrines… Malgré leur grande efficacité, il est à noter tout de même que 20 à 40% des patients traités par les anti-TNFα ont une réponse incomplète ou ne répondent pas du tout au traitement.(30,44) Soulignons que l'infliximab et l'adalimumab sont commercialisés sous forme de biosimilaires et doivent être prescrits prioritairement dans un objectif économique, notamment par rapport aux prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville (PHMEV).

Le tableau 7 (3), résume les principales caractéristiques des biothérapies les plus utilisées dans le traitement de la maladie de Crohn. (21)

L'annexe 3, présente une fiche concernant les précautions à prendre et les conseils à donner lors de l'instauration d'un traitement immunomodulateur.

MEDICAMENT	CLASSE THERAPEUTIQUE	POSOLOGIE	EFFETS INDESIRABLES	CONTRE INDICATIONS	COMMENTAIRES
Infliximab REMICADE® Biosimilaires INFLECTRA FLIXABI REBSIMA	Anti-TNF α	5mg/kg en perfusion intraveineuse, S0-S2-S6 puis toutes les 8 semaines	Réaction allergique Immunogénicité Infections pulmonaires et ORL Arthralgies	Episode infectieux aigu Tuberculose, VHB, VHC (sérologies à réaliser avant instauration) Insuffisance cardiaque modérée à sévère Vaccins vivants (mise à jour du calendrier vaccinal avant instauration)	Prémédication par corticoïdes IV puis solution de rinçage Hospitalisation ambulatoire Si échec thérapies conventionnelles
Adalimumab HUMIRA® Biosimilaires AMGEVITA HYRIMOZ IMRALDI	Anti-TNF α	80mg à S0 puis 40mg à S2, puis 40mg toutes les 2 semaines en injection sous-cutanée			Pas d'hospitalisation Si échec thérapies conventionnelles
Védolizumab ENTYVIO®,	Anti-intégrine α-4-β-7	300mg par perfusion intraveineuse à 0, 2 et 6 semaines puis toutes les 8 semaines			Instauration lorsque les anti-TNF α ne sont plus efficaces
Ustekinumab STELARA®	Anti-interleukine, anti-IL12 et 23	Première injection intraveineuse puis injection sous cutanée de 90mg toutes les 8 à 12 semaines selon les cas			Seulement si échec 1 traitement convention et 1 anti-TNF α

Tableau 7 : principales caractéristiques des biothérapies utilisées dans le traitement de la maladie de Crohn(30,72)

Autre médicament en attente d'évaluation à long terme, le Thalidomide bénéficie d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans les maladies de Crohn sévère chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïdes (ANSM juin 2015)(30,73)

2.2.5. Discussion sur la place des probiotiques et compléments alimentaires

A ce jour, **aucun probiotique ni complément alimentaire** n'est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn. Cependant, suite aux avancées scientifiques sur le microbiote, de nombreux laboratoires mènent activement des recherches afin de sortir des produits capables de calmer les symptômes de la maladie.

Il est clair que les probiotiques ne permettraient pas de guérir la maladie de Crohn, mais seulement d'en soulager les symptômes digestifs, en instaurant au sein de la flore digestive des bactéries ne pouvant pas provoquer d'inflammation, ou ne faisant pas réagir le gène NOD2 muté (cf partie 1.3.3). Il s'agirait également de remplacer les *Escherichia Coli* présentes en surnombre dans les zones inflammatoires par des bactéries commensales de la flore intestinale. Ceci notamment grâce à ***Faecalibacterium prausnitzii***, qui selon plusieurs études auraient des vertus anti-inflammatoires, permettant de diminuer l'inflammation localement et d'avoir ainsi un rôle protecteur.(74)

Rappelons qu'un probiotique est constitué de micro-organismes vivants qui ingérés dans des quantités suffisantes peuvent jouer un rôle positif sur la santé. Cependant, l'effet des probiotiques reste souche dépendant, il sera donc important de choisir un probiotique contenant des souches adaptées à la situation de santé du patient.

En intégrant des probiotiques au traitement des personnes atteintes de la maladie de Crohn, on pourrait alors faire ingérer des bactéries qui remplaceraient les bactéries qui ne sont plus capables de remplir leur **rôle digestif et immunitaire**. Cela permettrait de **régler la dysbiose intestinale**. Pour le moment, les études ont surtout été menées chez l'animal et sur cultures cellulaires, mais les résultats sont

plutôt prometteurs. Il a été montré que certaines souches (Lactobacilles, bifidobactéries) avaient des **propriétés anti-inflammatoires et analgésiques** *in vivo* et *in vitro* (39). Les quelques études menées chez l'Homme montrent que les probiotiques permettent **d'allonger la durée de la rémission et d'éviter les récidives** des poussées inflammatoires. (75)

Il existe de nombreux médicaments de différentes classes pour traiter la maladie de Crohn, tant en période de crise qu'en rémission. Le tableau 8 (30) résume les principales classes médicamenteuses retrouvées dans le traitement de la maladie de Crohn.

LES TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE CROHN				
	Indication	**Classe médicamenteuse Mode d'action**	**Effets indésirables**	**Contre-indications Précautions d'emploi Interactions**
Corticoïdes	Traitement de la crise Systémique : poussées modérées à sévères Locaux : poussées légères à modérées	Anti-inflammatoire stéroïdiens	Syndrome De Cushing Rétention hydrosodée Hypertension artérielle Hyperglycémie Ostéopénie / ostéoporose Risque d'infection Manifestations cutanées (foliculite) Atrophie musculaire, ruptures tendineuses Glaucome cortisonique, cataracte Insomnie, logorrhée, hyperexcitation Maladie psychiatrique	HTA non contrôlée Diabète Infection sévère Glaucome chronique Maladie psychiatrique sévère
Dérivés 5-aminosalicylés	Traitement de fond et des crises légères	Effet local au niveau du colon et de l'intestin grêle	Allergies Toxicité rénale Toxicité hépatique Diminution de la fertilité masculine	Hypersensibilité
Thiopurines	Traitement de fond	Immunosuppresseurs	Toxicité hématologique (neutropénie & lymphopénie) Syndrome lymphoprolifératif Génotoxicité	Grossesse Vaccins vivants IAM : Allopurinol, febuxostat, phénytoïne
Méthotrexate	Traitement de fond	Inhibition du cycle des folates	Toxicité hépatique Toxicité hématologique (lignée blanche) Nausée, fatigue Malformations fœtales	Grossesse Vaccins vivants IAM : probénécide, trimétoprime, acide acétylsalicylique
Biothérapies	Traitement de fond	Anticorps monoclonaux dirigés contre des cytokines pro-inflammatoires	Réaction allergique Production d'anticorps anti-AcM Augmentation des infections	Etat infectieux aigu Statut positif : VHB, VHC, EBV, tuberculose

Tableau 8 : principales caractéristiques des classes médicamenteuses utilisées dans le traitement de la maladie de Crohn

2.3. La chirurgie

Bien que tous les traitements cités précédemment soient efficaces, il arrive parfois que les thérapies médicamenteuses ne suffisent pas à enrayer l'inflammation et mettre un terme à une poussée inflammatoire. **En ultime recours, c'est la chirurgie qui est recommandée**, 70 à 80% des patients atteints de la maladie de Crohn ont un jour une intervention chirurgicale. (60% après 10 années d'évolution et 80% après 20 ans).(72,76)

Lors de la chirurgie, la partie enflammée du tube digestif de la personne est retirée, et les deux sections sont mises bout à bout. Il faut savoir que ce retrait ne suffit pas à guérir la maladie, le patient garde tout de même un traitement de fond pour anticiper une éventuelle prochaine crise. En cas de chirurgie, les **récidives** sont quasi-inéluctables, et certaines nécessitent d'être opérées à nouveau, c'est la raison pour laquelle une coloscopie est pratiquée 6 mois après l'intervention.

Pour avoir le moins de **conséquences** possible, le chirurgien va sectionner le moins possible d'intestin. En effet, l'ablation d'une partie du tube digestif **perturbe la digestion** des petites molécules ainsi que des vitamines et sels minéraux pouvant causer des **carences**. Ces carences doivent être recherchées régulièrement et supplémentées si besoin. Si après chirurgie, la longueur de tube digestif restant est inférieure ou égale à 1,5m alors on parle de **syndrome du grêle court**, nécessitant l'instauration d'une **nutrition parentérale prolongée** (parfois définitive).

Chez certains patients, la maladie a tellement progressé qu'il faut se résoudre à retirer le rectum et/ou l'anus, obligeant le patient à vivre avec une **stomie** de façon définitive (43). Une stomie correspond à l'abouchement d'un organe à un autre organe, ici la peau, il s'agit d'évacuer les selles du patient par le biais d'un collecteur, la poche à stomie (77).

2.4. Stratégies thérapeutiques de la maladie de Crohn : recommandations

Il existe à ce jour de nombreuses recommandations de sociétés savantes au sujet de la maladie de Crohn, toutes convergent dans le même sens, **accroître la surveillance** des patients afin d'avoir une prise en charge qui soit davantage **pro-active**. (72)

La prise en charge pro-active des patients atteints de la maladie de Crohn permet **d'anticiper les périodes de poussées** et donc de les traiter le plus tôt possible avant que les symptômes n'apparaissent.

Pour permettre cette surveillance, des examens sont à disposition des médecins gastro-entérologue : la **calprotectine** fécale possède une bonne corrélation avec l'activité endoscopique, elle doit donc être réalisée régulièrement (1 à 2 fois par an)(21), c'est la méthode la moins invasive puisqu'il suffit de recueillir les selles du patient. **L'entéro-IRM** est la méthode radiologique la plus souvent utilisée pour le suivi des lésions endoscopiques de la maladie de Crohn, il n'expose pas aux rayons X contrairement à un scanner car il utilise la résonnance magnétique qu'ont les tissus lorsqu'ils sont exposés à des radiofréquences spécifiques dans un champ magnétique. L'Imagerie par Résonnance Magnétique a cependant un coût plus élevé car il faut un matériel résistant au champ magnétique.(30,78)

Il est évidemment important de surveiller régulièrement la **numération formule sanguine** ainsi que de doser **plaquettes** et **CRP**, ce sont des données sérieuses à prendre en compte tant vis-à-vis des traitements en cours mais aussi pour avoir un reflet de l'état de santé du patient, ceci permet de connaître son statut anémique (baisse du taux d'hémoglobine), immunitaire et inflammatoire. Il est également essentiel de réaliser régulièrement des dosages des différentes **vitamines**, **B9** et **B12** notamment, afin de les supplémenter en cas de carence.(30)

La figure 13 (79), indique les différentes prises en charge de la maladie de Crohn en fonction de son activité et des formes intestinales de la maladie ainsi que par rapport aux différents échecs de traitement.

Cette figure montre **la place des corticoïdes** dans la prise en charge de la maladie de Crohn, ils sont présents à chaque niveau, pour tout type d'activité, de localisation

des lésions que le patient soit en échec ou non de traitement. Il est donc important de donner aux patients des informations quant à ce traitement puisqu'il est presque inévitable pour un malade de ne pas être traité par les corticoïdes au moins une fois dans sa vie.

La partie suivante est dédiée **aux conseils à donner aux patients** atteints de la maladie de Crohn, en particulier lors d'une corticothérapie. Une fiche conseil a été également réalisée.

On remarque que l'on ne retrouve pas les dérivés 5-amino-salicylés, en effet ceux-ci ne sont plus recommandés pour le traitement de la maladie de Crohn, cependant, ils ont toujours une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement des poussées légères à modérées de la maladie de Crohn.

Comme expliqué précédemment, on retrouve bien la chirurgie en dernier recours, lorsque le patient est en échec de tout traitement.

L'arrêt du tabac est recommandé à tous les patients atteints de la maladie de Crohn. Le sevrage tabagique est encouragé par la prise en charge des substituts nicotiniques (30) par la sécurité sociale. Une étude a montré que les patients fumeurs atteints de la maladie de Crohn ont plus souvent recours aux corticoïdes, avec des risques de corticodépendance plus élevé et une probabilité de subir une intervention chirurgicale plus élevée également.(80) Les gastroentérologues accordent une part importante au sevrage tabagique, en effet, c'est le seul facteur de risque environnemental pouvant être modifié.(81)

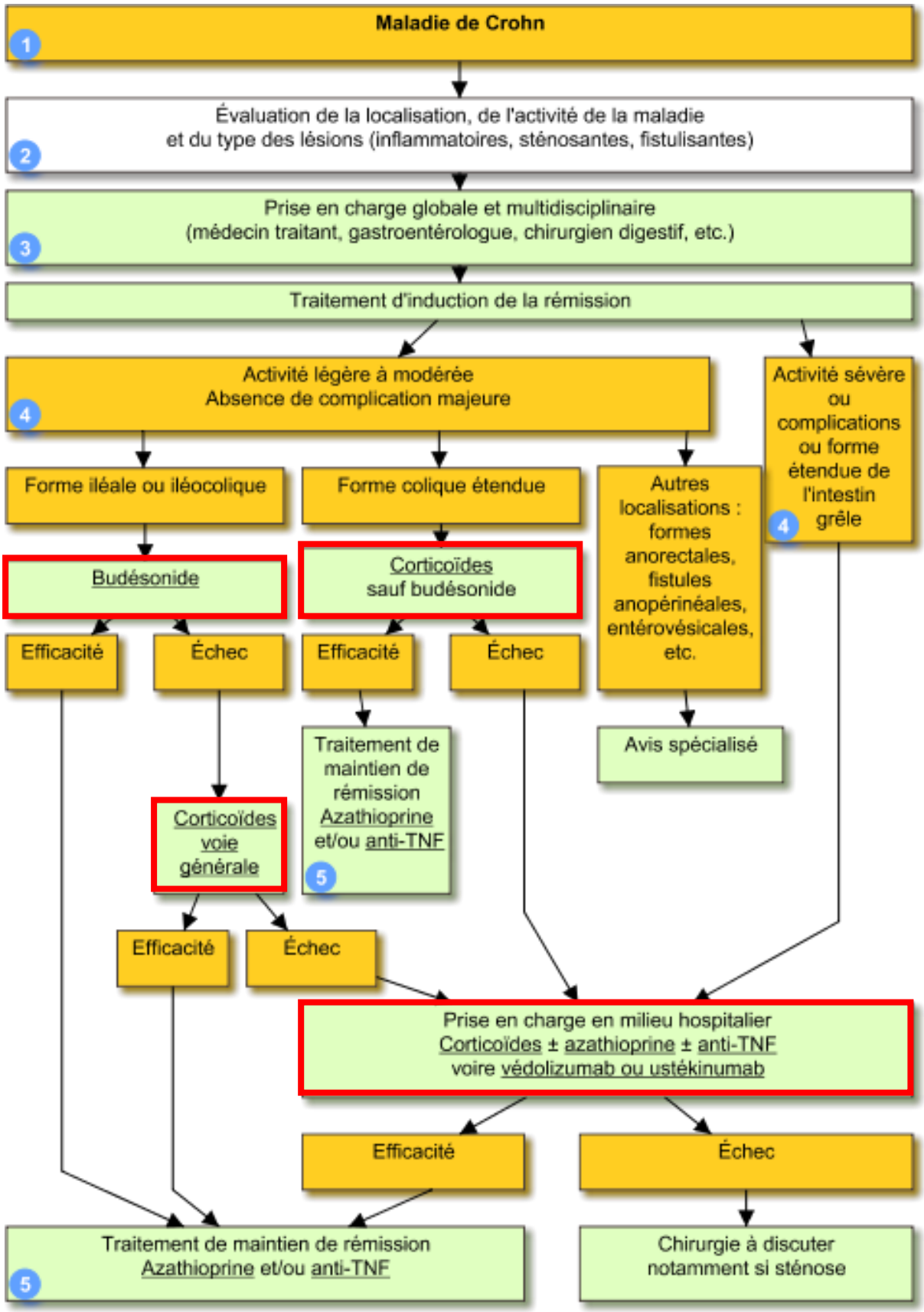


Figure 13 : recommandations de traitement de la maladie de Crohn(79)

3. Les conseils à l'officine

Aujourd'hui le rôle du pharmacien est davantage tourné vers des **missions d'éducation, de santé publique et de prévention** que sur la simple distribution de médicaments. Rappelons que le pharmacien est le seul professionnel de santé spécialiste du médicament et qu'il est de son devoir, et dans ses attributions de donner aux patients tous les conseils possibles pour que le traitement se déroule au mieux, avec le moins d'effets indésirables possibles (82). Ses conseils permettront aux patients de mieux vivre leurs traitements et leurs maladies et ainsi d'augmenter leur observance et leur qualité de vie.

Pour un patient atteint de maladie de Crohn, notamment traité par corticoïdes, le pharmacien se doit de délivrer un certain nombre de conseils y compris ceux d'ordre nutritionnel, mais également par rapport à l'automédication. Son rôle est également de fournir à cette patientèle des informations sur les associations existantes dans cette pathologie

Afin d'illustrer notre sujet, nous terminerons par l'analyse de quelques ordonnances.

3.1. Les traitements par corticoïdes : conseils à l'officine

Les différents traitements de la maladie de Crohn, notamment les glucocorticoïdes, peuvent conduire à de nombreux effets indésirables. C'est pourquoi, il est important pour les pharmaciens de savoir prodiguer des conseils de bon usage. En effet, ils sont les derniers professionnels de santé consultés avant que le patient ne commence son traitement. Afin d'aider le pharmacien d'officine dans cette mission délicate, nous avons choisi d'élaborer une fiche conseil qui reprend point par point, chaque effet indésirable et la gestion de ce dernier. Dans les officines, cette fiche pourra être mise à la disposition de chaque patient concerné, dans le but de réduire les risques d'effets indésirables inhérents à la corticothérapie et d'améliorer ainsi sa qualité de vie.

3.1.1. Prévention des effets indésirables infectieux

La prise de corticoïdes peut engendrer des effets délétères sur l'immunité provoquant ainsi des infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires… La vérification de la **vaccination** et de **l'immunisation** contre certaines de ces pathologies est vérifiée avant l'instauration du traitement (hépatite B, grippe, pneumocoque…). Une **sérologie** est réalisée pour détecter des antécédents d'infection par l'hépatite B et C, et des tests sont effectués pour la tuberculose.(46,54,83)

On ne donne pas de glucocorticoïdes lors d'une infection sévère, le traitement est reporté jusqu'à ce que celle-ci soit maitrisée voire éradiquée. L'administration d'un vaccin vivant durant le traitement par glucocorticoïde est contre-indiquée.(83)

L'individu traité doit donc observer une **prévention stricte** à l'égard des pathologies infectieuses, en se protégeant contre les infections sexuellement transmissibles, en se lavant les mains régulièrement, en lavant soigneusement fruits et légumes, et en étant prudent avec sa consommation de viandes et de laitages. Eventuellement, le patient peut porter un masque respiratoire dans les endroits confinés et/ ou très fréquentés en période endémique.

3.1.2. Prévention des effets indésirables musculaires

Ce phénomène est du à **l'hypercatabolisme protéique**, un apport en protéine supplémentaire peut être proposé au patient afin de le compenser. Il sera donc conseillé de ne pas avoir recours à la corticothérapie lors d'un traitement par tétracyclines car le risque de rupture tendineuse serait dangereusement augmenté, des précautions doivent également être mises en place pour minimiser le risque.(46)

La pratique d'une **activité physique régulière et adaptée** à l'état de santé du patient est recommandée tout au long de la corticothérapie. Ceci permet d'éviter la fonte protéique et préviendra les myopathies cortisoniques (84).

3.1.3. Prévention de l'ostéoporose cortisonique

Si la corticothérapie dure **moins de 3 mois**, **aucune mesure préventive n'est entreprise** puisqu'il y aura peu de retentissement au niveau osseux. On rappelle seulement au patient de pratiquer une activité physique régulière et adaptée et de maintenir ses apports en calcium.

Au-delà de 3 mois de corticothérapie, les risques devront être évalués en fonction de la dose journalière :(46)

- **Posologie inférieure à 7mg par jour** : une activité physique accompagnée d'une supplémentation en calcium à 1g jour et vitamine D 800 UI jour suffiront à minimiser les risques d'ostéoporose cortisonique.
- **Posologie supérieure à 7mg par jour** : bisphosphonates et sels de fluor sont proposés au patient. Un traitement hormonal peut éventuellement être proposé aux femmes ménopausées.

L'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail) préconise un apport en calcium de 860 mg chez les 19-23 ans et de 750 mg chez les plus de 24 ans afin de maintenir les os en bonne santé.(85)

De plus, une **densitométrie osseuse** devra être réalisée **avant l'instauration** d'une corticothérapie pour une durée de plus de 6 mois.(46,52)

La corticothérapie au long cours est contre-indiquée lorsque le patient souffre déjà d'ostéoporose, les risques sont trop grands.

3.1.4. Prévention des effets indésirables cardiovasculaires

La rétention hydrosodée et l'hypertension artérielle sont les effets indésirables cardiovasculaires les plus fréquents avec les glucocorticoïdes.(46,86)

Le patient doit donc adopter un **régime hyposodé voire désodé** pour limiter ces œdèmes au maximum (87,88), **l'hydratation** est également importante pour réduire les œdèmes, une consommation d'au moins 1,5L d'eau par jour contribue au bon

fonctionnement cardiovasculaire. **L'exercice physique** et la **contention** limiteront également la rétention d'eau au niveau des membres inférieurs.(89)

Le patient doit veiller attentivement à son alimentation avec le sel caché dans les plats préparés, conserves de légumes…(87) Un dépliant de l'hôpital Bichat Claude Bernard à Paris concernant les recommandations en apport en sel et en sucres des patients sous corticoïdes est présenté annexe 4.

Le patient hypertendu ou ayant des troubles cardiovasculaires doit être **étroitement surveillé**, la kaliémie va diminuer. Une alimentation équilibrée devrait suffire dans un premier temps à combler cette décompensation potassique, si besoin une supplémentation potassique est instaurée par le médecin.(86)

3.1.5. Prévention des effets indésirables ophtalmiques

Le traitement du glaucome cortisonique consiste à **arrêter la corticothérapie** et à donner un **hypotonique oculaire**. Les corticoïdes ne devront pas être prescrits chez des patients souffrant déjà de glaucome.(46,63)

3.1.6. Prévention des effets indésirables psychiatriques

Les glucocorticoïdes peuvent provoquer l'insomnie, il est donc conseillé de prendre le traitement corticotrope **le matin**, ce qui permet également de mimer la sécrétion endogène de cortisol.(46) Pour limiter l'insomnie, on conseille au patient de garder un **rythme de sommeil régulier**, se coucher et se lever à **heures fixes**, faire de **l'exercice physique en journée**, **éviter les repas copieux et l'alcool le soir, limiter les siestes à 30minutes en début d'après midi**.(90)

La psychose cortisonique est traitée par des neuroleptiques comme la chlorpromazine LARGACTIL®. Une maladie psychique sévère contre-indique l'utilisation de glucocorticoïdes chez un patient.(46)

3.1.7. Prévention des troubles endocriniens et métaboliques

Afin de limiter les effets indésirables type hyperglycémie, hyperlipidémie, prise de poids, des **mesures diététiques** doivent être prises (46).

On fixe l'apport calorique **entre 1 800 et 2 000kcal par jour**. Le régime alimentaire doit être **équilibré, riche en fibres, pauvre en matières grasses saturées et en sucres** rapides. La pratique d'une **activité physique régulière et adaptée** à chaque patient peut aider à maintenir une glycémie et des taux lipidiques normaux. (46)

Toutefois, les **apports en fibres doivent être contrôlés** car ceux-ci sont à limiter en période de poussée de la MC, un légume ou une légumineuse toléré par un patient ne l'est pas forcément pour un autre patient, aucun régime drastique n'est donc instauré.

Le **contrôle du poids** de façon régulière est recommandé pour détecter précocement une prise de poids et agir rapidement avant l'installation d'un surpoids.(46)

Chez le diabétique, une adaptation du traitement devra être entreprise (augmentation dose d'insuline, adaptation du régime alimentaire). Une surveillance de la glycémie est mise en place régulièrement avec adoption d'un régime peu sucré notamment avec une diminution des sucres rapides (sucreries, soda, pâtisseries, plats préparés).(46)

3.1.8. Prévention des effets indésirables digestifs

Pour éviter la formation d'ulcère au niveau de la muqueuse gastrique, dans un premier temps il est conseillé aux patients d'éviter les repas trop lourds, trop gras, épicés…Le traitement doit être pris **au moment du repas** pour limiter les risques, et le patient doit prendre soin de ne pas s'allonger directement après un repas.

Si ces mesures hygiéno-diététiques ne suffisaient pas, la prise d'un topique gastro-intestinal voire d'un IPP (inhibiteur de la pompe à proton) peut s'avérer utile.

3.1.9. Prévention des effets indésirables cutanés

La prévention des effets indésirables cutanés tels que les **vergetures** se fait en maintenant une bonne hydratation de la peau, une fois apparues l'application de trétinoïne à 0,5% permet leur blanchissement mais ne les fera pas disparaître.

En ce qui concerne **l'acné**, une bonne hygiène et l'utilisation de produits cosmétiques adaptés suffit à limiter l'apparition de boutons disgracieux. Les papules et lésions rétentionnelles sont généralement résistantes aux traitements médicamenteux traditionnels, l'état de la peau est amélioré lors d'une baisse de la posologie voire même seulement à l'arrêt de la corticothérapie.(91)

3.1.10. Suivi médical et biologique lors de la corticothérapie

- Avant

Avant l'instauration de la corticothérapie à long terme, le pharmacien s'assure que le médecin a bien évalué tous les risques en pratiquant quelques **investigations**, le recueil du **poids** dans un premier temps permet le suivi de la prise de poids, la **tension artérielle** est également mesurée afin de déterminer les apports sodiques autorisés pour le patient. Au niveau **biologique**, le médecin prescrit une prise de sang à la recherche d'anomalies sanguines contre-indiquant la prise de corticoïdes(46)

- Une **numération formule** permet de déterminer l'état immunologique du patient
- La **glycémie à jeun** permet d'envisager une insulinothérapie concomitante à la corticothérapie
- Un **bilan lipidique** permet d'éviter de rajouter des risques cardiovasculaires
- Un **ECBU** et un **examen parasitologique des selles** peuvent être demandés

- Pendant

Lors de la corticothérapie, le médecin surveille la **prise de poids** et la **tension**. Il veille également à ce que le **syndrome inflammatoire** soit enrayé (contrôle de la

CRP et/ou de la calprotectine fécale) pour diagnostiquer au plus tôt une éventuelle corticorésistance. Un **ionogramme** est réalisé, notamment pour surveiller la kaliémie, la natrémie et la calcémie. Eventuellement, le médecin peut demander à doser le **cholestérol** et les **triglycérides**.(46)

L'ensemble de ces conseils est regroupé sur une fiche conseils (figure 14).

TRAITEMENT PAR CORTICOÏDES
CE QUE JE DOIS SAVOIR

Figure 14 : Traitement par corticoïdes ce que je dois savoir

Je prends des **repas équilibrés, riches en fibres**, pauvres en graisses saturées et en sel.

- ⇨ Je n'oublie pas de consommer des protéines à chaque repas (viandes, poissons, œufs, laitages, légumineuses).
- ⇨ Je suis les recommandations en consommant 2 produits laitiers par jour.
- ⇨ J'évite les repas trop lourds, surtout le soir.
- ⇨ Je ne consomme pas d'alcool pendant la durée du traitement
- ⇨ Je bois au moins 1,5L d'eau par jour

Je pratique une **activité physique régulière et adaptée** à mon état de santé (jardinage et ménage font partie des activités physiques).

Je me protège d'éventuelles infections :

⇨ Je porte un masque dans les lieux confinés ou très fréquentés en période d'épidémie

⇨ Je me lave les mains fréquemment au court de la journée

Pour éviter les insomnies **je prends mon traitement le matin**. Une activité physique en journée et un rythme de sommeil régulier contribuent à limiter les insomnies.

Je n'arrête pas mon traitement de moi-même, je suis la prescription du médecin et le consulte si ma situation devient inconfortable.

Une **bonne hygiène** ainsi qu'une **bonne hydratation** m'aident à lutter contre les effets indésirables cutanés.

Je réalise régulièrement le **suivi de mon traitement** :

- ⇨ Poids et tension
- ⇨ Bilans sanguins

Je ne prends pas n'importe quel médicament pendant mon traitement, **je demande conseil à mon pharmacien** et je préviens chaque professionnel de santé consulté de mon traitement.

Les vaccins vivants sont formellement interdits pendant toute la durée du traitement, la prise d'aspirine est déconseillée.

3.2. Autres traitements

3.2.1. Prévention des cancers de la peau lors de traitements immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs favorisent le **développement des cancers cutanés**, c'est pourquoi il est important de rappeler aux patients les règles élémentaires de protection contre les méfaits du soleil.(18) On conseillera aux patients **d'éviter toute exposition solaire ou aux UV, notamment entre 12 et 16 heures**, de porter des **vêtements couvrants** et une **protection solaire d'indice élevé** (SPF 50), un **chapeau à large bord** sert à protéger le visage, et des **lunettes** de protection solaire sont recommandées.

Une **consultation chez un dermatologue** pendant le traitement est également conseillée, en particulier si le patient remarque qu'un de ses grains de beauté est déformé, décoloré...(92). En annexe 5, un document de l'institut national du cancer concernant la détection des mélanomes.(93)

3.2.2. Prévention des effets indésirables liés à la prise du méthotrexate

Afin de diminuer les effets indésirables et ainsi d'améliorer l'observance du patient lors d'un traitement par méthotrexate, le patient est **supplémenté en acide folique** (vitamine B9) 24 à 48 heures après la prise du méthotrexate. (94,95)

Si l'acide folique est pris trop tôt, le méthotrexate peut devenir inefficace et s'il est pris trop tard, des effets indésirables peuvent conduire le patient à arrêter le traitement.

3.3. Conseils généraux

3.3.1. Conseils en cas de stomie

La localisation de la maladie et les lésions qu'elle implique impose parfois un recours à la chirurgie. La chirurgie peut amener à la pose d'une **stomie**, transitoire ou définitive. La prise en charge des patients stomisés est pluridisciplinaire.(10,18,46)

En effet, toute la vie du patient est impactée : sociale, psychologique, familiale. Une **prise en charge psychologique** est primordiale pour aider le patient à accepter la situation et minimiser les conséquences psychologiques.

Au niveau **nutritionnel**, il n'existe pas vraiment de conduite à tenir, le plus important étant de contrôler la consommation de sel. En effet, l'eau et le sodium sont absorbés au niveau de l'intestin grêle, et si le sel n'est pas absorbé, il se retrouve en grande quantité au niveau de la poche de stomie; cette concentration étant mesurable, il est alors possible d'augmenter les apports en sodium et en eau du patient.

Le patient est également pris en charge par un **stomathérapeute** au sein du service où il est hospitalisé (en général un infirmier spécialisé dans les stomies, appelé infirmier stomathérapeute), afin de le rendre le plus autonome possible. Le stomathérapeute apprend au patient à remplacer ses poches, à les vidanger, à adopter les bons gestes afin de limiter fuites, irritation et tout autre inconfort lié à sa stomie. Après sa sortie, le patient peut le consulter dès la moindre question.

A l'officine, le **pharmacien** est face aux problèmes du quotidien rencontré par le patient, c'est à lui de trouver des solutions efficaces, c'est pourquoi il est important pour les officinaux d'être formés et de connaître les produits et les conseils dont pourrait avoir besoin un patient stomisé. La stomie est dite « normale » lorsqu'elle est rose, humide, et non douloureuse, si ce n'est pas le cas il faut réorienter le patient vers une consultation médicale.

Le plus important est de faire comprendre au patient que **la vie avec une stomie n'est pas différente d'une vie sans stomie**, on peut tout à fait vivre normalement avec une stomie dès lors que celle-ci est acceptée par le patient. Les poches sont hermétiques et amovibles, certaines sont mêmes vidangeables. Un filtre

désodorisant peut servir à éviter le gonflement de la poche ainsi que les mauvaises odeurs. Aucun régime alimentaire particulier n'est à suivre, les douches, bains et même la natation sont autorisés, de même que les sports, en faisant attention toutefois avec les sports violents (rugby, lutte…), il existe des poches de stomie conçues pour la pratique d'une activité sportive, il ne faut pas hésiter à les proposer aux malades, le maintien d'une activité physique et plus largement d'une vie dite normale renforce l'acceptation de la situation dans laquelle se trouve le patient. Une vie sexuelle est tout à fait possible, de même que la grossesse.(18)

En annexe 6, fiche de conseil aux patients stomisés.

3.3.2. Conseils nutritionnels (18)

En annexe 7, nous avons élaboré une fiche de conseils nutritionnels à destination des patients souffrant de la maladie de Crohn.

Concernant tous les conseils nutritionnels à mettre en pratique lors d'une MICI, il faut savoir qu'aucune étude ne prouve l'efficacité de tel ou tel régime.

On distingue 4 situations pour les personnes atteintes de la maladie de Crohn : patients en période de poussée, patients présentant des sténoses, patient ayant subi une ablation chirurgicale, MC inactive. Pour chacun de ces cas, des conseils peuvent être prodigués.

- **Patients en période de poussée avec douleurs et diarrhée**
    - Eviter les aliments riches en fibres (légumes verts, fruits secs, blé complet), limiter la consommation de lactose si celle-ci est mal supportée.
    - En cas de forte poussée, un régime sans résidu peut être proposé, celui-ci permet d'améliorer le confort digestif du patient.

- **Patients présentant une sténose**
    - Pour éviter les douleurs et gonflement, éviter tous les aliments pouvant provoquer une occlusion : aliments filandreux (poireaux, salsifis), et les oléagineux (amandes, noix…)

- **Patients ayant subi une ablation chirurgicale**
    - Lutte contre les diarrhées et les douleurs : ne pas manger trop gras, épicé, dans un premier temps éviter les fibres et le lactose, puis élargir de façon variée et équilibrée en fonction de la tolérance (96)

- **MC inactive** :
    - Alimentation variée et équilibrée pour éviter les carences

Il ne faut jamais oublier que le régime alimentaire des patients doit être avant tout adapté à leur **tolérance individuelle**.

Chez le sujet dénutri, il faut penser à conseiller les produits de **complémentation nutritionnelle orale (CNO)** afin de pallier aux déficits du régime alimentaire. Ils sont **remboursés sur prescription médicale**. Les CNO ne doivent en aucun cas se substituer aux repas, le panel de goût, de texture (crème, boissons lactées, boissons fruitées, biscuits…) et de spécificité (sans sucres, sans lactose…) permet à chacun de trouver un ou des produits qui lui correspondent. Ces CNO peuvent également être incorporés dans les plats, les goûts neutres peuvent par exemple remplacer le lait dans les sauces, les boissons lactées goût café peuvent être réchauffées et remplacer un café au lait…

3.4. Automédication

Tous ces conseils sont présentés dans l'annexe 8.

3.4.1. Médicaments allopathiques

Une étude portant sur **l'automédication par corticoïdes** menée sur 100 patients (97) a démontré qu'une part importante (15%) de patient ont recours aux corticoïdes sans prescription médicale. Il semble donc primordial d'informer les patients sur les effets indésirables des corticoïdes et d'identifier les patients ayant les pratiques les plus à risque pour leur santé. Une automédication par glucocorticoïdes traduit une corticodépendance qui doit être prise en charge par le corps médical. Le patient doit être éduqué et connaître les médicaments à prendre en cas de nouvelle poussée en attendant sa consultation avec le gastroentérologue.

Tous les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** disponibles en vente libre sont également contre-indiqués en cas de MC, c'est notamment le cas de l'ibuprofène et de l'aspirine. Ceux-ci vont aggraver les symptômes de la maladie de Crohn, et ils peuvent même être à l'origine du déclenchement d'une crise aigue.(98) Le rôle du pharmacien est donc crucial à ce niveau là, il doit questionner systématiquement tout patient qui souhaite acheter un AINS comme l'ibuprofène pour vérifier qu'il n'existe pas de contre-indication.

3.4.2. Phytothérapie

Le **Séné, le cascara, la bourdaine** sont des plantes contenant des dérivés anthracéniques qui possèdent des **propriétés laxatives stimulantes**. De ce fait, les compléments alimentaires et médicaments contenant ces plantes sont formellement **contre-indiqués** en cas de maladie de Crohn.(99) En effet, ceux-ci activent la motricité intestinale et diminuent la réabsorption de l'eau, ils vont ainsi irriter la muqueuse digestive et peuvent induire une dépendance : la **maladie des laxatifs**, l'intestin devient paresseux et la prise de laxatifs devient nécessaire.(100)

En phytothérapie, la **Camomille Allemande** ou Matricaire (*Matricaria recutita*) est la seule plante ayant un **usage reconnu** pour les troubles digestifs type diarrhées, ulcères, dyspepsie(101), flatulences, gonflements, inflammations et spasmes intestinaux. Elle est surtout utilisée en infusion, il faut compter une cuillère à soupe de fleurs séchées pour 150ml d'eau bouillante, et laisser infuser 5 à 10 minutes, la prise peut être renouveler 3 à 4 fois par jour pour une efficacité maximale.(102,103)

De plus, les patients souffrant de la maladie de Crohn sont souvent des patients prêts à tout pour ne pas revivre l'expérience de poussée, ils peuvent donc consulter de nombreux intervenants, **naturopathe, sophrologue**, mais aussi **des sites internet** plus ou moins fiables. Il faut donc éduquer le patient à savoir repérer les informations de qualité, grâce à la charte HON-code qui assure que les informations délivrées sont vérifiées scientifiquement. Les sites ne s'appuyant sur aucune étude ou donnée bibliographique sont à bannir. Ainsi, le pharmacien a donc un rôle important à jouer. Il possède des connaissances en médicaments dits traditionnels issus de la chimie, mais aussi en phytothérapie et aromathérapie, demande de plus en plus fréquente des patients, c'est à lui de le raisonner dans sa consommation, et lui procurer uniquement des produits adaptés à sa pathologie.

3.5. Soutien psychologique – Association de patients

La maladie de Crohn étant une maladie invisible, il n'est pas évident pour les patients d'en parler avec leurs proches. Dès l'annonce de la maladie, les questions se bousculent pour le patient tant sur la qualité de vie à venir, que sur la maladie elle-même. Ces interrogations sont susceptibles d'être posées au comptoir de l'officine. Le pharmacien se doit d'y répondre. Si le pharmacien ressent que la demande du patient va au-delà du conseil que l'on peut donner à l'officine, il peut orienter le patient vers l'association dédiée à la Maladie de Crohn et à la Rectocolite Hémorragique : **l'AFA (Association François Aupetit).**

Cette association a pour but de **faire connaître la MC et la RCH, de soutenir les patients atteints mais également à la recherche sur les MICI**. L'association est présente dans toutes les régions, et mènent des actions régulièrement, en Auvergne

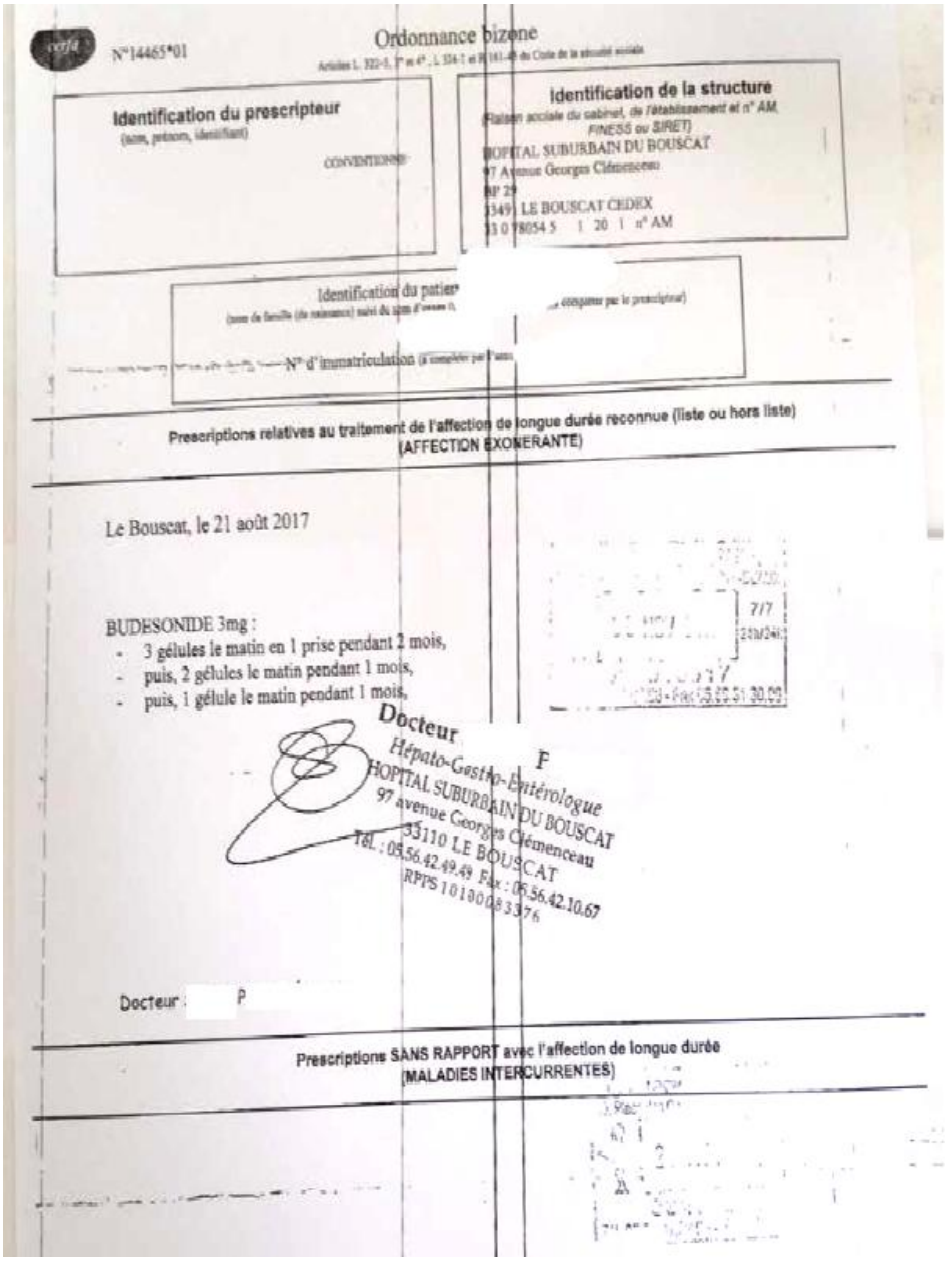
des permanences d'informations et d'écoutes sont organisées au CHU Estaing, au Pôle République, et aux Thermes de Chatelguyon. Un programme **d'Education Thérapeutique** a même été mis en place avec l'aide du CHU, il peut être intéressant d'en parler avec les patients qui ont le plus de mal avec leurs traitements. Des conférences débats mais aussi des soirées conviviales sont également organisées. Toutes ces informations sont disponibles sur leur site internet : www.afa.asso.fr

La **consultation d'un psychologue** peut être nécessaire parfois. La prise en charge n'est pas prévue dans la législation mais si les séances sont proposées au sein d'une structure hospitalo-universitaire ou dans le cadre d'un réseau elles peuvent être prises en charge par l'Assurance Maladie.(30)

3.6. Analyse d'ordonnance

2 ordonnances destinées à des patients atteints de la maladie de Crohn comportant des corticoïdes ont été retenues pour illustrer notre travail. L'aspect réglementaire, le choix de la corticothérapie par rapport à la stratégie thérapeutique, les posologies, les éventuelles interactions médicamenteuses sont analysés. Pour chacune de ces ordonnances, les conseils à prodiguer par le pharmacien sont également expliqués.

3.6.1. Ordonnance n°1



Ordonnance bizone

N°14465*01

Identification du prescripteur
(nom, prénom, identifiant)

CONVENTIONNE

Identification de la structure
(Raison sociale du cabinet, de l'établissement et n° AM, FINESS ou SIRET)

HOPITAL SUBURBAIN DU BOUSCAT
97 Avenue Georges Clémenceau
BP 29
33349 LE BOUSCAT CEDEX
33 0 78054 5 1 20 1 n° AM

Identification du patient
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage,

N° d'immatriculation

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

Le Bouscat, le 21 août 2017

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

Docteur F
Hépato-Gastro-Entérologue
HOPITAL SUBURBAIN DU BOUSCAT
97 avenue Georges Clémenceau
33110 LE BOUSCAT
Tél. : 05.56.42.49.49 Fax : 05.56.42.10.67
RPPS 10100083376

Docteur P

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

Figure 15 : ordonnance n°1

Concernant les éléments législatifs obligatoires l'ordonnance est conforme pour la délivrance. Les noms, date de prescription, signature, numéro d'identification du médecin, et la signature du médecin sont présents.

Sur le plan thérapeutique, le médecin a prescrit le **budésonide à 3mg**, corticoïde à action locale. Ce médicament est indiqué pour le traitement d'attaque des crises d'intensité légère à modérée localisées au niveau iléocolique droit conformément à la

stratégie thérapeutique (10,45). Il est **inutile d'utiliser ce traitement en période de rémission**, en raison d'une perte d'efficacité progressive et des effets indésirables.

Comme le budésonide possède uniquement une **action locale**, les effets indésirables liés aux corticoïdes sont moindres. C'est surtout la pharmacodépendance et l'effet rebond à l'arrêt qui sont importants et qui doivent être évités.

En traitement d'attaque, ce qui correspond au cas de cette ordonnance le patient commence par 9mg de budésonide par jour en 1 ou 3 prises pendant 2 mois. La réponse thérapeutique optimale survient vers la 2ème ou 4éme semaine. Une fois la rémission obtenue, la posologie est de 6mg en 2 prises. Pour éviter **l'effet rebond**, la posologie du corticoïde doit décroitre régulièrement, comme mentionné dans l'ordonnance, 9 mg en une prise pendant 2 mois puis 6 mg pendant 1 mois en enfin 3 mg le mois suivant**.**

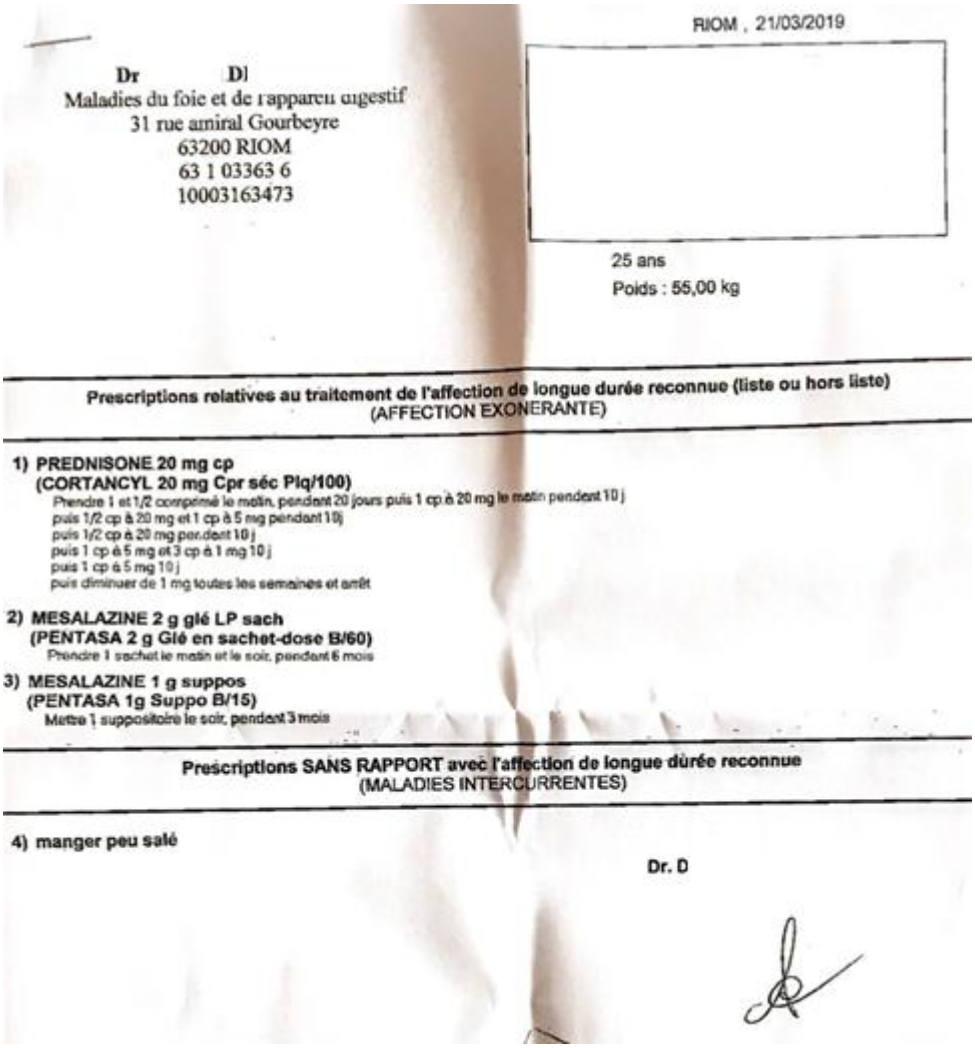
Notons que le budesonide peut également être utilisé en cas de corticodépendance, la posologie est alors de 6mg par jour en une prise pendant une durée maximale de 9 mois.

En ce qui concerne la **pharmacodépendance**, la durée de prescription du corticoïde doit être la plus courte possible tout en étant le plus efficace possible, ici quatre mois de traitement semblent être une durée raisonnable compte tenu de la période de décroissance limitant l'effet rebond. (30,40,46,49,52)

Même si une infime partie du budésonide passe en systémique, on conseille au patient de **prendre son traitement le matin** pour limiter au maximum les troubles du sommeil liés à la prise du corticoïde. De plus, ceci permet de mimer la sécrétion endogène de cortisol.

Aucun régime alimentaire ne doit être suivi avec ce traitement, cependant étant donné le contexte de prise du budésonide, le pharmacien peut conseiller au patient de **limiter pendant un temps les fibres alimentaires** et de les réintroduire petit à petit en fonction de l'amélioration des symptômes et de la tolérance vis-à-vis des aliments. (Annexe 7)

3.6.2. Ordonnance n°2



RIOM , 21/03/2019

Dr D
Maladies du foie et de l'appareil digestif
31 rue amiral Gourbeyre
63200 RIOM
63 1 03363 6
10003163473

25 ans
Poids : 55,00 kg

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

1) PREDNISONE 20 mg cp
(CORTANCYL 20 mg Cpr séc Plq/100)
Prendre 1 et 1/2 comprimé le matin, pendant 20 jours puis 1 cp à 20 mg le matin pendant 10 j
puis 1/2 cp à 20 mg et 1 cp à 5 mg pendant 10j
puis 1/2 cp à 20 mg pendant 10 j
puis 1 cp à 5 mg et 3 cp à 1 mg 10 j
puis 1 cp à 5 mg 10 j
puis diminuer de 1 mg toutes les semaines et arrêt

2) MESALAZINE 2 g glé LP sach
(PENTASA 2 g Glé en sachet-dose B/60)
Prendre 1 sachet le matin et le soir, pendant 6 mois

3) MESALAZINE 1 g suppos
(PENTASA 1g Suppo B/15)
Mettre 1 suppositoire le soir, pendant 3 mois

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

4) manger peu salé

Dr. D

Figure 16 : ordonnance n°2

D'un point de vue législatif, cette ordonnance est correcte et peut donc être délivrée.

Il s'agit d'une prescription de **corticoïdes systémiques per os** : la prednisone associée à un 5-ASA (aminosalicylé) : la mésalazine. La poussée de MC est donc considérée comme **sévère** par le gastro-entérologue puisqu'il n'utilise pas de budésonide pour l'enrayer conformément aux recommandations ou alors en échec d'un traitement préalable sous budesonide (30,66) . L'instauration se fait par une dose de glucocorticoïdes d'environ **0,5mg/kg pendant 20 jours**. La décroissance des doses est déjà programmée tous les 10 jours jusqu'à l'arrêt, environ 3 mois plus

tard. Cette décroissance progressive permet d'éviter la **pharmacodépendance** mais également **l'effet rebond**.

En programmant à l'avance la décroissance, la patiente repart avec seulement une ordonnance pour 3 mois de traitement, et à l'officine la délivrance est fractionnée mois par mois. Ceci permet **d'augmenter l'observance** de la patiente.

Pour prévenir l'apparition d'effets indésirables, il est mentionné sur l'ordonnance par le médecin « **manger peu salé »**.

Au comptoir, le pharmacien peut ajouter quelques conseils :

- **Manger équilibré** en évitant les sucres rapides et les graisses saturées.
- Boire au moins 1,5L d'eau par jour
- On peut également conseiller de **pratiquer une activité physique régulière et adaptée** pour éviter la prise de poids pendant la période de traitement par corticoïdes.

Evidemment, cette activité physique doit être réalisée en fonction de l'état de santé de la patiente, Le pharmacien lui conseille pour commencer de prendre les escaliers plutôt que l'ascenseur, de préférer faire les trajets à pied ou à vélo, quand c'est possible, plutôt qu'en voiture...

- En cas d'apparition de boutons d'acné, utiliser des **produits cosmétiques adaptés**, ne pas laisser cet état persister.
- Eviter les situations à risque infectieux, les lieux fréquentés et confinés, porter un masque éventuellement, se laver les mains régulièrement…

La fiche : « TRAITEMENT PAR CORTICOÏDES CE QUE JE DOIS SAVOIR » peut être fournie au patient.

La deuxième partie de l'ordonnance comprend la mésalazine (aminosalicylé) en granulé ainsi qu'en suppositoires, traitement dans les poussées faibles à modérées dans la maladie de Crohn dont l'efficacité est actuellement fortement remise en question. Ces médicaments ne figurent plus dans les recommandations de cette pathologie (30,79) mais sont par contre préconisés dans une autre MICI la rectocolite hémorragique.(104)

Pour ce traitement, l'important pour le patient sera d'effectuer un suivi régulier, en particulier des fonctions rénale et hépatique afin d'éviter tout effet indésirable.

CONCLUSION

Aujourd'hui, aucun traitement aboutissant à une éradication complète de la maladie de Crohn n'est disponible sur le marché. L'avancée des recherches permet aux patients de bénéficier de traitements de plus en plus performants et efficaces. Ce nouvel arsenal thérapeutique apporte aux malades une meilleure prise en charge et surtout une qualité de vie améliorée. Cependant, ces traitements possèdent de nombreux effets indésirables, contre-indications et interactions, c'est notamment le cas des glucocorticoïdes fréquemment utilisés dans le traitement des poussées. Le pharmacien d'officine, en sa qualité de professionnel de santé, doit accompagner chaque patient dès l'instauration du traitement en lui transmettant son savoir et en lui prodiguant des conseils pertinents afin de minimiser les risques d'effets indésirables inhérents à leur prise. Il est en première ligne lors des demandes d'automédication des patients, en tant que professionnel de santé, il est le plus à même de conseiller des produits scientifiquement recommandés, adaptés à son traitement en tenant compte de l'état physiopathologique du patient. Afin d'aider le pharmacien dans ses missions, nous avons élaboré dans le cadre de ce travail plusieurs fiches conseils destinés au patient atteint de maladie de Crohn, notamment sous corticothérapie (conseils aux patients stomisés, conseils nutritionnels, automédication et maladie de Crohn, conseils au patient sous corticoïdes, conseil lors de l'instauration d'un traitement immunomodulateur).

Le doyen de l'UFR de Pharmacie,

Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,

Brigitte VENNAT

BIBLIOGRAPHIE

1. Louis Edouard, Marteau Philippe. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Rueil-Malmaison: Doin; 2010. 304 p. (Progrès en hépato-gastroentérologie nouvelle série).

2. Médart Jacques. Manuel pratique de nutrition : l'alimentation préventive et curative. Bruxelles: De Boeck; 2005. 278 p.

3. Beaugerie L, Sokol H. Fondamentaux de la pathologie digestive [Internet]. Elsevier-Masson. france; 2014 [cité 24 sept 2019]. 288 p. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-1_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf

4. Duodenum - Anatomie, Fonctions et Pathologies [Internet]. passeportsanté.net. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=duodenum

5. Iléon (anatomie) - Anatomie, Rôle, Pathologies et Traitements [Internet]. passeportsanté.net. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=ileon

6. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/colon.html

7. Gros intestin - Anatomie, Pathologies et Traitements [Internet]. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=gros-intestin

8. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale

9. Cosnes J, Gower–Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 1 mai 2011;140(6):1785-1794.e4.

10. Klotz C, Dhooge M, Oudjit A, Barret M, Beuvon F, Chaussade S, et al. Prise en charge de la maladie de Crohn. Presse Médicale. 1 avr 2015;44(4, Part 1):411/417.

11. Lamoril J, Deybach J-C, Bouizegarène P. Maladie de Crohn et génétique: connaissances actuelles. Immuno-Anal Biol Spéc. 1 juin 2007;22(3):137-50.

12. Desreumaux P. NOD2/CARD15 et maladie de Crohn. Wwwem-Premiumcomdatarevues03998320002906-7696. 29 févr 2008;29(6-7):696-700.

13. JANTCHOU, MONNET, CARBONNEL. Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). Gastroentérologie Clin Biol. 1 juill 2006;12(6):859-67.

14. Underner M, Perriot J, Cosnes J, Beau P, Peiffer G, Meurice J-C. Tabagisme, sevrage tabagique et maladie de Crohn. Wwwem-Premiumcomdatarevues07554982unassignS0755498216000749 [Internet]. 24 mars 2016 [cité 7 mars 2019];(6-7). Disponible sur: https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1041776/resultatrecherche/1

15. Ng SC, Woodrow S, Patel N, Subhani J, Harbord M. Role of Genetic and Environmental Factors in British Twins with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 1 avr 2012;18(4):725-36.

16. Sicilia B, López Miguel C, Arribas F, López Zaborras J, Sierra E, Gomollón F. Environmental risk factors and Crohn's disease: a population-based, case-control study in Spain. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. déc 2001;33(9):762-7.

17. Katschinski B. Smoking and ovulation inhibitor in inflammatory bowel diseases. Med Klin Munich Ger 1983. 15 févr 1993;88 Suppl 1:5-8.

18. Beaugerie L. Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique [Internet]. Vol. 1. France: Medi-text; 2005 [cité 21 févr 2019]. 146 p. Disponible sur: https://catalogue-bu.uca.fr/discovery/fulldisplay?docid=alma991002809159704411&context=L&vid=33CLERMONT_BCIU:33CLERMONT_VU1&lang=fr&search_scope=MyInst_and_CI&adaptor=Local%20Search%20Engine&tab=Everything&query=any,contains,maladie%20de%20crohn%20et%20rectocolite%20h%C3%A9morragique&sortby=rank&offset=0

19. M. J-M. Maladie de Crohn : cherchez E. Coli. Rev Francoph Lab. 1 déc 2007;2007(397):12.

20. Desreumaux P. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) | Inserm - La science pour la santé [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2016 [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici

21. Schoepfer A, Temperli R. Que savoir des maladies inflammatoires du tube digestif? 2015;15(40):898/902.

22. passeportsante. Erythème noueux – Définition, Causes, Symptômes et Traitements [Internet]. https://www.passeportsante.net/. 2016 [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=erytheme-noueux

23. Marteau P. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladie de Crohn et rectocolite hemorragique. Option/Bio. 1 mars 2018;29(575):16.

24. passeportsante. Uvéite - Définition [Internet]. www.passeportsante.net. 2013 [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=uveite-pm

25. Cholangite, une maladie qui touche les canaux biliaires et le foie [Internet]. https://www.passeportsante.net/. 2019 [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=cholangite

26. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. Crit Care Med. févr 2010;38(2 Suppl):S26-34.

27. Pierote NR, Braz AF, Barros SL, Moita Neto JM, Parente JML, Silva M da CM, et al. Effect of mineral status and glucocorticoid use on bone mineral density in patients with Crohn's disease. Nutrition. 1 avr 2018;48:13-7.

28. Beaugerie L, Abitbol V, Amiot A, Faure P. BILAN AU DIAGNOSTIC DE MICI. SNFGE; 2014.

29. passeportsante. C-Réactive Protéine (CRP) - Dosage, Symptômes, Explications [Internet]. https://www.passeportsante.net/. 2013 [cité 30 mars 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net:44300/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=c-reactive-proteine

30. HAS (Haute Autorité de Santé). ACTES ET PRESTATIONS AFFECTION DE LONGUE DUREE N°24 – MALADIE DE CROHN [Internet]. 2019 [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/lap_crohn_web.pdf

31. Sabbah L, éditeur. 267 - Maladie de Crohn. In: Méga Guide STAGES IFSI (2e édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 5 juin 2018]. p. 853-6. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294745294002676

32. Roblin X, Cavaille A, Clavel L, Paul S. Intérêt des biomarqueurs dans la prise en charge des MICI. Presse Médicale. 1 janv 2014;43(1):66-73.

33. Fraga M, Godat S, Schoepfer A, Moradpour D, Nydegger A. Calprotectine fécale : outil diagnostique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Rev Médicale Suisse. 2012;8(352):1669-73.

34. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. juill 2000;119(1):15-22.

35. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. juin 2006;55(6):749-53.

36. Hugot JP, Martinez Vinson C, Viala J, Cézard J-P. Particularités des MICI chez l'enfant [Internet]. FMC-HGE. 2011 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/particularites-des-mici-chez-lenfant/

37. Bonnaud G. Fiches de recommandations – Évaluation de l'activité des Maladies de Crohn [Internet]. CREGG Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie. 2015 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: https://www.cregg.org/fiches-recommandations/evaluation-de-l-activite-des-maladies-de-crohn/

38. Best WR. Crohn's Disease Activity Index (CDAI) [Internet]. MDCalc. [cité 30 mars 2019]. Disponible sur: https://www.mdcalc.com/crohns-disease-activity-index-cdai

39. Brichet L, Roblin X. Crohn's disease activity score. Hépato-Gastro Oncol Dig. 1 nov 2017;24(3):72-7.

40. SNFGE. Maladie de Crohn | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. snfge. 09-99 [cité 30 mars 2019]. Disponible sur: https://www.snfge.org/content/maladie-de-crohn

41. eurekasante. Les complications de la maladie de Crohn - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2018 [cité 30 mars 2019]. Disponible sur: https://eurekasante.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn.html

42. Nicard Q. Péritonite : symptômes et traitements [Internet]. https://www.passeportsante.net/. 2017 [cité 30 mars 2019]. Disponible sur:

https://www.passeportsante.net:44300/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=peritonite_pm

43. Pariente B, Bouhnik Y. Maladie de Crohn du grêle. In: Lévy P, éditeur. Post'U FMC-HGE [Internet]. Paris: Springer Paris; 2011 [cité 30 mars 2019]. p. 115-24. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0237-4_13

44. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis. 1 févr 2010;4(1):28/62.

45. Reenaers C, Savoye G, Aubourg A, Faure P. INDICATIONS ET SUIVI DES CORTICOIDES. SNFGE; 2019.

46. Wechsler B, Chosidow O. Corticoïdes et corticothérapie. John Libbey Eurotext; 1997.

47. VIDAL. VIDAL - BETNESOL 5 mg/100 ml sol rect en poche - Posologie et mode d'administration [Internet]. 2019 [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/betnesol_5_mg_100_ml_sol_rect_en_poche-2112-posologie_et_mode_d_administration.htm

48. Tillie-Leblond I, Tonnel A-B. Corticoïdes et asthme : mécanismes d'action et phénomènes de corticorésistance. Médecine Thérapeutique Pédiatrie [Internet]. 9 juill 1999 [cité 5 sept 2019];2(3). Disponible sur: http://www.jle.com/en/revues/mtp/e-docs/corticoides_et_asthme_mecanismes_daction_et_phenomenes_de_corticoresistance_200311/article.phtml?tab=texte

49. MENON S. L'insuffisance corticotrope en question. CHU ROUEN; 2009.

50. Blicklé J-F, Tebacher M, Monassier L. Hyperglycémies iatrogènes en dehors du virus de l'immunodéficience humaine. EMC Endocrinol - Nutr [Internet]. 16 mai 2017 [cité 16 sept 2019];14(3). Disponible sur: http://www.em.premium.com/article/1121856/resultatrecherche/3

51. Chambrun MP de, Wechsler B, Saadoun D. Corticothérapie. AKOS Traité Médecine [Internet]. 1 janv 2013 [cité 16 sept 2019];8(1). Disponible sur: http://www.em.premium.com/article/760938/resultatrecherche/8

52. RICHARD D, Senon J-L, Roblot P. Corticoïdes et corticothérapie. Hermann; 1997.

53. CHAFAI A. Anti-inflammatoires odontostomatologie [Internet]. 2016 [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: https://www.slideshare.net/deblaroumaissa/cour-ales-anti-inflammatoires-odontostomatologie

54. Almawi WY, Beyhum HN, Rahme AA, Rieder MJ. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. J Leukoc Biol. nov 1996;60(5):563/572.

55. Roupioz A. Lipomatose [Internet]. https://www.passeportsante.net/. 2019 [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=lipomatose

56. Adler RA. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Management Challenges in Older Patients. J Clin Densitom. 1 janv 2019;22(1):20-4.

57. Yang Y-X, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 1 avr 2002;97(4):803-23.

58. Héla S, Nihel M, Faten L, Monia F, Jalel B, Azza F, et al. Ostéoporose et maladie de Crohn. Rev Rhum. 1 oct 2005;72(9):820/824.

59. Lebreton O, Weber M. Complications ophtalmologiques des corticoïdes systémiques. Wwwem-Premiumcomdatarevues02488663v32i8S0248866311000312. 3 août 2011;32(8):506/512.

60. Fini ME, Schwartz SG, Gao X, Jeong S, Patel N, Itakura T, et al. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: Focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine. Prog Retin Eye Res. 1 janv 2017;56:58-83.

61. Symptomes syndrome de cushing - symptomes physiques du syndrome de cushing | Cushing Infos [Internet]. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: http://www.sfendocrino.org/cushing-infos/symptome.php

62. VIDAL. VIDAL - SOLUPRED 20 mg cp efferv - Interactions [Internet]. 2019 [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/solupred-15219-interactions.htm

63. VIDAL. VIDAL - SOLUPRED 20 mg cp efferv - Contre-indications [Internet]. [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/solupred-15219-contre-indications.htm

64. Reyt V. La maladie de Crohn. Actual Pharm. 1 nov 2018;57(580):13/15.

65. getaid.org. Les dérivés aminosalicylés [Internet]. Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. 2016 [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/les-derives-aminosalicyles.html

66. Commission Transparence. SALAZOPYRINE (sulfasalazine), aminosalicylé [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908481/fr/salazopyrine-sulfasalazine-aminosalicyle

67. VIDAL - IMUREL 50 mg cp pellic - Interactions [Internet]. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/imurel_50_mg_cp_pellic-65182-interactions.htm

68. Mak WY, Hart AL, Ng SC. Crohn's disease. Medicine (Baltimore). 1 juin 2019;47(6):377-87.

69. CRAT. Méthotrexate, le CRAT [Internet]. 2017 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=15

70. Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Le méthotrexate - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. GETAID - Groupe d'Etude Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif. 2017 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/le-methotrexate.html

71. VIDAL. VIDAL - NOVATREX 2,5 mg cp - Interactions [Internet]. 2019 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/novatrex-12013-interactions.htm

72. Dewit O. Maladie de Crohn et rectocolite : quelle stratégie thérapeutique ? Louvain Med. 2018;137(5):298-303.

73. ANSM. RTU Thalidomide ANSM [Internet]. 2015 [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/389a6d278fe86dbed3d0c993615fc88c.pdf

74. PILEJE. MICI : quelle place pour les probiotiques ? [Internet]. PiLeJe. [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: https://www.pileje.fr/revue-sante/mici-probiotiques

75. Alard J, Peucelle V, Boutillier D, Breton J, Kuylle S, Pot B, et al. New probiotic strains for inflammatory bowel disease management identified by combining in vitro and in vivo approaches. Benef Microbes. 27 févr 2018;9(2):317-31.

76. Caillo L, Bourgaux JF. Chirurgie digestive chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sous biothérapies. Anesth Réanimation. 20 juin 2019;5(4):248-50.

77. Nion-Larmurier I. Qu'est-ce qu'une stomie ? [Internet]. AFA : Association François Aupetit. 2009 [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: https://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/chirurgie-stomie/qu-est-ce-qu-une-stomie.html

78. TAOUREL P. Scanner ou IRM, est-ce la même chose ? [Internet]. Société Française de Radiologie. 2016 [cité 23 août 2019]. Disponible sur: http://www.sfrnet.org/sfr/grandpublic/Questions-Reponses/article.phtml?id=rc%2Forg%2Fsfrnet%2Fhtm%2FArticle%2F2011%2F20110523-123727-031

79. VIDAL. VIDAL - Crohn (maladie de) - Prise en charge [Internet]. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/3751/crohn_maladie_de/prise_en_charge/

80. Alexakis C, Saxena S, Chhaya V, Cecil E, Majeed A, Pollok R. Smoking Status at Diagnosis and Subsequent Smoking Cessation: Associations With Corticosteroid Use and Intestinal Resection in Crohn's Disease. Am J Gastroenterol. 2018;113(11):1689-700.

81. Nulsen B, Sands BE, Shah BJ, Ungaro RC. Practices, attitudes, and knowledge about Crohn's disease and smoking cessation among gastroenterologists. Eur J Gastroenterol Hepatol. févr 2018;30(2):155-60.

82. Assurance maladie. Avenants à la convention nationale [Internet]. 2019 [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-reference/textes-conventionnels/avenants

83. Grossi O, Généreau T. Corticoïdes et… infections, dopage, chirurgie et sexualité. Rev Médecine Interne. 19 avr 2013;34(5):269-78.

84. Perrot S, Le Jeunne C. Atteinte musculaire et glucocorticoïdes. Presse Médicale. 1 avr 2012;41(4):422-6.

85. ANSES. Le calcium | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium

86. Demoulin R, Poyet R, Capilla E, Tortat AV, Pons F, Brocq F-X, et al. Complications cardiovasculaires des produits dopants. Ann Cardiol Angéiologie. 1 nov 2018;67(5):365-9.

87. Grangé J, Tesmoingt C, Chauveheid M-P, Vitse M, Kompf L, Kermel M-J, et al. Mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique des patients traités par corticoïdes dans un service de médecine interne. Pharm Hosp Clin. 1 juin 2011;46(2):81-92.

88. Soubrier M, Castagné B, Tatar Z, Tournadre A. Influence des traitements sur le risque cardiovasculaire de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Monogr. 1 févr 2018;85(1):37-41.

89. Aslangul E, Le Jeunne C. Œdèmes. EMC - Cardiol-Angéiologie. 1 nov 2005;2(4):491-7.

90. Onen F. Insomnie du sujet âgé. Médecine Sommeil. 1 sept 2005;2(5):11-6.

91. Guillot B. Effets indésirables cutanés des glucocorticoïdes. Rev Médecine Interne. 1 mai 2013;34(5):310-4.

92. Lahaye C. Traitements immunosuppresseurs chez le sujet âgé. Rev Rhum Monogr. 1 juin 2019;86(3):222-7.

93. e-cancer. Qu'est-ce qu'un cancer de la peau ? - Dépistage des cancers de la peau [Internet]. 2019 [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-des-cancers-de-la-peau/Les-cancers-de-la-peau

94. ANDAR. Fiche Methotrexate [Internet]. 2017 [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/fiche_mtx_2017

95. HAS (Haute Autorité de Santé). Commission de Transparence HAS NOVATREX [Internet]. 2013 [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12801_NOVATREX_PIS_RI_Avis1_CT12801.pdf

96. Cheseaux, Bouvry, Longchamp, Guex, Roulet. Approche nutritionnelle pratique d'un patient adulte avec intestin court. Rev Médicale Suisse [Internet]. 2006 [cité 9 oct 2019];2(56). Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-56/30706

97. Filipe V, Peyrin-Biroulet L. Automédication par corticoïdes dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales à l'ère des biothérapies. 2015 [cité 9 oct 2019]; Disponible sur: https://www.snfge.org/content/automedication-par-corticoides-dans-les-maladie

98. passeportsante. Les traitements médicaux de la maladie de Crohn [Internet]. https://www.passeportsante.net/. 2014 [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=maladie-crohn-pm-traitements-medicaux-de-la-maladie-de-crohn

99. Dumont A, Chambin O, Pillon F, Bardou M. De nombreux laxatifs disponibles à l'officine. Actual Pharm. 1 janv 2010;49(492):12-6.

100. Berthélémy S. Conseils à un patient colopathe. Actual Pharm. 1 mars 2012;51(514):28-32.

101. Madisch A, Holtmann G, Mayr G, Vinson B, Hotz J. Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. Digestion. 2004;69(1):45-52.

102. Lefrançois P, Ruby F. Camomille allemande [Internet]. https://www.passeportsante.net/. 2011 [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=camomille_allemande_ps

103. Khayyal MT, Seif-El-Nasr M, El-Ghazaly MA, Okpanyi SN, Kelber O, Weiser D. Mechanisms involved in the gastro-protective effect of STW 5 (Iberogast) and its components against ulcers and rebound acidity. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. 2006;13(5):56-66.

104. VIDAL - Rectocolite hémorragique - Prise en charge [Internet]. [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/4021/rectocolite_hemorragique/prise_en_charge/

ANNEXES

Conseil de pratique

BILAN AU DIAGNOSTIC DE MICI

Rédacteur : Laurent Beaugerie

Relecteurs : Vered Abitbol (GETAID), Aurélien Amiot (GETAID), Patrick Faure (CREGG)

Documents de référence :

Nomenclature des actes biologiques 2013 :
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm//telecharge/index_tele.php?p_site=AMELI

Consensus ECCO Maladie de Crohn 2010, définitions et diagnostic, JCC :
https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2010_CD_guidelines_definitions_diagnosis.pdf

Consensus ECCO RCH 2012, définitions et diagnostic, JCC
https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2012_UC_Consensus_1_Definitions_and_diagnosis.pdf

Consensus ECCO infections opportunistes, 2009, JCC
https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2012_UC_Consensus_1_Definitions_and_diagnosis.pdf

HAS : avis relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques, 16 février 2012 :
http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20120216_recovaccimmuno.pdf

Calendrier vaccinal 2013, Bulletin épidémiologique hebdomadaire :
http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2013/BEH-n-14-15-2013

Date: février 2014

Bilan morphologique

Inventaire des lésions

- Endoscopie oeso-gastro-duodénale* avec :
  - Biopsies systématiques duodénales distales, antrales et fundiques (3 par site)
  - Biopsies dirigées sur les lésions macroscopiques
- Iléo-coloscopie avec :
  - Biopsies systématiques iléales distales, coliques droites, coliques gauches et rectales (3 par site)
  - Biopsies dirigées sur les lésions macroscopiques
- Entéro-IRM (à défaut entéro-TDM ou échographie (lésions iléales distales)) *

** Facultatif en cas de présentation clinique/ endoscopique/histologique typique de RCH, en particulier distale : à réaliser surtout en présence de signes d'appel cliniques pour des lésions digestives hautes, et de doutes diagnostiques avec la maladie de Crohn*

Selon les contextes

- IRM pelvienne en cas de suspicion de lésions ano-périnéales compliquées
- Vidéo-capsule si les lésions observées en endoscopie conventionnelle et en imagerie (entéro-IRM ou entéro-TDM) semblent insuffisantes pour expliquer le tableau clinique et biologique, en l'absence de sténose significative (si c'est le cas, l'examen doit être précédé par un test Patency®)
- Bili-IRM en cas d'anomalies incomprises et répétées du bilan biologique hépatique, surtout à type de cholestase
- Consultation de rhumatologie/dermatologie/pneumologie en cas de signes cliniques d'appel
- Examen ophtalmologique en cas de signe cliniques d'appel.

Bilan biologique de base

- NFS – CRP
- Albuminémie
- Ferritinémie, Vit B12 sérique, folates sériques, Vit D sérique
- ALAT, GGT, Phosphatases alcalines
- Créatininémie
- Calprotectine fécale**
- En cas de colite isolée, sérologies ANCA et ASCA* pour aider au diagnostic différentiel entre maladie de Crohn colique et rectocolite hémorragique.

Bilan infectieux

- Sérologies VIH, VHB, VHC, EBV, CMV
- Recherche de *Clostridium difficile* et de sa toxine dans les selles
- Selon les contextes
  - Sérologie VZV** en l'absence d'antécédent de varicelle clinique typique
  - Examen parasitologique des selles en cas d'antécédent de voyage récent (<3 mois) ou de séjour prolongé (> un mois) dans un pays à bas niveau d'hygiène
  - Sérologie de l'anguillulose** ou examen parasitologique des selles en cas d'antécédent de séjour prolongé (> 1 mois) en zone tropicale ou inter-tropicale.

Bilan vaccinal (cf. fiche : vaccinations au cours des MICI)

En résumé :

- Reconstituer (interrogatoire et carnet(s) de vaccination) l'état des vaccins recommandés en population générale. Le mettre à jour si nécessaire, en sachant qu'un intervalle de 3 semaines est nécessaire entre la fin du programme vaccinal de tout vaccin vivant ou atténué et la mise en route d'un traitement immunosuppresseur (corticoïdes systémiques >= 20 mg d'équivalent prednisolone par jour, thiopurines, méthotrexate, ciclosporine et anti-TNF)
- Vacciner contre l'hépatite B les patients non immunisés
- Afin de respecter un intervalle de 3 semaines entre la fin du programme vaccinal de tout vaccin vivant ou atténué et la mise en route d'un traitement immunosuppresseur s'il est envisagé à court terme (3 mois) :
  - Vacciner contre le VZV les patients non immunisés (pas d'antécédent de varicelle et sérologie VZV négative)
  - Vacciner contre la fièvre jaune les patients séjournant ou devant séjourner en zone d'endémie.

*** : facultatif, car non inscrit à la nomenclature des actes biologiques (juillet 2013), donc non remboursable*

Annexe 1 : Bilan au diagnostic de MICI

Conseil de pratique

INDICATIONS ET SUIVI DES CORTICOIDES

Rédacteur : Catherine Reenaers

Relecteurs : Guillaume Savoye (GETAID), Alexandre Aubourg (GETAID), Patrick Faure (CREGG)

Date: avril 2019

Spécialités disponibles

- Corticoïdes systémiques :
  - méthylprednisolone (Medrol®), prednisolone (Solupred®) et prednisone (Cortancyl®)
  - Equivalences : 1 mg prednisone = 1 mg prednisolone = 0,8 mg méthylprednisolone
- Corticoïdes à libération intestinale :
  - budésonide (Entocort®, Mikicort®, Budénofalk® [non disponible en France]): libération iléale et colique droite
  - dipropionate de béclométasone (Clipper®) [non disponible en France] : libération colique gauche
- Corticoïdes topiques : suppositoires (préparation magistrale de prednisolone), mousses (Colofoam®) ou lavements (préparation magistrale ou Betnesol®).

Attention : fort passage systémique du Betnesol®, déconseillé.

Indications

Les corticoïdes sont utilisés en **cures courtes** pour le traitement de la poussée aiguë de MICI.
Les corticoïdes ne sont pas un traitement d'entretien des MICI.
Utilisation selon la sévérité et de la localisation de la maladie.

- Corticoïdes systémiques : maladie de Crohn modérée à sévère et RCH modérée, quelle qu'en soit la localisation.
- Remarque : la poussée sévère de RCH (colite aiguë grave) nécessite des corticoïdes par voie intra-veineuse (cf fiche colite aiguë grave)
- Budésonide : préféré aux corticoïdes systémiques dans la maladie de Crohn légère à modérée de localisation iléale et/ou colique droite
- Traitements locaux par suppositoires (rectite) et lavements (rectosigmoïdite) : RCH distale légère à modérée
- Aucune indication dans la maladie de Crohn fistulisante intestinale ou ano-périnéale.

Utilisation

- Dose initiale :
  - Corticothérapie systémique : 1 mg/kg/j ou dose fixe de 40 mg/j d'équivalent prednisone pendant 2 à 4 semaines
  - Budésonide : 9 mg/j en une prise pendant 4 semaines.
- Schéma de décroissance :
  - Absence d'étude contrôlée
  - Corticoïdes systémiques :
    - Décroissance après 1 à 2 semaines de traitement « pleine dose » (maximum 4 semaines)
    - Réduction par paliers hebdomadaires de 5-10 mg/j d'équivalent prednisone jusqu'à la dose de 20 mg/j, puis paliers hebdomadaires de 2,5-5 mg/j
  - Budésonide :
    - Réduction par paliers mensuels de 3 mg/j
- Corticodépendance :
  - Définition : impossibilité de réduire la dose en-deçà de 10 mg/j pour les corticoïdes classiques ou de 3 mg/j pour le budésonide, ou récidive dans les 3 mois suivant le sevrage
  - Considérer d'autres options thérapeutiques
- Corticorésistance :
  - Absence de réponse dans les 2 à 4 semaines de traitement à pleine dose.
  - Considérer d'autres options thérapeutiques

NB: la nécessité d'une cure de corticoïdes par an doit remettre en question l'efficacité du traitement de fond en cours

Effets indésirables

Observés avec les corticoïdes systémiques dont le budésonide et topiques.

- *Infectieux* : 20 mg par jour durant 2 semaines d'équivalent prednisolone est une dose considérée comme immunosuppressive. Risque accru de mortalité en raison du risque d'**infections** sévères, en particulier postopératoires et opportunistes.
- *Cosmétiques* : prise de poids, oedèmes, faciès cushingoïde, acné, vergetures pourpres, hirsutisme
- *Psychologiques* : troubles du sommeil, de l'humeur, hyperphagie, accès maniaques ou délirants
- *Métaboliques* : intolérance au glucose & diabète induit ou déséquilibré, rétention hydro-sodée, HTA, hypokaliémie, insuffisance corticosurrénalienne secondaire, parfois irreversible, en cas de prise prolongée, même à petites doses.
- *Ostéo-Articulaires* : fractures, ostéoporose, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale/humérale, myopathies
- *Oculaires* : cataracte, glaucome
- *Pédiatriques* : retard de développement staturo-pondéral et pubertaire.

Précautions d'emploi

- Prescription de cures de rares et courtes, à doses modérées. Si impossibilité, considérer d'autres options thérapeutiques.
- Après dépistage d'une carence en vitamine D, supplémentation calcique de préférence alimentaire
- Risque d'insuffisance cortico-surrénalienne secondaire à l'arrêt brutal ou à l'arrêt d'un traitement prolongé (> 3 mois) :
  - Symptômes : malaise myalgies, asthénie, arthralgies
  - Dépistage : dosage effondré du cortisol sanguin matinal ou urinaire, ou un test de stimulation au Synacthène®
  - Traitement : thérapie substitutive par hydrocortisone (≥ 20 mg/j).

Annexe 2 : Recommandations indications et suivi des corticoïdes (45)

CONSEILS A DONNER AUX PATIENTS LORS DE L'INSTAURATION D'UN TRAITEMENT IMMUNOMODULATEUR

Lors de pathologies telles que la maladie de Crohn, un traitement immunomodulateur (immunosuppresseurs : azathioprine IMUREL®, biothérapies : infliximab REMICADE®, adalimumab HUMIRA®…) peut être entrepris. Il convient d'informer et de conseiller au mieux les patients pour que le traitement se déroule au mieux et avoir une meilleure observance et compliance au traitement.

AVANT L'INSAURATION : BILAN DE SANTE COMPLET

Recherche d'une **tuberculose latente** recommandée, (test IDR + chimioprophylaxie si besoin)

Bilan biologique : hémogramme, CRP et calprotectine fécale.

Analyse d'urine et **consultation gynécologique**

Sérologie : antécédent d'infection par le virus zona-varicelle (**VZV**), du virus de l'hépatite B (**VHB**) et de l'hépatite C (**VHC**).

Liste des **voyages à l'étranger** (zone tropicale)

Programme de vaccination : vaccin contre le virus de l'hépatite B, la grippe, et le vaccin contre le pneumocoque.

PENDANT LE TRAITEMENT : PREVENTION

Lutte contre les **infections dites opportunistes : PREVENTION**.

Protection pendant les rapports sexuels (VHB, VHC, VIH, herpes). **Hygiène** régulière au cours de la journée, bien laver ses mains, ses fruits et légumes, bien cuire la viande et le poisson (salmonelles), attention avec les produits laitiers (listériose).

VOYAGES : attention aux **oublis de traitement** et aux **infections acquises durant le voyage**.

Vaccination si besoin (les vaccins vivants contre-indiqués).

Se protéger contre les piqûres d'insectes avec les précautions standards (répulsif, vêtements longs, moustiquaire…).

Diarrhée du voyageur (fluoroquinolones ou azithromycine).

Annexe 3 : conseils à donner lors de l'instauration d'un traitement immunomodulateur

Document réalisé à l'initiative
de Marie Kermel, diététicienne

Emilie Boyer, *AS médecine interne*
Dr. Marie-Paule Chauveheid, *médecine interne*
Marie-Christine Gallais, *IDE rhumatologie*
Dr Jennifer Grange, *interne en pharmacie*
Malika Guéday, *CI Médecine interne*
Laurence Kompf, *Diététicienne médecine interne*
Madeleine Lauvernier CSI, *médecine interne*
Caroline Pecquet, *IDE médecine interne/SSR Piaf*
Dr Chloé Tesmoingt, *pharmacien*
Marie-Claude Vanderhaegen, *IDE HDJ Médecine Interne*
Michèle Vitse, *Cadre expert DSSI.*

Hôpital Bichat
Claude-Bernard
3BLM
46, rue Henri Huchard
75877 PARIS Cedex 18
Tél. : 01 40 25 80 80

Service Communication - Maquette : Direct Graphic - Impression : Corneli - Avril 2009

Hôpital Bichat
Claude-Bernard
3BLM

Contrôle de l'apport en sel et en sucre

dans l'alimentation des patients

Aide à la prescription diététique et à l'éducation alimentaire des patients traités par corticoïdes **à l'usage des soignants**

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Préscriptions de régimes selon les doses de corticoïdes

1 mg de corticoïdes* /kg. de poids / jour
➥**Régime sans sel sans sucre**
soit un apport de 1 à 2 g de sel contenus dans les aliments par jour
Sauf : Patients dénutris ou âgés : régime sans sel large sans sucre soit un apport de 4 g de sel contenus dans les aliments

0.5 mg de corticoïdes* /kg. de poids / jour
➥**Régime sans sel large sans sucre**
soit un apport de 4 g de sel contenus dans les aliments

De 10 à 20 mg de corticoïdes* / jour
➥**Régime sans sel large sans sucre + 1 à 2 g de sel d'ajout**
ou équivalent en aliments salés soit un apport de 6 g de sel par jour à l 'hôpital = 1 pain salé à chacun des repas (soit 3 par jour)

En dessous de 10 mg de corticoïdes* / jour
➥**Régime normo-sodé et normo-sucré**

Exemples de points de vente

Picard surgelés® : Pain sans sel, potages sans sel, purées de légumes sans sel. Et tous les produits surgelés non cuisinés - **Naturalia® :** condiments et sauces sans sel ,veloutés, sardines au naturel, roulades de jambon - **La Vie Claire® :** condiments et sauces sans sel, charcuteries, plats cuisinés et chips, épicerie

* équivalent "Prednisone"

Aliments riches en sucre

Sucre
Bonbons
Confiture
Glaces…
Sont à éviter

2 à 3 fruits par jour

Chocolat avec modération

Biscuits et pâtisseries avec modération

Aliments riches en sel

Sel

Biscuits apéritifs

Certaines eaux gazeuses

La charcuterie

Poissons fumés et en conserves

conserves de légumes

Le pain et les plats préparés du commerce

Les sauces du commerce

Coquillages et crustacés

Fromages sauf le gruyère, l'emmental le chèvre frais

Annexe 4 : Contrôle de l'apport en sel et en sucre(87)

Annexe 5 : Détection du mélanome, institut national du cancer(93)

CONSEILS AUX PATIENTS STOMISES

La stomie est saine lorsqu'elle est **rose vif, humide et non douloureuse**. Si elle change de forme, de couleur, d'aspect, je prends contact immédiatement avec mon stomathérapeute.

Le changement de poche s'effectue **1 à 2 fois par jour**, en cas de fuite ou d'irritation la poche doit également être changée rapidement. L'utilisation de **pâte** et de **poudre** est parfois nécessaire pour limiter les fuites et les irritations. Un **filtre à charbon** est utilisé pour stopper les odeurs.

Aucun régime restrictif n'est recommandé. Selon les besoins, quelques aliments peuvent être évités (aliments donnant des gaz, des diarrhées, irritants…). Veillez à garder une consommation en sel raisonnable.

Tous les sports peuvent être pratiqués. Attention cependant avec les sports violents comme le rugby, la lutte, la boxe… La natation et la fréquentation de spa sont tout à fait possible. Il existe des poches plus petites conçues pour les activités sportives.

La vie avec une stomie ne doit pas être différente d'une vie sans stomie. La vie sexuelle des patients est préservée et les grossesses sont possibles.

En cas de besoin, je peux consulter mon pharmacien. Il saura trouver une solution à mon problème et si besoin me dirigera vers un autre professionnel de santé.

Annexe 6 : conseils aux patients stomisés

CONSEILS NUTRITIONNELS POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE CROHN

EN PERIODE DE POUSSEES

Eviter aliments riches en fibres

Limiter la consommation de lactose

Adopter si besoin un régime sans résidu (riz, pâtes, poulet, bouillon de légumes…)

En cas de dénutrition, des compléments nutritionnels oraux sont proposés, ils sont adaptés aux goûts de chacun

Maintenir une bonne hydratation

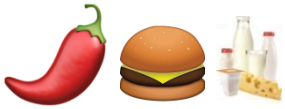
STENOSE

Eviter les aliments provoquant des douleurs / gonflements

Maintenir une bonne hydratation

POST-CHIRURGIE

Ne pas manger trop gras, trop épicé.



Eviter les fibres et le lactose.

Diversification alimentaire progressive en fonction de la tolérance.

Maintenir une bonne hydratation

MALADIE INACTIVE

En fonction de la tolérance aux aliments de chacun, exclusion de certains aliments

Conserver une alimentation variée et équilibrée pour éviter les carences.

Annexe 7 : conseils nutritionnels pour les patients atteints de la maladie de Crohn

AUTOMEDICATION DANS LA MALADIE DE CROHN

La liste de médicaments si dessous est non exhaustive.

A PROSCRIRE

Tous les AINS (Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens) sont contre-indiqués en cas de maladie de Crohn (attention à l'ibuprofène et à l'aspirine en vente libre)

Les laxatifs stimulants sont également contre-indiqués, ils comprennent :
le séné, le cascara et la bourdaine

A CONSEILLER

En cas de douleurs : paracétamol, phloroglucinol, siméticone, trimébutine

En cas de diarrhées : lopéramide, smecta

En cas de nausées : vogalène

Phytothérapie : amélioration du confort digestif : Camomille allemande en infusion

Aromathérapie : prudence, notamment avec la voie orale qui peut entraîner des troubles gastriques.

Annexe 8 : Automédication dans la maladie de Crohn

Résumé :

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique des intestins qui évolue par poussées entrecoupées de phases de rémissions. Sa prise en charge permet aux patients de maintenir une qualité de vie comparable à celle de non malades. Des traitements de fond permettent aux périodes de rémission de se prolonger sur le long terme ; les corticoïdes, eux, sont là pour mettre fin aux crises inflammatoires. Cependant, les traitements actuels notamment les corticoïdes possèdent de nombreux effets indésirables altérant la qualité de vie du malade. A l'officine, le pharmacien prodigue des conseils pour le bon déroulement de la corticothérapie. Il accompagne le patient tout au long de sa maladie grâce à ses connaissances en matériel de stomie, en nutrition, ou encore en phytothérapie et aromathérapie.

Mots-clés :

Maladie de Crohn - Corticothérapie - Corticoïdes - Prise en charge officinale – Conseils - Stratégies thérapeutiques