



HAL
open science

Les facteurs environnementaux favorisant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge

Gwenaël Liagre

► To cite this version:

Gwenaël Liagre. Les facteurs environnementaux favorisant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03076389

HAL Id: dumas-03076389

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03076389>

Submitted on 16 Dec 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 de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2020 N°123

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté et soutenu publiquement

Par **LIAGRE Gwenaël**

Né le 25 Février 1994 à Arcachon

Le vendredi 9 Octobre 2020 à Bordeaux

**Les facteurs environnementaux
favorisant les maladies inflammatoires
chroniques de l'intestin (MICI) et le rôle
du pharmacien d'officine dans la prise
en charge.**

Directeur de thèse : Mme Marie CORTES

Jury :

Mme Maria Mamani Matsuda, Professeur d'immunologie de la faculté
de Bordeaux (Président)

Mme Marie Cortes, Docteur en pharmacie (Directeur)

Mme Annette Busolin, Docteur en pharmacie

Remerciements

À mon jury :

Merci à Maria Mamani Matsuda d'avoir accepté de présider cette thèse.

Merci à Marie Cortes, d'avoir dirigé cette thèse. Merci pour tes conseils méthodologiques et pour ta patience. Je tiens également à te remercier pour ton implication et tes conseils durant mes études.

Merci à Annette Busolin, d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

À mes parents et ma grand-mère :

Merci de m'avoir soutenu pendant ces sept années d'études, et de m'avoir encouragé durant les périodes de révisions. Vous avez toujours été là pour moi et je vous en remercie.

À mes frères :

Merci de votre soutien et de votre aide pour me changer les idées. Merci d'être toujours présent dans mes nouveaux projets.

À Cassandra :

Merci de m'avoir encouragé, supporté et d'avoir été présente dans les bons et mauvais moments. Merci de m'avoir motivé dans les moments de doutes.

À Laureleen :

Merci pour tes conseils et ta relecture.

À mes amis :

Pierre, pour ton soutien moral depuis le début.

Marion, Emilien Ben et Crysta de m'avoir accompagné durant ces années de fac.

Sommaire

Remerciements	2
Introduction	6
Partie I : Généralités sur l'immunité	7
1. Définitions	7
2. Les différents types d'immunités	7
2.1 Réponse immunitaire innée	7
2.1.1 Généralités.....	7
2.1.2 La réaction inflammatoire.....	8
2.2 La réponse immunitaire adaptative ou spécifique	11
2.2.1 Généralités.....	11
2.2.2 Les lymphocytes B.....	11
2.2.3 Les lymphocytes T.....	12
3. Mécanisme inflammatoire dans les MICI	13
Partie II : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	15
1. Généralités sur le tube digestif.	15
2. Le système immunitaire intestinal	17
2.1 La réponse innée	17
2.2 La réponse adaptative	19
3. Épidémiologie des MICI	20
4. La maladie de Crohn	22
4.1 Généralités	22
4.2 La symptomatologie de la maladie de Crohn	22
4.3 Les complications de la maladie de Crohn.	24
4.3.1 Les fistules.....	24
4.3.2 Les perforations intestinales dans la maladie de Crohn	25
4.3.3 La dénutrition	25
4.3.4 Le cancer du côlon	25
5. La rectocolite hémorragique (RCH)	26
5.1 Généralités	26
5.2 Symptomatologie RCH.....	26
5.2 Les complications de la RCH	26
5.2.1 les fissures anales	26
5.2.2 La colite aiguë grave	27
5.2.3 Le mégacôlon toxique ou colectasie.....	27
5.2.4 Adénocarcinomes	27
6. Le diagnostic des MICI	27
6.1 L'examen clinique	27
6.2 Les examens endoscopiques	28
6.3 L'imagerie	29
6.4 Les examens biologiques	30
7. Les indices d'activités des MICI	31
8. Les complications extra-digestives des MICI.	35
Différences entre la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn	36

Partie III : Les facteurs favorisants	38
1. L'hérédité	40
2. Le tabac	42
3. L'appendicectomie	44
4. Le stress	45
5. Le microbiote intestinal	46
4.1 Introduction	46
4.2 Les différentes fonctions du microbiote intestinal	47
4.3 Les facteurs environnementaux et le microbiote	48
4.3.1 Alimentation	49
4.3.2 Les antibiotiques et le microbiote.....	50
4.3.3 La mise en place du microbiote intestinal [58].....	50
4.3.4 Microbiote intestinal et MICI	51
6. L'antibiothérapie.....	52
7. L'alimentation	52
8. Les nanoparticules et microparticules alimentaires	53
9. Hygiène « théorie de l'hyper hygiénisme ».....	53
10. L'activité physique.....	54
11. L'indice de masse corporelle	54
12. La vitamine D	55
13. Les infections périnatales	56
Partie IV : Les traitements et l'accompagnement du patient	57
1. Les traitements pharmacologiques des MICI	57
1.1 Les corticoïdes	60
1.3 Les biothérapies.....	65
1.4 Les salicylés.....	70
1.5 Les antibiotiques.....	71
2. Les traitements chirurgicaux des MICI	72
2.1 Chirurgie dans la maladie de Crohn.....	72
2.1.1 Chirurgie pour les atteintes de l'intestin grêle	73
2.1.2 Chirurgie pour les atteintes du côlon et du rectum.....	73
2.2 Chirurgie dans la rectocolite hémorragique	74
2.2.1 La coloproctomie totale avec anastomose iléo-anale avec réservoir en J	75
2.2.2 La coloproctomie totale avec anastomose iléo rectale.....	75
2.2.3 La colectomie totale avec iléostomie définitive.	76
2.3 Les dispositifs de stomie.....	76
3. L'alimentation	79
3.1 Le régime sans résidu	80
3.2. Réintroduction alimentaire après un régime sans résidu	82
3.3. La prise en charge de la dénutrition.	83
4. L'apport de probiotiques dans le traitement des MICI	84
5. La transplantation fécale	86
6. Les thérapies complémentaires : phytothérapie, aromathérapie, homéopathie... ..	87
6.1 La phytothérapie	87
6.2 L'aromathérapie	90

6.3 L'homéopathie.....	91
CONCLUSION	94
Bibliographie	96
Résumé.....	107

Introduction

[1], [2]

L'apparition et le dynamisme des maladies auto immunes sont préoccupants. À l'heure actuelle, les estimations de l'INSERM annoncent que 5 à 8 % de la population mondiale est touchée par une maladie auto-immune. Ainsi, leur ensemble représente le troisième grand groupe de maladies après les cancers et les maladies cardio-vasculaires. Il est à noter une prédominance de survenue chez la femme. En effet, 8 personnes concernées sur 10 sont des femmes. Cependant l'âge d'apparition est extrêmement variable. De plus, le nombre de maladies auto-immunes ne cesse d'augmenter depuis les années 1970, actuellement, il en existe environ 80. Dans cette thèse, nous allons nous intéresser aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Les MICI sont représentées par la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ce sont des pathologies qui vont provoquer une inflammation chronique au niveau du tube digestif. Elles vont se manifester par des périodes de poussées entrecoupées de périodes de rémissions. Il s'agit de maladies avec une symptomatologie particulièrement handicapante et survenant chez des patients jeunes. Leurs incidences ne cessent d'augmenter, notamment dans les pays développés.

Ces différentes dynamiques laissent penser qu'il existe une évolution de l'exposition à certains facteurs de risques. Cependant, il est très complexe d'identifier les facteurs responsables de la rupture de la tolérance du soi car la cause est souvent multifactorielle. Néanmoins, certains facteurs favorisent l'apparition de maladies auto-immunes, notamment des facteurs génétiques, des facteurs endogènes et des facteurs exogènes ou environnementaux.

Comme nous allons le voir, aucun traitement actuel offre une guérison totale de la maladie. Cependant, l'arsenal thérapeutique permet d'obtenir, dans la majorité des cas, un contrôle de la maladie, permettant une nette amélioration de la qualité de vie des patients.

Dans un premier temps, nous allons nous intéresser aux généralités à propos de l'immunité, ce qui va nous permettre d'éclaircir le lien qui existe entre la maladie et les mécanismes immunitaires. Effectivement, les maladies chroniques de l'intestin résultent d'une réaction immunitaire exacerbée contre la flore intestinale, chez des sujets avec une prédisposition génétique. Dans un second temps, nous allons analyser les différents facteurs ayant un rôle dans l'apparition et l'évolution de ces maladies. Enfin nous traiterons les différents traitements employés pour la prise en charge de ces pathologies.

Partie I : Généralités sur l'immunité

[3], [4], [5]

1. Définitions

L'immunité est l'ensemble des **mécanismes** permettant à un organisme (pluricellulaire) **d'éliminer** les substances étrangères et agents infectieux auxquels il est exposé. Cependant, il arrive que le système immunitaire puisse s'attaquer à des constituants normaux de l'organisme, c'est le cas des maladies auto-immunes. Il s'agit d'un dysfonctionnement du système immunitaire.

L'immunologie est une science moderne qui étudie l'ensemble des mécanismes de défense de l'organisme contre les pathogènes extérieurs (antigènes).

Il faut savoir que l'immunologie est une science relativement complexe. Dans cette première partie, nous allons évoquer uniquement les généralités afin de faire le lien entre les MICI et le système immunitaire.

2. Les différents types d'immunités

Les réponses immunitaires correspondent aux mécanismes de défenses de l'organisme qui discriminent le « soi » du « non-soi ». Ces mécanismes sont devenus de plus en plus complexes au fur et à mesure de l'évolution des espèces afin de combattre des agents pathogènes qui évoluent eux aussi en permanence. Parmi ces agents pathogènes, il existe les bactéries, les virus, les parasites et les cellules tumorales.

Pour répondre aux différents types d'agressions, il existe deux types de réponses immunitaires :

- D'une part la réponse immunitaire **innée** (ou **naturelle**) qui est immédiate.
- D'autre part la réponse immunitaire **adaptative** (ou **spécifique**) qui est plus tardive

2.1 Réponse immunitaire innée

2.1.1 Généralités

La réponse immunitaire innée est un mécanisme qui va se mettre en place dans les premières heures après le contact avec l'agent reconnu comme étant un pathogène. Ce système de défense va avoir pour avantage d'agir dès la naissance mais, en revanche, il ne va pas engendrer de mémoire immunitaire à la différence de la réponse immunitaire adaptative. Il s'agit d'une réponse immunitaire non spécifique de l'antigène. Cette immunité innée est indispensable car elle va agir très rapidement et représente la première défense de l'organisme face aux différents pathogènes. Cependant, celle-ci n'est pas toujours suffisante pour éliminer le pathogène, c'est pourquoi l'immunité adaptative va prendre le relais.

Dans un premier temps pour pouvoir agir et se défendre l'organisme doit détecter l'agent pathogène, pour cela le système immunitaire possède des récepteurs : les PPR « Pattern Recognition Receptors ». Ceux-ci vont être capables de reconnaître des motifs moléculaires qui

sont présents au niveau des pathogènes : les PAMPs «pathogen-associated molecular patterns». Les PRR vont aussi pouvoir détecter les DAMPs qui sont présents à la surface des cellules qui représentent un danger, comme les cellules cancéreuses ou les cellules qui ont des lésions, par exemple.

Les PRR se situent au niveau des cellules sentinelles qui sont présentes en permanence dans les tissus.

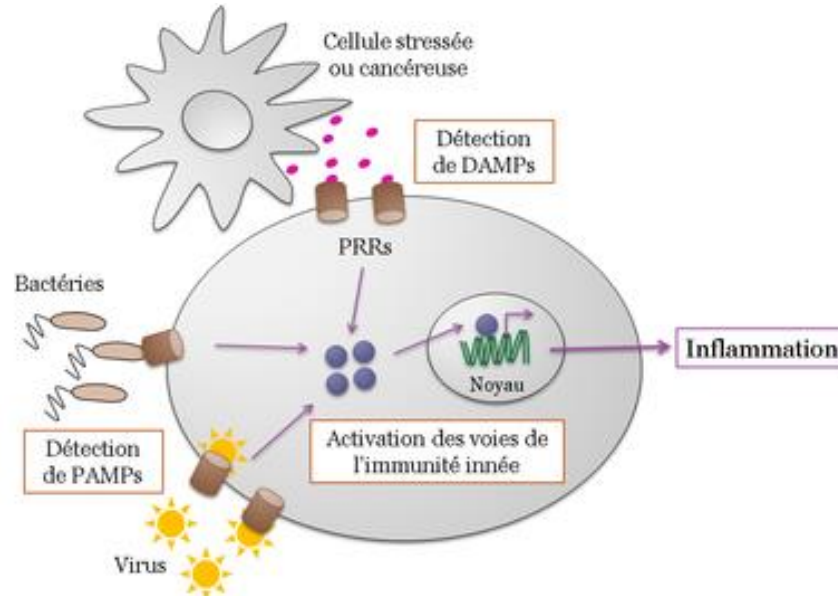


Figure 1 Interactions PRR-DAMPs et PRR-PAMPs et lien dans l'activation de la réaction inflammatoire.

Source : Institut français de l'éducation.

Il existe différents types de PRR :

- Les Toll-like receptors (TLR), récepteurs transmembranaires présents à la surface de la cellule, ceux-ci vont reconnaître une grande variété de PAMPs bactériens, fongiques, parasitaires et viraux.
- Les Nod-like receptors (NLR), constitués de plus de 20 récepteurs intracellulaires et vont avoir un rôle dans la détection de PAMPs cytoplasmiques et de signaux de danger. Comme par exemple NOD2, qui comme nous allons le voir a une importance dans la maladie de Crohn.
- Les RIG-I-like receptors (RLR), récepteurs cytoplasmiques aux ARN viraux.
- Les C-type lectin-like-receptor (CLR), récepteurs membranaires qui vont détecter des motifs de la paroi fongique.

Cette interaction entre le pathogène et le système immunitaire va déclencher une réponse immunitaire innée qui va initier une réaction inflammatoire.

2.1.2 La réaction inflammatoire

Définition :

L'inflammation, ou la réaction inflammatoire, est la réponse des tissus vivants vascularisés, à une agression.

Au niveau clinique elle va se manifester par l'apparition d'une rougeur et de chaleur. Comme nous allons le voir, lors de cette réaction un grand nombre de molécules vont avoir un rôle à jouer par exemple, dans la MC c'est le

Les TNF alpha (Tumor Necrosis Factor) sont des molécules produites par le système immunitaire jouant un rôle important dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire. Une production excessive de TNF-alpha est un des éléments majeurs du dysfonctionnement du système immunitaire chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Les étiologies de cette agression peuvent être multiples :

- des agents infectieux (bactérie, virus, parasites..),
- des agents chimiques (toxines ou caustiques ...),
- des corps étrangers qui peuvent être exogènes ou endogènes.

Cette réaction immunitaire peut également être déclenchée par une agression dysimmunitaire. C'est le cas des allergies et de l'auto-immunité. Dans ce cas, c'est une anomalie de la réponse immunitaire.

Voici un schéma (Figure 2), pour nous aider à mieux aborder la physiologie des vaisseaux et du tissu. Nous comprendrons ainsi plus aisément les mécanismes énoncés ensuite. (Les différentes cellules iconifiées sont légendées Figure 4 (Cf. p10))

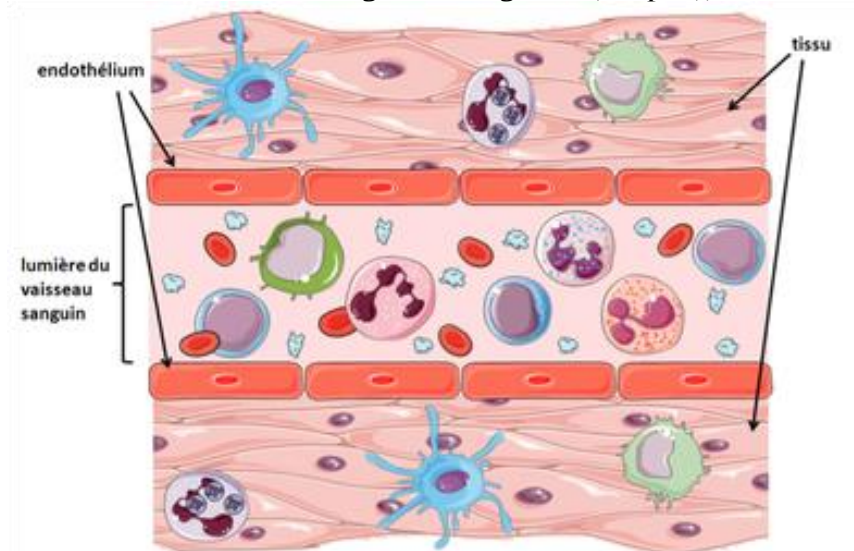


Figure 2 Physiologie d'un vaisseau et du tissu qui l'entoure.

Source : Institut français de l'éducation.

En temps normal, quand il n'y a pas d'inflammation, il est possible de trouver des cellules dans le tissu que l'on appelle les cellules résidentes (les mastocytes, les macrophages, les cellules dendritiques). Lors d'une infection, les cellules résidentes, ou sentinelles, détectent, grâce à des récepteurs, les PRR, les agents infectieux qui ont des PAMPs à leur surface ou des signaux de dangers les DAMPs. Cette reconnaissance des cellules résidentes permet leur activation, elles libèrent ainsi des médiateurs de l'inflammation.

Ces médiateurs de l'inflammation rejoignent la circulation générale et recrutent les cellules circulantes.

Les médiateurs de l'inflammation (figure 3) vont être responsables d'une augmentation de la perméabilité vasculaire, d'une vasodilatation et de signes caractéristiques de l'inflammation comme la fièvre, la rougeur ou encore la douleur.

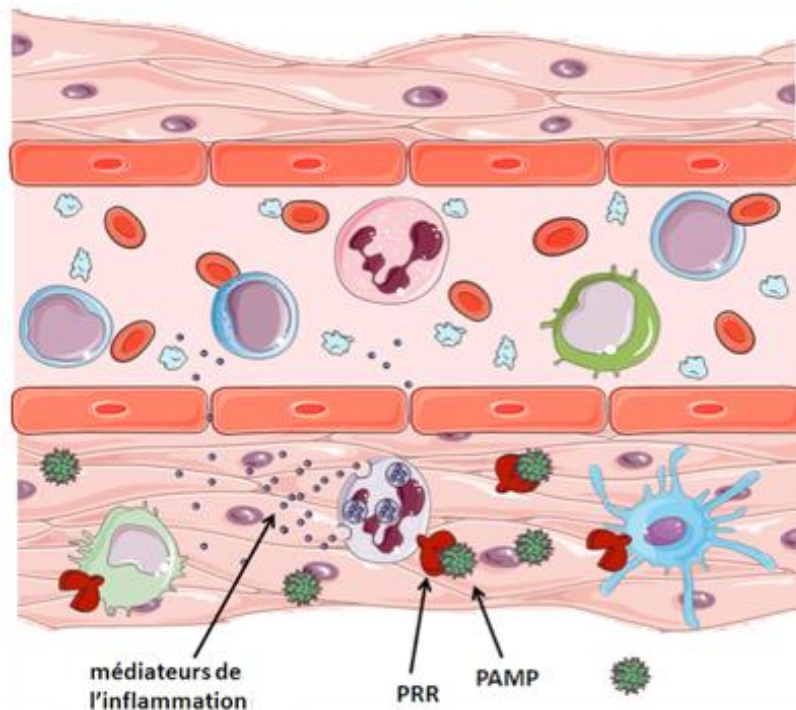


Figure 3 Le mécanisme de l'inflammation.

Source : Institut Français de l'éducation.

Ces cellules circulantes (figure 4) sont les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles, les monocytes, les cellules NK et les lymphocytes T et B. Elles vont migrer dans les tissus pour organiser une réaction inflammatoire afin d'éliminer l'agent pathogène ou les cellules présentant un signal de danger.

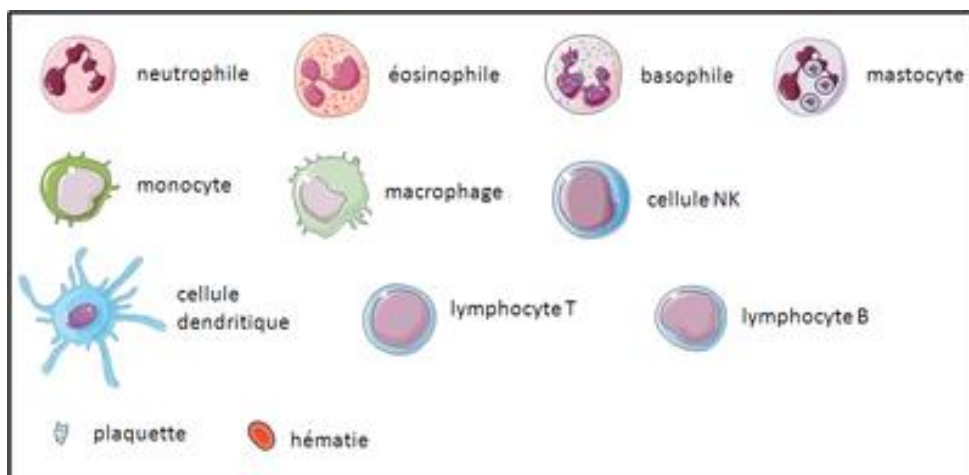


Figure 4 Les différentes cellules ayant un rôle dans la réaction inflammatoire.

Source : Institut Français de l'éducation

2.2 La réponse immunitaire adaptative ou spécifique

2.2.1 Généralités

La réponse immunitaire adaptative est spécifique de l'antigène. Elle agit plus tardivement que la réponse immunitaire innée, mais a l'avantage de créer une mémoire immunitaire.

Les cellules caractéristiques de cette réaction adaptative sont les lymphocytes, il en existe deux types :

- les lymphocytes B pour l'immunité à réponse humorale.
- les lymphocytes T pour l'immunité à médiation cellulaire.

2.2.2 Les lymphocytes B

Les lymphocytes B réagissent à l'agression en produisant des anticorps. Ce sont de grosses protéines complexes et solubles circulant dans le milieu intérieur que l'on appelle des Immunoglobulines.

Les anticorps

Les anticorps (figure 5) sont des molécules symétriques qui sont constituées de deux chaînes polypeptidiques lourdes qui sont identiques et de deux chaînes polypeptidiques légères elles aussi identiques reliées par des ponts disulfures. Chacune de ces chaînes sont formées par une partie constante et une partie variable. C'est la partie variable de la chaîne légère et de la chaîne lourde qui est à l'origine de la spécificité de l'anticorps vis-à-vis de l'antigène.

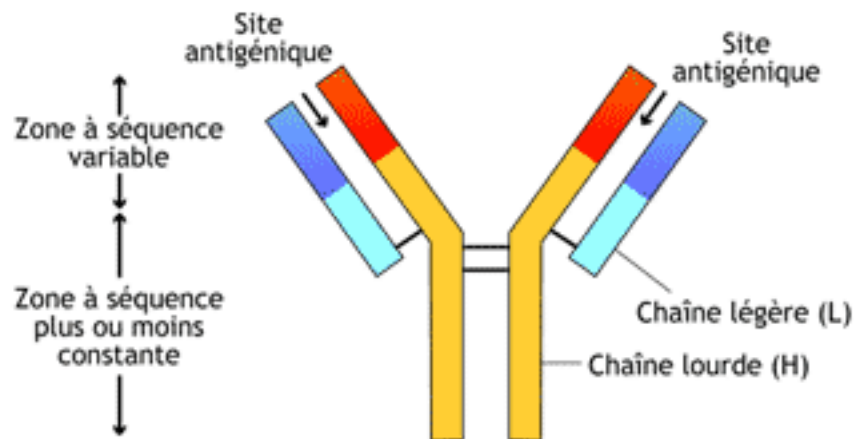


Figure 5 La structure d'un anticorps

Source : France-examen

Le rôle de l'anticorps (figure 6) est d'identifier l'antigène afin de le neutraliser. Pour cela, il va reconnaître l'épitope de l'antigène. La partie de l'anticorps qui joue un rôle dans l'identification de l'épitope s'appelle le paratope.

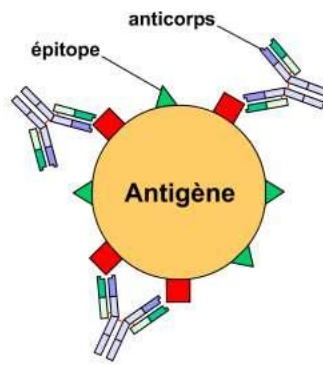


Figure 6 Les Paratopes des anticorps reconnaissent les épitopes des antigènes

Source : Futura sciences Anticorps

2.2.3 Les lymphocytes T

Les lymphocytes T sont responsables de la réponse immunitaire cellulaire. Leur but est de détruire les cellules pathogènes. Il existe deux principaux types de lymphocytes T :

- Les lymphocytes T CD4
- Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques

Voici un schéma (figure 7) représentant les différentes sous populations des lymphocytes T CD4+. Comme nous allons le voir, certains lymphocytes comme les Th1, Th17 mais aussi les Treg ont un rôle important dans la MC.

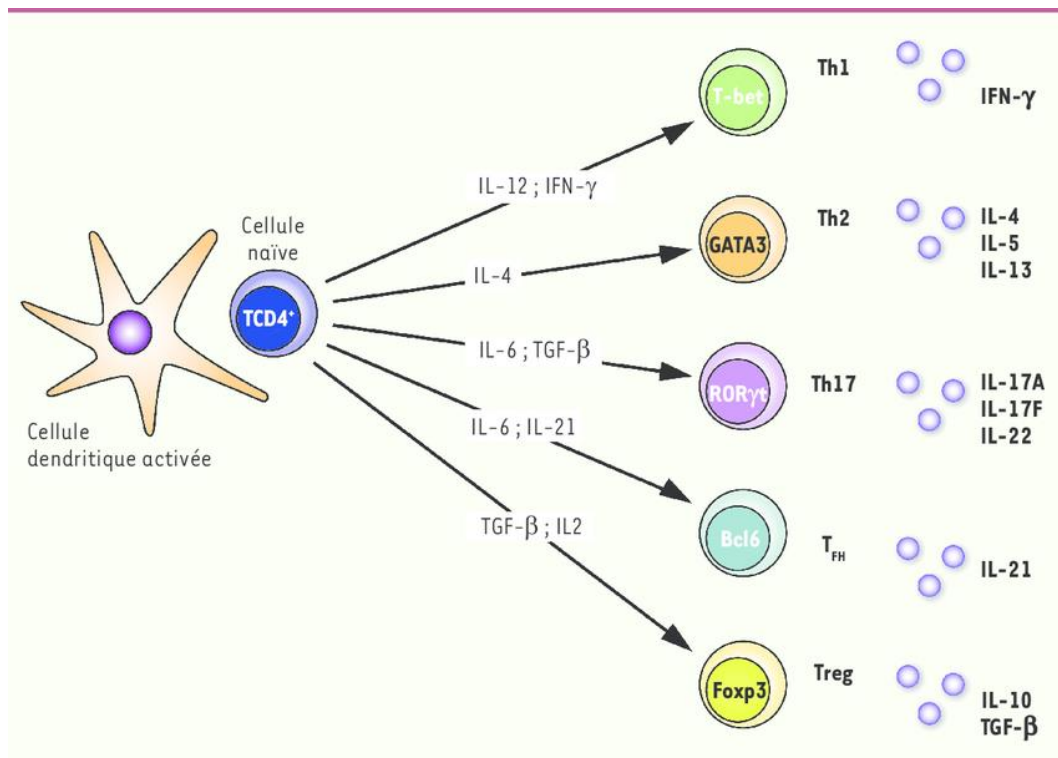


Figure 7. Les souspopulations de lymphocytes T CD4 +

Source : https://www.researchgate.net/figure/Les-souspopulations-de-lymphocytes-T-CD4-Suite-a-une-rencontre-antigenique-les_fig1_260398346

Après avoir résumé les généralités sur l'immunité, nous allons nous intéresser aux mécanismes immunologiques intervenant dans le processus physiopathologique des MICI.

3. Mécanisme inflammatoire dans les MICI

[7], [8]

Comme nous allons le voir, dans les MICI, le processus de réaction inflammatoire est excessif. Cette inflammation va être à l'origine de diarrhées chroniques et de douleurs abdominales importantes, mais aussi de signes systémiques comme des malaises, une fatigue et de la fièvre.

Les origines de cette exacerbation et du maintien de l'état inflammatoire dans les MICI sont multiples et restent à l'heure d'aujourd'hui non complètement élucidées. Les causes sont en partie génétique mais différents facteurs environnementaux y ont aussi un rôle.

Les mécanismes déclenchant la réaction inflammatoire, au cours des MICI, sont multiples. Premièrement, l'altération de la barrière intestinale expose la paroi intestinale aux antigènes de la flore commensale. De ce fait, l'immunité innée se met en place et entraîne une reconnaissance des peptides antimicrobiens par les PRR. La conséquence de cette surexposition des PRR avec les peptides antimicrobiens est une hyperstimulation du système immunitaire inné.

De plus, il y a une dégradation de la couche du mucus qui représente la barrière protectrice de l'intestin et qui fait une interface entre l'hôte et son microbiote. Ce mucus est un gel colloïdal qui est produit par les glandes présentes dans nos muqueuses. Les mucines présentes dans le mucus ont des propriétés anti inflammatoires en agissant directement sur les cellules dendritiques. La mucine MUC 2 est la principale mucine exprimée au niveau de l'épithélium colique, pourtant il existe une déplétion en mucine 2 dans les MICI.

Ainsi, une altération du mucus intestinal va provoquer une augmentation du risque inflammatoire.

D'autre part, nous retrouvons dans les MICI une augmentation de la perméabilité paracellulaire, à cause d'une dilatation des jonctions serrées. Les jonctions serrées intercellulaires des cellules épithéliales de l'intestin et du colon sont constituées de 4 protéines membranaires : Occludine, JAM, Claudines et les Crumb qui sont liées au cytosquelette par des protéines de jonctions. Grâce à ce système la taille des molécules qui peuvent passer à travers les jonctions est limitée en taille, même si l'ouverture des jonctions peut permettre le passage de molécules de taille plus importante. En effet, les claudines sont capables de se polymériser et de former des pores qui vont permettre une diffusion sélective des ions et des molécules à travers l'espace paracellulaire.

Dans les MICI, une surexpression de la Claudine 2 est retrouvée. Celle-ci a pour caractéristique de créer des pores au sein de la jonction, et une sous expression des claudines 3 et 4. Cette altération de la composition des jonctions serrées explique les diarrhées qui sont retrouvées dans la maladie de Crohn et dans la rectocolite hémorragique.

L'apoptose est un processus physiologique et indispensable pour le maintien de l'homéostasie intestinale. Mais dans les MICI, ce phénomène d'apoptose est dérégulé. Les foyers apoptotiques représentent une source supplémentaire de perméabilité au niveau de la paroi intestinale. De plus, l'apoptose des cellules épithéliales intestinales engendre un réarrangement des jonctions serrées et ainsi une accentuation de la perméabilité.

Voici un schéma (figure 8) permettant de résumer les différentes causes de cet excès d'inflammation chez les patients atteints de MICI.

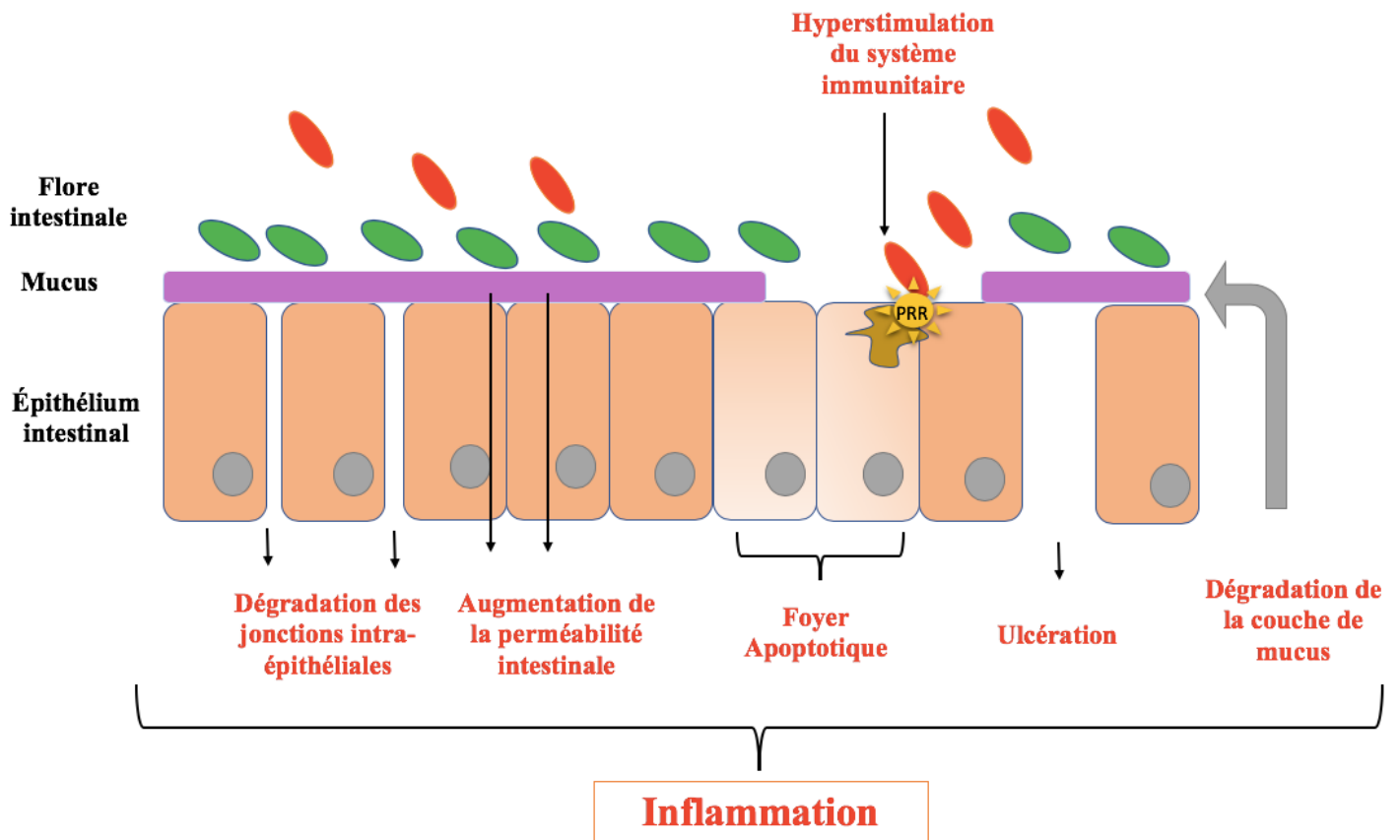


Figure 8 Les différentes causes de l'excès d'inflammation au cours des MICI

Comme nous pouvons l'observer à l'aide du schéma ci-dessus, chez les patients atteints de MICI, la perméabilité de l'épithélium intestinal est augmentée. Ceci accentue les contacts entre les bactéries de la flore intestinale et le système immunitaire. Ainsi, cela entraîne une perte de tolérance de la flore intestinale et donc une activation disproportionnée du système immunitaire.

Partie II : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Aujourd'hui, deux maladies chroniques de l'intestin sont connues : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ce sont deux maladies ayant de nombreux points communs aussi bien au niveau de leurs symptômes que de leur prise en charge thérapeutique. Néanmoins, il existe des différences.

Dans cette partie nous allons étudier, dans un premier temps, les généralités concernant le tube digestif puis, nous verrons les caractéristiques des deux pathologies. Enfin, nous concluons cette partie en résumant les différences et les similitudes des maladies à l'aide d'un tableau.

1. Généralités sur le tube digestif.

[9], [10]

L'intestin se divise en trois grandes parties (figure 9) :

- l'intestin grêle (qui comporte le duodénum, jéjunum et l'iléon),
- le côlon (qui lui-même se divise en côlon ascendant, transverse, descendant),
- le rectum.

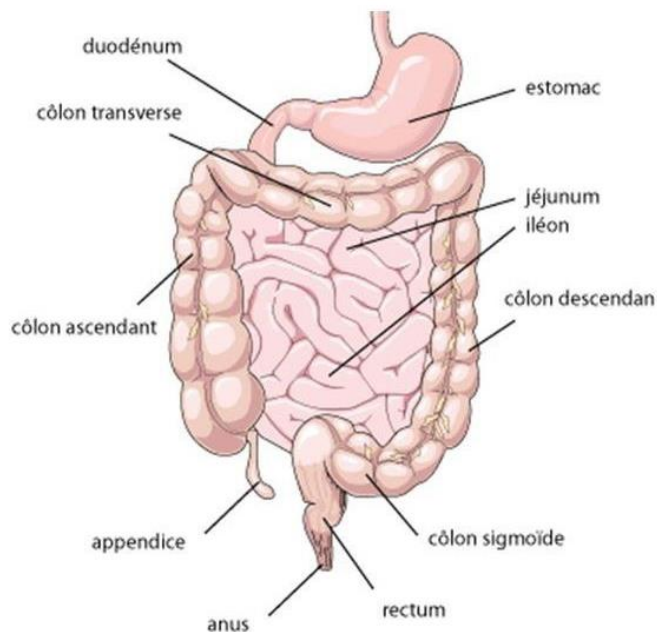


Figure 9 Anatomie intestinale

Source : http://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_755.pdf

Sa fonction principale est l'absorption de nutriments grâce à la paroi intestinale qui représente une véritable surface d'échange.

Le tube digestif se compose de différentes couches concentriques :

- La séreuse, la couche la plus externe. Elle est constituée de tissu conjonctif qui apporte un soutien.
- La musculuse, constituée de cellules musculaires. Elle joue un rôle dans la dégradation et la progression des aliments.
- La sous muqueuse, composé de collagène. Elle apporte un soutien à la muqueuse qui est en contact avec la lumière intestinale.
- La muqueuse, constituée d'un épithélium unistratifié et d'un tissu conjonctif, appelé la *Lamina propria*.

La muqueuse projette de nombreuses villosités au niveau de la lumière intestinale. Celles-ci sont composées d'un épithélium cylindrique simple et d'un axe conjonctif. La principale fonction des cellules épithéliales est l'absorption des nutriments. Il est important de noter que les villosités ne sont pas présentes au niveau du colon. (figure 10)

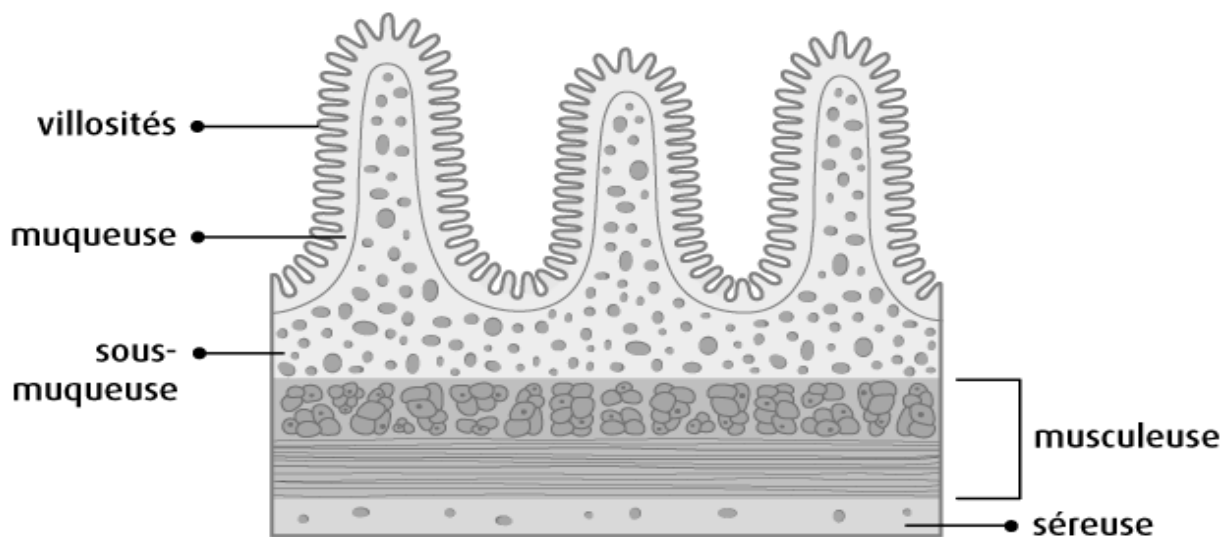


Figure 10 Les différentes couches de l'intestin

Source : nutrition santé

L'espace compris entre deux villosités représente une crypte, qui est le siège des cellules souches. En effet, l'épithélium intestinal est en renouvellement permanent, en moyenne il est remplacé tous les 4 à 5 jours chez l'homme. C'est au niveau des cryptes que les cellules souches assurent une activité de prolifération en continu. (figure 11)

L'épithélium se compose d'une variété de cellules ayant des fonctions particulières :

- Les cellules épithéliales sont les plus nombreuses, elles sont aussi appelées entérocytes. Elles ont un rôle d'absorption d'eau, d'électrolytes et de nutriments.
- Les cellules à mucus, ce sont les cellules caliciformes.
- Les cellules de Paneth
- Les cellules endocrines
- Les lymphocytes intra-épithéliaux.

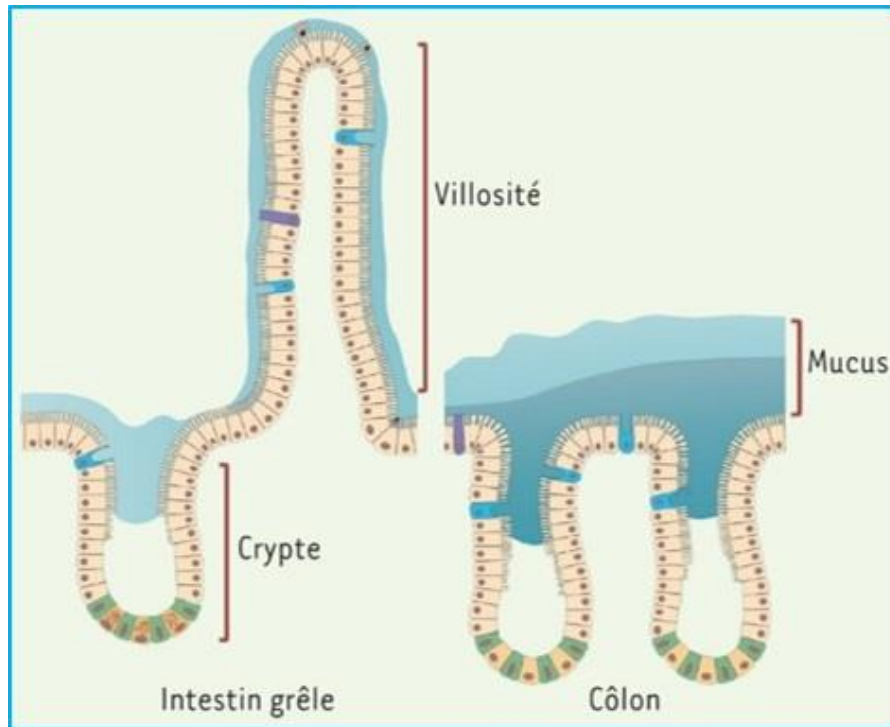


Figure 11 L'organisation fonctionnelle de l'épithélium intestinal

Source : <https://www.irsd.fr/cellules-souches-intestinales.html>

Cette paroi est constamment exposée aux antigènes venant à la fois de l'alimentation et de la flore intestinale. C'est pourquoi le système immunitaire doit maintenir un équilibre délicat entre la prolifération de la flore intestinale et les bactéries pathogènes.

2. Le système immunitaire intestinal

[11]

Plusieurs types de cellules interviennent dans le système immunitaire intestinal. En effet, il y a d'une part la réponse immunitaire innée où interviennent les cellules épithéliales et les cellules présentatrices d'antigènes, et une réponse adaptative avec l'intervention des lymphocytes.

2.1 La réponse innée

L'épithélium intestinal, en plus de sa fonction d'absorption des nutriments, joue un rôle de barrière face aux différentes agressions. Afin d'assurer cette fonction, nous allons retrouver une composante physique et une composante chimique.

La composante physique est assurée par différentes caractéristiques que l'on retrouve au niveau intestinal :

- Le renouvellement permanent des cellules épithéliales
- Les jonctions serrées qui forment des jonctions étanches entre les cellules. Elles assurent deux fonctions : une fonction d'adhérence et de cohésion entre les cellules et une fonction de barrière empêchant le passage des protéines et des lipides au sein de la bicouche lipidique.
- Le mucus fabriqué par les cellules caliciformes, a un rôle de filtre en limitant l'entrée des molécules et des micro-organismes en fonction de leur charge et de leur taille.

La composante chimique est représentée par les molécules antimicrobiennes produites par les cellules épithéliales. Leur rôle est de réduire la prolifération des bactéries ou levures. Même si la totalité des cellules épithéliales produisent des molécules antimicrobiennes, certaines cellules intestinales, appelées les cellules de Paneth, sont spécialisées dans cette fonction. Elles sont situées au niveau des cryptes intestinales. Les substances microbiennes sont principalement des défensines, dont il existe deux types : les défensines alpha et beta. Leur méthode d'action fait intervenir leurs charges électrostatiques qui perméabilisent la membrane des pathogènes et permet ainsi le maintien de la flore intestinale. (Cf. figure 12)

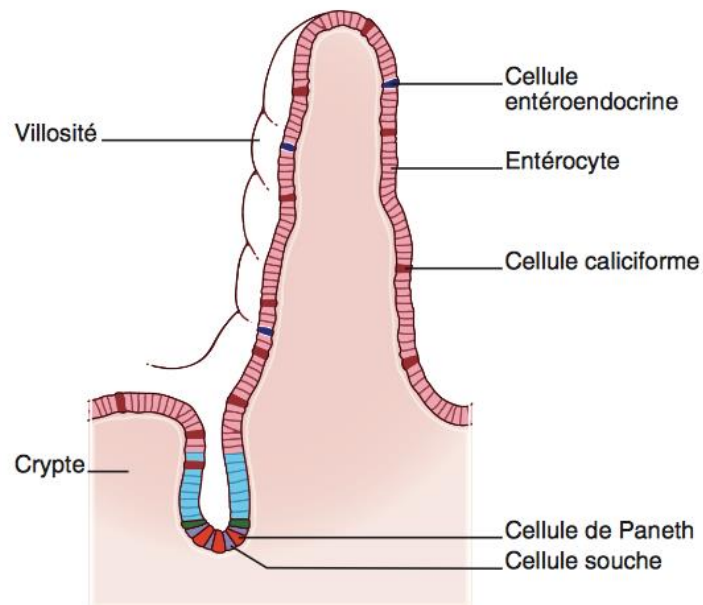


Figure 12 Les différentes cellules épithéliales au niveau intestinal
Source : Archives université de Nantes.

Au niveau de la *lamina propria*, nous allons retrouver les cellules présentatrices d'antigènes représentées principalement par les cellules dendritiques et les macrophages. Elles font la transition entre la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative.

2.2 La réponse adaptative

En ce qui concerne la réponse immunitaire adaptative, il est possible de la scinder en deux sites. Les sites inducteurs, constitués des plaques Peyer et des nodules lymphoïdes isolés, et les sites effecteurs. (Cf. Figure 13)

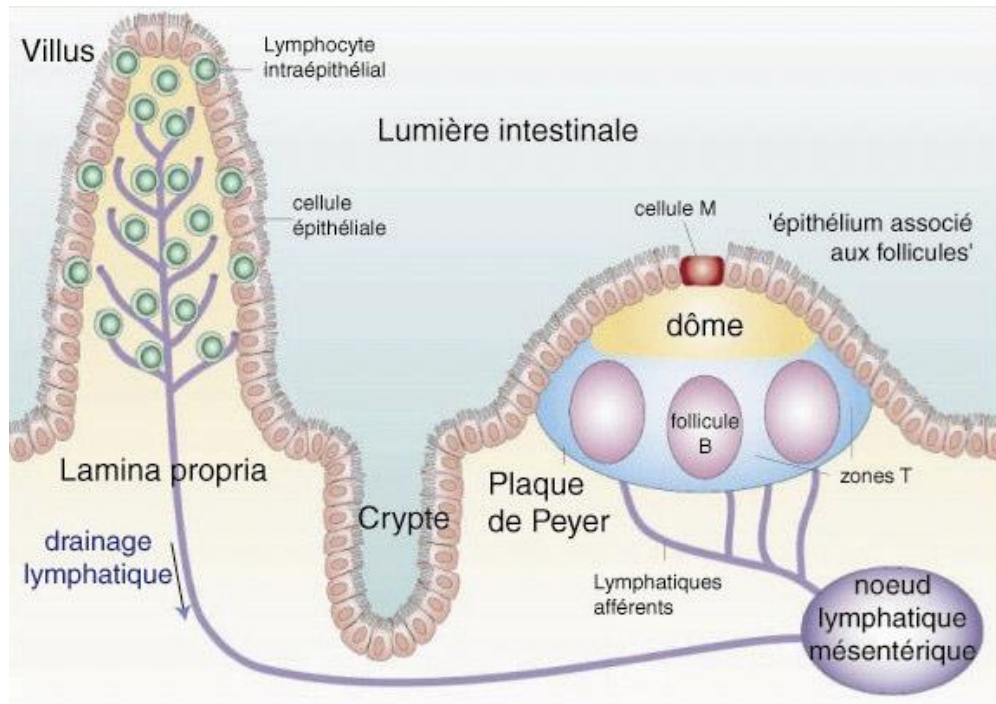


Figure 13 Organisation générale du système immunitaire intestinal

source : Bases immunologiques de la tolérance orale

Le mécanisme de capture des antigènes de la lumière intestinale passe par les cellules M au niveau des plaques de Peyer. Leur rôle est de capter, grâce à un phénomène d'endocytose, les antigènes au niveau de la lumière intestinale afin de les présenter aux cellules immunocompétentes. Ainsi, les ganglions mésentériques de proximité peuvent entamer une réponse immunitaire spécifique.

3. Épidémiologie des MICI

[12], [13]

L'incidence et la prévalence des MICI sont en constante augmentation dans le monde. C'est un problème de santé publique majeur.

En France, la maladie de Crohn touche environ une personne sur mille, et a une incidence de cinq personnes pour 100 000 habitants par an. L'âge de diagnostic le plus courant se situe entre 20 et 30 ans mais cette maladie peut se déclarer à tout âge, il peut même y avoir des formes pédiatriques. Pour les sujets de plus de 35 ans, la fréquence diminue progressivement, néanmoins il est possible de diagnostiquer des MICI chez des personnes âgées.

Dans une étude de l'équipe du département de pharmaco-épidémiologie de l'ANSM d'octobre 2016, il a été identifié 210 001 patients atteints de MICI en France. La majorité des malades étaient des femmes avec une répartition de 53,9 %. Dans cette étude, 47,7 % avaient une maladie de Crohn contre 52,3 % pour la rectocolite hémorragique.

Nous pouvons aussi observer un gradient Nord-Sud (Cf. figure 14). L'incidence est plus importante dans les régions du nord de la France. Cette augmentation est en lien avec le mode de vie et des facteurs environnementaux.

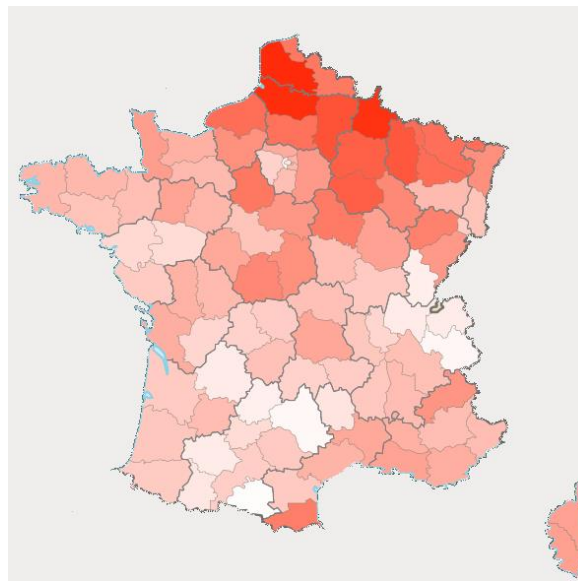


Figure 14 Gradient Nord-Sud en France de l'incidence des MICI

Source : afa

D'après les estimations, 2,5 millions de patients sont atteints en Europe et aux USA. De plus, nous pouvons noter une émergence des MICI dans les pays en cours d'industrialisation comme en Chine, en Afrique du nord, en Inde et en Corée du Sud (Cf figure 15). En effet, au fur et à mesure que les pays émergents s'industrialisent et font évoluer leur mode de vie, notamment au niveau des habitudes alimentaires, l'incidence des MICI augmente.

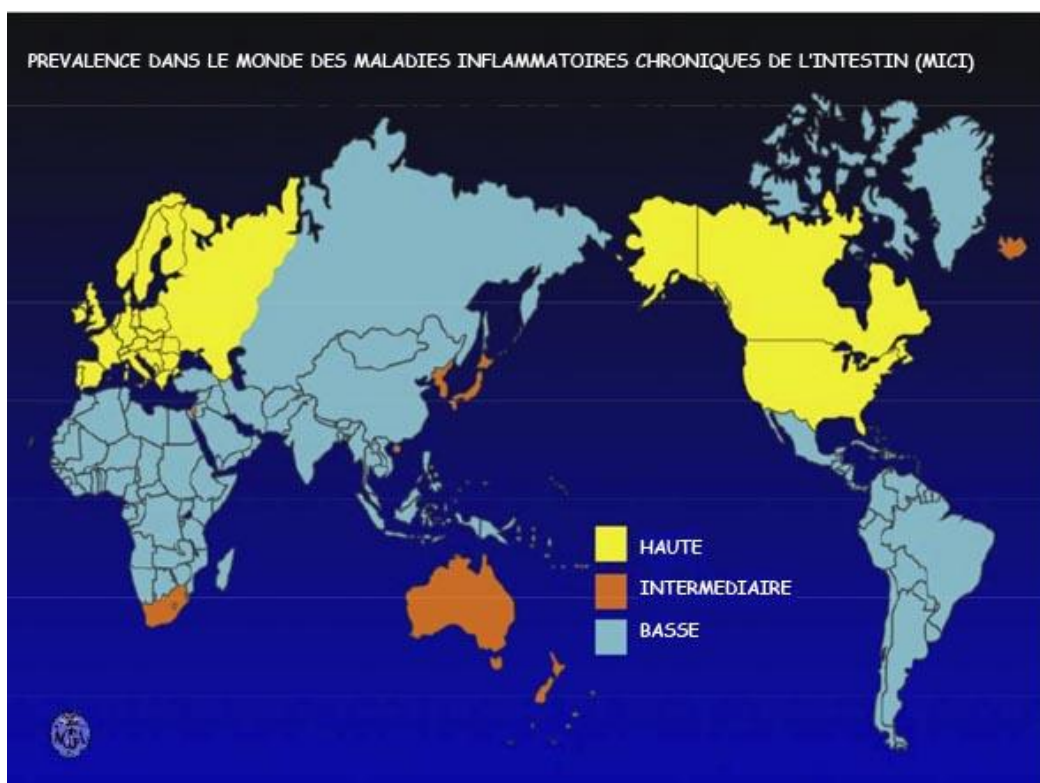


Figure 15 Prévalence des MICI dans le monde

Source : ONU

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont des pathologies provoquant une inflammation chronique du tube digestif pouvant aller jusqu'à l'ulcération. Elles se manifestent par des périodes de poussées entrecoupées de périodes de rémissions.

4. La maladie de Crohn

[14], [15]

Des autopsies sur des momies égyptiennes datant de plusieurs milliers d'années ont permis d'affirmer que la maladie de Crohn n'est pas apparue récemment.

Au début du 19ème siècle, Mr Kennedy Dalziel décrit la maladie dans le « British medical journal ». À l'époque, il parle de « l'iléite terminale ». Il faut attendre 1932 pour voir apparaître le nom de maladie de Crohn dû à un gastro entérologue de l'hôpital de New York, Mr Crohn.

4.1 Généralités

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire intestinale qui va atteindre l'ensemble du tube digestif, avec une atteinte plus fréquente au niveau du colon et de la partie terminale de l'intestin grêle. Son évolution se manifeste par des poussées entrecoupées de périodes de rémissions cliniques qui sont plus ou moins longues. Toutefois, durant ces périodes de rémissions, une inflammation subaiguë persiste. Ainsi, il est possible de voir apparaître des lésions anatomiques du tube digestif qui vont amener à la destruction intestinale.

Sur ces courbes (Figure 16), nous observons que les poussées sont liées à l'augmentation de la CRP, aux changements anatomiques du patient ainsi qu'à une élévation des demandes d'examens endoscopiques. Ceci montre ce que nous avons exposé précédemment : la poussée entraîne une exacerbation intense de l'inflammation.

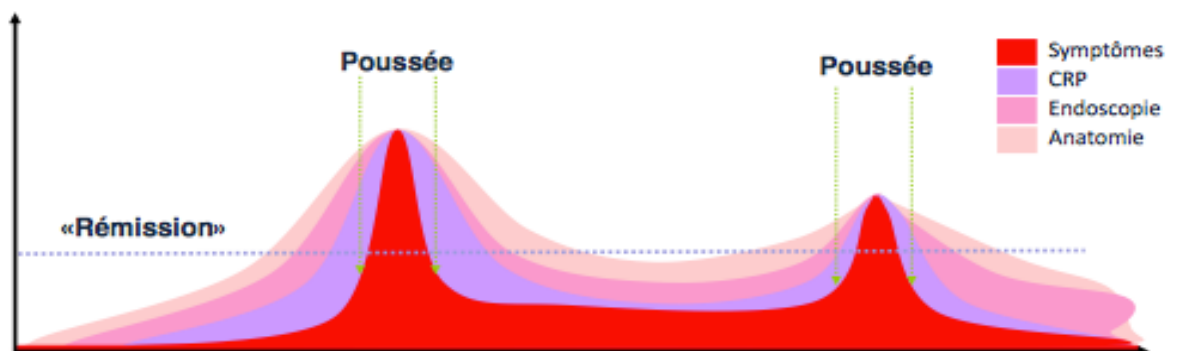


Figure 16 Manifestation de la maladie au cours du temps

4.2 La symptomatologie de la maladie de Crohn

Il faut savoir que la symptomatologie varie en fonction du segment de l'intestin atteint. En général, les symptômes de la maladie sont présents durant les périodes de crises, les plus courants sont des douleurs abdominales importantes et des diarrhées.

La diarrhée est présente dans 90 % des cas. Il ne s'agit pas de diarrhées classiques, que l'on peut rencontrer chez des patients atteints de pathologies plus simples. Dans le cas de la maladie de Crohn, les diarrhées sont caractérisées par la présence de sang, de pus ou de glaires, ce qui est typique de lésions particulières au niveau de l'intestin grêle et/ou du côlon.

Les diarrhées peuvent être de différents types :

- une diarrhée chronique c'est-à-dire pendant plus de 10 jours, caractérisée par 4 à 8 selles par jour et souvent accompagnée de douleurs.
- une diarrhée aiguë avec des émissions glairo-sanglantes et des faux besoins
- une stéatorrhée caractérisé par une quantité de graisse dans les selles anormalement élevée, ce qui traduit une mauvaise absorption au niveau intestinal.

La rectorragie qui se caractérise par la présence de sang dans les selles est un des symptômes de la MC. Cela permet de faire un premier diagnostic et cibler l'origine du problème. En effet, le sang peut être de couleur noire ou plutôt rouge. Si le sang est rouge, cela signifie que l'hémorragie se situe au niveau inférieur du tube digestif.

Les douleurs abdominales font également partie du quotidien des patients, lors des phases de poussées. En fonction de leur localisation, de leur intensité elles sont révélatrices de la zone atteinte.

Les nausées, vomissements ainsi que les douleurs gastriques sont plus rares car ce type de symptômes concerne principalement les patients avec une localisation gastro-duodénale.

Par la suite les inflammations successives engendrent des ulcérations (Cf Figure 17). Les analyses biologiques peuvent montrer des carences ainsi qu'un syndrome inflammatoire.



Figure 17 Ulcération du côlon dans la maladie de Crohn

Source Hepatoweb.com

Un affaiblissement de l'état général peut aussi faire partie de la symptomatologie et plus particulièrement lors des phases de poussées.

Avec la douleur abdominale et l'anxiété, le patient peut être atteint d'anorexie, de plus l'altération du tube digestif entraîne une malabsorption des nutriments qui accentue l'amaigrissement et la dégradation de l'état général.

À l'examen histologique, un épaissement au niveau de la sous muqueuse est observé, voire une fibrose dans les cas plus avancés. La fibrose est la conséquence d'une mauvaise cicatrisation à la suite d'une inflammation chronique. Celle-ci se caractérise par un dépôt de tissu cicatriciel, ce qui entraîne un épaissement et une perte d'élasticité au niveau intestinal. Dans 40 % des cas, un granulome, caractéristique de la maladie de Crohn, est retrouvé.

Même si la maladie peut atteindre l'ensemble du tube digestif, l'atteinte iléale est la plus fréquente avec 70 % des patients concernés.

4.3 Les complications de la maladie de Crohn.

En plus des différents symptômes, la maladie de Crohn peut causer de nombreuses complications. Cependant, chaque patient est unique, c'est pourquoi la symptomatologie et les éventuelles complications varient en fonction des personnes. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie les risques de complications augmentent.

4.3.1 Les fistules

Les fistules représentent une communication anormale entre le tube digestif et un autre organe (Cf. Figure 18). C'est une complication fréquente dans la maladie de Crohn. Le risque de fistule chez les patients atteints de Crohn est de 33 % après 10 ans et de 50 % après 20 ans d'évolution de la maladie. Elles peuvent se localiser au niveau péri anal, ce qui est le plus fréquent, il s'agit de fistules externes qui se situent au niveau d'une cicatrice liée à un acte chirurgical.

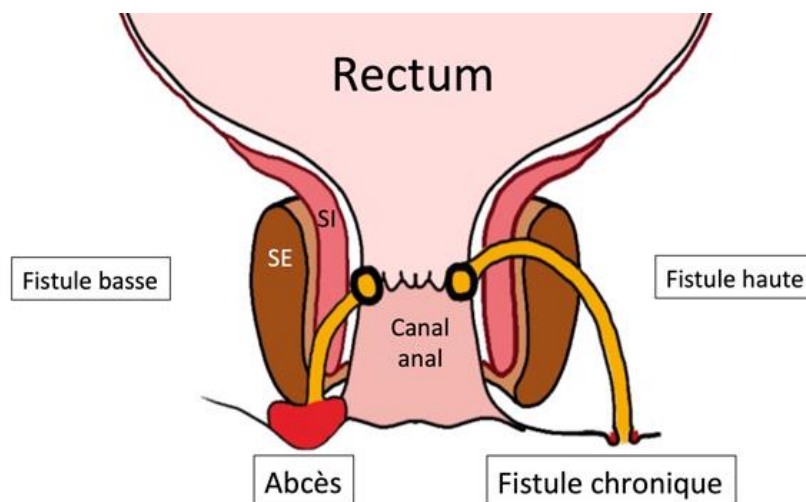


Figure 18 Fistule anale

Source : <https://www.chirurgien-digestif.com/fistule-anale>

Il est possible d'observer des fistules internes, entre deux parties de l'intestin, mais aussi entre l'intestin et la vessie ou l'abdomen par exemple. Les fistules en direction des voies urinaires et du vagin sont assez fréquentes et peuvent conduire à une pneumaturie ou à une fécalurie, et ainsi causer des infections urinaires et des inflammations au niveau gynécologique. Les fistules internes sont généralement signe d'une maladie plus agressive et nécessitent souvent une intervention chirurgicale.

4.3.2 Les perforations intestinales dans la maladie de Crohn

Les perforations constituent une complication fréquente et sévère, car cela peut provoquer une péritonite ou la formation d'abcès. Pour un patient atteint de la maladie de Crohn, évoluant depuis 10 ans, le risque d'avoir une perforation intestinale est de 30 à 40 %. La chirurgie est le traitement classique de cette complication.

4.3.3 La dénutrition

D'après la définition de la HAS, La dénutrition protéino-énergétique résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires, notamment musculaires, ayant des conséquences délétères.

C'est un problème important dans la maladie de Crohn et les causes en sont multiples. En effet, les apports de nutriments sont réduits à cause d'un manque d'appétit notamment par peur de douleurs abdominales ou de diarrhées. De plus, le patient présente une diminution de l'absorption des nutriments au niveau digestif dû à l'altération de la paroi intestinale et une augmentation des pertes avec les diarrhées, les saignements.

Au niveau sanguin, une réduction de nombreuses vitamines, oligo-éléments et minéraux est fréquente. Cette perturbation résulte de la malabsorption mais aussi de la conséquence de certains traitements comme les corticoïdes.

Pourtant, durant les périodes de crises, les épisodes de fièvres, d'infection ou d'abcès les besoins énergétiques sont augmentés. En effet, il s'agit d'une maladie hypercatabolisante, c'est pourquoi, il est intéressant d'adopter une alimentation hyper protéinée et hyper calorique.

Il est important de noter que l'amaigrissement devient inquiétant quand la perte de poids involontaire est supérieure à 10 % ou que l'apport alimentaire est réduit de moitié pendant plus de 5 jours (critères HAS 2007).

4.3.4 Le cancer du côlon

[16]

Dans la population générale française, le cancer du côlon fait partie des plus répandus. En effet, il s'agit du troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et du deuxième chez la femme. À l'heure actuelle, il existe des moyens de prévention et de dépistage du cancer du côlon, car c'est un cancer évitable si les lésions précancéreuses sont retirées avant qu'elles ne se transforment en cancer. Le test de dépistage consiste à détecter la présence de sang dans les selles. Ce test est à réaliser tous les 2 ans chez les hommes et femmes âgés de 50 à 74 ans.

Pour les patients atteints de la maladie de Crohn, le risque de développer un cancer du côlon est augmenté. Ce risque augmente avec l'évolution de la maladie. Il faut donc instaurer une surveillance accrue. Cependant, le test immunologique utilisé sur la population générale n'est pas réalisable car la présence de sang dans les selles des patients atteints de MICI n'est pas significative. C'est pourquoi, le dépistage repose sur la coloscopie qui permet d'identifier et de retirer les polypes.

5. La rectocolite hémorragique (RCH)

[17], [18]

5.1 Généralités

La rectocolite hémorragique, que l'on appelle aussi colite ulcéreuse, est caractérisée par une inflammation du côlon et du rectum. Dans cette maladie l'atteinte du tube digestif est continue. Dans ce cas aussi les périodes de poussées sont entrecoupées de périodes de rémissions. La durée entre deux crises est variable en fonction des patients.

5.2 Symptomatologie RCH

La symptomatologie de la RCH, va apparaître de façon lente et insidieuse. Le signe principal de la maladie est la diarrhée, qui dans 90 % des cas est hémorragique. Cependant, l'absence de diarrhée ne doit pas remettre en question le diagnostic de la maladie. En effet, si l'atteinte est limitée au rectum (rectite) et à l'anus (proctite) la symptomatologie peut être plus légère avec des douleurs rectales et des pertes glairo-sanglantes sans matières fécales. La rectite réduit les capacités du rectum ce qui provoque des selles pressantes et des fausses envies d'aller à la selle.

Les estimations suggèrent que 1 patient sur 10 a une forme sévère où la totalité du côlon est atteinte, il s'agit d'une pancolite. Dans ce cas, les signes sont plus handicapants avec des diarrhées accompagnées de pertes de sang abondantes, ce qui provoque un affaiblissement de l'état général et des anémies.

La douleur abdominale n'est pas le signe clinique le plus caractéristique de la RCH. La douleur se situe le plus souvent au niveau hypogastrique et peut diffuser dans l'ensemble de l'abdomen. En cas de douleur abdominale très intense, il faut suspecter une poussée grave de la maladie.

Lorsque la RCH survient chez un enfant, il s'agit souvent d'une forme sévère ce qui va engendrer une dénutrition et un retard de croissance.

5.2 Les complications de la RCH

[17]

Les complications digestives sont nombreuses, elles surviennent surtout quand la maladie est sévère.

5.2.1 les fissures anales

Contrairement à la maladie de Crohn, les fistules sont très rares dans la RCH, mais il peut y avoir l'apparition de fissures anales. Il s'agit d'une plaie douloureuse qui est retrouvée le plus souvent au niveau de la phase arrière de l'anus. Ceci nécessite un traitement particulier comprenant des pommades, suppositoires et médicament pour réguler le transit.

5.2.2 La colite aiguë grave

Il s'agit d'une complication pouvant survenir dans les cas de MC mais plus particulièrement chez les patients atteints de RCH avec environ 10 à 15 % des malades.

Elle se définit par la présence de plusieurs symptômes : une émission de selles sanglantes plus de six fois par jour, une anémie, un amaigrissement et une fièvre.

C'est une urgence médicale car il y a une augmentation du risque de perforation du gros intestin et de péritonite. Elle peut aussi entraîner des hémorragies importantes provoquant des anémies.

5.2.3 Le mégacôlon toxique ou colectasie

Le mégacôlon toxique appelé aussi colectasie est une complication grave de la RCH. Il s'agit d'une dilatation excessive du côlon et de l'abdomen, généralement observée durant une crise. Cette manifestation augmente le risque de perforation du côlon et de péritonite. Les signes cliniques de cette complication sont une déshydratation importante qui est caractérisée par une soif, une oligurie, une hypotension et une tachycardie. Il est aussi possible de retrouver une distension abdominale associée avec des douleurs abdominales avec nausées, vomissements et de la fièvre.

5.2.4 Adénocarcinomes

Comme pour la maladie de Crohn, le risque de cancer côlon est plus multiplié par 2 à 2,5 après 10 ans d'évolution de la maladie comparée à la population générale. Le cancer du côlon se déclenche souvent à partir d'un polype (tumeur bénigne), cette anomalie peut être observée chez les patients atteints de RCH. C'est pourquoi il faut mettre en place un système de prévention avec des biopsies afin d'avoir une prise en charge précoce.

6. Le diagnostic des MICI

[30]

Le diagnostic se fait par un examen clinique complet associé à des examens endoscopiques, radioscopiques et biologiques qui sont réalisés par un hépato-gastro-entérologue. Le diagnostic peut être difficile car plusieurs maladies peuvent expliquer les symptômes. De plus, le diagnostic différentiel entre MC et RCH est souvent complexe. Néanmoins ce diagnostic est important car il oriente le choix thérapeutique.

6.1 L'examen clinique

Comme nous l'avons évoqué, les signes cliniques sont semblables dans les deux pathologies (Cf 4.2 et 5.2). La symptomatologie classique des MICI est caractérisée par la présence de diarrhées, de crampes, de douleurs abdominales... Néanmoins, il est important de noter que les douleurs abdominales sont souvent présentes dans le quadrant inférieur droit pour la MC et plutôt autour de l'ombilic et dans le quadrant inférieur gauche dans les cas de RCH.

6.2 Les examens endoscopiques

L'endoscopie (Cf. Figure 19) représente l'ensemble des examens utilisant des endoscopes, c'est-à-dire un appareil muni d'un système d'éclairage qui est introduit dans un organe creux (dans notre cas l'estomac, le duodénum, l'intestin grêle...) afin d'y recueillir des photos ou des films. L'examen dure environ 20 à 30 minutes, il est réalisé le plus souvent sous anesthésie générale.

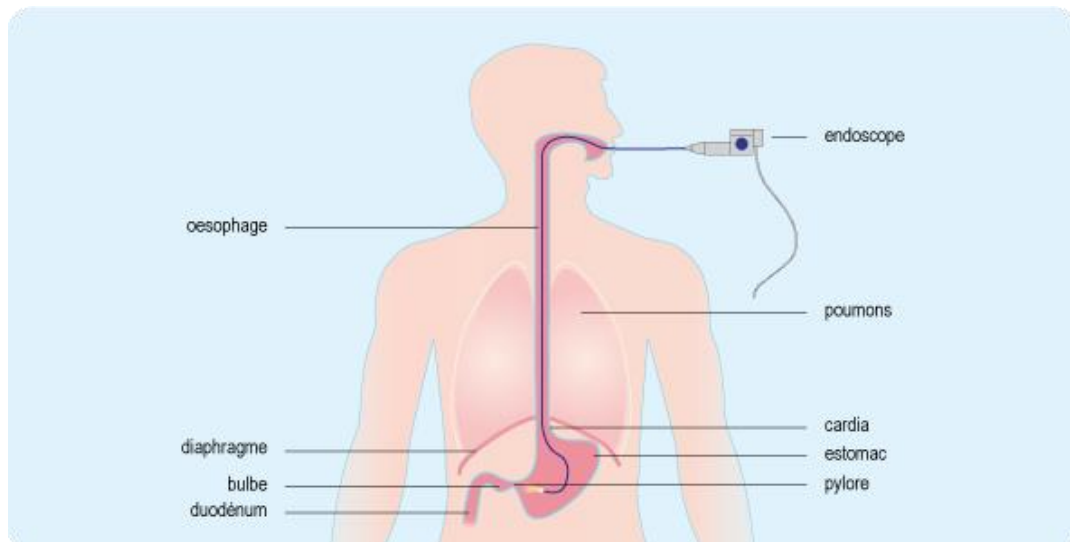


Figure 19 Schéma exploration du système digestif haut

Source : Ameli.fr

Les objectifs de l'endoscopie sont multiples :

- Diagnostic de la maladie notamment pour faire le diagnostic différentiel entre MC et RCH
- Évaluer le degré d'intensité et l'activité de la maladie au niveau du tube digestif.
- Comprendre la cause de résistance au traitement
- Évaluer les atteintes iléales en préopératoire afin de confirmer la résection chirurgicale
- Analyser une anomalie morphologique de type sténose, masse
- Confirmer la présence d'une complication de type hémorragie ou fistule
- Obtenir des données pour orienter la prévention postopératoire

Après avoir décrit les objectifs des examens endoscopiques, nous allons analyser les différentes méthodes à disposition. Nous allons étudier les caractéristiques de chaque examen.

- La coloscopie [20]

C'est l'examen de référence pour le diagnostic des MICI, mais aussi pour surveiller l'intensité des lésions, pour le pronostic et pour l'évaluation de la réponse au traitement. Elle est réalisée sous anesthésie générale, l'examen consiste à introduire par l'anus du patient l'endoscope afin d'explorer le côlon et le rectum. Il est aussi possible de faire des biopsies pour faire une analyse par la suite.

En dehors des périodes de poussées, la coloscopie est utilisée principalement dans le but de prévenir le cancer colorectal.

- **La vidéo capsule endoscopique**

[19]

Il existe d'autres solutions pour l'exploration endoscopique digestive, c'est la vidéocapsule endoscopique (Cf. Figure 20). Il s'agit d'une gélule qui contient une source lumineuse et une caméra miniaturisée. Le patient avale la caméra qui va enregistrer des vidéos transmises par télémetrie à un enregistreur externe que le patient porte à la ceinture. La gélule est éliminée dans les selles au bout de 24 heures. Cet examen permet de faire une exploration de l'intestin grêle mais ne permet pas d'examiner le côlon ni de faire de prélèvement. Cette technique est contre indiquée en cas de sténose. L'intérêt de la vidéo capsule est de pouvoir analyser l'étendue des lésions dans le cas d'une maladie de Crohn et de pouvoir aider à faire le diagnostic différentiel entre MC et RCH.



Figure 20 Photo vidéo capsule endoscopique

Source : CHU Montréal

Pour tous les examens endoscopiques, la préparation est une étape importante obtenir un résultat de qualité. Ainsi, le pharmacien d'officine a un rôle important de conseils et d'apport de réponses aux interrogations des patients venant chercher leur solution purgative avant l'examen.

Le patient doit suivre un régime sans résidus que nous détaillerons plus loin (Cf V.3). Ce régime doit être adopté 3 jours avant l'examen.

De plus, il est important de prévenir le patient d'arriver à jeun (sans avoir bu, mangé et fumé) depuis au moins 6 heures.

6.3 L'imagerie

[21]

L'imagerie est souvent utilisée dans le but d'identifier et d'évaluer les lésions, avec l'avantage de ne pas être invasif. Toutefois, il est nécessaire d'être vigilant avec les examens irradiants et les réserver pour le diagnostic des complications (perforations, obstructions) ou dans le but de réaliser une cartographie préopératoire.

L'échographie a également un grand intérêt pour visualiser des épaissements des muqueuses digestives. Il s'agit d'un examen non irradiant, qui permet de détecter et de suivre les fistules.

6.4 Les examens biologiques

[22]

Dans un premier temps, il faut toujours réaliser une analyse sanguine complète.

Analyse biologique pour le bilan initial
Ionogramme sanguin
NFS, plaquettes
CRP
Albuminémie
Ferritinémie (dans les cas de suspicion d'anémie par carence martiale)
Créatininémie (estimation du débit de filtration glomérulaire)
ALAT, gamma-GT, phosphatases alcalines

Les résultats de ce bilan expriment le plus souvent une anémie par carence martiale seule, mais dans les formes les plus graves elle peut être associée à une anémie inflammatoire.

Afin de poser le diagnostic, il est intéressant d'analyser deux marqueurs les ASCA et les p-ANCA. Ceux-ci ont un intérêt pour le diagnostic différentiel des deux MICI.

- Le marqueur ASCA signifie : « anti-saccharomyces cerevisiae antibodies », c'est un anticorps anti *Saccharomyces cerevisiae*. Ce marqueur est retrouvé dans la MC.
- Le marqueur p-ANCA signifie : « anti neutrophil cytoplasmic antibodies », c'est un anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Celui-ci est rencontré chez les patients atteints de RCH.

Les deux marqueurs ont un rôle important dans le diagnostic différentiel car ils ont une bonne spécificité, mais ils sont malheureusement peu sensibles car seulement la moitié des patients atteints d'une MICI possèdent le marqueur positif. Par exemple, pour la RCH la présence d'ANCA est retrouvée chez 23 à 88 % des patients.

Lors des examens biologiques, il est aussi intéressant de réaliser un examen des selles. Il s'agit d'un examen simple et non invasif. L'objectif principal de cet examen est de détecter la présence d'une protéine inflammatoire : la calprotectine fécale.

Cette protéine est un biomarqueur qui permet de faire le diagnostic différentiel entre MICI et un syndrome fonctionnel comme, par exemple, l'intestin irritable. Néanmoins, ce marqueur n'est pas spécifique des MICI. En effet, la calprotectine fécale n'est pas un marqueur fiable pour exclure certaines pathologies comme, par exemple, la néoplasie du tube digestif, les colites microscopiques, la maladie cœliaque ou encore les intolérances au lactose.

L'intérêt du dosage de cette protéine ne s'arrête pas au diagnostic car une élévation est associée à la présence de lésions au niveau des muqueuses, ce qui peut servir pour évaluer l'efficacité d'un traitement ou encore l'évolution de la maladie.

La coproculture associée à un examen parasitologie est aussi importante afin d'exclure la piste de la parasitose et de la diarrhée infectieuse.

7. Les indices d'activités des MICI

[23], [24], [25]

Il existe différents types de score permettant d'évaluer la gravité et l'activité des MICI. Ces outils sont utilisés pour évaluer la réponse thérapeutique, mais aussi dans le cadre des essais cliniques.

En ce qui concerne la maladie de Crohn il existe deux scores :

- le score CDAI pour « Crohn Disease Activity Index »
- l'indice de Harvey-Bradshaw.

Le CDAI est un indice clinique d'évaluation de l'activité de la MC qui est calculé sur 7 jours. Du fait de sa complexité, ce score est plutôt utilisé dans le cadre des essais cliniques.

Voici les critères intervenant dans l'évaluation de cet indice :

- Nombre de selles liquides
- Douleurs abdominales
- Bien-être général
- Autres manifestations (fissures, fistules, fièvre...)
- Utilisation de traitement anti-diarrhéique
- Masse abdominale
- Hématocrite
- Poids

Les résultats sont pondérés afin d'établir un score.

Interprétation du score :

- Maladie non active : CDAI inférieur 150
- Activité légère : CDAI entre 150 et 220
- Activité modérée : CDAI entre 220 et 450
- Activité sévère : CDAI supérieur 450

L'indice de Harvey-Bradshaw est plus simple d'utilisation, Il va pouvoir être utilisé au quotidien, au cours de la consultation. Cependant, il a ses limites. En effet, des fluctuations importantes du score peuvent être observées d'un jour à l'autre.

Voici le tableau permettant d'évaluer le score de Harvey- Bradshaw. Ainsi, il est possible de s'apercevoir que les critères d'évaluations sont communs avec le CDAI.

Indice de Harvey- Bradshaw	Valeur
Bien-être général <ul style="list-style-type: none"> ○ Bon = 0 ○ Moyen = 1 ○ Médiocre = 2 ○ Mauvais = 3 ○ Très mauvais = 4 	
Douleurs abdominales <ul style="list-style-type: none"> ○ Absentes = 0 ○ Faibles = 1 ○ Moyennes = 2 ○ Intenses = 3 	
Selles liquides : Nombre/jour	
Masse abdominale <ul style="list-style-type: none"> ○ Absente = 0 ○ Douteuse = 1 ○ Certaine = 2 ○ Certaine avec défense 	
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale :	
1 point par item présent	
Score (= somme)	

Figure 21 Tableau indice de harvey-Bradshaw

source : <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/scores-de-la-maladie-de-crohn/indice-de-harvey-bradshaw/>

En fonction du score, le praticien va pouvoir évaluer l'activité de la maladie :

- Score < 4 : maladie inactive
- Score compris entre 4 et 12 : maladie active
- Score supérieur à 12 : maladie active très sévère

Pour la RCH, les indices utilisés sont différents. Il existe l'indice de Truelove et Witts, qui reprend 5 données cliniques et biologiques simples. L'objectif principal de cet indice est de détecter les poussées sévères de la maladie et d'évaluer l'efficacité d'un traitement. En 1955, cet indice a été créé dans le but de mieux détecter les formes les plus sévères et ainsi de pouvoir faire chuter la mortalité. Aujourd'hui, ce test est encore utilisé.

Voici les critères pour établir l'indice de Truelove et Witts.

	POUSSEE SEVERE	POUSSEE LEGERE
Nombre de Selles par jour :	= 6 sanglantes	= 4, petite quantité de sang
Température vespérale :	= 37°5 sur 4 jours = 37°8 2 jours sur 4	Absence de Fièvre
Rythme Cardiaque :	= 90	Absence de tachycardie
Hémoglobine (g par dl) :	= 10,5	Absence d'anémie
Vitesse de Sédimentation (mm/h)	= 30	< 30

Figure 22 Tableau Indice de Truelove et Witts

Source : : <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/score-de-colite-aigue-grave/indice-de-truelove-et-witts/>

Pour définir une poussée, il faut au moins 6 selles sanglantes sur 24 heures associées à au moins un des 4 autres critères.

Pour la RCH, il existe aussi le score de Litchtiger, c'est l'indice de référence pour le diagnostic et le suivi des patients sous traitements. C'est un score qui est simple, il se base uniquement sur des données cliniques et il est donc réalisable quotidiennement. Il est utilisé pour suivre jour après jour l'efficacité d'un traitement, mais aussi dans les essais thérapeutiques.

Voici le tableau permettant d'établir le score :

Indice de Lichtiger						
Nombre de selles par jour (en plus du nombre habituel)	Selles nocturnes	Saignement rectal (en % du nombre de selles)	Incontinence fécale	Douleurs abdominales	État général	Douleur abdominale provoquée
0 : 0-2	0 : non	0 : absent	0 : non	0 : aucune	0 : parfait	0 : aucune
1 : 3-4	1 : oui	1 : < 50%	1 : oui	1 : légères	1 : très bon	1 : légère et localisée
2 : 5-6		2 : ≥ 50%		2 : moyennes	2 : bon	2 : moyenne et diffuse
3 : 7-9		3 : 100%		3 : intenses	3 : moyen	3 : importante
4 : 10 et plus					4 : mauvais	
					5 : très mauvais	

Figure 23 Tableau indice de Lichtiger

Source : <https://www.getaid.org/outils/score-de-lichtiger/fiche-score-de-lichtiger.html>

Il faut un indice strictement supérieur à 10 pour affirmer qu'il s'agit d'une poussée sévère. De la même façon, un score inférieur à 10 sur au moins deux jours consécutifs est le signe d'une réponse au traitement.

8. Les complications extra-digestives des MICI.

[26], [27], [28]

Dans 20 à 40% des cas, il est possible de retrouver des manifestations extra-intestinales. Les manifestations articulaires sont les plus fréquentes, avec 20 à 30 % des patients concernés. Les atteintes sont des rhumatismes articulaires au niveau des poignets, des genoux et des chevilles mais aussi du rachis. Ces signes ostéo articulaires sont en lien avec la malabsorption de certains nutriments comme le calcium et la vitamine D.

Les manifestations oculaires avec notamment des uvéites.

Il s'agit d'une inflammation de la partie antérieure de l'œil, au niveau de l'iris. Généralement, c'est une atteinte bilatérale.

Les symptômes sont divers pouvant aller d'une simple gêne oculaire à une vive douleur avec photophobie.

Cela survient chez moins de 10 % des patients.



Figure 24. Uvéite dans la maladie de Crohn

Source : Hepatoweb.com

Les manifestations dermatologiques sont nombreuses.

Avec des aphtes buccaux (environ 20 % des patients) des érythèmes noueux (6 à 15 % des patients) ou des *pyoderma gangrenosum* (chez 2 à 5 % des MICI avec atteinte colique).

Les atteintes ne sont pas forcément dépendantes de l'évolution des MICI. Il est possible d'avoir des manifestations extra-digestives avant les symptômes digestifs de ce fait le diagnostic de la maladie peut être plus précoce.



Figure 25. *Pyoderma Gandrenosum* maladie de Crohn. Source : Hepatoweb.com

Les manifestations hépatobiliaires. La plus fréquente est la cholangite sclérosante primitive. Il s'agit d'une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires au niveau intra et extra-hépatiques.

Des troubles de l'humeur et des états dépressifs sont souvent rencontrés chez les patients souffrants de MICI.

Certaines complications ne sont pas directement liées à la maladie, comme l'ostéoporose, les infections, qui sont la conséquence des corticothérapies prolongées.

Il est important de ne pas négliger ces affections extra-digestives. En effet, environ un tiers des patients vont en être atteints, au moins une fois durant leur vie. Dans certains cas, celles-ci peuvent apparaître avant les troubles digestifs. De plus, pour le diagnostic il peut être intéressant d'analyser les atteintes extra-digestives afin d'écartier une cause infectieuse par exemple.

Après avoir analysé les caractéristiques de ces deux pathologies, il est facile de se rendre compte que le diagnostic différentiel peut être délicat. Ainsi, il est intéressant de résumer à l'aide d'un tableau les éléments communs et les différences entre les deux pathologies.

Différences entre la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn

[29]

Dans un premier temps nous allons faire un résumé des caractéristiques communes, notamment au niveau de leurs symptomatologies. Puis nous détaillerons les différences ayant une utilité pour le diagnostic.

Caractéristiques communes aux deux maladies

Inflammation chronique du tube digestif

Alternance entre phase de poussée et phase de rémission

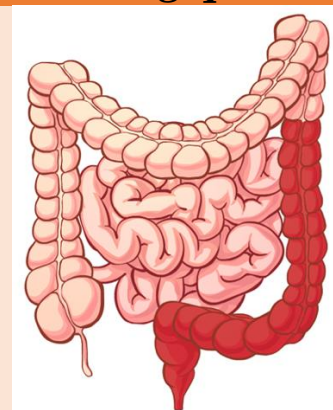
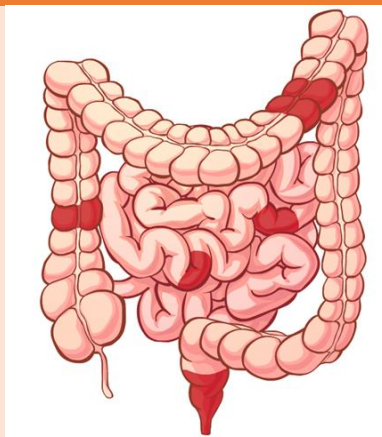
Symptomatologie :

- troubles digestifs (diarrhées, douleurs abdominales)
- manifestations extra-digestives (oculaires, dermatologiques, rhumatismales)

Maladie de Crohn

Rectocolite hémorragique

Localisation



L'intégralité du tube digestif peut être atteinte de la bouche à l'anus.

Atteinte rectale plus ou moins étendue en amont.

Distribution des lésions coliques

- Lésions multifocales
- Discontinues
- Possibilité de retrouver des plages de muqueuses saines

- Lésions homogènes
- Ininterrompue

Présence de granulomes

Granulomes épithélioïdes
Environ 30 % à 50 % des cas

Rare

Sténoses

Possible

Rare

Fistules

Possible

Jamais

Muco sécrétion

Réduction fréquente de la muco sécrétion

Muco sécrétion conservée

Profondeur

Toute l'épaisseur de la paroi intestinale

Muqueuse et sous muqueuse

Crampes et douleurs abdominales

Quadrant inférieur droit et autour de l'ombilic

Quadrant inférieur gauche

Diarrhées

Accompagnées de douleurs abdominales et de malnutrition

Fréquente mais petit volume

Souvent sanglante

Tabac

Facteur aggravant

Facteur protecteur

Après avoir analysé les deux pathologies, il est intéressant de se poser la question de l'étiologie. À l'heure actuelle, l'hypothèse étiologique la plus probable est qu'il s'agit de maladies multifactorielles. Nous allons voir que, même si la génétique représente un facteur non négligeable, elle ne suffit pas à elle seule à expliquer l'apparition de la maladie.

D'après les données épidémiologiques, certains facteurs environnementaux ont un rôle dans la survenue de la pathologie. Nous allons donc détailler chaque facteur ayant un impact dans l'apparition et dans l'évolution des MICI.

Partie III : Les facteurs favorisants

[36]

L'augmentation de la prévalence des MICI dans les pays en voie de développement laisse penser qu'il existe des facteurs environnementaux favorisant l'apparition des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Actuellement, de nombreuses recherches sont en cours pour identifier l'étiologie et le processus physiopathologique de ces deux maladies afin de permettre la mise au point de nouvelles thérapeutiques. Avec les connaissances actuelles, l'étiologie la plus probable met en cause une réaction immunitaire non appropriée contre la flore intestinale. En effet, le microbiote intestinal semble avoir une implication dans l'apparition des MICI, en lien avec de nombreux facteurs environnementaux comme le tabac, le stress mais aussi l'alimentation.

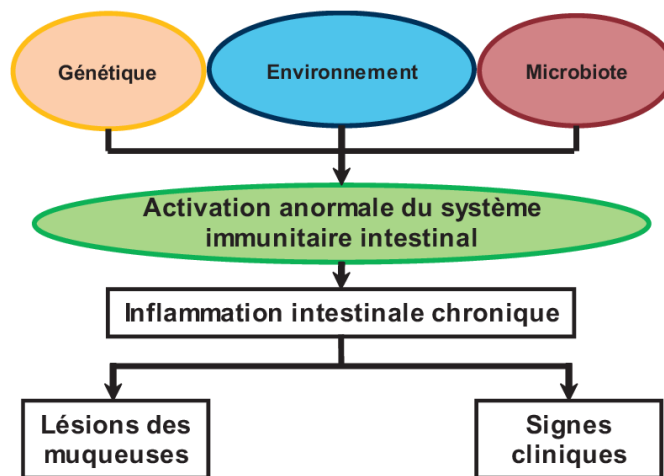


Figure 26 La physiopathologie des MICI

Source : Hegel Vol 6 n°2 2016

Les MICI sont apparues récemment, dans les années 1930 à 1950. Par la suite, l'incidence n'a cessé d'augmenter. À l'aide du graphique ci-dessous, il est possible de percevoir que l'incidence des deux maladies a évolué en même temps dans les mêmes pays. Ainsi, l'hypothèse de retrouver des causes communes est envisageable.

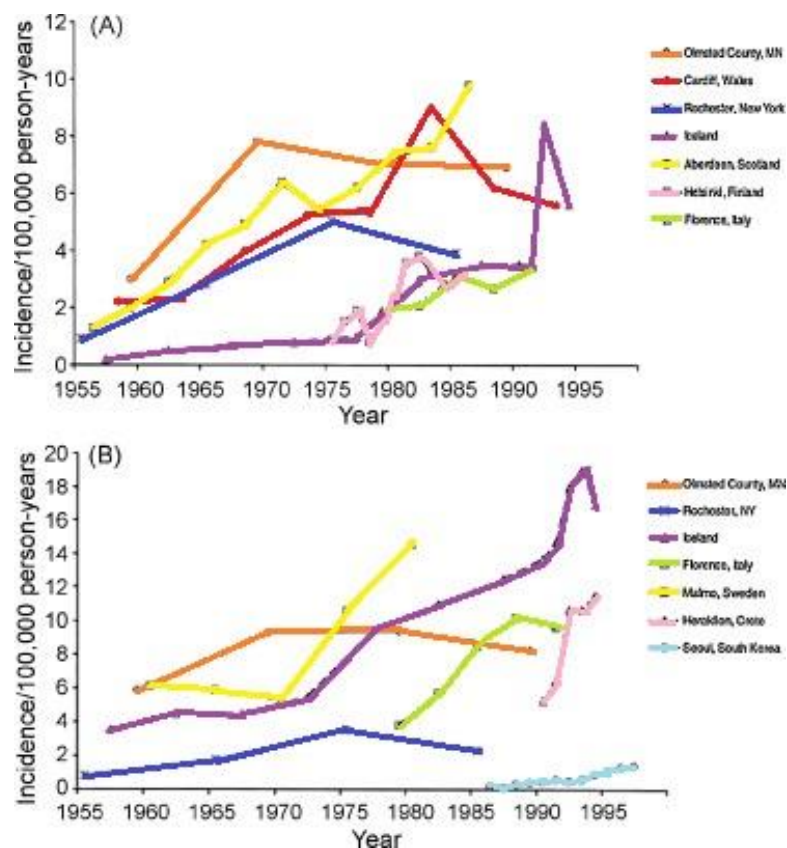


Figure 27 Évolution de l'incidence de la maladie de Crohn (A) et de la rectocolite hémorragique (B) en fonction du temps dans différents pays. (Figure modifiée par rapport à l'originale pour plus de lisibilité)

Source : <https://www.em-consulte.com/en/article/226459#fig1>

En premier lieu, nous allons nous intéresser aux facteurs génétiques. Sur ce point, l'analyse du génome de patients atteints de MICI a permis d'identifier plus de 150 gènes de prédispositions à ces maladies. Dans un second temps, nous analyserons les facteurs environnementaux pour lesquels le lien entre la genèse de la maladie et l'exposition à ce facteur a été établi, c'est le cas pour le tabac et l'appendicectomie.

Enfin, nous passerons en revue les facteurs environnementaux faisant l'objet d'études pour expliquer la survenue des MICI. En effet, il existe un grand nombre d'hypothèses évoquant l'implication de divers facteurs environnementaux dans l'apparition de la maladie. Cependant, comme nous allons le voir, démontrer que tel ou tel facteur est en lien avec la maladie est souvent complexe.

1. L'hérédité

[30], [31], [32], [33], [34], [35],

Depuis de nombreuses années, l'existence d'une composante génétique dans l'apparition des MICI a été montrée. En effet, des études épidémiologiques ont permis de montrer qu'il existe une agrégation familiale, environ 2 à 14 % des malades présentent un historique familial.

Une étude parent-enfant, a permis de mettre en évidence que dans les formes familiales, la maladie de Crohn est souvent diagnostiquée plus jeune chez l'enfant et la maladie présente une gravité plus importante au fur et à mesure des générations. Ceci confirme l'existence d'une composante génétique dans l'apparition de la maladie.

À l'heure actuelle, 8 % à 10 % des sujets atteints de MC ont au moins un parent atteint de la maladie contre 6 % pour la RCH.

Des études sur des jumeaux montrent une concordance plus importante chez les jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux dizygotes. Dans cette étude aussi la génétique semble être un facteur de risque plus marqué pour la MC.

	Risque de développer une MC	Risque de développer une RCH
Jumeau monozygote	20 à 50 %	13 à 19 %
Jumeau dizygote	10 %	0 à 5 %

Il est donc possible de conclure qu'il existe un lien important entre la génétique et les MICI. De plus, le risque en cas d'antécédents familiaux est plus important pour la MC comparée à la RCH. Cette différence laisse penser que la MC et la RCH n'ont pas les mêmes gènes de susceptibilités.

Nous allons à présent aborder les gènes en cause dans la pathogénie.

Pour la maladie de Crohn, c'est le génotypage de CARD15/NOD2 qui a permis de mettre en évidence son implication dans l'apparition de la maladie. D'après les données de l'Inserm, une ou deux mutations sur le gène CARD15/NOD2 multiplieraient par 40 le risque de développer la MC.

Le gène NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2), situé sur le chromosome 16, code pour une protéine intra-cytoplasmique qui possède plusieurs domaines. Ce gène est majoritairement exprimé par les cellules immunitaires comme les macrophages, les lymphocytes, les cellules dendritiques mais aussi par les cellules de Paneth.

Nous retrouvons deux domaines CARD, ces domaines ont un rôle dans la reconnaissance entre protéines impliquées dans les voies de l'apoptose et dans l'activation de NF-kB.

Le domaine NOD central a un rôle dans l'oligomérisation de la protéine. Le domaine C terminal : LRR, situé en C-terminal, est impliqué dans la reconnaissance de composants bactériens comme le muramyl dipeptide, présent dans le peptidoglycane qui est un élément essentiel de la paroi bactérienne.

Cette découverte a démontré le lien entre la génétique et la MC mais aussi confirmé le fait qu'il s'agit d'une maladie du système immunitaire inné.

IBD1-NOD2-CARD15

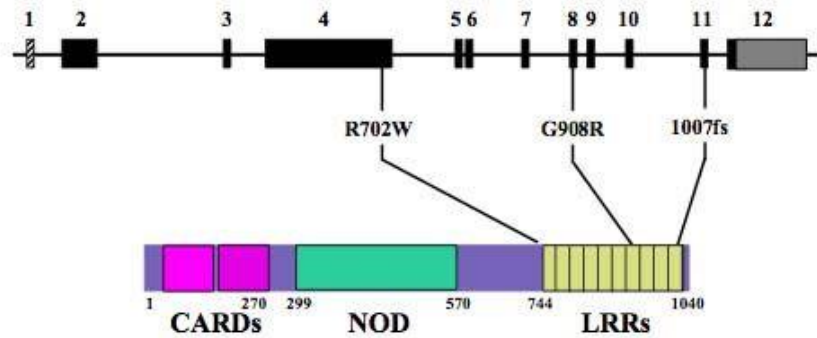


Figure 28 Schéma du gène NOD2

Source : <http://hepatoweb.com/Crohn-physiopathologie.php>

L'étude du gène CARD15/NOD2 chez 453 patients atteints de la MC, 159 avec une RCH et de 103 témoins sains a permis d'avoir des informations sur le lien qu'il existe entre les mutations génétiques et l'apparition de la MC. L'étude révèle 30 mutations ayant potentiellement un effet biologique, mais il y a 3 mutations qui sont plus fréquentes. Les 3 mutations principales sont situées au niveau terminal du gène on retrouve R702W, G908R et 1007fs. Celles-ci se situent dans la partie C terminal qui est riche en leucine et qui impacte dans la reconnaissance bactérienne. Cependant, même si les mutations sont réellement associées à l'apparition de la MC, elles n'expliquent pas entièrement la survenue de la maladie. Seulement 50 % des malades sont porteurs d'une mutation sur le gène. D'après les études, le gène CARD15/NOD2 explique environ 20 % de la prédisposition génétique de la MC. Il est donc évident que d'autres facteurs ont un rôle dans la survenue de la maladie.

D'autres études ont permis d'identifier des mutations génétiques ayant un lien dans le mécanisme des MICI. Il est intéressant de voir que plusieurs fonctions biologiques sont affectées comme la régulation de l'immunité, l'autophagie ou encore la barrière épithéliale. De plus, comme nous le montre le tableau ci-dessous les mutations intervenant dans la MC et dans la RCH ne sont pas les mêmes.

Comme le montre, la figure 29, c'est un ensemble de fonctions biologiques qui est impacté dans les MICI. Parmi, elles la migration et le recrutement des cellules immunitaires au niveau des épithéliums, la régulation des lymphocytes B et T, et en particulier des Th17, ainsi que des cytokines importantes dans la tolérance immunitaire.

Fonctions biologiques	RCH	MC	RCH et MC
Barrière épithéliale	<i>GNA12, HNF4A, CDH1, ERRF1</i>	<i>MUC19, ITLN1</i>	
Recrutement cellule immunitaire	<i>IL8RA, IL8RB</i>	<i>CCL11, CCL2, CCL7, CCL8, CCR6</i>	<i>MST1</i>
Présentation antigénique		<i>ERAP2, LNPEP, DENND1B</i>	
Voie Th17	<i>IL21</i>	<i>STAT3</i>	<i>IL23R, JAK2, TYK2, ICOSLG, TNFSF15</i>
Régulation LT	<i>IL2, IL7R, PIM3, TNFR-SF9, TNFSF8, IFNG</i>	<i>NDFIP1, TAGAP, IL2R</i>	<i>TNFSF8, IL12B, IL23, PRDM1, ICOSLG</i>
Régulation LB	<i>IL7R, IRF5</i>	<i>IL5, IKZF1, BACH2</i>	
Tolérance immunitaire	<i>IL1R1, IL1R2</i>	<i>IL27, SBNO2, NOD2</i>	<i>IL10, CREM</i>
Autophagie	<i>DAP, PARK7</i>	<i>ATG16L1, IRGM, NOD2, LRRK2</i>	<i>CUL2</i>
Apoptose/Nécrose	<i>DAP</i>	<i>FASLG, THADA</i>	<i>PUS10, MST1</i>
Stress oxydative	<i>HSPA6, DLD, PARK7</i>	<i>PRDX5, BACH2, ADO, GPX4, GPX1, SLC22A4, LRRK2, NOD2</i>	<i>CARD9, UTS2, PEX13</i>
Stress du RE	<i>SERINC3</i>	<i>CPEB4</i>	<i>ORMDL3, XBP1</i>
Migration cellulaire	<i>ARPC2, LSP1, AAMP</i>		

Figure 29 Les fonctions biologiques impactées par les mutations génétiques dans le cadre des MICI

Source : http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/60106/HEGEL_2016_2_5.pdf

Comme nous l'avons vu, il existe des gènes de susceptibilité, clairement identifiés, intervenant dans la genèse des MICI. Néanmoins, le facteur génétique n'explique pas entièrement la survenue de la maladie. En revanche, l'inégalité de répartition géographique ainsi que l'augmentation de l'incidence des MICI peut laisser penser que l'évolution de l'environnement a un rôle dans l'apparition de la maladie. C'est pourquoi nous allons à présent nous intéresser aux différents facteurs environnementaux.

2. Le tabac

[37], [38], [39], [40], [41]

Le tabac est un facteur de risque important pour de nombreuses pathologies, notamment les cancers des voies respiratoires. Dans l'union européenne, le nombre de décès dû au tabac est estimé à 548 000 par an. En France, le tabac est responsable d'environ un décès sur neuf avec 60 000 morts liés au tabac par an et représente la première cause de mortalité évitable en France. C'est pourquoi, depuis une vingtaine d'années, la lutte contre le tabagisme est une priorité pour le gouvernement et les acteurs de la santé.

Dans le cas des MICI, le tabac est un facteur particulier, car comme nous allons le voir, il est considéré comme facteur favorisant le développement de la MC et à l'inverse un élément protecteur envers la survenue de RCH. Cependant, les effets bénéfiques sur l'évolution et l'activité dans le cas de la RCH ne justifient pas la poursuite du tabagisme.

Dans les années 1980, une étude démontre que les fumeurs ont deux fois plus de chance de développer une MC comparée au reste de la population. En effet, au moment du diagnostic 50 à 60 % des patients sont fumeurs. Une étude plus récente affirme que les fumeurs ont une

susceptibilité de déclencher la maladie comparée aux non-fumeurs avec un ratio de 1,76. De même pour l'évolution de la maladie, les différentes études prouvent une augmentation des poussées et des complications avec le tabagisme : abcès, fistules par rapport aux non-fumeurs. L'analyse de la prise en charge thérapeutique chez les patients fumeurs ou non, révèle aussi une différence entre les deux groupes. En effet, il est possible de remarquer une utilisation des immunosuppresseurs et des corticoïdes plus précoces dans le groupe des patients fumeurs. De la même façon, le tabagisme accentue le risque de rechute post-opératoire.

En revanche, le sevrage diminue le risque de rechutes de la MC de 50 %, après un an d'arrêt.

L'effet du tabac sur la MC s'explique par différents mécanismes. À l'heure actuelle, il ne s'agit que d'hypothèses qui peuvent agir simultanément pour aggraver la pathologie.

Dans un premier temps, il a été suggéré que le tabac exerce une action immuno-modulatrice en provoquant la baisse des IL-8, IL-1B et de TNF alpha.

Deuxièmement, le tabac provoque une augmentation du monoxyde de carbone et une activité pro-coagulante, ce qui accentue les altérations de la muqueuse notamment à cause de l'ischémie. Ceci peut expliquer l'augmentation des complications comme les fistules chez les patients fumeurs.

Une autre hypothèse fait intervenir le mécanisme des radicaux libres. Le tabac augmente la peroxydation des lipides, qui entraîne une production de radicaux libres, néfastes pour l'intégrité de la muqueuse intestinale.

Enfin, le tabac a aussi pour effet d'altérer la perméabilité et la motilité intestinale.

Cet ensemble d'éléments permet d'expliquer la relation entre le tabagisme et la MC. Dans la prise en charge du patient, l'arrêt du tabac ne doit pas être négligé et le pharmacien d'officine peut jouer un rôle dans le sevrage tabagique du patient.

Dans le cas de la RCH, le constat est différent car la maladie apparaît moins souvent chez les fumeurs. D'après des études, le risque de développer une RCH en étant fumeur est 2,5 fois moins important comparé au reste de la population. Il existe une relation entre la quantité de tabac consommé et le risque. En effet, plus le tabagisme est important plus le risque de déclencher une RCH diminue. Cependant, le tabac ne protège pas sur du long terme, c'est pourquoi en cas de sevrage tabagique le risque de survenue de la maladie augmente.

Il existe également une corrélation entre la gravité de la maladie et le tabac. Chez les fumeurs déclarant une RCH, la prise en charge par chirurgie ou corticothérapie est plus tardive. De même, la fréquence et la sévérité des poussées est moins importante. Même si l'arrêt du tabac aggrave la maladie et si la reprise améliore l'état du patient, il est important de promouvoir le sevrage tabagique.

Pour la RCH, les mêmes propriétés du tabac permettent d'expliquer les effets protecteurs. Comme abordé précédemment, le tabac avec son effet pro-coagulant et l'augmentation du CO provoque un ralentissement de l'apport sanguin. Or, la RCH est caractérisée par une diminution du flux sanguin ce qui permet d'expliquer la baisse de la gravité chez les patients fumeurs ayant une RCH.

De plus, la nicotine a pour effet d'augmenter la mucine produite par l'épithélium colique, celle-ci étant en déficit dans la RCH.

En effet, le tabagisme crée une augmentation de l'épaisseur du mucus mais aussi une perméabilité colique plus importante. Ainsi, par ces différents mécanismes le tabac contribue à réduire le risque de voir apparaître une RCH chez les fumeurs.

3. L'appendicectomie

[43], [44], [45]

Dans le cadre la RCH, plusieurs études évoquent le lien existant entre l'apparition de la maladie et l'appendicectomie. Mais c'est une étude réalisée en France au CHU de Reims dans les années 90 qui a réellement permis d'affirmer la relation.

Cette étude regroupe 150 patients atteints de RCH et 150 témoins.

	RCH	Témoins	P
Nombre	150	150	—
Sexe H/F	88/62	88/62	—
Age	47,1 ± 1,4	46,6 ± 1,4	NS
Age de début de la RCH	38,8 ± 1,4	—	—
Appendicectomie	12 (8 %)	46 (30,6 %)	0,001
Age lors de l'appendicectomie	16,7 ± 3,5	14,6 ± 1,1	NS
Amygdalectomie	41 (27,3 %)	38 (25,3 %)	0,69
Tabagisme actif	38 (25,3 %)	54 (36 %)	0,07
Résidence en ville	71 (47,3 %)	114 (76 %)	0,001

Figure 30 Caractéristiques des malades et des témoins de L'étude sur l'appendicectomie.

Source : <https://www.em-consulte.com/en/article/98671>

Ainsi, il est possible de s'apercevoir que le taux d'appendicectomie est nettement inférieur chez les patients présentant une RCH.

Les études évaluant le rôle de l'appendicectomie dans d'autres pays ont aussi démontré le facteur protecteur de l'opération face à la RCH. Cependant, le rôle protecteur de cette opération dépend aussi de l'âge du patient au moment de l'intervention. En effet, d'après une étude, l'appendicectomie réduit de 70 % le risque de développer une RCH pour les cas où l'appendicite aiguë a été opérée avant l'âge de 20 ans.

De plus d'après d'autres études, c'est l'appendicectomie pour appendicite qui semble être un facteur protecteur pour la RCH, plus que l'appendicectomie en elle-même.

Auteurs [réf]	Fréquence de l'appendicectomie (%)				Odds-ratio (IC95 %)	
	Cas RCH		Témoins			
Gilat [6] ^a	4/133	(3 %)	26/266	(10 %)	0,29	(0,07-0,85)
Gent [7] ^a	9/229	(3,9 %)	32/229	(14 %)	0,3	(0,1-0,6)
Wurzelmann [8] ^{b, c}	3/181	(1,7 %)	8/141	(5,7 %)	0,3	(0,1-1,1)
Rutgeerts [9] ^{b, c}	1/174	(0,6 %)	41/161	(25,4 %)	0,02	(0,01-0,05)
Smithson [10] ^{a, b, c}	7/197	(3,6 %)	26/243	(10,7 %)	0,20	(0,07-0,53)
Russel [11]	21/423	(5 %)	44/423	(10,4 %)	0,44	(0,24-0,78)
Breslin [12] ^{b, c}	11/177	(6,2 %)	33/189	(17,5 %)	0,52	(0,24-1,12)
Parella [13] ^c	41/536	(7,6 %)	150/755	(19,9 %)	0,3	(0,19-0,48)
Minocha [14] ^{b, c}	10/193	(5,2 %)	70/394	(17,8 %)	0,25	(0,13-0,50)
Duggan [15] ^a	9/213	(4,5 %)	57/337	(19 %)	0,20	(0,1-0,4)
Kubba [16] ^{a, b, c}	1/110	(0,9 %)	14/136	(10,3 %)	0,08	(0,01-0,55)
Derby [17] ^{b, c}	15/716	(2 %)	109/2747	(4 %)	0,5	(0,3-0,9)
Dijkstra [18]	6/75	(8 %)	16/75	(21 %)	0,28	(0,09-0,87)
Koutoubrakis [19]	11/134	(8,2 %)	18/134	(13,4 %)	0,6	(0,26-1,27)

^a Pas d'ajustement sur le tabagisme. ^b Défaut d'appariement des témoins. ^c Appendicectomie avant l'âge de début de la RCH chez les cas seulement.

Figure 31 Tableau des études sur le rôle de l'appendicectomie sur l'apparition de la RCH

Source : <https://www.em-consulte.com/en/module/displayarticle/article/98671/iconosup/GCB-03-2001-25-3-0399-8320-101019-ART3-TAB1>

En revanche pour la MC, l'appendicectomie ne semble pas être un facteur protecteur et pourrait même en augmenter le risque. En effet, l'appendicite aiguë est souvent une forme d'entrée de la maladie. De ce fait, l'appendicectomie peut constituer un signe annonciateur d'une MC non diagnostiquée.

4. Le stress

[46], [47], [48]

Le stress se définit par une réponse de l'organisme aux facteurs d'agressions psychologiques et physiologiques qui nécessite une adaptation. Il est possible de distinguer deux types de stress :

- Le stress aigu qui correspond à des événements majeurs de la vie comme l'annonce d'une maladie, ou d'un décès.
- Le stress chronique qui représente des agressions mineures mais récurrentes, par exemple les symptômes de la maladie où les effets indésirables liés au traitement.

Dans les deux cas, l'organisme répond à cette situation stressante par des changements physiologiques et notamment des libérations d'hormones. Les principales hormones du stress sont des catécholamines représentées par l'adrénaline et la noradrénaline et des glucocorticoïdes avec notamment le cortisol et la cortisone. Cette libération d'hormones va réguler la réponse inflammatoire ainsi que l'activation des lymphocytes, et de ce fait, ce sont des immunosuppresseurs.

Cependant, les relations existantes entre le stress et les MICI sont difficiles à établir, car le stress reste une notion subjective et il est complexe de quantifier le niveau de stress.

En effet, les études à ce sujet sont contradictoires. Dans une étude ayant comparé la survenue de MICI chez 21 062 parents ayant perdu un enfant de moins de 18 ans et 293 745 parents appariés, la prévalence des MICI n'est pas différente dans les deux groupes.

À l'inverse, une étude a montré qu'un événement de vie marquant dans les 6 mois est un facteur de risque pour l'apparition d'une MICI.

Même s'il n'est pas possible de conclure sur le lien entre stress et la survenue des MICI, ce n'est pas un facteur négligeable, il est fréquent d'avoir des troubles intestinaux de type diarrhées, douleurs abdominales au cours d'une période de stress. L'effet pro-inflammatoire du stress peut accentuer la sévérité des lésions du tube digestif. En clinique, il est possible de se rendre compte qu'un événement stressant précède souvent une période de crise inflammatoire.

Les résultats sont contradictoires et ne permettent donc pas de conclure avec précision sur l'effet du stress sur l'apparition et l'évolution des MICI. Cependant, il est toujours bénéfique de traiter les états anxieux chez les sujets malades. De plus, il semble exister une corrélation entre les rechutes et les événements stressants de la vie. C'est pourquoi il est important d'informer le patient sur la maladie et sur son évolution, apprendre à reconnaître les premiers signes annonciateurs d'une crise afin de la prendre en charge le plus rapidement possible.

5. Le microbiote intestinal

[49], [50], [51], [52], [53]

4.1 Introduction

Le microbiote intestinal représente l'ensemble des micro-organismes se trouvant dans le tube digestif. Même s'il se compose principalement de bactéries, il est possible d'y trouver des levures et des virus. Il est composé d'environ 100 000 milliards micro-organismes soit 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules constituant le corps humain. En effet, notre flore intestinale est composée de 2kg de micro-organismes. C'est pour cette raison que le microbiote est une piste sérieuse pour expliquer l'origine de nombreuses maladies. Les conditions de pH, de substrats et les sites d'adhésions sont variables tout au long du tractus digestif. Ainsi, la composition du microbiote varie en fonction de son environnement. La plus grande concentration en micro-organisme se trouve au niveau du côlon et de l'iléon.

Ce système, d'une grande complexité, évolue en symbiose avec l'organisme en agissant sur différents mécanismes.

Nous allons voir dans un premier temps les rôles du microbiote intestinal, puis nous nous intéresserons aux facteurs environnementaux ayant une influence sur la qualité de celui-ci, ainsi que les facteurs jouant un rôle dans sa mise en place. Enfin, nous ferons le lien entre cette flore intestinale et l'apparition et l'évolution des MICI.

4.2 Les différentes fonctions du microbiote intestinal

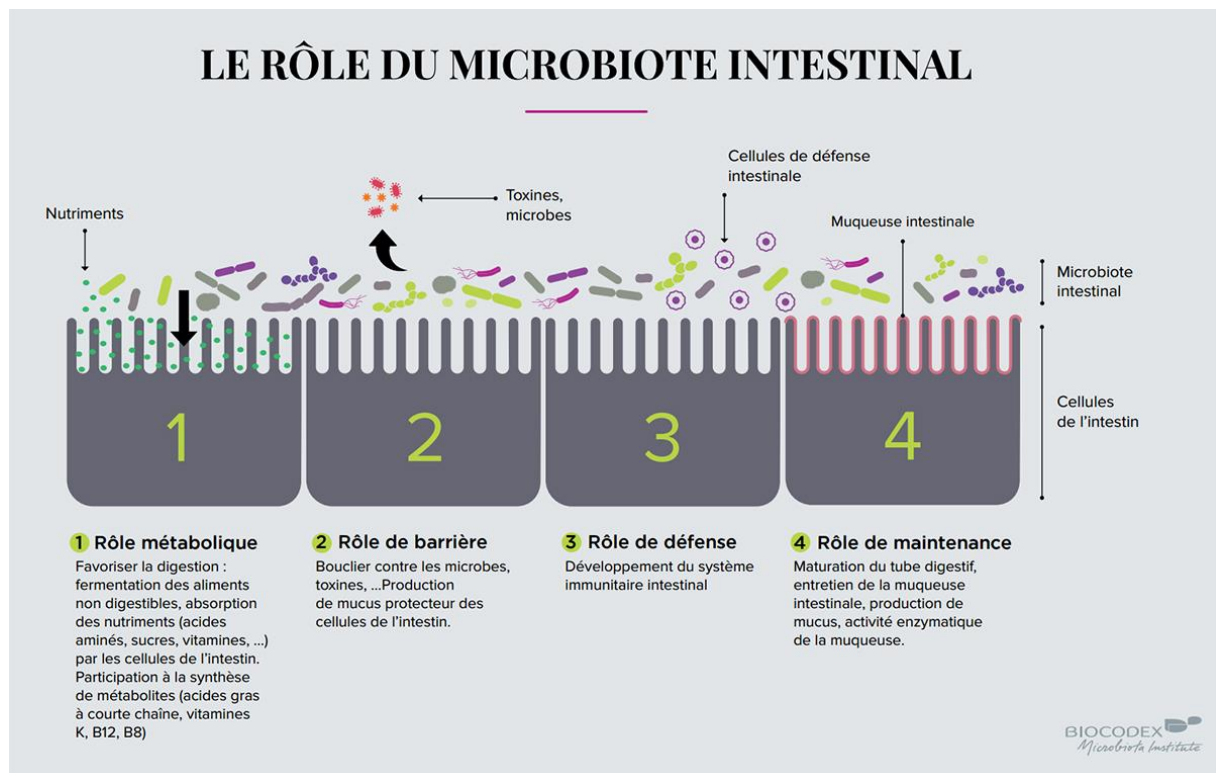


Figure 32 Les rôles du microbiote intestinal

Source : <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/intestinal>

Comme nous pouvons le voir sur la figure 32, la fonction principale du microbiote intestinal est un rôle métabolique. En effet, il assure la fermentation de différents substrats et résidus alimentaires qui ne sont pas digestibles. Ainsi, ils ont un rôle dans le métabolisme des glucides, lipides et des protéines.

Les micro-organismes constituant le microbiote intestinal apportent des enzymes que l'organisme ne possède pas ce qui permet une assimilation de certains nutriments. Ils participent de façon importante sur la synthèse de différentes vitamines comme la vitamine K, B12 et B8. De plus, ils agissent sur la régulation de plusieurs voies métaboliques comme l'absorption des acides gras, du calcium ou encore du magnésium.

D'après l'INSERM, des animaux axéniques ont des besoins énergétiques 20 à 30% fois supérieurs comparés à un animal normal. En effet, chez les animaux axéniques il est possible de remarquer un ralentissement de la motricité du tube digestif, un défaut de différenciation des cellules composant l'épithélium intestinal et un réseau sanguin moins développé, ce qui nous permet de conclure que le microbiote intestinal a un rôle majeur dans l'absorption et la digestion de certains nutriments.

La deuxième fonction de ce microbiote intestinal est un rôle de barrière. En effet, les micro-organismes composants notre flore intestinale luttent contre la colonisation de bactéries pathogènes provenant soit du microbiote ou d'origine externe. Pour assurer cette fonction, différents mécanismes se mettent en place, notamment des phénomènes de compétitions pour les mêmes nutriments, mais aussi une production de peptides antimicrobiens.

Le microbiote est également nécessaire pour la mise en place du système immunitaire au niveau intestinal, notamment pour l'acquisition de la tolérance du soi. En effet, les échanges entre le microbiote et les cellules intestinales interviennent dans l'acquisition de la tolérance du soi et dans la mise en place de défenses immunitaires efficaces contre les espèces pathogènes. Des études montrent que le système immunitaire de souris axéniques est incomplet notamment au niveau des plaques de Peyer où il est retrouvé une immaturité et un nombre de lymphocytes réduit.

Enfin, le dernier rôle de cette flore intestinale est d'agir en permanence avec l'épithélium intestinal afin d'assurer une maturation et un renouvellement cellulaire. Le microbiote stimule aussi la production de mucus.

Après avoir résumé les fonctions essentielles du microbiote, il est à présent important de comprendre les facteurs influençant son développement.

4.3 Les facteurs environnementaux et le microbiote [54], [55]

Il est possible de citer différents facteurs ayant une influence sur la composition du microbiote intestinal (Cf. Figure 33). Nous allons étudier l'impact des facteurs exogènes comme l'alimentation, les médicaments avec notamment les antibiotiques, l'hygiène et les éventuelles pathologies.

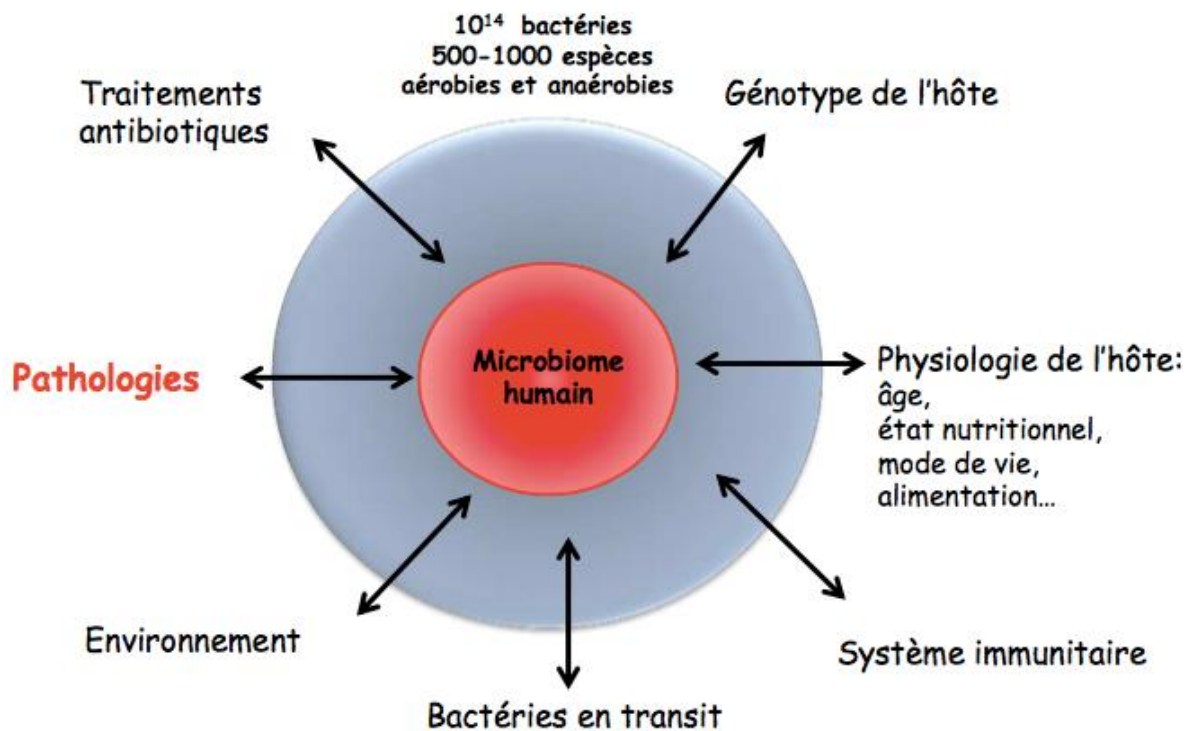


Figure 33 Les modifications du microbiote

Source : https://www.acadpharm.org/dos_public/BERCHE_Patrick_2012.11.21.pdf

4.3.1 Alimentation

Dès la naissance, le choix du mode d'alimentation chez le nourrisson influence sa composition.

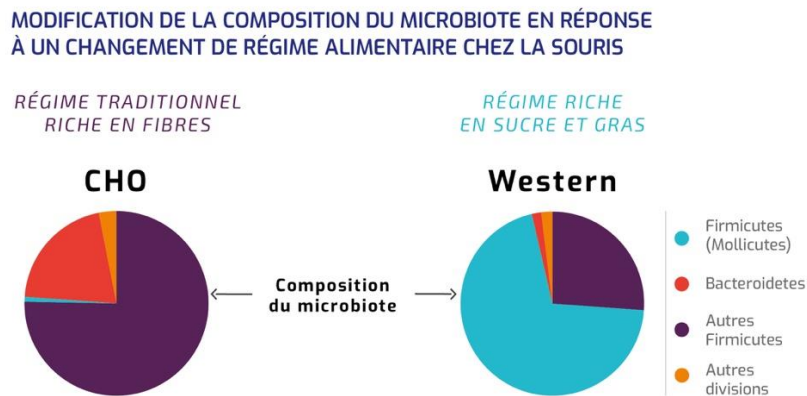


Figure 34 l' influence de l'alimentation sur le microbiote

source : Leem : le microbiote

D'après la figure 34, il est possible de constater que le régime alimentaire a un impact direct sur la composition de notre flore intestinale.

Tout au long de la vie, l'alimentation va moduler la diversité et la qualité de notre flore intestinale. En effet, des chercheurs de l'INRA ont prouvé que les fibres que l'on retrouve principalement dans les fruits et légumes ainsi que dans les céréales sont d'une importance capitale pour l'équilibre du microbiote. D'après cette étude, plus l'apport en chaînes polysaccharidiques, qui compose les fibres, est grand et plus la diversité et la stabilité de notre microbiote intestinal est importante. De plus, l'apport de fibres semble jouer un rôle dans l'activation de certains gènes des bactéries du microbiote. En effet, les résultats de l'étude révèlent qu'en présence de fibres, l'activation des gènes responsables de la métabolisation est moins importante. De ce fait, les bactéries ont tendance à détériorer le mucus au niveau de la paroi intestinale afin de trouver l'énergie nécessaire à leur survie. Il devient alors possible de faire le lien entre MICI et microbiote car si la qualité du mucus est altérée alors l'étanchéité de l'épithélium est diminuée ce qui facilite l'entrée d'agents pathogènes pouvant favoriser l'inflammation.

À l'inverse, un régime de type occidental, riche en matière grasse et en sucre, change les conditions au niveau des niches écologiques et favorise la colonisation par des bactéries de types *Firmicutes* au niveau intestinal.

Il est donc possible de conclure que l'apport suffisant de fibres alimentaires enrichi le microbiote intestinal et le rend plus stable. Ainsi, un microbiote équilibré et diversifié a un rôle protecteur sur l'état inflammatoire de la paroi intestinale.

4.3.2 Les antibiotiques et le microbiote [56], [57]

D'après les sources de l'ANSM, en 10 ans la consommation d'antibiotiques en ville s'inscrit à la hausse : passant de 28,6 à 29,2 doses pour 1000 habitants par jour entre 2007 et 2017. Malgré un léger recul de la consommation en 2017, l'augmentation sur la dernière décennie n'est pas sans conséquences. En effet, l'antibiorésistance est en progression et reste un problème de santé publique majeur. D'ici 2050, les maladies d'origines infectieuses d'origine bactériennes pourraient devenir une des premières causes de mortalité dans le monde. Les dommages collatéraux des antibiotiques ont aussi pour effet de déstabiliser notre flore intestinale.

L'antibiothérapie crée un appauvrissement de certaines espèces comme les *Lactobacillus* et les *Bifidobacterium* au profit d'autres espèces, par exemple, les entérobactéries. Cette perturbation du microbiote favorise l'implantation d'espèces pathogènes comme les *Salmonella* et *Clostridium difficile*. Ce déséquilibre peut également avantager l'échange de matériel génétique et créer des gènes de résistances.

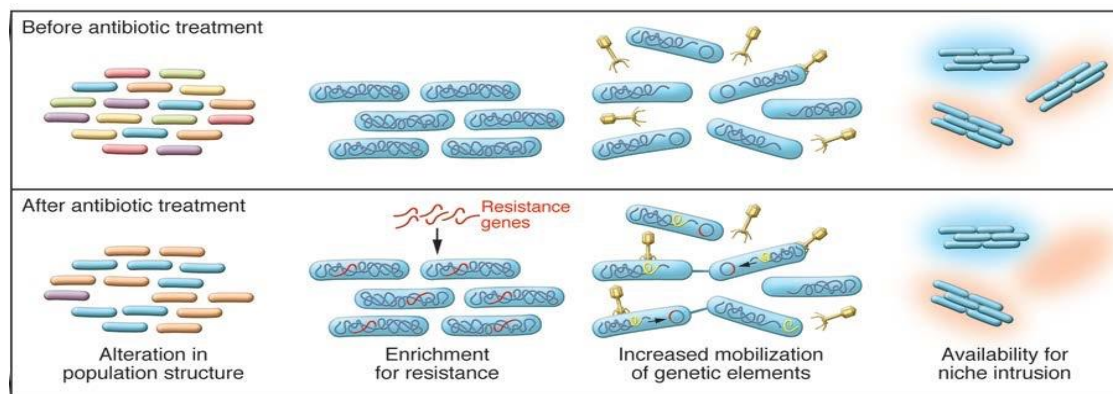


Figure 35 Impact de l'antibiothérapie sur le microbiote

Source :Modi et al. Antibiotics and the gut microbiota J Clin invest 2014

Ce schéma résume les conséquences de la prise d'antibiotique sur le microbiote intestinal. En effet, après le traitement la diversité des bactéries est appauvrie. Les gènes de résistances sont davantage présents et les niches écologiques au niveau intestinal sont déstabilisées ce qui a pour conséquence de créer une possible intrusion de bactéries pathogènes.

4.3.3 La mise en place du microbiote intestinal [58]

Lors de l'accouchement, le nouveau-né est stérile, la mère lui transmet son microbiote puis il va s'enrichir durant les trois premières années de vie. Chez les enfants nés à terme, il est possible de retrouver un ordre d'implantation des bactéries, dans un premier temps il va y avoir colonisation de bactéries aérobies-anaérobies facultatives, c'est-à-dire les entérobactéries, comme *Escherichia coli*, des entérocoques et les staphylocoques. La mise en place du microbiote est influencée par son entourage et par les facteurs environnementaux.

Dans un premier temps, le type d'accouchement par voie naturelle ou par césarienne impacte la mise en place du microbiote. Durant un accouchement par voie basse, le nouveau-né est en contact avec la flore vaginale de la mère ce qui lui permet une implantation plus rapide d'*Escherichia coli* et de *Bifidobacterium*. Dans le cas des nourrissons mis au monde par

césarienne, le microbiote est constitué principalement des bactéries présentes dans l'atmosphère de la salle d'accouchement et sur la peau du personnel, par exemple les bactéries commensales comme des Staphylocoques.

Les nouveau-nés prématurés présentent souvent un retard de colonisation au niveau de leur microbiote intestinal mais aussi un nombre réduit d'espèces de bactéries constituant leur flore. C'est surtout au niveau de la flore anaérobie que l'implantation est retardée. Plusieurs facteurs permettent d'expliquer ce phénomène de retard du microbiote. Dans un premier temps, les prématurés naissent fréquemment par césarienne, ils sont moins en contact de leur mère durant les premiers jours pour être dans un endroit aseptisé comme les soins intensifs. De plus, les prématurés sont plus exposés aux antibiothérapies de large spectre dès leur naissance ce qui ne facilite pas l'instauration du microbiote.

Par la suite, l'alimentation intervient. En effet, l'allaitement maternel favorise le développement et la diversification plus précoce du microbiote par rapport à une alimentation constituée exclusivement de lait artificiel.

D'autres données ont prouvé que la prise d'antibiotiques pendant la grossesse ou durant les premiers mois du nouveau-né peut avoir un impact sur son microbiote et ainsi accentuer le risque d'obésité. À ce sujet, une étude de l'université de Stanford a constaté qu'une simple cure de ciprofloxacine pouvait anéantir 50 % de la flore intestinale d'un nourrisson en seulement 4 jours.

Enfin, la génétique peut aussi jouer un rôle dans la diversification du microbiote intestinal.

Ainsi il est possible d'affirmer que le microbiote a une place importante dans l'apparition de certaines maladies comme l'obésité ou encore le diabète. En effet, des chercheurs de l'institut de technologie de Californie ont estimé que la récente augmentation de 7 à 8 fois du taux de maladies auto-immunes telles que la maladie de Crohn, le diabète de type 1 et la sclérose en plaque est directement liée à l'absence de microbe bénéfique dans l'intestin.

Mais existe-t-il un lien entre l'apparition et l'évolution des MICI et le microbiote intestinal ?

4.3.4 Microbiote intestinal et MICI

[59]

Nous avons évoqué le lien existant entre microbiote et système immunitaire. Sachant que les MICI sont des maladies où l'on retrouve un dysfonctionnement du système immunitaire, il devient alors naturel de se poser la question de l'existence d'une corrélation entre microbiote et MICI. D'après les données de l'Inserm concernant les sujets atteints de MICI, environ 40 % des patients présentent une nouvelle famille d'*Escherichia coli* (AEIC). Celles-ci ont la caractéristique d'être plus adhérentes aux cellules de la paroi intestinale et plus invasives que les souches habituelles.

Il existe une étude en cours sur l'intérêt de la transplantation fécale de microbiote dans la maladie de Crohn. Il s'agit de l'essai IMPACT-CROHN mené par le Pr SEKSIK Philippe au CHU Saint Antoine. Le but de cette étude est de comprendre les mécanismes d'actions impliqués dans les effets de la transplantation fécale mais aussi d'identifier les donneurs ayant un microbiote efficace afin de pouvoir analyser les bactéries possédant un effet bénéfique.

6. L'antibiothérapie

[60], [61]

Une étude prospective, réalisée sur la population britannique, a récemment étudié le rôle de l'antibiothérapie dans l'apparition des MICI. Pour cette étude, 587 patients atteints de MC sont comparés à 1460 témoins. D'après les résultats, 71 % des malades avaient reçu une antibiothérapie dans les 2 à 5 ans avant le diagnostic contre seulement 58 % pour les personnes témoins. Il est alors normal de se poser la question si la prescription d'antibiotiques n'est pas en lien avec les troubles gastro-intestinaux précédant le diagnostic de la maladie. Mais même si les patients ayant des troubles gastro-intestinaux sont exclus de l'étude le risque majoré en cas de prise d'antibiotiques reste présent. Ainsi, d'après cette étude, il est alors possible de conclure que l'antibiothérapie est un facteur favorisant l'apparition de la MC.

7. L'alimentation

[62], [63], [64]

Il est relativement complexe de répondre à la question sur l'existence d'un lien entre les habitudes alimentaires et les MICI. Dans un premier temps, il faut distinguer l'impact de l'alimentation sur l'apparition de la maladie et l'impact sur l'évolution et sur la gravité des phases de poussées.

Aucune étude n'a démontré qu'il existe un régime anti-inflammatoire qui pourrait réduire la fréquence d'apparition des MICI. Il ne s'agit pas d'une maladie de l'alimentation, de ce fait, aucun aliment est à bannir pour empêcher la survenue de la maladie.

Néanmoins, une alimentation riche en produits sucrés et en graisses de mauvaises qualités, comme les acides gras trans et les excès d'oméga 6, ainsi qu'un régime pauvre en fibres pourraient être un facteur de risque. De plus, l'industrialisation excessive des aliments est aussi un point important car tout est lavé et parfois javellisé comme les légumes en sachets ou encore pasteurisé pour les produits laitiers. Donc notre alimentation comporte de moins en moins de bactéries. C'est pourquoi notre microbiote est moins diversifié et moins important ce qui va le rendre plus vulnérable.

À ce sujet, une étude prospective sur le rapport cancer/nutrition réalisée avec plus de 20 000 sujets répartis sur 5 pays européens a montré qu'une consommation accrue d'acide linoléique double le risque de développer une RCH.

En dehors des périodes de poussées, il est recommandé de maintenir une alimentation variée et équilibrée mais de ne pas adopter un régime particulier sauf si certains aliments sont mal tolérés.

Lors des phases de poussées, il faut adapter l'alimentation au cas par cas. En effet, selon la symptomatologie qui varie en fonction de la zone du tube digestif atteint il est possible de privilégier une alimentation favorisant la diminution de la symptomatologie. Pendant la crise aiguë, il peut être intéressant de mettre au repos le système digestif en utilisant la nutrition parentérale. Pour une crise plus faible ou modérée, il faut opter pour une alimentation sans résidu puis un ré-élargissement progressif. Le régime sans résidu sera étudié en détail dans la partie traitement (Cf : partie IV).

La corticothérapie nécessite également une adaptation de l'alimentation. Même s'il n'est pas nécessaire de suivre un régime strict sans sel et sans sucre. Il est intéressant de limiter l'apport de sel et des produits sucrés. Il est aussi important d'avoir un apport en protéines au moins une fois par jour. La supplémentation en calcium et en vitamine D semble aussi être bénéfique.

8. Les nanoparticules et microparticules alimentaires

[65], [66]

D'après les données épidémiologiques, les MICI sont davantage présentes dans les pays industrialisés. Il est donc probable qu'une cause environnementale entre en jeu dans la survenue des maladies. Depuis quelques années la consommation des microparticules alimentaires est en pleine augmentation dans les pays développés.

À ce sujet, les chercheurs de l'INRA ont réalisé une étude sur le dioxyde de titane, qui est une nanoparticule utilisée comme additif alimentaire sous le nom de E171. D'après les résultats, l'ingestion de cet additif chez les rats a montré que cette nanoparticule peut passer la barrière intestinale et se retrouver dans le sang puis dans le foie. Mais le plus inquiétant est que cette substance a la capacité d'altérer le système immunitaire des cobayes. En effet, chez les rats des nanoparticules sont observées dans la paroi de l'intestin grêle et du côlon et plus particulièrement au niveau des cellules immunitaires intestinales ce qui peut provoquer des déséquilibres au niveau des réponses immunitaires. De plus, cette atteinte a la particularité de favoriser l'inflammation au niveau de la muqueuse du côlon.

Lors de cette même étude, l'exposition à cet additif a également révélé qu'une exposition orale chronique avait tendance à favoriser les lésions pré néoplasiques qui peuvent conduire au cancer du côlon ou du rectum.

Une autre étude, sur 18 patients corticodépendants, a étudié l'incidence d'une alimentation pauvre en microparticules comparée à une alimentation classique. D'après les résultats, une réduction de l'apport de microparticules ne facilite pas la rémission dans les cas de MC active.

Pour conclure sur les nanoparticules, comme l'additif E171. Elles semblent jouer un rôle dans le dysfonctionnement du système immunitaire et favorisent l'inflammation et la survenue d'un cancer du côlon ou du rectum. Ainsi, le lien entre apparition des MICI et les nanoparticules et microparticules alimentaires semble inévitable. Cependant, les résultats des études sont contradictoires, c'est pourquoi il faut rester prudent car il ne s'agit que d'hypothèses.

9. Hygiène « théorie de l'hyper hygiénisme »

[67], [68]

Il s'agit de l'un des facteurs les plus probables pour justifier le gradient nord-sud et surtout expliquer l'augmentation du nombre de MICI durant les dernières décennies. En effet, la fréquence des MICI dans les pays développés a connu une croissance remarquable depuis la seconde guerre mondiale. Ainsi, il est possible d'envisager un lien entre la hausse du nombre de cas et le développement de l'hygiène.

En effet, l'hygiène a nettement augmenté depuis la seconde guerre mondiale, ce qui a permis de réduire considérablement la morbidité infectieuse. Néanmoins, il existe des hypothèses sur un phénomène « d'hyper hygiénisme ». Cette hypothèse, du groupe Rook, suggère qu'un manque de contact entre certains micro-organismes, mycobactéries et le système immunitaire peut causer un défaut d'éducation des lymphocytes T régulateurs. Or, ces derniers ont un rôle dans la régulation du système immunitaire. De ce fait, une mauvaise éducation des

Lymphocytes T peut amener à un emballement du système immunitaire et ainsi favoriser la survenue des MICI mais aussi expliquer l'augmentation de la fréquence des allergies.

À ce sujet, une étude cas-témoins étudiant l'impact de l'accès à l'eau chaude sur la survenue des MICI, évoque que les patients atteints de MC ont plus souvent un équipement en eau chaude comparé aux témoins de l'étude.

De plus, une autre étude montre que les patients atteints de MC sont plus souvent allergiques par rapport aux témoins.

10. L'activité physique

[69]

L'effet bénéfique de l'activité physique sur la santé est démontré depuis de nombreuses années. En effet, la pratique d'une activité physique régulière participe à diminuer la survenue et la mortalité de nombreuses maladies notamment les maladies cardio-vasculaires, pulmonaires mais aussi métaboliques comme le diabète. Qu'en est-il pour les MICI ?

Une étude, réalisée par une équipe de chercheurs de Boston, sur une cohorte de 194 700 personnes a montré qu'une activité physique régulière était associée à une réduction du risque de développer une maladie de Crohn. D'après les résultats, les femmes ayant une activité physique équivalente à 9 heures de marche par semaine réduisent de 44 % leur risque de développer une MC. En effet, l'incidence de la maladie pour les femmes du groupe « inactives » était de 11 cas pour 100 000 personnes alors que l'incidence chute à 7 cas pour 100 000 personnes dans le groupe « actives ». Il est important de souligner qu'avant d'établir les résultats les chercheurs ont pris en compte les autres facteurs de risques de la maladie comme le tabac et l'IMC.

En revanche les résultats de cette même étude ne montrent pas le rôle protecteur de l'activité physique pour la RCH.

11. L'indice de masse corporelle

[70]

D'après une étude rétrospective, incluant environ 220 patients atteints de MICI, l'indice de masse corporelle a un impact sur la maladie. Il s'agit d'une étude récente qui a commencé début 2015 pour se finir fin 2017.

Lors de cette étude les patients sont répartis en deux groupes au moment du diagnostic. Le premier groupe avec les patients ayant un IMC de plus de 25kg/m² et le deuxième groupe les patients ayant un IMC plus faible. Le but de l'étude est d'analyser les données épidémiocliniques, les thérapeutiques et l'évolution de la maladie dans les deux groupes.

D'après les résultats de l'étude, les MICI survenues chez les patients avec un IMC de plus de 25 kg/m² sont apparues à un âge plus tardif et la maladie semble moins sévère. En effet, lors du diagnostic les patients du premier groupe ont un état général mieux conservé, les hospitalisations sont moins fréquentes et la corticothérapie systémique est également moins fréquente. De plus, les formes les plus graves de la RCH, à savoir les formes pancolitiques, sont moins nombreuses. De la même façon pour la MC, les formes sténosantes et pénétrantes sont moins fréquentes.

Il est ainsi possible de conclure, d'après les résultats de cette étude, que les patients ayant un IMC plus important au moment du diagnostic présentent des formes moins sévères de la maladie et ayant une évolution plus favorable avec moins de complications. Toutefois il faut être prudent car il s'agit d'une étude avec un nombre de personnes réduites. De plus, il reste nécessaire de promouvoir la prévention des risques cardio-vasculaires, de diabète... Pour cela il est recommandé de conserver un IMC entre 19 et 25.

12. La vitamine D

[71], [72]

La vitamine D est une substance organique qui a un intérêt dans le métabolisme de l'organisme, notamment au niveau de l'absorption du calcium et du phosphore. C'est pourquoi il est intéressant de la supplémenter pour prévenir les risques d'ostéoporose. Elle a aussi d'autres actions, notamment anti-inflammatoire en jouant sur la suppression de la réponse immunitaire T. La majorité de nos besoins vont être synthétisés à partir d'un dérivé du cholestérol. Pour cette synthèse, l'exposition aux UVB est un élément nécessaire.

Or, la carence en vitamine D est un problème de santé publique mondiale. D'après des études, en France, environ 80 % de la population serait en manque de vitamine D. Certaines personnes comme les nouveau-nés, les femmes enceintes et les personnes âgées sont plus susceptibles à présenter une carence.

Récemment, des études ont évalué le lien entre la vitamine D et la qualité du microbiote.

Les résultats montrent que la richesse du microbiote est meilleure pour les personnes exposées auparavant aux UVB.

De plus, d'après une étude de cohorte prospective américaine, sur environ 100 000 femmes suivies sur 16 ans, où il a été observé 104 cas de MC. En comparant la valeur sérique en vitamine D, les femmes ayant un taux en vitamine D sérique plus faible ont un risque plus important de déclencher une MC.

Au niveau des rechutes, la vitamine D semble également avoir un impact sur l'évolution de la maladie. En effet, une étude réalisée sur près de 100 adultes atteints de MC recevant de la vitamine D3 comparé à des témoins non supplémentés en vitamine. Les résultats prouvent que le taux de rechute, au bout d'un an, est inférieur dans le groupe qui a reçu le traitement avec 13 % de rechute pour les patients sous Vitamine et 29 % pour les patients sous placebo.

Encore une fois, il ne s'agit que d'études mais ce facteur de risque en lien avec l'exposition au soleil peut éventuellement contribuer à expliquer le gradient nord-sud, évoqué dans les données épidémiologiques.

13. Les infections périnatales

[73], [74]

D'après une étude, les enfants ayant contracté une gastro-entérite aiguë dans les jours suivant la naissance ont un risque plus important de déclarer une MICI. Une autre étude cas-témoins incluant environ 500 cas de MC et de RCH comparé à 500 témoins a montré que les enfants présentant une infection périnatale toutes localisations confondues avaient un ratio plus important de développer une MC.

Pour conclure sur cette partie concernant les facteurs environnementaux favorisant les MICI, il faut retenir qu'à ce jour, seul le tabac et l'appendicectomie sont clairement identifiés comme des acteurs de la genèse des deux pathologies.

L'identification d'un facteur environnemental est souvent longue et difficile. Les différentes études sont contradictoires et souvent il s'agit plus d'hypothèses que de réelles affirmations.

Néanmoins les données épidémiologiques, avec notamment le gradient nord-sud et l'augmentation du nombre de cas dans les pays en voie de développement, laissent penser que l'ensemble des facteurs environnementaux que l'on vient d'énumérer joue un rôle non négligeable dans l'apparition de la maladie.

Partie IV : Les traitements et l'accompagnement du patient

Actuellement, les traitements pharmacologiques des MICI ne permettent pas d'obtenir une guérison complète. De plus, il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie. Cependant, il est possible de maîtriser l'évolution de la maladie et d'espacer les crises. Il existe aussi des traitements symptomatiques, visant à soulager le patient durant les phases de poussées. Néanmoins dans certaines situations, les réponses aux traitements ne sont pas concluantes et il faut avoir recours à la chirurgie.

Dans cette partie, nous allons évoquer les traitements pharmacologiques et chirurgicaux ainsi que les traitements complémentaires intervenant dans la prise en charge des MICI. Comme nous allons le voir, le pharmacien d'officine a un rôle important dans les différentes étapes du parcours de soins du patient.

1. Les traitements pharmacologiques des MICI

[75], [76]

La prise en charge thérapeutique des MICI a plusieurs objectifs. Dans un premier temps, il faut traiter les phases de poussées afin de soulager le patient et prévenir les éventuelles rechutes. Puis, il va être important de prévenir et de mettre en place des examens afin de prévenir les complications pouvant faire suite à la maladie mais aussi aux traitements.

Comme nous l'avons déjà évoqué, la part psychologique est non négligeable, pour cela il va falloir considérer le patient dans sa globalité afin de maintenir une qualité de vie convenable.

De la même façon au cours de la maladie, les dénutritions sont fréquentes, c'est pourquoi il faut veiller à maintenir un état nutritionnel correct avec la possibilité de compléter l'alimentation avec des compléments alimentaires.

Enfin, il va être important d'éduquer le patient en lui proposant de participer à des entretiens d'éducation thérapeutique afin de le rendre acteur de sa santé et de lui permettre notamment de détecter précocement les rechutes.

La prise en charge des MICI varie en fonction de différents paramètres. En effet, en fonction de la localisation, de la sévérité des lésions, de l'activité, de la durée et de la fréquence des crises, le traitement ne sera pas le même. De plus, en fonction de la réponse au traitement, la prise en charge sera également modulée.

Avant de détailler les différents médicaments, voici ci-dessous, les recommandations de prise en charge de la MC et de la RCH.



1

Figure 36 Recommandation prise en charge maladie de Crohn

Source : Vidal.fr

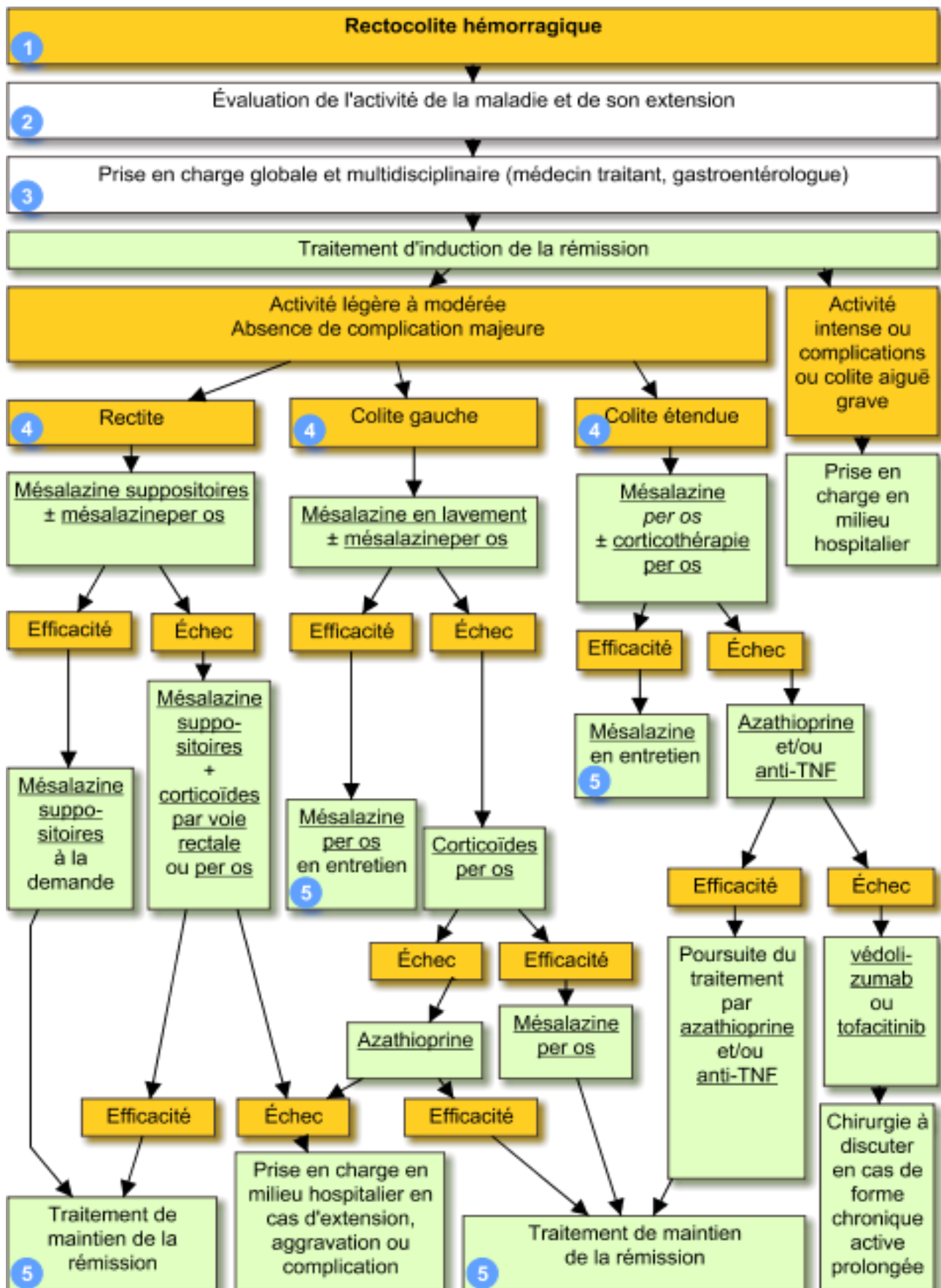


Figure 37 Recommandation prise en charge Rectocolite hémorragique

Source : Vidal.fr

1.1 Les corticoïdes

[77], [78]

Budésouide

Présentation :

Il s'agit d'un corticoïde ayant une activité anti-inflammatoire locale qui se limite à l'intestin et qui passe faiblement dans la circulation sanguine. Ainsi, les effets indésirables retrouvés sont moins nombreux que pour les autres corticoïdes.

Indications :

Il est indiqué dans les phases de poussées de **la maladie de Crohn** d'intensité légère à modérée. Les gélules sont gastro-résistantes, et se libèrent au niveau de la fin de l'intestin grêle et au début du gros intestin. C'est pourquoi ce médicament a une indication dans les formes localisées au niveau de l'iléon et du côlon ascendant ou colon droit.

Dénominations commerciales :

ENTOCORT® 3mg Gélules gastro-résistantes

MIKICORT® 3mg Gélules gastro-résistantes



Doses recommandées :

La posologie la plus courante, pour le traitement d'attaque, est de 3 gélules par jour donc 9mg/j, à prendre le matin durant 8 semaines.

Pour le traitement d'entretien, pour les patients cortico dépendants, la posologie est de 2 gélules, donc 6mg par jour, en une prise le matin. Il est possible de poursuivre le traitement pendant 9 mois.

En cas de suspension du traitement, il est nécessaire d'effectuer un arrêt progressif.

Contre indications :

En cas d'état infectieux ou lors de certaines viroses comme l'herpès, la varicelle ou le zona. L'injection de vaccins vivants.

Précautions d'emploi :

Il faut prendre des précautions particulières chez les patients ayant des infections, en cas d'hypertension artérielle, du diabète, un glaucome ou d'ostéoporose.

Conseils à l'officine :

Les gélules doivent être avalées et ne doivent pas être mâchées ou ouvertes afin de ne pas altérer la propriété gastro-résistante.

Il est important de rappeler les règles hygiéno-diététiques lors de la prise de corticoïdes : diminution de la consommation de sel, apport suffisant en calcium, et régime pauvre en glucides. Néanmoins, du fait de son faible passage dans la circulation sanguine les effets indésirables sont moins marqués que pour les autres corticoïdes.

Corticoïdes

Malgré les nombreux effets indésirables en lien avec les corticoïdes, la corticothérapie garde une place importante dans la prise en charge de la maladie de Crohn. Ce traitement est aussi utilisé dans les cas où le budésonide est un échec.

Présentation :

C'est un médicament dérivé de la cortisone qui possède une action anti-inflammatoire mais aussi une action d'immunosuppresseur.

Indications :

Ils sont indiqués dans la MC et dans la RCH dans les phases de poussées d'intensité moyenne à sévère.

Dénomination commerciale (en 2019) :

PREDNISONNE = Cortancyl®

PREDNISOLONE = Solupred®

BETAMETHASONE = Célestène®

METHYLPREDNISOLONE = Médrol®



Doses recommandées :

La posologie est variable selon le cas mais le schéma le plus souvent utilisé comporte une période de 3 semaines avec 40 à 80 mg de prednisone ou de prednisolone par jour. Puis une diminution progressive des doses par palier de 5 ou 10 mg par semaine.

Effets indésirables :

Les effets indésirables sont nombreux et vont varier en fonction de la durée du traitement.

Lors d'une prise sur quelques semaines les corticoïdes sont parfois responsables : d'une prise de poids, d'un gonflement du visage, d'insomnie.

Sur du long terme, c'est-à-dire durant plusieurs mois, ils peuvent causer une déminéralisation osseuse, accentuer une hypertension artérielle, déstabiliser un diabète et augmenter le risque d'infection en diminuant nos défenses immunitaires.

Précautions d'emploi :

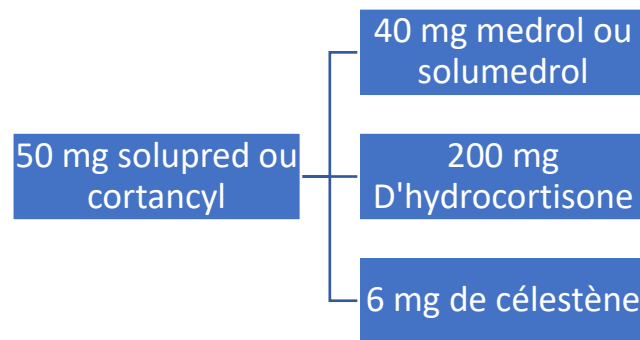
Une corticothérapie supérieure à 10 jours nécessite un arrêt progressif car il existe un phénomène de corticodépendance qui peut provoquer la réapparition des symptômes.

Contre-indication :

Les contre-indications sont assez rares : les infections évolutives sévères, en cas de glaucome ou de cataracte. L'utilisation de vaccin vivant.

Conseils à l'officine :

Il est important de connaître les équivalences des doses des différents corticoïdes :



De plus, il faut rappeler au patient de prendre son traitement le matin, sauf pour certains cas où il faut répartir en deux prises dans ce cas se sera matin et soir.

Azathioprine-6 Mercaptopurine

Présentation :

Il s'agit d'un immunosuppresseur qui fait partie de la famille des analogues des bases puriques. Il a une action cytotoxique et va agir principalement sur les lymphocytes T ainsi que sur les cellules hématopoïétiques. Ils vont freiner l'immunité qui est excessive dans les MICI.

La 6- mercaptopurine est dérivée de l'Azathioprine. L'action des deux médicaments est considérée comme équivalente mais la dose administrée est différente.

Ces traitements sont relativement longs à agir, il faut attendre au moins 3 mois de traitement avant de conclure sur un éventuel échec du traitement.

Indications :

Ils ont une indication dans la maladie de Crohn et dans la rectocolite hémorragique, dans les formes sévères en tant que traitement de fond.

L'azathioprine est utilisée en première intention puis en cas d'intolérance la 6- mercaptopurine.

Dénominations commerciales (en 2019):

AZATHIOPRINE : Imurel® 50 mg

6 – MERCAPTOPYRINE : Purinethol®



Doses recommandées :

Le dosage le plus fréquent est de 2 à 2,5 mg/kg/j pour l'Imurel® et 1 à 1,5 mg/kg/j pour le Purinéthol®.

Mais les doses varient en fonction de l'efficacité, de la tolérance, de l'apparition des effets indésirables et des résultats des analyses sanguines.

Effets indésirables :

Ces médicaments peuvent parfois provoquer une baisse des globules blancs, c'est pourquoi même si cet effet est rare il faut effectuer une NFS toutes les semaines durant les 8 premières semaines de traitement, puis une surveillance trimestrielle.

Le risque infectieux, par la baisse des capacités immunitaires reste faible (environ 1% des cas).

Il est nécessaire de mettre en place une surveillance des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) car une toxicité hépatique est possible.

Contre-indication :

L'injection de vaccins vivants. Association avec l'allopurinol car risque de toxicité hématologique.

Dans certains cas, le patient est intolérant à l'Azathioprine. En pratique il est possible de voir le méthotrexate de prescrit cependant il n'a pas l'AMM pour les MICI.

Méthotrexate

Présentation :

Il s'agit d'un immunosuppresseur.
C'est un anti-métabolite, analogue de l'acide folique.

Indications :

Il n'a pas l'AMM dans le cadre des MICI. Mais il est prescrit dans la MC dans les formes corticorésistantes ou corticodépendantes et intolérantes à l'Azathioprine. Il est utilisé en tant que traitement de fond. Il peut être associé avec les anti-TNF.

Dénomination commerciale :

METHOTREXATE : Méthotrexate® ou Ledertrexate®.

Doses recommandées :

La dose la plus courante est d'une injection de 25mg par semaine. Par la suite, il est possible de diminuer les doses à 15mg par semaine. La forme orale semble moins efficace.

Effets indésirables :

Les doses utilisées dans la MC sont plus faibles que pour les pathologies tumorales. De ce fait les effets indésirables sont moins intenses. Cependant il est quand même possible d'avoir des nausées et vomissements, une toxicité hématologique (surveillance NFS), une toxicité hépatique (surveillance des transaminases), ainsi qu'une alopecie et des troubles cutanés par photosensibilisation.

Contre-indication :

En cas de grossesse et d'allaitement.
En cas d'insuffisance rénale grave et d'insuffisance hépatique sévère.
Mais également une contre-indication avec les vaccins vivants atténués.

Conseils officine :

En début de traitement, il faut rappeler au patient que l'injection se fait qu'une fois par semaine.
Il est important de vérifier que le patient est bien une supplémentation en acide folique, dans les 24 à 48 heures après la prise du traitement afin d'améliorer la tolérance. Lors de la délivrance du méthotrexate, il faut être vigilant sur les nombreuses interactions avec les autres traitements.
De plus il faut prévenir le patient que toute survenue de fièvre est une urgence et qu'il ne doit pas faire de vaccin vivant.
Au moment de la délivrance, il faut être vigilant car c'est un médicament tératogène, c'est pourquoi il faut s'assurer de l'existence d'une contraception efficace jusqu'à la fin du traitement.



1.3 Les biothérapies

Les Anti-TNF (anti tumour-necrosis factor)

Le TNF est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle important dans le mécanisme en cause de la maladie de Crohn. Les anti TNF sont des traitements relativement récents qui permettent d'avoir une meilleure prise en charge des patients qui sont résistants aux traitements standards (corticoïdes, immunosuppresseurs).

Inhibition de l'action du TNF

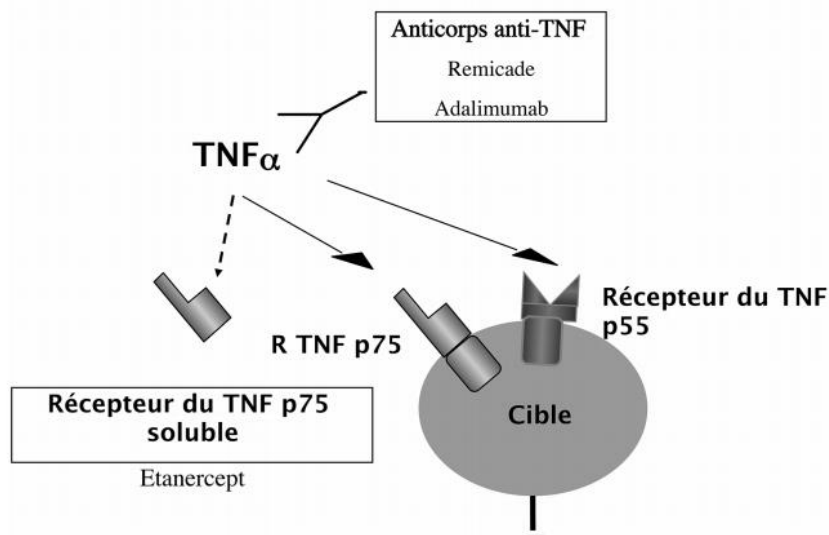


Figure 38 Inhibition de l'action du TNF

Source : <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/11/P.1917-1926.pdf>

Comme nous l'observons sur la figure 38, au niveau du mécanisme d'action, il s'agit d'un blocage du TNF alpha permettant de lutter à la fois contre l'inflammation et les conséquences de l'inflammation, à savoir : les déformations articulaires, les sténoses des muqueuses au niveau digestif...

Nous allons étudier les différentes molécules ayant une indication dans les MICI :

- Infliximab (Rémicade®)
- Adalimumab (Humira®)

Infliximab (Rémicade)[®]

Présentation :

C'est un anticorps monoclonal dirigé contre le TNF alpha. Il a une élimination extrêmement lente, environ 3 mois.



Prescription et administration hospitalière.

Indications :

Dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique actives dans les formes modérées à sévères résistantes à un traitement conventionnel. Mais aussi chez les patients présentant une contre-indication aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

Dénomination commerciale :

INFLIXIMAB : Rémicade[®] : flacon de 100 mg en Perfusion IV

Doses recommandées :

Traitement d'induction : perfusion de 5mg/kg Tous les 15 jours pendant 6 semaines donc 3 injections.

Cependant, si après les deux premières injections le patient ne répond pas il faut arrêter les injections.



Traitement d'entretien : perfusion de 5 mg/kg toutes les 8 semaines.

En cas d'inefficacité, il est possible d'augmenter la dose ou de raccourcir l'intervalle entre deux perfusions.

Effets indésirables :

Dans moins de 5 % des cas l'Infliximab provoque une réaction allergique. Mais l'effet indésirable le plus fréquent, qui survient chez environ ¼ des patients, est l'infection des voies respiratoires hautes.

Il existe des effets indésirables graves comme l'augmentation du risque d'apparition de certaines infections comme la tuberculose ou la réactivation de l'hépatite B.

Contre-indication :

En cas d'infections opportunistes ou d'autres infections aiguës ou chroniques. Il faut s'assurer qu'il n'est pas de signes de tuberculose.

En cas d'abcès (il faut être vigilant dans les cas de maladie de Crohn avec les fistules).

En cas d'insuffisance cardiaque congestive.

Les vaccins vivants atténués sont contre indiqués.

Adalimumab (Humira)®

Présentation :

C'est un anticorps monoclonal qui va inhiber le TNF alpha.
Il reste présent dans l'organisme durant environ 2 à 3 mois.

Indications :

Dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique actives dans les formes modérées à sévères résistantes à un traitement conventionnel (corticoïde et/ou immunosuppresseur).

Dénomination commerciale :

ADALIMUMAB : Humira® 40mg seringue ou stylo préremplie en voie SC.

Doses recommandées :

Traitement d'induction : deux schémas d'administrations :

- soit dose initiale de 160mg puis 80mg deux semaines plus tard
- soit une dose initiale de 80mg suivi d'une dose de 40 mg deux semaines plus tard.

Traitement d'entretien : Injection toutes les deux semaines de 40mg.

Effets indésirables :

Risque augmenté d'infection comme la tuberculose ou des infections causées par des virus ou des bactéries.
Des réactions locales au point d'injection chez 5% des malades. Il n'est pas nécessaire de suspendre le traitement en cas de légère réaction locale.

Il est important de noter que certains effets indésirables peuvent survenir des mois après l'arrêt du traitement.

Contre-indication :

En cas d'infection (tuberculose).

En cas d'abcès (fistule maladie de Crohn).

En cas de maladie cardiaque.

Les vaccins vivants atténués sont contre indiqués.

Prescription
initiale
hospitalière
annuelle.



Les anticorps monoclonaux

Védolizumab

Présentation :

Il fait partie de la famille des immunosuppresseurs coliques.

C'est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui va neutraliser de façon spécifique l'intégrine Alpha4- β 7. Cette intégrine joue un rôle dans l'orientation des lymphocytes vers l'intestin.

Après injection, le produit reste durant 3 à 4 mois dans l'organisme avant d'être éliminé.

Indications :

En 2014, il obtient l'AMM pour la maladie de Crohn et pour la rectocolite hémorragique.

Il est indiqué dans les cas de poussées modérées à sévères chez les patients adultes avec une maladie non contrôlée, malgré un traitement conventionnel (corticoïde, immunosuppresseur, anti TNF)

Dénomination commerciale :

VEDOLIZUMAB : Entyvio® 300mg en perfusion IV.

Doses recommandées :

Les doses pour la MC et la RCH sont les mêmes : une dose initiale de 300mg puis une dose a semaine 2 puis semaine 6, puis une perfusion toutes les 8 semaines.

Effets indésirables :

Plus de 10% des patients peuvent avoir une rhinopharyngite, des céphalées, arthralgies. Sachant que l'intégrine Alpha4- β 7 est aussi présente au niveau ORL, bronchique, et au niveau des voies biliaires, il existe un risque infectieux plus important dans ces organes cibles.

Contre-indication :

En cas d'infections actives ou d'infections chroniques latentes (tuberculose).

En cas d'abcès.

Les vaccins vivants atténués sont contre indiqués.

Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'à 18 semaines après son arrêt car l'effet du médicament sur la grossesse est mal-connu.

De ce fait la grossesse et l'allaitement sont déconseillés.



Prescription et
administration
hospitalière.



Ustekinumab (Stelara)[®]

Présentation :

C'est un anticorps monoclonal qui se fixe au niveau de l'interleukine-12 et l'interleukine-23. Sachant que ces interleukines interviennent dans l'inflammation du tube digestif dans la maladie de Crohn. Ainsi, en bloquant les interleukines cela va provoquer une réduction de l'activité du système immunitaire et de ce fait une diminution des symptômes.

Prescription
initiale
hospitalière
annuelle.

Indications :

Dans la MC active modérée à sévère chez les patients en échec ou intolérants à l'Infliximab, à l'Adalimumab et au Védolizumab.

Dénomination commerciale :

USTEKINUMAB : Stelara[®]

Doses recommandées :

La dose initiale est de 6mg/kg en IV puis un traitement d'entretien de 90mg en SC 8 semaines après la dose initiale, puis toutes les 8 à 12 semaines avec du Stelara[®] 90mg.

Effets indésirables :

Chez plus de 10% des patients le traitement cause des rhinopharyngites, et des infections des voies respiratoires supérieures.

Contre-indication :

En cas d'infection évolutive sévère.



1.4 Les salicylés

Grâce au tableau de recommandation il est possible de s'apercevoir que les salicylés ont une place importante dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique. Les indications anciennes dans la MC sont maintenant très limitées.

5ASA : Mésalazine et Sulfasalazine

Présentation

Il s'agit de l'acide 5-aminosalicylique. Il fait partie des anti-inflammatoires coliques. Le mécanisme d'action est encore mal élucidé mais le 5 ASA exerce de multiples activités :

- une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses de l'intestin grêle et du côlon.
- une action immunosuppressive
- une action bactériostatique en diminuant la prolifération bactérienne.

Indications

Il est indiqué en traitement d'attaque des poussées légères à modérées et pour la prévention de poussées aiguës ainsi qu'en traitement de fond dans la rectocolite hémorragique et dans la maladie de Crohn.

Dénomination commerciale (en 2019)

Nom de la molécule	Nom commercial du médicament	Formes
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Orale à 500 mg
Mésalazine	Fivasa®	Orale à 400 et 800 mg Suppositoire à 500 mg
Mésalazine	Pentasa®	Orale à 500 mg, 1 g et 2 g Suppositoire à 1 g Solution pour lavement à 1 g
Mésalazine	Rowasa®	Orale à 250 et 500 mg Suppositoire à 500 mg



Doses recommandées

- Pour la maladie de Crohn :

Traitement d'entretien : 2g par jour soit 4 comprimés par jour, à répartir en 2 prises pendant les repas.

Traitement d'attaque : 4g par jour soit 8 comprimés de 500 mg, à répartir en 2 à 4 prises pendant les repas durant 4 à 16 semaines.

- Pour la rectocolite hémorragique

Traitement d'entretien : 1 à 2g par jour soit 2 à 4 comprimés de 500mg, à répartir en 2 prises pendant les repas.

Traitement d'attaque : 2 à 4g par jour soit 8 comprimés de 500mg, à répartir en 2 prises pendant les repas.

Avec les sachets de Pentasa 1g et 2g le dosage reste identique à celui des comprimés. Il est toujours recommandé de prendre le traitement au cours des repas.

Effets indésirables

Il est possible d'observer des céphalées, nausées, vomissement surtout en début de traitement. Et également des éruptions cutanées de courte durée de type urticaire, rougeur.

Précautions d'emploi :

Utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, il est recommandé de faire une surveillance de la clairance rénale, de la NFS et des enzymes hépatiques tous les semestres.

Les formes suppositoires et lavement.

Il existe aussi une forme :

- Suppositoires de 1g
- Solution rectal 1g pour 100ml pour lavement

Les formes suppositoires sont actives dans les atteintes au niveau du rectum.

Les formes lavements sont actives dans les atteintes au niveau du rectum et de la partie gauche du côlon.

Il y a une indication dans la rectocolite hémorragique. Ce médicament a une action anti-inflammatoire sur la muqueuse intestinale. Il est parfois bénéfique d'associer les formes rectales et par voie orale, notamment lorsque les lésions se situent sur l'ensemble du côlon.

La posologie est d'un suppositoire ou un lavement par jour pendant 2 à 4 semaines.

Conseils officine :

Au niveau des effets indésirables il est possible d'observer une irritation locale, pour éviter cela, il faut le lubrifier le suppositoire avant son introduction dans le rectum.



1.5 Les antibiotiques

Les antibiotiques sont surtout utilisés pour traiter ou prévenir les infections en lien avec les complications des MICI. Les antibiotiques les plus souvent prescrits sont le métronidazole et la ciprofloxacine. Ils sont utilisés pour les complications infectieuses causées par les fistules et les infections au niveau des ulcères.

- Métronidazole

Il s'agit d'un dérivé nitro-imidazolé qui agit sur l'ADN bactérien. Il est souvent utilisé dans les poussées modérées et dans les complications anopérinéales de la MC. Cependant, il faut rester vigilant avec ce traitement car il peut être responsable de neuropathies périphériques à cause de sa toxicité neurologique lors des utilisations sur du long terme.

- **Ciprofloxacine**

Il s'agit d'un antibiotique de la famille des fluoroquinolones avec une activité bactéricide. Elle a un intérêt dans les poussées modérées de la MC et dans les complications anopérinéales. Au niveau des effets indésirables, il faut rester vigilant sur le risque de tendinopathie et sur le caractère photo-sensibilisant de la molécule.

2. Les traitements chirurgicaux des MICI.

Il existe différentes situations pour lesquelles la chirurgie doit être envisagée, chez les patients atteints de MICI.

La chirurgie a un intérêt quand les traitements médicamenteux ne sont pas efficaces surtout quand il s'agit d'une forme sévère de la maladie. Parfois, les doses pour soulager le patient sont trop importantes et causent des effets indésirables gênants, dans ce cas, la chirurgie peut permettre de contrôler la maladie. Certaines complications nécessitent aussi un traitement chirurgical.

Nous allons aborder les généralités à propos des traitements chirurgicaux. En tant que pharmacien d'officine, il est nécessaire d'être informé sur les différents types de chirurgie afin de pouvoir aider le patient.

2.1 Chirurgie dans la maladie de Crohn

[81], [82], [83]

En ce qui concerne la maladie de Crohn, la chirurgie n'a pas de but curatif. Elle intervient principalement pour atténuer les symptômes et surtout dans le but de corriger les complications comme les sténoses, les hémorragies et les abcès. Environ deux tiers des patients vont avoir recours à la chirurgie au cours de leur vie. En effet, environ 15 à 20 % des patients nécessiteront une intervention chirurgicale dans l'année suivant le diagnostic et 50 % des patients au bout de 10 ans de maladie. Néanmoins, comme l'ensemble du tube digestif peut être lésé, le traitement chirurgical va être plus délicat. La partie atteinte peut être traitée par résection mais il faut être vigilant à conserver une longueur intestinale correcte surtout au niveau de l'intestin grêle, afin de maintenir une qualité d'absorption des nutriments satisfaisante. Malheureusement, les récurrences sont fréquentes car l'inflammation a tendance à revenir sur d'autres zones de l'intestin.

Nous allons voir les différents types d'interventions en fonction de la partie du tube digestif endommagé.

2.1.1 Chirurgie pour les atteintes de l'intestin grêle

Dans ce type de chirurgie, il faut être vigilant afin d'épargner au maximum l'intestin afin d'éviter la survenue d'un syndrome du grêle court.

- **La résection iléo-cæcale.**

C'est une ablation du grêle malade et d'une partie du cæcum avec une suture iléo colique. Cette chirurgie intervient dans les cas de sténoses et de perforations dans la MC.

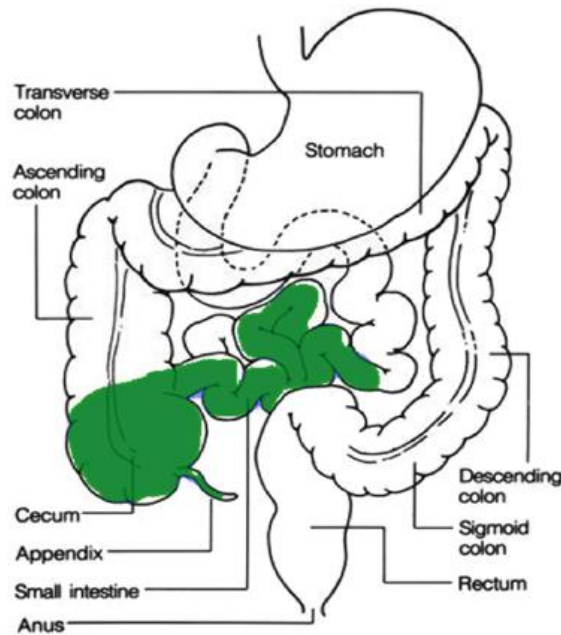


Figure 38 Schéma résection iléo-cæcale

Source : https://www.gervaz.com/chirurgie_colorectale.html

2.1.2 Chirurgie pour les atteintes du côlon et du rectum

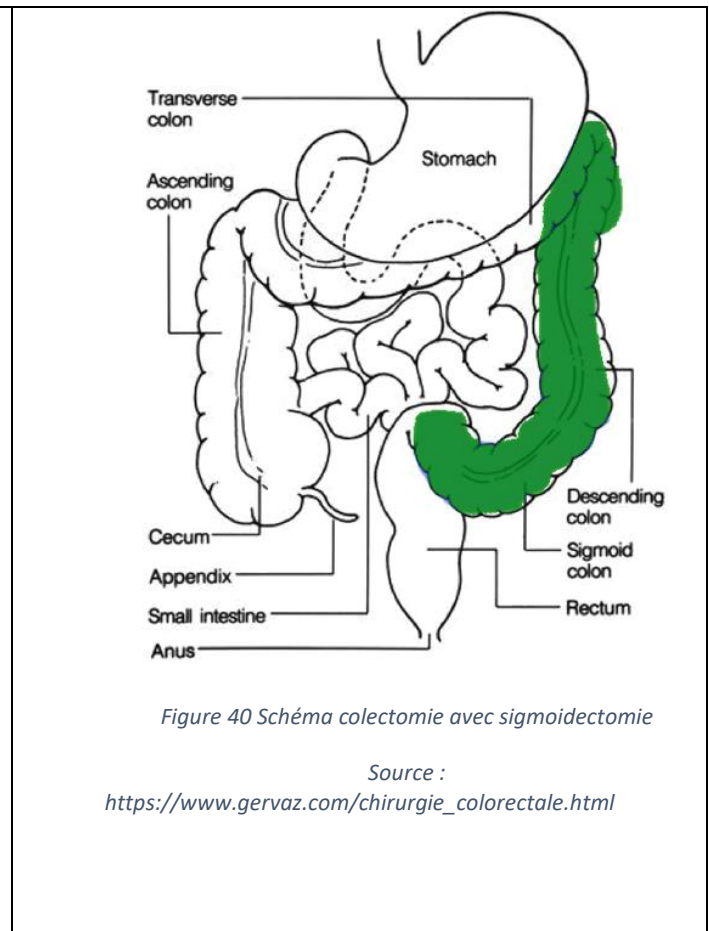
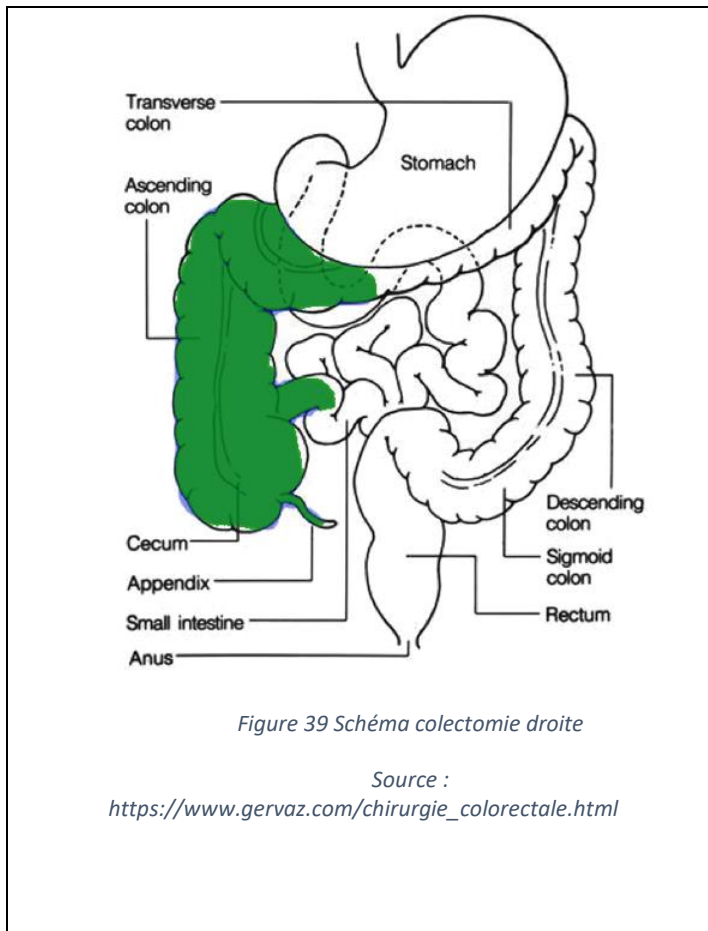
Dans les cas d'atteinte du côlon et du rectum, la prise en charge chirurgicale est plus complexe car souvent il s'agit d'atteinte inflammatoire. Le but principal de l'intervention est de retarder au maximum la colectomie totale avec iléostomie définitive, afin de garder un niveau de qualité de vie suffisant.

- **La colectomie segmentaire**

Il s'agit d'une ablation d'une partie du côlon qui est endommagé. La colectomie peut être une colectomie droite ou une colectomie gauche en fonction de la zone réséquée. Elle sera suivie d'une anastomose soit iléo-colique soit colo-colique soit colo-rectale.

En cas d'intervention en urgence, la mise en place d'une stomie est nécessaire dans un premier temps puis l'anastomose se fera plus tard.

Il est important de noter que la colectomie segmentaire impacte moins la qualité de la fonction intestinale comparée à une résection au niveau de l'intestin grêle.



Les autres types de chirurgies avec notamment les colectomies totales suivies d'une anastomose au niveau rectal ou anal sont traités ci-après (Cf 2 .2)

2.2 Chirurgie dans la rectocolite hémorragique

Aujourd'hui, la chirurgie reste le seul moyen de guérir de la rectocolite hémorragique. Cependant, elle n'est pas sans conséquences. En effet, les retentissements sur la qualité de vie sont souvent importants. La chirurgie n'intervient que pour les cas les plus sévères de la maladie. Par exemple, pour les patients pour lesquels le traitement n'apporte pas de résultat satisfaisant. La chirurgie va aussi être utile en cas de complications importantes (il s'agit alors souvent de chirurgie d'urgence) :

- Dans les cas de colite aiguë grave avec des évacuations sanglantes plus de 6 fois par jour, un affaiblissement de l'état générale.
- Dans les cas de perforation colique
- Dans les cas de pancolite chronique invalidante et ne répondant pas de façon satisfaisante aux traitements.
- Dans les cas de cancer colique

Nous allons voir les trois types d'interventions pratiquées dans le cadre de la RCH :

2.2.1 La colectomie totale avec anastomose iléo-anale avec réservoir en J [84], [85], [86], [87], [88]

La colectomie totale est une intervention qui va enlever tout le côlon et le rectum, en laissant en place la totalité de l'intestin grêle et l'anus. C'est la technique de référence, elle permet théoriquement de guérir de la maladie en conservant la fonction sphinctérienne. Le réservoir en J permet d'améliorer la fonction d'évacuation des selles.

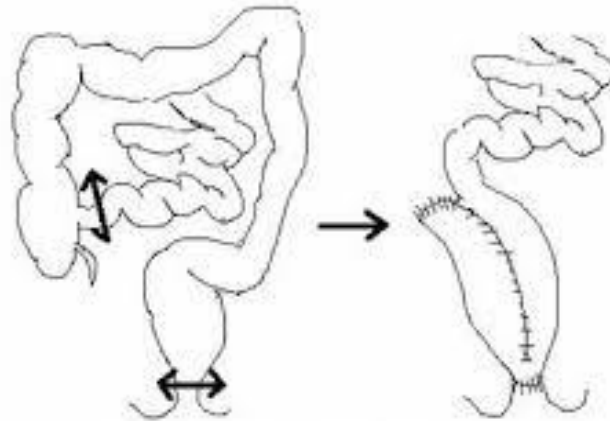


Figure 41 Colectomie totale avec réservoir iléal en J et anastomose iléo anale

Source : hepatoweb.com

Néanmoins, la colectomie avec anastomose iléo-anale n'est pas une solution sans effet secondaire, c'est pourquoi elle est réservée au cas où les traitements médicamenteux ne sont pas suffisants ou bien pour les cancers. Cependant, il s'agit d'une solution pouvant apporter une guérison du patient en maintenant une qualité de vie correcte.

2.2.2 La colectomie totale avec anastomose iléo-rectale [89]

La colectomie totale est une intervention qui enlève tout le côlon, laissant en place tout l'intestin grêle ainsi que le rectum et l'anus. Ce type d'intervention ne concerne qu'une faible partie des patients atteints de RCH car il faut que le rectum soit peu malade. De ce fait, l'intervention n'est indiquée que chez 10 à 15 % des patients. En revanche, ce type de chirurgie concerne davantage les patients souffrants MC.

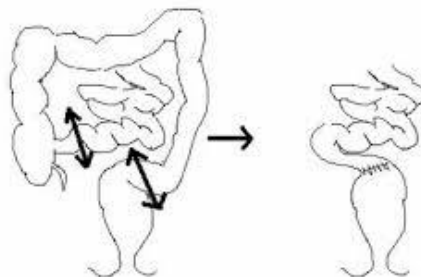


Figure 42 Colectomie totale avec anastomose iléo-rectale

Source: hepatoweb.com

2.2.3 La colectomie totale avec iléostomie définitive.

La colectomie totale avec iléostomie définitive est une technique qui offre la guérison de la maladie mais qui affecte de façon importante et définitive la qualité de vie. En effet, le patient devra porter une poche de stomie à vie.

2.3 Les dispositifs de stomie

[90], [91]

Le pharmacien est en première ligne pour rassurer le patient et l'accompagner dans le choix du matériel de stomie qui sera le plus adapté à son mode de vie.

Comme nous l'avons vu, lors de complications ou d'atteintes trop importantes il est parfois nécessaire de faire une stomie. D'après les données, les risques de stomie définitive chez les patients atteints de la MC sont de 10 %.

La stomie digestive est une dérivation d'une partie de l'intestin, l'iléon ou du côlon vers un abouchement au niveau de l'abdomen. Ce dispositif permet l'évacuation des selles dans une poche de recueil. Celle-ci, en fonction des cas, peut être temporaire, le temps d'obtenir une cicatrisation par exemple, ou être définitive.

Dans de nombreux cas, la stomie est une solution efficace pour parvenir à retrouver un bon état de santé physique. Cependant, même si les stomies définitives sont réalisées par nécessité, le traumatisme psychologique du port de la poche de recueil est souvent un choc, surtout pour les patients jeunes.

Avant d'aborder les appareillages nous allons voir les types des stomies les plus courantes et leurs caractéristiques (Cf. Figure 44).

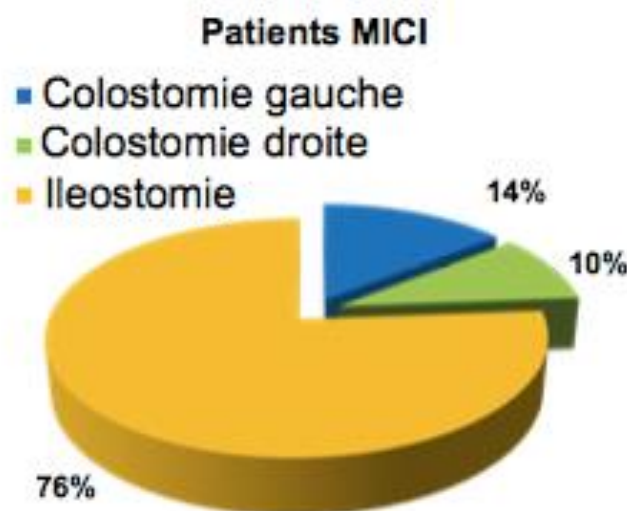


Figure 43 Proportions des différents types de Stomies Chez les patients avec un MICI

Source : Observatoire Crohn

- **L'iléostomie**

C'est un abouchement au niveau de l'iléon. Avec ce type de stomie, les selles sont liquides, abondantes et irritatives. Il s'agit de l'intervention la plus fréquente. Elle a pour but de protéger l'anastomose,

- **Colostomie**

C'est un abouchement du côlon au niveau de la peau. Lors de colostomie gauche les selles sont solides, pour une colostomie droite ou transverse les selles sont plus pâteuses voire semi-liquide.



Figure 44 Schéma des différents types de stomies

Source : <http://recap-ide.blogspot.com/2013/12/les-stomies-digestives.html>

En ce qui concerne le matériel de stomie il existe deux systèmes. Nous allons voir à travers un tableau les caractéristiques, avantages et inconvénients des deux systèmes. Ce

tableau peut servir de support pour le pharmacien d'officine afin de conseiller au mieux son patient.

Les différents systèmes de stomies

Système 1 pièce



Figure 45 Système stomie 1 pièce

Caractéristiques :

La poche et l'adhésif ne forment qu'un seul élément. Certaines sont vidangeables par le bas. Le diamètre et la capacité sont variables.

Avantages :

- La partie adhésive est plus fine et va mieux s'adapter à la forme de la peau.
- Ce système est discret, il est plus plat.
- Éventuellement une plus grande propreté car la peau est nettoyée chaque jour.

Inconvénients :

- Irritation de la peau avec l'adhésif car il faut changer souvent la poche. Environ 2 à 3 fois par jour pour les poches fermées et sinon chaque jour pour les poches vidangeables.
- En cas de transpiration, le système adhésif va être moins efficace que le support du système 2 pièces.

Système 2 pièces



Figure 46 Système de stomie 2 pièces

Caractéristiques :

Le support et la poche sont séparés. Avec ce système le support reste plusieurs jours et le patient change uniquement la poche.

Avantages :

- Les poches sont plus faciles à changer.
- Le support peut rester en place 2 à 4 jours, de ce fait c'est moins agressif pour la peau.
- La poche est mobile autour du support.
- Il existe plusieurs tailles de supports pour s'adapter à la stomie.
- Un même support peut accueillir plusieurs types de poches.
- La rigidité du support offre une meilleure protection à la stomie.

Inconvénients :

- Le support est relativement épais et plus rigide que le système 1 pièce.
- Le système est moins plat et donc plus visible.

Il faut savoir qu'en fonction du type de stomie il sera nécessaire d'adapter l'appareillage. Pour une colostomie gauche les selles sont moulées, de ce fait, il est préférable d'utiliser une poche fermée avec un filtre. À l'inverse, en ce qui concerne les iléostomies les selles sont liquides, dans ce cas une poche vidangeable est plus adaptée.

En revanche, dans les deux cas, le système 1 pièce ou 2 pièces reste possible et dépendra du mode de vie et des préférences du patient.

Au niveau de l'alimentation, il est conseillé de garder une alimentation normale. Toutefois, il est préférable de manger lentement et de bien mastiquer les aliments. L'hydratation régulière tout au long de la journée est aussi très importante. De plus, en tant que pharmacien il faut être vigilant sur la prise de médicaments agissant sur le transit comme les laxatifs et les constipants.

Pour le confort du patient, il est intéressant de limiter les aliments favorisant les gaz, comme les lentilles, les artichauts, les choux et les aliments donnant une odeur aux selles comme les fromages fermentés et la charcuterie. En cas de diarrhées, il est conseillé d'éviter la consommation de fruits frais, de produits laitiers, des aliments glacés, des pruneaux et de garder une bonne hydratation.

En ce qui concerne l'entretien de la stomie il est primordial d'être rigoureux car la peau autour de l'abouchement est souvent fragilisée. Il ne s'agit pas d'une plaie, de ce fait il ne faut pas faire de soin antiseptique mais uniquement un soin d'hygiène avec de l'eau et du savon neutre, en évitant les parfums et colorants.

3. L'alimentation

L'alimentation est un sujet sensible pour les patients atteints de MICI. En effet, il est nécessaire d'une part, de trouver le bon équilibre entre le régime alimentaire permettant de mettre au repos le système digestif, durant les périodes de crises, et d'autre part être vigilant aux carences nutritionnelles.

Dans ce chapitre, nous allons voir dans un premier temps la composition d'un régime sans résidu, puis nous verrons à l'aide d'un tableau comment conseiller le patient pour réintroduire les aliments après un tel régime. Par la suite, nous détaillerons les carences nutritionnelles retrouvées fréquemment chez les patients atteints de MICI. Pour finir, nous allons évoquer les différentes solutions pour permettre aux patients de ne pas tomber dans un état de dénutrition.

3.1 Le régime sans résidu

[92]

Le régime sans résidu est utilisé dans les MICI, mais celui-ci doit être suivi uniquement durant les périodes de crises.

Les intérêts de ce type de régime sont multiples :

- Soulager le travail digestif
- Limiter les douleurs abdominales
- Favoriser la cicatrisation des lésions intestinales
- Diminuer les épisodes de diarrhées
- Limiter le volume et la quantité des selles

Néanmoins, même si les avantages sont nombreux, il faut préciser au patient que cette alimentation doit être temporaire. En effet, il s'agit d'un régime restrictif qui peut induire des carences nutritionnelles. C'est pourquoi, quand l'état du patient le permet il faut réintroduire une alimentation normale.

L'alimentation chez les patients atteints de MICI est un point où l'accompagnement est important, car le patient est souvent perdu. Il est difficile de connaître les aliments à éviter. Souvent, par peur que les douleurs reviennent les patients ne mangent plus. C'est pourquoi l'accompagnement est décisif car les risques de dénutritions sont très importants et la reprise de l'alimentation trop rapide peut aussi être délétère pour le patient.

Voici un tableau pouvant aider les patients à suivre un régime sans résidus pendant les périodes de poussée. Ce tableau peut être un outil pour le pharmacien d'officine. Celui-ci peut le remettre aux patients souffrants de MICI. Encore une fois, il faut préciser au patient que ce tableau est utilisable que pendant les périodes de poussées de la maladie.

Groupes d'aliments	<u>À privilégier</u>	<u>À éviter</u>
Produits laitiers	Lait écrémé ou demi-écrémé Yaourt nature, fromage blanc, petit suisse, faisselle Gruyère, Hollande, Cantal, Comté, Emmenthal, Tomme, St Paulin®, Gouda, Mimolette, fromage fondu (kiri®, etc)	Yaourt avec des morceaux de fruits, au citron ou avec des céréales Fromage à goût fort tel que Roquefort, Gorgonzola, Bleu, Saint Agur® Lait entier
Viandes et substituts	Viande bien cuite Morceaux tendres Volailles sans la peau Poissons cuits sans matière grasse Œufs préparés sans matières grasses (œuf dur, mollet, à la coque, cocotte) Tofu	Produits panés et frits Charcuteries sauf jambon blanc dégraissé et découenné Saucisses Viandes grasses et difficiles à mâcher Œufs au plat, panés, frites.
Féculents	Pain blanc de préférence grillé, biscotte Pâte, riz blanc, semoule, vermicelle, tapioca, vermicelle de riz, perles du japon Pomme de terre sans la peau Biscuits secs tel que biscuits de savoie, boudoir, langue de chat, génoise	Pain aux céréales ou complet Pâtes complètes, riz complet Légumineuses : haricots blancs, rouges, lentilles, pois chiche, pois cassés Biscotte complètes
Légumes	Bouillon de légumes filtré	Tous les légumes
Fruits et dérivés	Jus de fruits sans pulpe (sauf pruneaux) Banane mûre Compotes sans morceaux (sauf pruneaux)	Tous les fruits crus sauf ceux indiqués Fruits en conserve, fruits secs Jus de pruneaux Jus avec pulpe Graines oléagineuses : noix, noisettes, amandes, noix de pécan, pistaches, noix de cajou, cacahuètes, etc.
Boissons	Eaux plates Café décaféiné, tisanes Infusions Boissons de riz, de soja, d'amande	Caféine : café, thé, sodas, boissons énergisantes Boissons alcoolisées, gazeuses Boissons sucrées ou édulcorées : sirops, cocktail, etc.
Matières grasses	Matières grasses à consommer crues : à mettre après cuisson Huiles colza, olive, noix, beurre	Sauces industrielles (ketchup, mayonnaise, sauce au poivre, sauce soja, etc.)
Produits sucrés	A limité Sucre blanc, gelée de fruit, miel, pâte de fruit, cacao, meringue	Produit « sans sucre » Bonbons et chewing-gum sans sucre Confiture de fruit
Aromates	Sel à limiter Épices douces: cannelle, muscade, vanille	Poivre, persil ou autres herbes aromatiques, vin pour la cuisson, oignon, ail, échalote Si juste pour le goût par exemple dans une eau de cuisson c'est possible mais ne pas le consommer.

3.2. Réintroduction alimentaire après un régime sans résidu

[92]

Après un régime sans résidu la réintroduction des aliments est une étape importante, une reprise de l'alimentation normale trop précoce ou mal gérée peut amener à la réapparition des symptômes. C'est pourquoi, pour cette étape, il faut également apporter des conseils aux patients. Dans tous les cas, un nouvel aliment réintroduit pour la première fois doit être consommé en petite quantité et il ne faut pas associer deux aliments nouveaux en même temps.

Voici un tableau proposant un ordre chronologique pour la réintroduction des aliments. Les dates sont à titre indicatif car il faut adapter la progression en fonction de la tolérance du patient.

Réintroduction alimentaire en fonction du temps

Première semaine de reprise alimentaire

Réintroduire les légumes suivants : carottes cuites, endives cuites, courgettes cuites et pelées, haricots verts extra fins, courges, betteraves rouges cuites, salade cuite, pointes d'asperge, fond d'artichaut, blanc de poireaux.

8 à 10 jours après

Réintroduire les fruits crus murs épluchés : il faut commencer par les pêches, pommes, poires ou bananes

14 jours après

Réintroduire (si les fruits crus sont bien tolérés) les carottes râpées, les tomates épluchées épépinées, les aubergines, le potiron, les cœurs de palmiers, et le vert des blettes.

Il est aussi possible de réintroduire les crèmes desserts.

1 mois à 1 mois et demi après

Réintroduire les légumes filandreux ou qui provoquent beaucoup de gaz : salades crues, chou-fleur, brocolis, choux verts, choux de Bruxelles, salsifis, épinards, côtes de blette, petits pois, champignons, oignon, échalote, concombre, poivron, navet, fenouil

Les matières grasses peuvent être consommées cuites

Réintroduire les produits semi-complets, légumineuses (lentilles, haricot blanc et rouge, pois chiche, pois cassé) puis les produits complets (pâte complète, pain complet, etc) si bonne tolérance.

Réintroduire : l'ananas, les pruneaux, les figues, la rhubarbe, le melon, le raisin

En plus de ce régime, il est intéressant de conseiller au patient de fractionner les apports pendant les périodes de poussées, en rajoutant des collations. Le fractionnement va permettre d'apporter de l'énergie toute la journée, de faciliter la digestion en réduisant la quantité à chaque repas.

3.3. La prise en charge de la dénutrition.

[93]

La dénutrition est une situation fréquente et complexe dans le cas des MICI. En effet, les malades ont un métabolisme de base augmenté de 10 à 15 % en période de poussée et pour aggraver le contexte, les apports nutritionnels sont souvent diminués.

Voici un tableau résumant les principales carences chez les patients atteints de MICI.

	Maladie de Crohn		Rectocolite hémorragique	
	Hospitalisés	Ambulatoires	Hospitalisés	Ambulatoires
Amaigrissement	65-75 %	54 %	18-62 %	43 %
Retard de croissance*	40 %	25 %	5 %	ND
Retard pubertaire*	30 %	NR	20 %	ND
Hypoalbuminémie	25-80 %	0 %	25-50 %	ND
Anémie	60-80 %	54 %	66 %	ND
Carence en fer	25-50 %	37-53 %	81 %	ND
en folates	56-62 %	10 %	30-41 %	ND
en vitamine B12	48 %	3-4 %	5 %	ND
Hypocalcémie	13 %	ND	NR	ND
Hypomagnésémie	14-33 %	ND	NR	ND
Carence en vitamine A	11-50 %	ND	93 %**	26 %
Carence en vitamine D	23-75 %	NR	35 %	ND
Carence en vitamine E	NR	ND	40 %	ND
Carence en vitamine K	NR	ND	NR	ND
Carence en zinc	40 %	1 %	ND	ND
Carence en cuivre	ND	1-3 %	ND	ND
Carence en sélénium	NR	NR	NR	NR

* chez l'enfant et l'adolescent, NR : décrit, prévalence non rapportée, ND : non déterminé.

** certaines données anciennes ou reposant sur une seule étude nécessitent d'être considérées avec prudence (comme ici concernant la prévalence de la carence en vitamine A chez les malades ayant une rectocolite hémorragique, très certainement largement surestimée dans ce travail).

Figure 47 Récapitulatif des carences nutritionnelles au cours des MICI

Source : Gastroentérologie clinique et biologique Vol 30

Comme il est possible de le voir grâce aux données du tableau, les carences sont souvent plus fréquentes et plus importantes dans la MC comparée à la RCH. L'amaigrissement est très fréquent chez les patients, ce qui contribue à l'affaiblissement de l'état général. C'est pourquoi il est important de prévenir et de traiter cette dénutrition. Pour ce problème, il existe plusieurs solutions :

- Les compléments nutritionnels oraux

C'est la solution de première intention face à une dénutrition. Ce sont des mélanges nutritifs complets administrables par voie orale. Ils sont hypercaloriques et hyperprotidiques.

- La nutrition entérale
- La nutrition parentérale

L'hydratation a aussi une place importante, les diarrhées souvent fréquentes et le manque d'absorption au niveau intestinal augmentent les besoins hydriques. C'est pourquoi il est conseillé de boire abondamment. Néanmoins l'apport d'eau en grande quantité durant les repas peut accentuer et favoriser les diarrhées, il est donc préférable de boire de petites quantités régulièrement.

4. L'apport de probiotiques dans le traitement des MICI

[94], [96], [97]

Le mot probiotique vient des mots grecs : « pro » qui signifie « en faveur » et « biotikos » qui signifie « la vie ». Depuis 2001, les probiotiques sont définis par l'OMS comme des micro-organismes vivants qui, une fois ingérés en quantité suffisante, vont exercer des effets positifs sur la santé.

Dans cette partie, nous allons voir dans un premier temps les caractéristiques des probiotiques. Puis, nous aborderons quelques études afin de comprendre l'intérêt des probiotiques dans le traitement des MICI.

L'intérêt des probiotiques est de repeupler la flore intestinale et de rétablir l'équilibre entre les bonnes et les mauvaises bactéries. Il faut savoir qu'il existe une diversité de bactéries importante, mais peu sont éligibles au titre de probiotique.

En effet, les critères de sélection d'une souche sont nombreux :

- La souche doit être identifiée et les effets doivent être démontrés
- Elle doit faire preuve de gastro-résistance. Pour pouvoir exercer son effet la souche doit être capable de résister à l'acidité de l'estomac, aux enzymes digestives...
- La souche doit être traçable afin d'assurer la sécurité du patient
- Elle doit être stable dans le temps.
- Elle doit avoir une bonne capacité d'adhésion à la muqueuse intestinale. Cette faculté est particulièrement intéressante dans le choix des souches pour la prise en charge des MICI.

Les probiotiques sont essentiellement composés de « bactéries lactiques », c'est-à-dire les Lactobacilles, les Bifidobactéries, les Streptocoques et les Lactocoques. Mais pour rajouter un niveau de difficulté chaque genre de bactéries est composé d'un grand nombre d'espèces et chaque espèce se décline en plusieurs souches. Sachant que chaque souche a des propriétés différentes. Ainsi, il n'est pas possible de concevoir un probiotique universel, il va donc falloir adapter les souches de probiotiques en fonction de l'action recherchée et de l'état de santé du patient.

De nombreuses études sont en cours pour évaluer l'efficacité et le mode d'action des probiotiques dans le traitement des pathologies gastro-intestinales.

D'après un essai thérapeutique sur des patients atteints de la MC, l'administration quotidienne de probiotiques diminue la fréquence des poussées. Lors de cet essai, un groupe de patients a reçu de la mésalazine seule comparé à un groupe qui a reçu de la mésalazine associée à 1g de *Saccharomyces boulardii*. Les résultats de l'étude montrent qu'au bout de 6 mois une récurrence clinique a eu lieu chez 37,5% des patients du premier groupe contre seulement 6,25 % pour les patients avec un traitement associant mésalazine et probiotique. [95]

Il semble donc que chez l'homme, les probiotiques ont la capacité de retarder les récurrences et de maintenir un état de rémission.

Cependant, d'autres études n'ont pas eu les mêmes résultats c'est pourquoi il faut rester prudent dans l'interprétation des résultats.

Les résultats les plus prometteurs, concernant les probiotiques, sont obtenus dans la prévention des récurrences chez les patients opérés dans le cadre de la prise en charge de la RCH. Lors de cette intervention, la poche créée dans le but de faire un réservoir et souvent le siège d'une inflammation. Cette étude a testé l'intérêt de l'administration d'un mélange de probiotique nommé VSL#3 sur des malades qui ont subi une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale afin de voir l'impact sur la survenue de poche.

Le complexe de probiotique est composé de « *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* et *Streptococcus salivarius thermophilus* ». Cette association semble être efficace pour maintenir un état de rémission chez les patients. En effet, dans l'étude, après une mise en rémission clinique et endoscopique grâce à un traitement d'attaque par antibiotique, les patients ont reçu soit le complexe de probiotique VSL#3 soit un placebo durant 9 mois. Au final, 100% de rechutes pour le groupe placebo contre 15% pour le groupe probiotiques. [96]

Des études similaires confirment les données à propos de l'intérêt des probiotiques et la prise en charge des poches et assurent également un maintien de la qualité de vie. [97]

De plus, une étude sur des animaux, ainsi que sur culture cellulaire, a permis de mettre en évidence que certaines souches probiotiques, notamment des lactobacilles ou des bifidobactéries, avaient des effets anti-inflammatoires et une action analgésique au niveau in vivo et in vitro. A ce sujet, une étude a montré que l'incubation d'un tissu intestinal enflammé, issu d'une résection chirurgicale chez un patient atteint de MC, avec des probiotiques avait tendance à diminuer la production de TNF alpha et la population en lymphocytes T CD4. [98]

En résumé, les probiotiques ont fait preuve d'efficacité, surtout dans le cadre de la RCH. En ce qui concerne la MC, les résultats sont plus aléatoires. De plus, comme nous l'avons déjà abordé l'idée d'un probiotique universel n'est pas envisageable, car chaque souche a une spécificité d'action. Actuellement, des recherches sont en cours afin d'identifier les souches apportant un réel bénéfice dans les MICI.

5. La transplantation fécale

[99]

La transplantation fécale aussi appelée greffe de matière fécale a pour objectif de reconstituer une flore intestinale équilibrée. Cela consiste à administrer une préparation de matière fécale d'un sujet sain à un sujet atteint d'une pathologie en lien avec le microbiote intestinal. Il existe différentes techniques pour administrer la suspension au patient : sonde naso-duodénale ou par coloscopie. La méthode par coloscopie est la moins traumatisante pour le patient et envoie directement la suspension au niveau de la lumière intestinale.

La sélection du donneur est une étape importante car il faut s'assurer qu'il ne va transmettre aucune maladie au receveur.

À l'heure actuelle, la transplantation fécale n'a pas d'indication validée dans le cadre des MICI. Néanmoins, de nombreuses études sont en cours pour démontrer les bénéfices de cette greffe.

Une étude réalisée au Canada sur des patients atteints de la RCH, a montré que l'administration de la préparation fécale, par voie rectale, une fois par semaine durant 6 semaines a permis d'obtenir une rémission clinique chez 24 % des patients contre 5 % dans le groupe placebo.

Malheureusement, il faut noter que les résultats des études, sur la transplantation fécale, ne sont pas aussi prometteurs que pour la prise en charge de l'infection récidivante à *Clostridium difficile*.

Pour conclure sur la transplantation fécale, c'est une alternative qui demande encore beaucoup de recherches, car c'est une technique complexe avec une variabilité des données importante. En effet, la sélection du donneur, la préparation, le mode d'administration sont des paramètres variables mais qui ont une grande importance pour le résultat.

6. Les thérapies complémentaires : phytothérapie, aromathérapie, homéopathie.




Les médecines complémentaires regroupent des approches, des pratiques et des produits de santé qui ne sont pas habituellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle. Comme nous allons le voir, ces alternatives thérapeutiques peuvent apporter une solution pour la prise en charge des symptômes de la maladie, mais aussi pour lutter contre les effets indésirables des médicaments.




6.1 La phytothérapie

[100], [101], [102], [103], [104], [105], [106], [107], [108], [109]

La phytothérapie est une médecine à part entière qui permet de soigner avec des plantes. Dans le cadre des MICI, il est possible de l'utiliser pour traiter les effets secondaires des médicaments allopathiques ou pour traiter les symptômes de la maladie. Nous allons aborder uniquement les plantes ayant un intérêt pour les symptômes au niveau gastro-intestinal. Cependant, la phytothérapie peut participer à la prise en charge des autres aspects de la maladie comme les troubles du sommeil, le stress ou encore les troubles extra-digestifs.

Voici un tableau regroupant quelques plantes ayant des propriétés anti inflammatoire :

<u>PLANTE ET PHOTO</u>	<u>INTERET</u>	<u>POSOLOGIE</u>	<u>CONTRE-INDICATION</u>
<p>La réglisse</p> 	<p>Traitement symptomatique des troubles digestifs : ballonnement, difficulté a la digestion, flatulences.</p>	<p>La posologie en cas de symptôme digestif : Infusion : 1,5g à 2g pour 150ml d'eau, 2 à 4 fois par jour</p>	<p>Pas avant 18 ans. En cas d'hypertension artérielle, de troubles cardiovasculaires, de troubles hépatiques ou en cas d'hypokaliémie.</p>
<p>La camomille romaine</p> 	<p>Traitement anti-inflammatoire et antispasmodique. Utilisé dans les troubles digestifs comme les ballonnements épigastriques, difficulté de la digestion, flatulence.</p> <p>De plus la camomille romaine permet aussi de lutter contre le stress et l'anxiété.</p>	<p>La posologie recommandée est de 1 à 4 g de capitules en infusion dans 150 ml d'eau, trois fois par jour.</p> <p>Pour une meilleure action il est recommandé de l'utiliser sur du long terme.</p>	<p>Pas avant 12 ans. Contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante. En cas d'hypersensibilité aux substances actives présentent dans les capitules floraux.</p>
<p>La menthe poivrée</p> 	<p>Elle a des propriétés antiseptiques, antispasmodiques intéressante.</p> <p>Elle est recommandée pour faciliter la digestion. Mais aussi en cas de ballonnements et de nausées.</p>	<p>Posologie : 5 à 6 feuilles fraîches ou séchées dans de l'eau chaude. Il est recommandé de prendre une tasse après chaque repas.</p>	<p>Il faut espacer les prises de menthe poivrée avec la prise éventuelle d'homéopathie. Et être vigilant chez les patients épileptiques, car les infusions vont contenir de l'huile essentielle.</p>

<p>Le boswellia serrata</p> 	<p>Son action anti inflammatoire au niveau intestinale est d'un grand intérêt dans les MICI.</p> <p>Son action passe par l'inhibition de la formation de leucotriènes.</p>	<p>Il est recommandé de prendre 300 à 400 mg d'extrait de résine trois fois par jour.</p>	<p>Intolérance a la substance active. Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante.</p>
<p>Le curcuma</p> 	<p>Il soulage les troubles digestifs comme les difficultés lors de la digestion ou les flatulences.</p> <p>Il semble aussi avoir des effets anti-inflammatoires.</p>	<p>La posologie pour l'adulte, pour une tisane, est de 0,5 à 1 g de substance végétale pour environ 150 ml d'eau.</p> <p>En poudre la dose journalière est de 1,5 à 3g par jour.</p>	<p>En cas d'hypersensibilité à la substance active.</p> <p>Il n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.</p> <p>Il faut être vigilant lors d'atteintes des voies biliaires car le curcuma stimule la sécrétion biliaire.</p>
<p>Absinthe</p> 	<p>La poudre d'absinthe a pour action de réduire le taux de TNF-alpha ainsi elle provoque une baisse de l'inflammation.</p> <p>Aussi utilisé pour la perte d'appétit et en cas de digestions difficiles.</p>	<p>Infusion : 1g de plante séchée dans 150 ml d'eau. Jusqu'à deux à trois tasses par jour.</p> <p>L'EMA recommande une durée d'utilisation maximum de deux semaines.</p>	<p>Pas avant 18 ans.</p> <p>Contre-indication chez les patients souffrant d'obstruction biliaire ou de maladie hépatique.</p> <p>Chez les personnes ayant un ulcère de l'estomac ou du duodénum.</p> <p>Chez les épileptiques.</p>

6.2 L'aromathérapie

[110], [111]

L'aromathérapie est l'utilisation d'huiles essentielles à des fins thérapeutiques. Une huile essentielle est le résultat de la distillation à la vapeur d'eau des plantes aromatiques.

Voici une liste non exhaustive des huiles essentielles pouvant avoir un intérêt pour gérer les troubles digestifs, les saignements et les dysfonctionnements du système digestif :

- **L'huile essentielle de menthe poivrée** (*Mentha piperita*)

Utilisé pour faciliter la digestion, elle va aussi diminuer les diarrhées. Le menthol a un effet anti-inflammatoire en supprimant les médiateurs de l'inflammation.

Méthode d'utilisation : par voie orale 3 gouttes dans une cuillère à café d'huile 1 à 3 fois par jour, sur une durée maximale de 3 semaines.

À éviter chez les enfants de moins de 6 ans, chez les épileptiques et les asthmatiques ainsi que chez les personnes âgées. Elle est aussi déconseillée chez la femme enceinte et allaitante.

Le + : elle peut aussi être utilisée pour les nausées et les vomissements. Dans cette indication il est possible de l'utiliser en olfaction ou de prendre une goutte sur un support adapté (exemple : comprimé neutre ou sucre)

- **L'huile essentielle d'eucalyptus citronnée** (*Corymbia citriodora*)

Il s'agit d'un anti-inflammatoire grâce à une modulation de l'immunité. Elle a aussi des propriétés antispasmodiques et antalgiques.

Méthode d'utilisation : en application locale, diluée entre 10 % à 20 % dans une huile végétale.

Elle est contre indiquée chez la femme enceinte et chez les enfants de moins de 3 ans.

- **L'huile essentielle de Géranium** (*Pelargonium graveolens*)

Elle présente une action antimicrobienne, elle présente donc un intérêt dans l'élimination des germes pouvant être responsables de l'inflammation au niveau du tube digestif. De plus, son activité hémostatique est intéressante dans les cas hémorragiques.

Méthode d'utilisation : En application locale, 3 gouttes en bas du ventre, au niveau de la zone douloureuse, 3 fois par jour pendant 5 jours.

Elle est contre indiquée chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant de moins de 3 ans.

- **L'huile essentielle de Basilic** (*Ocimum basilicum*)

Utilisé comme traitement antispasmodique du système digestif. Mais aussi comme antidouleur dans les troubles fonctionnels digestifs.

Méthode d'utilisation :

- Soit par voie orale, 1 goutte mélangée à une cuillère à café de miel.
- Soit par voie locale en mélangeant une goutte dans 4 gouttes d'huile végétale, en massage directement sur le ventre.

Pas chez l'enfant de moins de 6 ans. Contre indiquée chez la femme enceinte ou allaitante. Elle a une certaine toxicité c'est pourquoi elle n'est pas utilisable sur du long terme.

Il existe aussi des huiles essentielles pouvant avoir intérêt dans les troubles secondaires de la maladie. Par exemple nous pouvons citer :

- **L'huile essentielle de lavande vraie** (*Lavandula angustifolia*) qui va être intéressante pour prendre en charge les troubles du sommeil.

Méthode d'utilisation : en diffusion pour avoir les propriétés apaisantes.

Il faut rester vigilant lors du choix de l'huile essentielle de lavande, car il existe plusieurs variétés avec des caractéristiques très différentes.

- **L'huile essentielle de mandarine** (*Citrus reticulata*) pour ses propriétés sédatives et relaxantes.

Méthode d'utilisation : en diffusion avec de l'huile essentielle de menthe verte.

Le + : Soulage aussi les nausées.

6.3 L'homéopathie

[112], [113], [114], [115]

L'homéopathie, bien que souvent malmenée, est une thérapeutique qui peut permettre un accompagnement du patient. Celle-ci ne se substitue pas aux traitements conventionnels, mais peut, lorsqu'elle est bien choisie, constituer une aide pour le patient.

Cette thérapeutique complexe est basée sur les principes de similitude et d'infinitésimalité. Elle considère le patient dans son ensemble. Ainsi, il est difficile de prendre en considération seulement un symptôme et de trouver « la » souche qui va correspondre parfaitement, à moins que celui-ci soit réellement très spécifique. Il sera également important de tenir compte des modalités d'amélioration et d'aggravation des symptômes, une autre caractéristique de l'homéopathie.

Nous verrons ici quelques souches homéopathiques susceptibles d'accompagner le patient lors des crises, en fonction des symptômes décrits plus haut (Cf. Partie II, 4.2 ; Partie II, 5.2). Cependant, est nécessaire de préciser qu'il faudra orienter le patient vers un homéopathe, si les informations apportées dépassent le niveau de connaissances du pharmacien concerné, afin d'éviter un échec thérapeutique et par conséquent un défaut d'accompagnement.

SOUCHES	SYMPTOMES RCH/MC	AUTRES SYMPTOMES D'ORIENTATION	MODALITES
ARSENICUM ALBUM	<p>Abdomen distendu et douloureux. Poussées lancinantes à travers l'abdomen.</p> <p>Epuisé par le ténésme pendant la diarrhée. Selles offensives de couleur brune, sanguinolentes, putrides, involontaires. Selles dysentériques, avec douleurs brûlantes, refroidissement des extrémités, vomissements et prostration.</p>	<p>Peur de la mort,</p> <p>Soif de petites quantités d'eau glacée, Devient rapidement anxieux, s'il vit dans une atmosphère confinée,</p> <p>Eruptions squameuses aggravées par le froid et le grattage</p>	<p>AGG : de 1h à 3h du matin, froid, humidité, alcool, aliments froids</p> <p>AMEL : chaleur, boissons chaudes...</p>
CHINA	<p>DIARRHÉE SANS DOULEUR, avec beaucoup de gaz, la nuit ou immédiatement après les repas, suivie d'une grande faiblesse. Selles abondantes, JAUNATRES, brunâtres, contenant des aliments indigérés.</p> <p>Abdomen très distendu. Coliques flatulentes, revenant périodiquement, après avoir mangé des fruits ou pendant la nuit, améliorées en se pliant en 2.</p>	<p>ÉPUISEMENT CONSIDÉRABLE :</p> <p>Faiblesse générale avec éréthisme nerveux et toutes souffrances consécutives à des pertes de sang ou d'autres déperditions épuisantes (vomissements, diarrhées...).</p> <p>Soif de grandes quantités d'eau froide</p>	<p>AGG : PERTES DE LIQUIDES, moindre contact, périodicité</p> <p>AMEL : Pression forte, en desserrant les vêtements, en se pliant en 2</p>
MERCURIUS CORROSIVUS	<p>Diarrhée fréquente, mais peu abondante, de sang et de mucus mélangés, AVEC BESOIN CONSTANT D'ALLER A LA SELLE, jour et nuit, avec douleurs abdominales intenses et TENESME CONSTANT rectal et vésical (non soulagé en allant à la selle).</p> <p>Selles brûlantes, sanguinolentes, gluantes, malodorantes, s'accompagnant de douleurs tranchantes et de lambeaux muqueux.</p>	<p>Goût amer le matin, ou salé, quelquefois métallique.</p> <p>Soif de grandes quantités d'eau froide.</p> <p>Frisson pour la moindre exposition au froid. Sueurs abondantes au moindre mouvement surtout sur le front.</p>	<p>AGG : le soir, la nuit, par les acides</p> <p>AMEL : au repos</p>
PHOSPHORUS	<p>Diarrhée chronique : selles abondantes, fétides, aqueuses, jaillissant comme d'un robinet avec des particules graisseuses blanchâtres. Diarrhée indolore, abondante et affaiblissante</p> <p>Selles involontaires (comme si l'anus restait ouvert).</p> <p>Sensation de froid dans l'abdomen. Douleurs aiguës et coupantes. Sensation de vide dans l'estomac s'étendant à tout l'abdomen.</p>	<p>Soif inextinguible pour de l'eau froide qui est immédiatement rejetée dès qu'elle est réchauffée dans l'estomac.</p> <p>Faim la nuit.</p> <p>Vertige en se levant le matin.</p> <p>Tendance aux hémorragies fréquentes</p>	<p>AGG : le soir, pendant l'orage, changements de temps, couché sur le côté gauche</p> <p>AMEL : obscurité, aliments froids, couché sur le côté droit</p>
VERATRUM ALBUM	<p>Sensation de froid dans l'abdomen. DIARRHÉE TRES ABONDANTE aggravée la nuit. Selles fréquentes, douloureuses, ÉVACUÉES AVEC VIOLENCE, avec</p> <p>SUEURS froides, souvent accompagnées de vomissements, précédées de douleurs CRAMPOIDES et de COLIQUES VIOLENTES, toujours suivies d'une extrême faiblesse.</p>	<p>État de collapsus avec extrême refroidissement, cyanose et prostration rapide s'accompagnant de vomissements violents et abondants, de diarrhée épuisante et de sueurs froides sur le front.</p>	<p>AGG : Temps froid et humide, nuit, pendant la selle</p> <p>AMEL : CHALEUR, en marchant</p>

La diversité des souches homéopathiques étant si grande, il ne nous est pas possible de toutes les développer ici. Nous nous sommes intéressés à cinq souches, et nous citerons pour élargir : *Argentum nitricum*, *Cantharis*, *Capsicum annum*, *Iris versicolor*, *Mercurius dulcis*, *Mercurius solubilis*, *Nitricum acidum* et *Senna*, dont les symptomatologies recueillies dans la matière médicale peuvent, elles aussi, correspondre à un patient donné. De plus, il sera possible d'associer les souches, si la détermination est trop complexe.

Compte tenu du caractère aigu des manifestations citées, il sera préférable d'utiliser ces remèdes en faibles dilutions (5 ou 7 CH) et de répéter les prises au cours de la journée, afin d'obtenir un résultat satisfaisant.

CONCLUSION

[116]

Ainsi, comme nous l'avons vu les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont des pathologies complexes, aussi bien au niveau de leur diagnostic, de leur étiologie que de leur traitement.

En effet, ce sont des maladies invalidantes, qui vont apparaître chez des sujets souvent jeunes. Elles sont caractérisées par une symptomatologie pesante. Elles se manifestent par des douleurs digestives importantes, une altération de l'état général ainsi que des atteintes oculaires, dermatologiques et articulaires. Ce qui entraîne une altération de la qualité de vie. De plus, leur diagnostic est souvent difficile ce qui peut retarder la prise en charge.

Malgré les nombreuses études que nous avons vues pour déterminer l'étiologie, il n'est pas facile de conclure sur l'origine de la maladie. En effet, nous connaissons les mécanismes immunologiques qui interviennent dans l'inflammation mais le lien étiologique est délicat à définir et non totalement élucidé. Pourtant la forte augmentation d'incidence depuis une cinquantaine d'années et les gradients Nord-sud au niveau mondial et en France, laissent penser qu'il existe des facteurs environnementaux favorisant la survenue des MICI. L'hypothèse actuelle décrit une réponse immunitaire inappropriée contre la flore intestinale chez une personne génétiquement prédisposée, accentuée par une exposition à des facteurs environnementaux. En effet, il est reconnu, mondialement, que le microbiote intestinal joue un intérêt capital dans notre santé. Il s'agit d'un écosystème vivant ayant pour rôle de constituer une barrière naturelle au niveau de nos muqueuses. Il intervient aussi dans l'éducation du système immunitaire, ce qui est en lien avec la survenue des MICI. Cependant comme nous l'avons vu la composition de ce dernier dépend de nombreux facteurs environnementaux qui vont intervenir dès la naissance et tout au long de la vie. D'autres facteurs semblent avoir un impact sur l'étiologie des MICI, comme l'IMC, l'appendicectomie ou encore le niveau d'hygiène. Mais il est souvent difficile de démontrer le lien entre de tels facteurs et la survenue de la maladie.

En ce qui concerne la prise en charge, à l'heure actuelle il n'existe pas de traitement curatif. Cependant, l'arsenal thérapeutique varié permet souvent de contrôler la maladie en réduisant la gravité, la durée et la fréquence des phases de poussées. Malheureusement les effets indésirables peuvent être importants, notamment avec des risques d'infections. Pour les situations où la prise en charge pharmacologique n'est pas suffisante, ou dans les cas où le rapport bénéfice-risque des médicaments devient défavorable, la chirurgie est souvent une solution intéressante. Les thérapies complémentaires peuvent aussi apporter un soutien au patient en intervenant sur les symptômes de la maladie mais aussi dans le but d'améliorer la qualité de vie. Il faut expliquer au patient que les thérapies complémentaires n'ont pas pour objectif de substituer les traitements allopathiques et qu'elles ne sont pas dépourvues d'effets indésirables et de contre-indication.

C'est dans la prise en charge que le pharmacien a un rôle fondamental à jouer. Dans un premier temps lors de la délivrance des médicaments où les conseils ont un réel intérêt afin de favoriser l'observance et l'adhésion au traitement. En cas de chirurgie aussi il faut accompagner le patient notamment pour le matériel de stomie afin de trouver ce qui lui convient le mieux.

Comme nous l'avons vu, de nombreuses études sont en cours dans le but d'identifier les facteurs favorisants et ainsi pouvoir effectuer de la prévention. Au niveau de la prise en charge aussi de nombreux laboratoires travaillent pour la mise au point de nouvelles thérapies. En effet une nouvelle molécule de la famille du 5-ASA est à l'étude, elle semble plus efficace grâce à une action anti-inflammatoire 50 fois plus puissante. En ce qui concerne le traitement des fistules, l'utilisation de cellules souches s'avère être une solution prometteuse.

Bibliographie

[1] Olivier Boyer et Sophie Candon

Maladie auto-immunes

Consulté le 29 septembre 2019

Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes>

[2] Fondation pour la recherche médicale

Tout savoir sur les MICI

Consulté le 29 septembre 2019

Disponible sur : https://www.frm.org/recherches-maladies-rares/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin/focus-mici-crohn?gclid=EAfAIQobChMIp4K4_bO65gIVUkTTCh2lygy1EAAYASAAEgJYGvD_BwE

[3] L'immunopathologie pour le praticien.

Consulté le 29 septembre 2019

Disponible sur : http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_1.pdf

[4] Pr Maria Mamani Matsuda

Cours physiologie du système immunitaire 2015.

Université de bordeaux

[5] Marie-Michèle Mantha

Le système immunitaire : qu'est-ce que c'est ?

Consulté le 29 septembre 2019

Disponible

sur : https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/ArticleInteret.aspx?doc=comprendre_systeme_immunitaire_mantha_2004_pm

[6] Dr Apetoh

Le lymphocyte T, bras armé du système immunitaire

Consulté le 10 octobre 2019

Disponible sur :

<https://professionnels.roche.fr/therapeutic-areas/immunotherapie/fondamentaux/comprendre-l-echappement-tumoral/le-lymphocyte-t-bras-arme-du-systeme-immunitaire.html>

[7] Cours université François Rabelais

Lalmanach, A.-C. Immunité innée intestinale: les peptides antimicrobiens (PAMs), de 2016.

[8] Philippe J Sansonetti

Effet de barrière du microbiote : symbiose et antibiose du 6 décembre 2017

Consulté le 13 février 2019

Disponible sur : https://www.college-de-france.fr/media/philippe-sansonetti/UPL971719246434545429_Sansonetti_Lecon1.06_12_17.pdf

[9] Le système digestif (cour n°5 et 6).

Consulté le 2 novembre 2019

Disponible sur : <http://www.isto.ucl.ac.be/safe/dig56.htm>

[10] Institut recherche en santé digestive

Les cellules souches intestinales.

Consulté le 2 novembre 2019

Disponible sur : <https://www.irsd.fr/cellules-souches-intestinales.html>

[11] Les fondamentaux de la pathologie digestive.
Edition Elsevier-Masson 2014
Chapitre 13 : Microbiote et immunité intestinale

[12] Kirchesner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A
Prise en charge thérapeutique des patients atteints de MICI en France
Consulté le 13 février 2019
Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prise-en-charge-therapeutique-des-patients-atteints-de-MICI-en-France-une-etude-de-l-ANSM-point-d-Information>

[13] Dr Stéphane Beuzon
Maladie de Crohn. Guide affection de longue durée
Consulté le 13 février 2019
Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf

[14] La maladie de Crohn.
Consulté le 17 février 2019
Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=maladie_crohn_pm

[15] Dr Didier Mennequier
La maladie de Crohn.
Consulté le 17 février 2019
Disponible sur : <http://hepatoweb.com/Maladie-de-Crohn.php>

[16] MICI et cancer colorectal : un risque plus élevé ?
Consulté le 2 novembre 2019
Disponible sur : <https://le-quotidien-du-patient.fr/article/demain/medecine/cancers/2019/01/20/mici-et-cancer-colorectal/>

[17] Pr Olivier Goulet
La recto-colite hémorragique
Consulté le 23 février 2019
Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Recto-coliteHemorragique-FRfrPub34v01.pdf>

[18] Dr Jacques Moreau
La rectocolite hémorragique
Consulté le 23 février 2019
Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/07/9f9f2f8dab2dc421e0278bb2d2eca47505ff546a.pdf>

[19] Informations médicales avant réalisation d'une vidéocapsule.
Consulté le 2 novembre 2019
Disponible sur : http://hepatoweb.com/information_vidaecapsule.php

[20] La coloscopie – Préparation, définition et déroulement de l'examen
Consulté le 10 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-colorectal/examen-coloscopie-preparation.html>

[21] Échographie des MICI.
Consulté le 18 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/echographie-des-mici/>

[22] Montserrat Fraga, Sébastien Godat, Alain M. Schoepfer
Calprotectine fécale : outil diagnostique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
Consulté le 18 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-352/Calprotectine-fecale-outil-diagnostique-dans-les-maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin>

[23] Indice de Harvey-Bradshaw
Consulté le 18 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/scores-de-la-maladie-de-crohn/indice-de-harvey-bradshaw/>

[24] Indice de Truelove et Witts.
Consulté le 18 novembre 2019.
Disponible sur : <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/score-de-colite-aigue-grave/indice-de-truelove-et-witts/>

[25] Indice de Lichtiger.
Consulté le 19 novembre 2019.
Disponible sur : <https://www.getaid.org/outils/score-de-lichtiger/fiche-score-de-lichtiger.html>

[26] Julien Seneschal
Manifestations dermatologiques au cours des MICI.
Consulté le 25 octobre 2019
Disponible sur : https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/manifestations-dermatologiques-au-cours-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin/

[27] Dr Didier Mennecier
Gros plan sur la maladie de Crohn.
Consulté le 25 octobre 2019.
Disponible sur : <https://hepatoweb.com/Crohn-Atteintes.php>

[28] Les manifestations hépatobiliaires au cours des MICI.
Consulté le 27 octobre 2019.
Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2009-paris/les-manifestations-hepatobiliaires-au-cours-des-mici-2/>

[29] Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
Consulté le 2 novembre 2019.
Disponible sur : <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item118/item118.pdf>

[30] Pierre Desreumaux
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
Consulté le 2 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici>

[31] I. Sobhani
Facteurs génétiques et environnementaux dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales.
REVmed Suisse Volume 4

[32] A. Cortot, G. Pineton de Chambrun , G. Vernier-Massouille
Gastroentérologie clinique et biologique
Volume 33. N°8-9 pages 681- 691 Aout 2009.

- [33] Grandbastien B¹, Peeters M, Franchimont D, Gower-Rousseau C
Anticipation in familial Crohn's disease.
Consulté le 25 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9536939>
- [34] Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
Hegel vol 6 N°2 2016
- [35] Gastroentérologie clinique et biologique Vol 26, N°1-janvier 2002 Page 13 à 15
Rôle du gène NOD2 dans la maladie de Crohn
- [36] Tunay Kökten, Franck Hansmannel F, Hasan Melhem, Laurent Peyrin-Biroulet
Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).
Consulté le 2 Novembre 2019
Disponible sur : http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/60106/HEGEL_2016_2_5.pdf
- [37] Comité français d'éducation pour la santé « la santé en chiffre tabac »
- [38] Pr Jacques cosnes
Le tabac dans la maladie de Crohn.
Disponible sur : http://hepatoweb.com/Documents_PDF/MICI/tabac_crohn.pdf
- [39] Mahid SS, Minor KS, Soto RE
Étude Tabac et Crohn
Smoking and inflammatory bowel disease 2006
- [40] Dr Didier Mennecier
Gros plan sur le RCH.
Consulté le 4 novembre 2019
Disponible sur : <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-mecanismes.php>
- [41] Pr Franck Carbonnel
Facteurs d'environnement et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
Service de gastro-entérologie et nutrition CHU de Besançon. 2005
- [42] Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre J.P.
Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study *Gastroenterology* 2001.
Page : 1093-1099
- [43] Alexandra Uzan, Damien Jolly, Elisabeth Berger, Marie-Danielle Diebold
Gastroentérologie clinique et biologique
Volume 25, N°3 Juillet 2001 Page 239
Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/en/article/98671>
- [44] Andersson R.E., Olaison G., Tysk C., Ekbohm A.
Appendectomy and protection against ulcerative colitis
N Engl J Med 2001 Page : 808-814
- [45] Cortot A, Pineton de Chambrun G, Vernier-Massouille G, Vigneron B, Gower Rousseau
CMaladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ?
Gastroentérologie Clin Biol. août 2009

- [46] Bruno Bonaz
Stress et immunité De la physiologie à la pathologie.
Consulté le 12 février 2019
Disponible sur : <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/colloques/cr/Stressimmunit2/Bonaz.html>
- [47] Li J, Norgard B, Precht DH, Olsen J.
Psychological stress and inflammatory bowel disease : a follow-up study in parents who lost a child in Denmark. Am J Gastroenterol 2004.
- [48] Lerebours E, Gower-Rousseau C, Hellot MF, Merlet V, Brazier F, Debeugny S, et al.
Première poussée de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et stress : résultats d'une étude cas-témoins (abstract). Gastroenterol Clin Biol 2002.
- [49] Pratique en nutrition
Volume 6 n°21 De janvier à mars 2010 Page 12-20
- [50] Dr Isabelle Hoppenot
Le microbiote intestinal façonné dès la naissance
Consulté le 15 février 2019
Disponible sur : https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2016/10/05/le-microbiote-intestinal-faconne-des-la-naissance-_829601
- [51] Dr Stéphanie Dal
Le microbiote, second cerveau du corps humain
Consulté le 14 février 2019
Disponible sur : <http://ceed-diabete.org/blog/microbiote-second-cerveau-corps-humain-implique-maladies-metaboliques/>
- [52] Le microbiote intestinal Biocodex.
Consulté le 14 février 2019
Disponible sur : https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/intestinal?gclid=Cj0KCQiA5Y3kBRDwARIsAEwloL4x25bRdUAoWomxKaj5cKmdpp89fz-vy8JCUWCv2mXUJV1S-m9-DkkaAgsvEALw_wcB
- [53] Hélène Gilgenkrantz et Jean-Luc Teillaud
Le microbiote cet inconnue qui réside en nous
Médecine/ sciences Paris Volume 32, Numéro 11, Page 961 à 967 Novembre 2016
- [54] Fibres alimentaires et microbiote intestinal
Consulté Le 14 février 2019
Disponible sur : <http://www.inra.fr/Grand-public/Alimentation-et-sante/Toutes-les-actualites/Fibres-alimentaires-et-microbiote-intestinal>
- [55] Pr Patrick Berche
Impact des perturbations du microbiote sur l'incidence de certaines pathologies.
Consulté le 14 février 2019
Disponible sur : https://www.acadpharm.org/dos_public/BERCHE_Patrick_2012.11.21.pdf
- [56] Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2017.
Consulté le 13 septembre 2019
Disponible sur : <https://www.ameli.fr/centre-de-sante/actualites/consommation-dantibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2017>

- [57] Dr Oana Dumitrescu
Dommages collatéraux des antibiotiques : pression de sélection, colonisation.
- [58] Dr Josh Axe
Salement bon pour la santé : un régime bactérien pour renforcer notre système immunitaire.
- [59] P.Seksik
Microbiote intestinal et MICI
Gastroentérologie clinique et biologique Volume 34 n°4 s1 Pages 48 à 65 Septembre 2010
- [60] Gastroentérologie clinique et biologique
Volume 30 n° 6-7 juin 2006 Pages 859 à 867
- [61] Card T, Logan RF, Rodrigues LC, Wheeler JG.
Antibiotic use and the development of Crohn's disease. Gut 2004.
- [62] Pr Franck Rümmele
Mon carnet nutrition de AFA.
Consulté le 2 novembre 2019
Disponible sur :
<https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/05/2e841eb3e733357038e440b8a0da5ad169d85099.pdf>
- [63] Pr Francisca Joly Gomez
L'intestin notre deuxième cerveau
- [64] Un traitement par corticoïdes impose-t-il un régime particulier ?
Consulté le 2 novembre 2019.
Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/nutrition-1/faq/un-traitement-par-corticoïdes-impose-t-il-un-regime-particulier.html>
- [65] Pierre Le Hir
Alerte sur les dangers du dioxyde de titane E171, un additif alimentaire très courant.
Consulté le 3 novembre 2019
Disponible sur : https://www.lemonde.fr/sante/article/2017/01/20/alerte-sur-les-dangers-du-dioxyde-de-titane-un-additif-alimentaire-tres-courant_5066297_1651302.html
- [66] Lomer MC, Harvey RS, Evans SM, Thompson RP, Powell JJ.
Efficacy and tolerability of a low microparticle diet in a double blind, randomized, pilot study in Crohn's disease.
Eur J Gastroenterol Hepatol 2001.
- [67] Pr Franck Carbonnel
Facteurs d'environnements et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Pr Franck Carbonnel.
Consulté le 13 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2005-1/200509-facteurs-denvironnement-et-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin.html>
- [68] Rook GA, Adams V, Hunt J, Palmer R, Martinelli R, Brunet LR.
Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders.
Springer Semin Immunopathol 2004.

- [69] Nurses Health Study's.
Consulté le 11 Novembre 2019
Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/actualites/actualites-de-la-recherche-2013/9h-d-activite-physique-par-semaine-reduit-de-44-le-risque-de-developper-la-maladie-de-crohn.html>
- [70] M. Boudabous, A. Siala, A. Grati, H. Gdoura
La revue de médecine interne
Volume 38 Supplément 1, Juin 2017 pages A138-139
- [71] Sarah Amiri
La vitamine D et le soleil, essentiels à la santé du microbiote.
Consulté le 11 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.lanutrition.fr/la-vitamine-d-et-le-soleil-essentiels-a-la-sante-du-microbiote>
- [72] Dr Prévost Jantchou
Maladie de crohn-Facteurs de risque alimentaires
Consulté le 11 novembre 2019
Disponible sur : <http://institutdanone.org/objectif-nutrition/maladie-de-crohn-facteurs-de-risque-alimentaires/dossier-maladie-de-crohn-facteurs-de-risque-alimentaires/>
- [73] Whorwell PJ, Holdstock G, Whorwell GM, Wright R.
Bottle feeding, early gastroenteritis, and inflammatory bowel disease. Br Med J 1979.
- [74] Ekblom A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A, Zack MM.
Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease : a case-control study. Am J Epidemiol 1990.
- [75] Dictionnaire Vidal. 95eme édition 2019
- [76] D.Vital Durand et C.Le Jeune
Dorosz 2019 38eme édition Guide, pratique des Médicaments.
- [77] Fiche N°2 du Getaid. Le Budesonide
Consulté le 24 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/04/0b9979d959edb79368ebd1e0ec4d0e89110de74c.pdf>
- [78] Résumé caractéristique du produit ANSM
MIKICORT 9mg.
Consulté le 24 novembre 2019
Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63115432&typedoc=R#HautDePage>
- [79] Marc LEMANN
IMUREL dans la maladie de Crohn : Quand ? Seul ou en association avec anti TNF ? Combien de temps ?
- [80] GETAID : groupe d'étude Thérapeutique des Affections inflammatoire du tube digestif
Fiche n°4 Traitement.
Consulté le 25 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/l-azathioprine.html>
- [81] Chirurgie pour la maladie de Crohn
Consulté le 29 novembre 2019
Disponible sur : <https://maladiedecrohn.eu/chirurgie-pour-la-maladie-de-crohn>

- [82] Gilles Manceau, Yves Panis
Traitement chirurgical de la maladie de Crohn.
Consulté le 29 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2011/traitement-chirurgical-de-la-maladie-de-crohn.pdf>
- [83] Traitement chirurgical de la maladie de Crohn
Consulté le 29 Novembre 2019
Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/traitement-chirurgical-de-la-maladie-de-crohn/>
- [84] Gastroentérologie clinique et biologique
Vol 24 N°5 Juillet 2000
Page 39
- [85] Coloproctectomie totale et anastomose ileo-anale
Consulté le 29 novembre 2019
Disponible sur :
<https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/04/9b71ef9e75c2bbd77c1a0119acbb0c49c85aabf7.pdf>
- [86] Pochites : prise en charge
Consulté le 29 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/pochites-prise-en-charge/>
- [87] Gastroentérologie clinique et biologique
Volume 21 n°4
P299
- [88] Pr Yoram Bouhnik
Pochite : diagnostic, pathogénie et complications
Consulté le 3 Décembre 2019
Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2004-1/200405-pochite-diagnostic-pathogenie-et-complications.html>
- [89] Pr Yves Panis
Colectomie totale et anastomose ileo-rectale
Consulté le 19 novembre 2019
Disponible sur :
<https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/04/1dd993785fbbe969992b3df7d586dc810083e08b.pdf>
- [90] Dr Isabelle Nion-Larmurier
Chirurgie/stomie
Consulté le 13 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/chirurgie-stomie/qu-est-ce-qu-une-stomie.html>
- [91] R. Alvarez
Soins au patient porteur de colostomie/iléostomie
Consulté le 13 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.hug-ge.ch/procedures-de-soins/soins-au-patient-porteur-de-colostomie-ileostomie>
- [92] Léa Zubiria
Régime alimentaire spécial maladie de Crohn et colite ulcéreuse
Disponible sur : <https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Dietes/Fiche.aspx?doc=crohn-alimentation>
Complété par les cours du BTS Diététique et nutrition de Bordeaux 2018-2019

[93] Gastroentérologie clinique et biologique
Volume 30, N°2 février 2006
Page 262 à 271

[94] Probiotiques : comment bien les choisir ?
Consulté le 17 Novembre 2019
Disponible sur : <https://www.pileje.fr/revue-sante/probiotiques-comment-bien-les-choisir>

[95] Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA.
Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. Dig Dis Sci 2000.

[96] Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al.
Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis : a double-blind, placebo-controlled trial.
Gastroenterology 2000.

[97] Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al.
Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. Gut 2004.

[98] Borrueil N, Carol M, Casellas F, Antolin M, de Lara F, Espin E, et al.
Increased mucosal tumour necrosis factor ? Production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria. Gut. nov 2002.

[99] Harry Sokol
Transplantation fécale
Consulté le 25 Novembre 2019
Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/transplantation-fecale/>

[100] Community herbal monograph on Glycyrrhiza glabra L. and/or Glycyrrhiza inflata Bat. and/or Glycyrrhiza uralensis Fisch
Consulté le 30 novembre 2019
Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-glycyrrhiza-glabra-l-glycyrrhiza-inflata-bat-glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix_en.pdf

[101] Marine Rondot
Les 5 bienfaits insoupçonnés de la camomille
Consulté le 30 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=camomille-bienfaits-vertus-apaisant-cicatrisant-anti-inflammatoire>

[102] Community herbal monograph on Chamaemelum nobile (L.) All
Consulté le 30 novembre 2019
Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-chamaemelum-nobile-l-all-flos_en.pdf

[103] Tisanes : quels sont leurs bienfaits
Consulté le 30 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=bienfaits-de-la-tisane-une-tisane-de-menthe-poivree-contre-le-syndrome-du-colon-irritable>

[104] Menthe poivrée
Consulté le 30 novembre 2019
Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/menthe-poivree-mentha-piperita.html>

- [105] Le *Boswellia serrata* : l'anti-inflammatoire naturel de la médecine ayurvédique.
Consulté le 30 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.plantes-et-sante.fr/articles/plantes-medicinales/1788-le-boswellia-serrata-lanti-inflammatoire-naturel-de-la-medecine-ayurvedique>
- [107] Curcuma
Consulté le 30 novembre 2019
Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/curcuma-longa.html>
- [108] European union herbal monograph on *Curcuma longa* L.
Consulté le 30 novembre 2019
Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-curcuma-longa-l-c-domestica-valeton-rhizome-revision-1_en.pdf
- [109] Absinthe
Consulté le 30 novembre 2019
Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/absinthe-artemisia-absinthium.html>
- [110] Aude Anselmi
Naturopathie Editeur Guy Trédaniel 2019
Page 55 à 61
- [111] Colite, rectocolite et maladie de Crohn : s'en débarrasser avec les huiles essentielles
Consulté le 30 novembre 2019
Disponible sur : <https://www.compagnie-des-sens.fr/colite-rectocolite-maladie-crohn-huiles-essentielles/>
- [112] QUEMOUN Albert-Claude.
Ma bible de l'homéopathie. Paris : LEDUC.S Editions, 2013.
p. 224-226.
- [113] SCHROYENS Frederik. *Synthesis 8.1, Repertorium Homeopathicum Syntheticum*. Kandern : Editions Narayana, 2009.
p.967, 968, 974, 975, 998, 999, 1012,1017.
- [114] BOERICKE William.
Matière médicale 9^{ème} édition. Saint-Genis Laval : Editions Simila, 2018.
p. 104-108,254-257,525-527, 610-616, 799-802.
- [115] VANNIER Léon et POIRIER Jean.
Précis de matière médicale homéopathique. Kandern : Editions Narayana, 2014.
p.56-58,127-129,270-272,320-323,423-425.
- [116] Pierre Desreumaux
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
Consulté le 20 janvier 2020.
Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici>

Figure 1 Interactions PRR-DAMPs et PRR-DAMPs et lien dans l'activation de la réaction inflammatoire.	8
Figure 2 Le mécanisme de l'inflammation.....	9
Figure 3 Le mécanisme de l'inflammation.....	10
Figure 4 Les différentes cellules ayant un rôle dans la réaction inflammatoire.....	10
Figure 5 La structure d'un anticorps.....	11
Figure 6 Les Paratopes des anticorps reconnaissent les épitopes des antigènes.....	12
Figure 7 Les sous populations des lymphocytes CD4+.....	12
Figure 8 Les différentes causes de l'excès d'inflammation au cours des MICI.....	14
Figure 9 Anatomie intestinale.....	15
Figure 10 Les différentes couches de l'intestin (source nutrition santé).....	16
Figure 11 L'organisation fonctionnelle de l'épithélium intestinal.....	17
Figure 12 Gradient Nord-Sud en France de l'incidence des MICI (source afa).....	20
Figure 13 Prévalence des MICI dans le monde (source ONU).....	21
Figure 14 Manifestation de la maladie au cours du temps.....	22
Figure 15 Ulcération du côlon dans la maladie de Crohn.....	23
Figure 16 Fistule anale.....	24
Figure 17 Schéma exploration du système digestif haut.....	28
Figure 18 Photo vidéo capsule endoscopique.....	29
Figure 19 Tableau indice de harvey-Bradshaw.....	32
Figure 20 Tableau Indice de Truelove et Witts.....	33
Figure 21 Tableau indice de Lichtiger.....	34
Figure 22. Uvéite dans la maladie de Crohn.....	35
Figure 23. Pyoderma Gandrenosum maladie de Crohn. Source : Hepatoweb.com.....	35
Figure 25 La physiopathologie des MICI.....	38
Figure 26 Évolution de l'incidence de la maladie de Crohn (A) et de la rectocolite hémorragique (B) en fonction du temps dans différents pays.....	39
Figure 27 Schéma du gène NOD2.....	41
Figure 28 Les fonctions biologiques impactées par les mutations génétiques dans le cadre des MICI..	42
Figure 29 Caractéristiques des malades et des témoins de L'étude sur l'appendicectomie.....	44
Figure 30 Tableau des études sur le rôle de l'appendicectomie sur l'apparition de la RCH.....	45
Figure 31 Schéma sur les rôles du microbiote intestinal.....	47
Figure 32 Les modifications du microbiote.....	48
Figure 33 Influence de l'alimentation sur le microbiote.....	49
Figure 34 Impact de l'antibiothérapie sur le microbiote.....	50
Figure 35 Recommandation prise en charge maladie de Crohn.....	58
Figure 36 Recommandation prise en charge Rectocolite hémorragique.....	59
Figure 37 Mécanisme d'action des anti TNF en synergie d'action avec le MTX.....	65
Figure 38 Schéma résection ileo-caecale.....	73
Figure 39 Schéma colectomie droite.....	74
Figure 40 Schéma colectomie avec sigmoïdectomie.....	74
Figure 41 Colectomie totale avec réservoir iléal en J et anastomose iléo anale.....	75
Figure 42 Colectomie totale avec anastomose iléo-rectale (source: hepatoweb.com).....	75
Figure 43 Proportions des différents types de Stomies Chez les patients avec un MICI.....	76
Figure 44 Schéma des différents types de stomies.....	77
Figure 45 Système stomie 1 pièce.....	78
Figure 46 Système de stomie 2 pièces.....	78
Figure 47 Récapitulatif des carences nutritionnelles au cours des MICI.....	83

Résumé

Cette thèse s'intéresse aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), représentées par deux affections : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH).

Ces maladies provoquent une inflammation chronique au niveau du tube digestif, entraînant une symptomatologie handicapante avec notamment des diarrhées et une fatigue importante. Elles évoluent par périodes de crises entrecoupées de périodes de rémissions.

Par ailleurs, l'incidence et la prévalence sont en augmentation depuis quelques années ce qui en fait un problème de santé publique majeur.

Même si les étiologies des MICI ne sont pas entièrement connues, plusieurs facteurs génétiques et environnementaux semblent favoriser leur apparition et avoir un impact sur leur évolution. En effet, il s'agit de maladies multifactorielles. A l'heure actuelle des études sont en cours pour identifier plus précisément les causes de leurs survenues.

Les traitements à disposition permettent dans la majorité des cas de stabiliser la maladie mais il n'existe pas encore de traitement curatif. Les médecines alternatives peuvent aussi améliorer le quotidien des patients.

Le pharmacien d'officine a son rôle à jouer dans l'accompagnement des patients en le conseillant et en participant à sa prise en charge.